

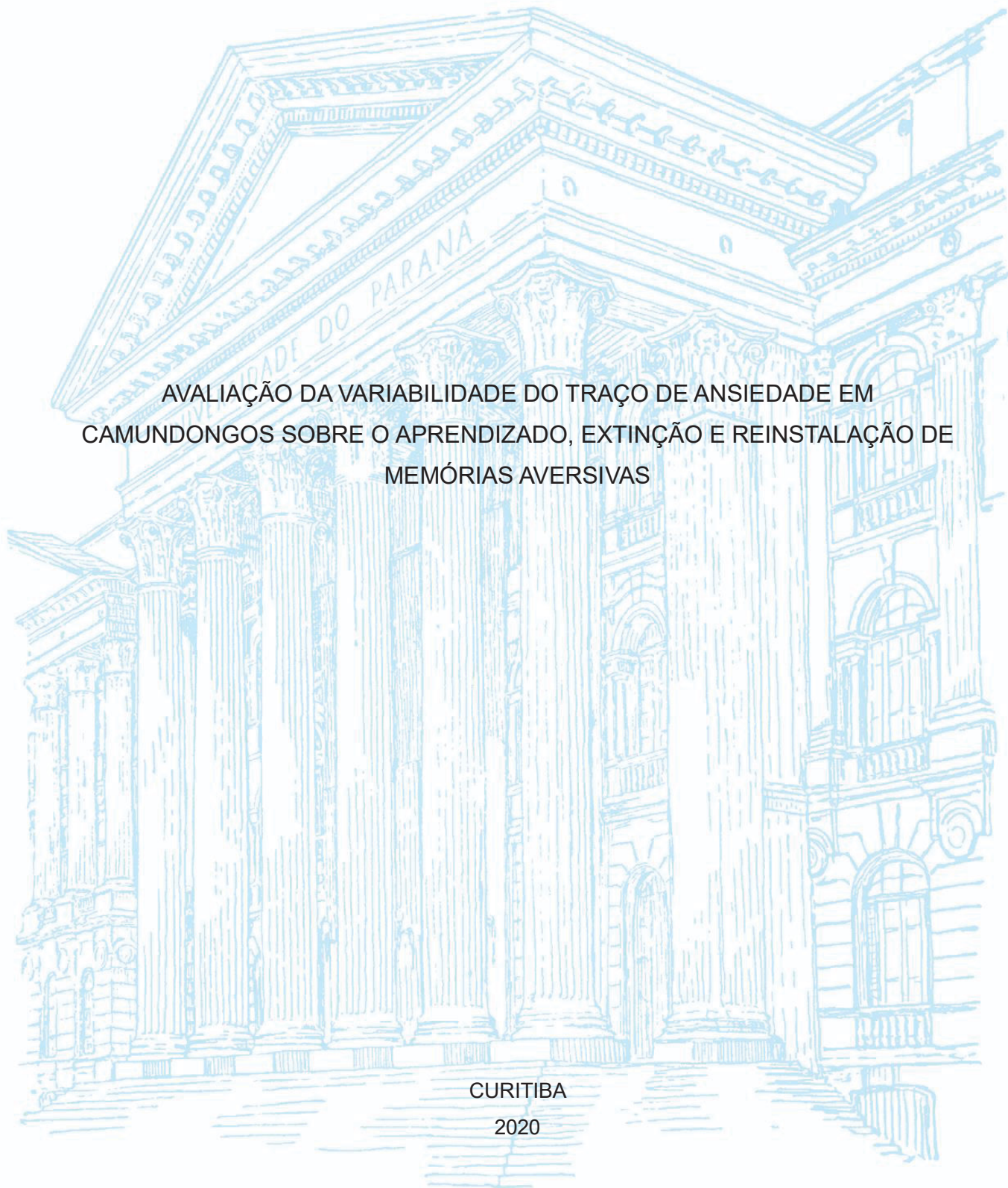
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALDINY PAULA DE GODOY

AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DO TRAÇO DE ANSIEDADE EM
CAMUNDONGOS SOBRE O APRENDIZADO, EXTINÇÃO E REINSTALAÇÃO DE
MEMÓRIAS AVERSIVAS

CURITIBA

2020



AVALIAÇÃO DA VARIABILIDADE DO TRAÇO DE ANSIEDADE EM
CAMUNDONGOS SOBRE O APRENDIZADO, EXTINÇÃO E REINSTALAÇÃO DE
MEMÓRIAS AVERSIVAS

Dissertação apresentada como requisito parcial
à obtenção do grau de Mestre em Fisiologia, no
Programa de Pós-Graduação em Fisiologia,
Setor de Ciências Biológicas, Universidade
Federal do Paraná

Orientador: Prof. Dr. Bruno Jacson Martynhak

CURITIBA

2020

Universidade Federal do Paraná. Sistema de Bibliotecas.
Biblioteca de Ciências Biológicas.
(Rosilei Vilas Boas – CRB/9-939).

Godoy, Aldiny Paula de.

Avaliação da variabilidade do traço de ansiedade em camundongos sobre o aprendizado, extinção e reinstalação de memórias aversivas. / Aldiny Paula de Godoy. – Curitiba, 2020.

131 f. : il.

Orientador: Bruno Jacson Martynhak.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

1. Ansiedade. 2. Medo. 3. Transtornos de estresse pós-traumáticos. 4. Memória. 5. Estímulos aversivos I. Título. II. Martynhak, Bruno Jacson. III. Universidade Federal do Paraná. Setor de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Fisiologia.

CDD 616.852



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FISILOGIA -40001016072P4

ATA Nº33

ATA DE SESSÃO PÚBLICA DE DEFESA DE MESTRADO PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM FISILOGIA

No dia vinte e sete de agosto de dois mil e vinte às 14:00 horas, na sala (defesa apresentada virtualmente), Setor de Ciências Biológicas - Departamento de Fisiologia, foram instaladas as atividades pertinentes ao rito de defesa de dissertação da mestranda **ALDINY PAULA DE GODOY**, intitulada: **AValiação DA VARIABILIDADE DO TRAÇO DE ANSIEDADE EM CAMUNDONGOS SOBRE O APRENDIZADO, EXTINÇÃO E REINSTALAÇÃO DE MEMÓRIAS AVERSIVAS**, sob orientação do Prof. Dr. BRUNO JACSON MARTYNHAK. A Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FISILOGIA da Universidade Federal do Paraná, foi constituída pelos seguintes Membros: BRUNO JACSON MARTYNHAK (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), ROBERTO ANDREATINI (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ), CRISTINA APARECIDA JARK STERN (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ). A presidência iniciou os ritos definidos pelo Colegiado do Programa e, após exarados os pareceres dos membros do comitê examinador e da respectiva contra argumentação, ocorreu a leitura do parecer final da banca examinadora, que decidiu pela APROVAÇÃO. Este resultado deverá ser homologado pelo Colegiado do programa, mediante o atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca dentro dos prazos regimentais definidos pelo programa. A outorga de título de mestre está condicionada ao atendimento de todos os requisitos e prazos determinados no regimento do Programa de Pós-Graduação. Nada mais havendo a tratar a presidência deu por encerrada a sessão, da qual eu, BRUNO JACSON MARTYNHAK, lavrei a presente ata, que vai assinada por mim e pelos demais membros da Comissão Examinadora.

CURITIBA, 27 de Agosto de 2020.

Assinatura Eletrônica

27/08/2020 16:53:48.0

BRUNO JACSON MARTYNHAK

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

27/08/2020 17:22:24.0

ROBERTO ANDREATINI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

27/08/2020 17:02:49.0

CRISTINA APARECIDA JARK STERN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Setor de Ciências Biológicas - Centro Politécnico - CURITIBA - Paraná – Brasil

CEP 81531-980 - Tel: (41) 3361-1644 - E-mail: ppgfisio@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 50946

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 5094



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO FISIOLÓGIA
40001016072P4

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em FISIOLÓGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ALDINY PAULA DE GODOY** intitulada: **AValiação DA VARIABILIDADE DO TRAÇO DE ANSIEDADE EM CAMUNDONGOS SOBRE O APRENDIZADO, EXTINÇÃO E REINSTALAÇÃO DE MEMÓRIAS AVERSIVAS**, sob orientação do Prof. Dr. BRUNO JACSON MARTYNHAK, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 27 de Agosto de 2020.

Assinatura Eletrônica

27/08/2020 16:53:48.0

BRUNO JACSON MARTYNHAK

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

27/08/2020 17:22:24.0

ROBERTO ANDREATINI

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

27/08/2020 17:02:49.0

CRISTINA APARECIDA JARK STERN

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Dedico este trabalho a minha avó Yadviga Amália Kuligowski e a minha mãe Andreia Paula Kuligowski, a quem devo todas as minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer primeiramente a minha família por ter me apoiado ao longo desse processo, em especial a minha mãe, que é uma mulher incrível, é professora, uma das profissões mais lindas que existem. Todas as minhas conquistas eu devo a ela, que cuidou de mim e do meu irmão de forma exemplar, muitas vezes abrindo mão de muitas coisas e passando necessidade por nós. Agradeço em segundo lugar ao meu namorado Diego Addan por me aguentar nesses dias difíceis, por me ajudar a carregar muitas caixas de animais, até mesmo embaixo de chuva e ficar cuidando de mim em dias de experimento em que eu saia do campus da universidade tarde da noite.

Não posso esquecer de agradecer ao meu orientador e meus colegas de laboratório, alunos de iniciação científica e mestrandos, pelas dicas, pela ajuda, pelos nossos almoços em conjunto no R.U. com direito a discussões filosóficas ou sobre questões curiosas de biologia, nossas viagens a eventos científicos que vão ficar para sempre guardados em minha memória.

Também gostaria de agradecer aos funcionários do biotério, pela parceria no dia-a-dia, pelo cuidado e dedicação com a criação dos animais e aos demais técnicos do departamento de Fisiologia da UFPR, que com bravura encaram jornadas cansativas, sempre apoiando os alunos nessa caminhada científica.

Em especial gostaria de agradecer a Débora, por seus conselhos, por nossas conversas no politécnico, muitas vezes sobre gatos (que é nossa paixão em comum), muitas vezes sobre política, sobre a defesa da ciência e das universidades públicas, enfim, por me ensinar tantas coisas e acreditar em mim quando eu era apenas uma aluna de iniciação científica vinda de outra faculdade, período em que passei no laboratório de metabolismo celular da UFPR, o qual eu tenho imenso carinho.

Por fim, gostaria de agradecer aos Camundongos que deram suas vidas em prol da ciência. Fica aqui meu agradecimento a todos os roedores que fizeram de sua breve existência uma forma de auxiliar na formação de conhecimento em prol da humanidade.

“Não é o mais forte que sobrevive, nem o mais inteligente, mas o que melhor se adapta às mudanças”. — Atribuída a Charles Darwin.

RESUMO

O Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) é um distúrbio psiquiátrico que se desenvolve após a exposição direta ou indireta a eventos traumáticos. No entanto, somente 15 a 24% dos indivíduos que passaram por um trauma desenvolvem TEPT. Uma questão importante para o tratamento do TEPT é identificar fatores que interferem no desenvolvimento desse distúrbio, como o traço de ansiedade. O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da variabilidade do traço de ansiedade na aquisição, extinção e reinstalação de memórias aversivas em um modelo de medo condicionado ao contexto em camundongos machos Swiss. Utilizou-se o paradigma exploratório livre (PEL) para selecionar os animais de acordo com seus níveis de ansiedade-traço, em grupos de alta ansiedade-traço (AAT) e baixa ansiedade-traço (BAT), de acordo com a porcentagem de tempo nos ambientes novos (%TAN). Efetuou-se experimentos buscando-se: a padronização e avaliação da estabilidade temporal do PEL, analisando correlações com teste de campo aberto (TCA) e labirinto em cruz elevado (LCE). Teste do efeito de DZP 0,25 mg/kg, (i.p.) em animais AAT e BAT selecionados pelo PEL, 30 min antes dos testes TCA e LCE (Experimento IV). Seleção de animais AAT e BAT pelo PEL e realização do medo condicionado ao contexto, com a etapa de teste da extinção. Seleção de animais AAT e BAT pelo PEL, com DZP (i.p.), (doses de DZP 0,25 mg/kg e 1,0 mg/kg) 30 min antes da fase de condicionamento do protocolo de medo condicionado ao contexto e seleção de animais AAT e BAT pelo PEL, com administração de DZP 0,25 mg/kg e 1,0 mg/kg (i.p.), 30 min antes da fase de extinção do protocolo de medo condicionado ao contexto. Resultados: Os animais AAT apresentaram maior congelamento durante a extinção, teste da extinção e teste da reinstalação no protocolo de medo condicionado ao contexto. As doses de DZP 0,25 mg/kg e 1,0 mg/kg antes do condicionamento não foram efetivas na redução do congelamento dos animais AAT e BAT. O PEL se mostrou estável temporalmente, havendo correlação positiva entre as seções, mas sem correlação com o LCE, indicando que parâmetros diferentes são avaliados nestes testes. A dose de DZP 0,25 mg/kg não foi efetiva em animais AAT e BAT no LCE, mas sim no TCA. Conclui-se que os animais AAT apresentam alterações no aprendizado da extinção do protocolo de medo condicionado ao contexto, sendo que DZP não foi capaz de reverter o aumento do nível de freezing desses animais.

Palavras-chave: Palavra-chave 1: ansiedade-traço; Palavra-chave 2: medo condicionado ao contexto; Palavra-chave 3: TEPT; Palavra-chave 4: Paradigma exploratório livre; Palavra-chave 5: Variabilidade individual.

ABSTRACT

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder that develops after direct or indirect exposure to traumatic events. However, only 15 to 24% of individuals who have experienced trauma develop PTSD. An important issue for the treatment of PTSD is to identify factors that interfere in the development of this disorder, such as the anxiety trait. The study aimed to evaluate the effects of the anxiety trait variability on the acquisition, extinction, and reinstallation of aversive memories in a fear context-conditioning in male Swiss mice. The free exploratory paradigm (FEP) was used to select animals according to their levels of trait anxiety, in groups of high trait anxiety (HTA) and low trait anxiety (LTA), according to the percentage of time in new environments (% TNE). Experiments were carried out in order to: Standardization and evaluation of the temporal stability of the FEP, analyzing correlations with open field test (OF), and elevated plus maze (EPM). Test of the effect of DZP 0.25 mg/kg, (i.p.) in HTA and LTA animals selected by FEP, 30 min before the OF, and EPM tests. Selection of HTA and LTA animals by FEP and realization of fear context-conditioning, with the extinction test step. Selection of HTA and LTA animals by FEP, with DZP (ip), (DZP doses 0.25 mg/kg and 1.0 mg/kg) 30 min before the conditioning phase of the fear context-conditioning protocol and selection of HTA and LTA animals by FEP, with the administration of DZP 0.25 mg/kg and 1.0 mg/kg (ip), 30 min before the phase of extinction of the fear context-conditioning protocol. Results: HTA animals showed greater freezing during extinction, extinction test, and resettlement test. The doses of DZP 0.25 mg/kg and 1.0 mg/kg before conditioning were not effective in reducing the freezing of HTA and LTA animals. The FEP proved to be stable over time, with a positive correlation between the sections, but without correlation with the EPM, indicating that different parameters are evaluated in these tests. The dose of DZP 0.25 mg/kg was not effective in HTA and LTA animals in the EPM, but the OF. It is concluded that HTA animals present changes in the learning of the extinction of the context-conditioned fear protocol, and DZP was not able to reverse the increased freezing level of these animals.

Keywords: Keyword 1: anxiety trait; Keyword 2: context fear conditioning; Keyword 3: PTSD; Keyword 4: free exploratory paradigm; Keyword 5: individual variability.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - DIAGRAMA DO PEL.....	37
FIGURA 2 - APARATO DO PEL	38
FIGURA 3 - LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO	40
FIGURA 4 - TESTE DO CAMPO ABERTO	41
FIGURA 5 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO I	42
FIGURA 6 - EXPERIMENTO I: MEDO CONDICIONADO	43
FIGURA 7- CONTEXTO A	44
FIGURA 8 - CONTEXTO B	44
FIGURA 9 - CONTEXTO A MODIFICADO.....	45
FIGURA 10 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO II	46
FIGURA 11 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO III	48
FIGURA 12 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO IV.....	49
FIGURA 13 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO V	50
FIGURA 14 - EXPERIMENTO V: MEDO CONDICIONADO.....	50
FIGURA 15 - EXPERIMENTO VI: MEDO CONDICIONADO.....	51
FIGURA 16 - EXPERIMENTO VII: MEDO CONDICIONADO.....	51
FIGURA 17 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO VI.....	52
FIGURA 18 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO VII.....	53

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – EXPERIMENTO I	56
GRÁFICO 2 – RECLASSIFICAÇÃO TODOS OS ANIMAIS	60
GRÁFICO 3 – EXPERIMENTO II: PEL	61
GRÁFICO 4 – EXPERIMENTO II: TCA	63
GRÁFICO 5 – EXPERIMENTO II: LCE	64
GRÁFICO 6 – CORRELAÇÕES ENTRE PEL 1, PEL 2 E PEL 3: %TAN	65
GRÁFICO 7 – CORRELAÇÕES ENTRE LCE 1, LCE 2 E LCE 3: % ENTRADAS NOS BRAÇOS ABERTOS	66
GRÁFICO 8 – CORRELAÇÕES ENTRE LCE 1, LCE 2 E LCE 3: % TEMPO NOS BRAÇOS ABERTOS	67
GRÁFICO 9 – CORRELAÇÕES ENTRE PEL 1 E LCE 1	68
GRÁFICO 10 – EXPERIMENTO II: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO	70
GRÁFICO 11- EXPERIMENTO II: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO	71
GRÁFICO 12 – EXPERIMENTO III: TCA	72
GRÁFICO 13 – EXPERIMENTO III: LCE	73
GRÁFICO 14 – EXPERIMENTO IV: TCA	75
GRÁFICO 15 – EXPERIMENTO IV: LCE	76
GRÁFICO 16 – EXPERIMENTO V: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO	78
GRÁFICO 17 – EXPERIMENTO VI: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO, DZP ANTES DO CONDICIONAMENTO	80
GRÁFICO 18 – EXPERIMENTO VII: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO, DZP ANTES DA EXTINÇÃO	82

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - GRUPOS EXPERIMENTAIS DO EXPERIMENTO II.....	58
TABELA 2 - PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS DE CAMUNDONGOS SWISS MACHOS OBSERVADOS DURANTE O PEL 1, PEL 2 E PEL 3	58
TABELA 3 - CRITÉRIO GERAL DE SELEÇÃO PARA ALTA E BAIXA ANSIEDADE- TRAÇO.....	59

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

TEPT - Transtorno do estresse pós-traumático

HPA – Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal

SPS - *Single prolonged stress*

FDA - *Food and Drug Administration*

LCE – Labirinto em cruz elevado

TCA – Teste de campo aberto

PEL – Paradigma exploratório livre

AAT – Alta ansiedade-traço

BAT – Baixa ansiedade-traço

TAN – Tempo no ambiente novo

TENT – Tentativas de entrar no ambiente novo

REAR – comportamento de *rearing*

LISTA DE SÍMBOLOS

© - copyright

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	O TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (TEPT)	19
1.2	TEPT EM MODELOS ANIMAIS E FERRAMENTAS PARA O ESTUDO DO PROCESSAMENTO DE MEMÓRIAS AVERSIVAS	22
1.3	ANSIEDADE-TRAÇO	27
1.4	TESTES COMPORTAMENTAIS UTILIZADOS NO ESTUDO DO COMPORTAMENTO TIPO-ANSIOSO EM ROEDORES	29
1.5	ESTUDOS EM HUMANOS E MODELOS ANIMAIS DE ANSIEDADE-TRAÇO	32
2	OBJETIVOS	35
2.1	OBJETIVO GERAL	35
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	35
1.4	HIPÓTESE	36
3	MATERIAIS E MÉTODOS	37
3.1	ANIMAIS	37
3.2	PARADIGMA EXPLORATÓRIO LIVRE	37
3.3	CLASSIFICAÇÃO DOS ANIMAIS	39
3.3.1	CLASSIFICAÇÃO PRELIMINAR	39
3.3.2	CLASSIFICAÇÃO GERAL	39
3.4	LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO (LCE)	40
3.5	TESTE DO CAMPO ABERTO (TCA)	41
3.6	EXPERIMENTO I: PADRONIZAÇÃO DA INTENSIDADE DO CHOQUE	42
3.6.1	PROTOCOLO DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO: EXPERIMENTO I	42
3.7	EXPERIMENTO II: VALIDAÇÃO DO PARADIGMA EXPLORATÓRIO LIVRE (PEL)	46
3.7.1	PROTOCOLO DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO: EXPERIMENTO II	47
3.8	EXPERIMENTO III: CURVA DOSE RESPOSTA DE DIAZEPAM	47

3.9 EXPERIMENTO IV: ADMINISTRAÇÃO DE DZP EM ANIMAIS DE ALTA, MÉDIA E BAIXA ANSIEDADE-TRAÇO	48
3.10 EXPERIMENTO V: PEL SEGUIDO DO PROTOCOLO DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO	49
3.10.1 PROTOCOLO DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO: EXPERIMENTO V, IV E VII	50
3.11 EXPERIMENTO VI: PEL E MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO, COM A ADMINISTRAÇÃO DE DZP ANTES DO CONDICIONAMENTO	52
3.12 EXPERIMENTO VII: PEL E MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO, COM A ADMINISTRAÇÃO DE DZP ANTES DA EXTINÇÃO	52
4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	54
5. RESULTADOS	55
5.1 EXPERIMENTO I	55
5.2 EXPERIMENTO II	57
5.2.2 TCA 1, TCA 2 E TCA 3	62
5.2.3 LCE 1, LCE 2 E LCE 3	63
5.2.4 CORRELAÇÕES	65
5.2.4.1 CORRELAÇÕES ENTRE PEL 1, PEL 2 E PEL 3: %TAN	65
5.2.4.2 CORRELAÇÕES ENTRE LCE 1, LCE 2 E LCE 3: % ENTRADAS NOS BRAÇOS ABERTOS E % TEMPO NOS BRAÇOS ABERTOS	66
5.2.4.3 CORRELAÇÕES ENTRE PEL 1 E LCE 1	67
5.2.5 MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO	68
5.3 EXPERIMENTO III	71
5.3.1 TCA	71
5.3.2 LCE	73
5.4 EXPERIMENTO IV	74
5.4.1 TCA	74
5.4.2 LCE	76
5.5 EXPERIMENTO V	77
5.6 EXPERIMENTO VI	79

5.7 EXPERIMENTO VII	81
6. DISCUSSÃO	83
7. CONCLUSÃO	92
REFERENCIAS	93
ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE- TRAÇO: MEDIANA DA %TAN COMO CRITÉRIO DE SELEÇÃO (INÍCIO).....	107

1 INTRODUÇÃO

1.1 O TRANSTORNO DE ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO (TEPT)

O Transtorno do estresse pós-traumático (TEPT) é um distúrbio psiquiátrico que se desenvolve após a exposição direta ou indireta a um evento extremamente estressante (traumático) ou a uma série de eventos estressantes (SCHAFER et al, 2019).

Os sintomas de TEPT, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5ª edição (2013), incluem: lembranças intrusivas angustiantes do evento traumático; *Flashbacks*, nos quais o indivíduo sente ou age como se o evento traumático estivesse ocorrendo novamente; Sofrimento psicológico intenso a exposição a sinais internos ou externos que simbolizem ou se assemelhem a algum aspecto do evento traumático com fuga desses estímulos que lembrem o trauma.

Reações fisiológicas intensas também podem ocorrer, tais como hipervigilância, comportamento irritadiço e surtos de raiva, problemas de concentração, perturbações do sono além da pessoa com TEPT poder apresentar sintomas dissociativos, nos quais o indivíduo pode sentir-se como se fosse um observador externo dos processos mentais ou do corpo (CAPONI, 2014).

A persistência dos sintomas pode durar meses ou anos e afetar negativamente as relações pessoais dos pacientes, bem como ocorrer em comorbidade com outros fatores que também prejudicam a saúde física e mental dos indivíduos afetados, tais como casos de depressão e ansiedade (LI et al, 2018).

Os critérios diagnósticos são agrupados em 4 conjuntos de fatores, a saber: A) exposição a episódio concreto ou ameaça de morte, lesão grave ou violência sexual, vivenciando ou testemunhando um trauma; B) presença de um ou mais sintomas intrusivos relacionados ao trauma (com duração de pelo menos um mês); C) evitação persistente de estímulos associados ao evento traumático e D) Alterações cognitivas e de humor associadas ao trauma (CAPONI, 2014).

Dentre os traumas mais associados com o desenvolvimento do TEPT destacam-se experiências em guerras, de caráter militar, policial e de abuso sexual, eventos que provoquem medo, lesão corporal a si ou mesmo com outras pessoas (WILLIAMSON et al, 2017).

Estima-se que 70% da população mundial tenha sido exposta a algum tipo de trauma (KOENEN et al, 2017). Outras situações traumáticas incluem o envolvimento em acidentes de trânsito, indivíduos que foram hospitalizados em unidades intensivas de tratamento e até vítimas de ataques terroristas (RIGHY et al, 2019, ADAMS et al, 2018).

A prevalência de TEPT varia extremamente entre populações e países diferentes, sendo que em países de alta renda, por exemplo, a prevalência ao longo da vida de TEPT varia de 0,3% a 8,7%, e um padrão consistente na pesquisa de TEPT é que as mulheres têm duas vezes mais chances de desenvolver TEPT do que os homens (BEZABH et al, 2018). A intervenção terapêutica para o TEPT se dá tanto por meio de abordagens farmacológicas como psicoterapia (SINGEWALD et al, 2015).

As psicoterapias empregadas no tratamento do TEPT visam apoiar os indivíduos a processar suas memórias do trauma, dentre as quais destacam-se a: terapia de exposição, (uma abordagem dentro da Terapia cognitivo-comportamental) e a dessensibilização e reproprocessamento do movimento ocular (SIN et al, 2017).

A terapia de exposição geralmente envolve pedir à pessoa para reviver o trauma, seja em sua imaginação, escrevendo ou gravando uma narrativa do trauma para criar um relato detalhado do evento, aprendendo gradualmente a lidar com os sintomas havendo uma psicoeducação sobre TEPT e treinamento respiratório controlado (FOA et al, 2018).

Já a terapia cognitivo-comportamental focada no trauma baseia-se, principalmente, no apoio a indivíduos para identificar, examinar e mudar pensamentos inúteis sobre os outros ou sobre si mesmo relacionadas ao trauma (LEWIS et al, 2018).

A dessensibilização e reproprocessamento do movimento ocular foi descoberta acidentalmente por Shapiro (1998) através de sua experiência pessoal de movimentos oculares rápidos, aliviando a angústia. Nessa terapia, pede-se que os indivíduos se lembrem de sua experiência de trauma em sua mente enquanto, ao mesmo tempo, rastreiam o movimento do dedo do terapeuta (KHAN et al 2018).

Acredita-se que os movimentos oculares sobrecarregam a capacidade da memória de trabalho, tornando a memória do trauma menos vívida e, consequentemente, difícil para os indivíduos manterem a experiência traumática com o mesmo grau de sofrimento emocional (VOOGD et al, 2018).

A abordagem farmacológica de tratamento ao TEPT concentra-se no uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidor de recaptação de

serotonina e noradrenalina, porém, apenas a paroxetina e a sertralina foram aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA como fármacos adequados para o tratamento de TEPT (YABUKI et al, 2019).

No entanto, estima-se que somente 30% dos pacientes apresentem remissão completa dos sintomas após tratamento farmacológico, considerado, portanto, um tratamento de segunda linha para o TEPT, enquanto pelo menos de 40% dos pacientes não respondem as abordagens comportamentais (RÉGUE et al, 2019).

Um fator agravante, além desses fatores, é a dificuldade por parte dos pacientes em expressar verbalmente seus sintomas de forma fidedigna, além disso, existem os casos de TEPT tardio, onde os sintomas surgem pelo menos 6 meses após o indivíduo presenciar o trauma, demonstrando que o curso do transtorno nem sempre é linear. (KAIMAL et al, 2018).

Muitos terapeutas se sentem desconfortáveis em abordar diretamente as lembranças traumáticas dos pacientes, que apresentam altos níveis de medo nas sessões de tratamento psicológico, gerando desconforto e causando o abandono do protocolo inicial ou seguimento do tratamento de maneira sub-ótima (MINNEN et al, 2018).

Outro fator importante é que o TEPT apresenta alta comorbidade com outros estados patológicos tais como risco aumentado dos pacientes apresentarem dor crônica, doenças cardiovasculares, doenças respiratórias, patologias de caráter autoimunes, distúrbios do trato gastrointestinal, propensão ao consumo maior de drogas e álcool (NIEVERGELT et al, 2019).

Juntas, essas complicações resultam em uma dificuldade geral no diagnóstico de TEPT e dificultam a seleção do tratamento (GREENE et al, 2016). Portanto, é fundamental o entendimento de fatores de vulnerabilidade ou de resiliência que poderiam afetar o desenvolvimento desse transtorno (RICHTER-LEVIN et al, 2019), considerando que uma parcela dos indivíduos que passaram por uma situação traumática desenvolve efetivamente o TEPT, cerca de 15 a 24% (ALLEN et al, 2019).

Nesse sentido, deve-se levar em consideração alguns fatores individuais presente nas populações afetadas, tais como idade, sexo, diferenças genéticas, de traço e resposta pós-trauma (SCHÄFER, et al 2019).

Existe uma hipótese de que haja uma propensão genética para o desenvolvimento do TEPT (FENSTER et al, 2018). Estudos de gêmeos e

herdabilidade realizados entre militares implicaram que uma variação de 30% a 70% no risco de TEPT pode ser determinada por fatores genéticos (NAB et al, 2017).

Dentre outros fatores de predisposição, existe uma linha de pensamento que destaca algumas alterações em estruturas como amígdala e hipocampo, cujo surgimento pode ter sido em decorrência do TEPT ou até mesmo pré-trauma, algo ainda pouco elucidado (DURAND et al, 2019) e traços de personalidade (LEÓN et al, 2018).

A variabilidade individual vem sendo apontada como uma peça chave na neurobiologia do TEPT, considerada até mesmo de maior impacto no desenvolvimento do transtorno do que a própria gravidade do momento traumático em si (CHO & KANG, 2017).

O desenvolvimento de modelos animais adequados para o estudo de TEPT, portanto, e a descoberta de fatores de vulnerabilidade ou resiliência são importantes para contribuir futuramente com um diagnóstico mais preciso, com base em medidas objetivas, melhorando a qualidade da assistência médica a esse transtorno (PINNA, 2019).

1.2 TEPT EM MODELOS ANIMAIS E FERRAMENTAS PARA O ESTUDO DO PROCESSAMENTO DE MEMÓRIAS AVERSIVAS

Os modelos pré-clínicos constituem uma importante ferramenta para o estudo de diversos distúrbios psiquiátricos na atualidade, dentre eles destacam-se os modelos relacionados ao estudo de memórias aversivas e da fisiopatologia do TEPT utilizando roedores (TOROK et al, 2019).

Espera-se que os modelos animais capturem a sintomatologia do TEPT (validade de face), etiologia, com base neurobiológica (validade de construto) e/ou resposta ao tratamento (validade preditiva), porém nem sempre conseguindo abordar esses três aspectos em doenças complexas (NESTLER & HYMAN, 2010).

Portanto, considerando a complexidade do TEPT, alguns fatores devem ser observados, tais como, um aprendizado de extinção prejudicado, a evitação de pistas que lembrem o trauma, anormalidades no circuito do medo, a generalização de situações traumáticas e hipersensibilidade da retroalimentação negativa do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), vista em pacientes com TEPT (DESLAURIER et al, 2019).

Embora, cabe-se destacar aqui que alguns fatores primordiais que dependem do auto relato do indivíduo afetado, como a autocensura, presença de pesadelos e pensamentos intrusivos, são fatores que não são possíveis de se avaliar em animais não-humanos (LISIESKI et al 2018).

Os paradigmas modelam os comportamentos relacionados ao TEPT em pesquisa aplicando estressores físicos, sociais e psicológicos, individualmente ou em combinação, sendo que esses estressores podem ser aplicados de forma aguda, sub-crônica ou crônica (VERBITSKY et al 2020).

Os estressores físicos utilizados no entendimento do processamento de memórias aversivas e neurobiologia do TEPT incluem: trauma subaquático, estresse de restrição e/ou imobilização, estresse prolongado único e administração de choque elétrico (FINELL & NATTI, 2019).

O trauma subaquático, ou estresse por submersão, envolve 1 minuto de mergulho forçado, seguido de 30 segundos de submersão forçada em um tanque de água e embora sua intensidade não possa ser facilmente controlada, as vantagens do trauma subaquático como modelo de TEPT são o contexto reprodutível e o estresse etiológicamente relevante (RITOV & RICHTER-LEVIN, 2017).

O estresse por restrição e/ou imobilização, de forma diferente do anterior, é geralmente conduzido colocando os animais em tubos de plástico ou de arame, fazendo com que haja a imobilização do animal ou a restrição de seus movimentos corporais por falta de espaço para realiza-los (VALDIVIESO et al, 2018).

O estresse prolongado único, do inglês *Single prolonged stress* (SPS) envolve a administração sequencial de três estressores, começando com um período de imobilização do roedor por duas horas que é imediatamente seguido por uma experiência de nado forçado, com duração de 20 minutos, e depois uma breve perda de consciência induzida pela exposição ao éter, sendo ao final mantidos sem perturbações por 7 dias (LIBERZON et al, 1997).

Os roedores submetidos ao SPS exibiram alterações comportamentais após esse modelo que se assemelham aos sintomas de TEPT, incluindo distúrbios do sono, resposta exagerada ao sobressalto e extinção prejudicada do medo condicionado (GOODMAN & MCINTYRE, 2017) e disfunção do eixo HPA, que é uma marca neuroendócrina do TEPT (ZHANG et al, 2019).

A abordagem do SPS pode ser útil em modelar situações onde os indivíduos experimentam múltiplos traumas, ou um trauma no início da vida (SOUZA et al, 2017). Dentre os estressores sociais, destaca-se o estresse por exposição ao predador ou ainda, ao odor de um predador natural a aquela espécie. Em sua primeira modalidade, os animais submetidos a esse protocolo são expostos, através de um vidro ou de uma grade, ao animal predador, geralmente um gato, após aclimação com o aparato, por tempo variável dependendo do estudo, de 5 a 60 minutos (BHATTACHARYA et al, 2019).

Quanto a modalidade de exposição ao odor de predador, os roedores são expostos, por um tempo variável entre 5 a 15 minutos, a uma porção de areia com urina de gato, tecido ou coleira que tenha entrado em contato com o predador e que exale o odor deste (ALBRECHET-SOUZA & GILPIN, 2019).

Odores de felinos, caninos e outros predadores podem induzir comportamentos defensivos, inibição comportamental, congelamento, evasão ou avaliação de risco, além da ativação do eixo HPA e respostas autonômicas, dependendo do contexto, bem como aumentos duradouros nas respostas relacionadas à ansiedade e sensibilização da ativação do HPA (CARRERO et al, 2019).

A urina de Bobcat, assim como a urina de inúmeros carnívoros, contém a amina biogênica 2-feniletilamina, um metabólito da fenilalanina, que é um aminoácido essencial encontrado nas proteínas da dieta, que é detectado pelo sistema olfatório dos roedores, ativando receptores associado a traços de amina 4 (TAAR4), provocando assim o comportamento de esquiva em ratos e camundongos (SCHREIBER et al, 2018).

Embora o condicionamento aversivo ao medo não seja intrinsecamente um modelo de TEPT, sua aplicação tem sido útil para a identificação de mecanismos da base neurobiológica do processamento de memória aversiva, considerando que um dos sintomas característicos do TEPT é a persistência de memórias intensas de medo (RICHTER-LEVIN et al, 2019).

O condicionamento ao medo pavloviano é um modelo animal onde um estímulo de valência neutra (estímulo condicionado) é apresentado para o roedor, tal como um som ou feixe de luz, sendo associado a um estímulo aversivo (estímulo incondicionado) que geralmente é um choque elétrico nas patas, originando uma

memória aversiva associativa entre o estímulo condicionado e o incondicionado (HUANG et al 2017).

O próprio contexto onde o estímulo incondicionado é administrado se torna um estímulo condicionado, e no momento em que o roedor retorne a esse contexto, a memória de medo é evocada, gerando a resposta comportamental de congelamento (*freezing*), que consiste na ausência de movimentos corporais, exceto os movimentos produzidos pela respiração do animal (KHALAF & GRÄFF et al, 2019).

Uma memória, após ser adquirida pelo processo de aquisição, precisa ser estabilizada por meio do processo de consolidação para se tornar uma memória de longo prazo, processo que envolve a síntese proteica (KIM et al, 2018). Os substratos celulares para a aprendizagem associativa se dão por meio da potenciação a longo prazo (LTP, de *long-term potentiation*), um fenômeno pelo qual a força sináptica é aumentada persistentemente em resposta à estimulação, fortalecendo conexões neurais entre um estímulo não condicionado e um estímulo condicionado (HELFER & SHULTZ, 2018; SACKTOR & FENTON, 2018).

A LTP é um processo onde o glutamato, quando ligado aos receptores ionotrópicos AMPA (*alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid*) e NMDA, aumenta os níveis intracelulares de cálcio e em receptores metabotrópicos ativam segundo mensageiros intracelulares, que amplificam a resposta da sinapse tanto pré como pós-sináptica (SMOLEN et al, 2019).

A recuperação de memórias, no entanto, é um fenômeno que pode em determinadas condições, desencadear processos distintos, como por exemplo os processos de reconsolidação ou de extinção (JIN & MAREN, 2015).

O processo de reconsolidação consiste em um estado que envolve síntese proteica e plasticidade neuronal e que ocorre após a evocação de uma memória, considerada um período de tempo em que a memória é passível de sofrer alterações, seja por intervenções farmacológicas ou comportamentais, de modo a ser atenuada ou exacerbada, podendo ocorrer de maneira diferencial de acordo com as intervenções aplicadas (LEE et al, 2017). A evocação contínua ou repetida de uma memória de medo condicionado pode iniciar a extinção da memória, ou também permanecer num processo estacionário ainda pouco elucidado, chamada por alguns autores de “limbo” (NAGAYOSHI et al, 2017).

O processo de extinção consiste na aquisição de um novo aprendizado de caráter inibitório em relação a uma resposta anteriormente aprendida e se dá por meio

da repetição da apresentação de um estímulo condicionado ao indivíduo na ausência do estímulo incondicionado, porém, deve-se destacar que esse novo aprendizado não extingue a memória anteriormente adquirida, mas atua na sua inibição (WELLMAN & MOENCH, 2018).

A reinstalação da memória extinta, por sua vez, acontece quando há o retorno da resposta condicionada de medo quando o estímulo incondicionado (exemplo: choque) é reapresentado (ISQUIERDO et al, 2016).

A generalização por outro lado, é um processo que ocorre quando uma resposta aprendida é evocada por outros estímulos, que não são os estímulos condicionados que promoveram o condicionamento. No TEPT o trauma pode gerar um aumento na generalização, minando a discriminação entre sinais de perigo e seguros, contribuindo para alta reatividade a pistas que tenham qualquer semelhança com os sinais de trauma (LIBERZON et al, 1997; HUCKLEBERRY et al, 2016).

Embora esse processo tenha um caráter adaptativo, permitindo que uma resposta aprendida frente a um estímulo aversivo seja transferida para outras situações e estímulos semelhantes, a super generalização do medo pode ocorrer de forma exacerbada, contribuindo para a patogênese de transtornos de ansiedade tal como, por exemplo, na síndrome do pânico (HUCKLEBERRY et al, 2016).

O aumento da generalização e persistência do medo condicionado, embora não façam parte dos critérios diagnósticos do DSM-V para o TEPT, tem sido repetidamente observado em humanos com esse transtorno (LISIEKI et al, 2018).

No entanto, a maioria dos estudos sobre memórias aversivas que utilizam roedores tem seu objetivo voltado para a elucidação dos mecanismos neurobiológicos associados com as etapas envolvidas no processamento da memória, mas não levam em consideração, em muitos casos, a presença de diferenças individuais que podem estar atreladas a esse processamento (DUCLOT et al, 2016; MACNAMARA et al, 2015).

Essa abordagem pode ser produtiva na identificação de alvos de tratamento específicos para subgrupos de pacientes com TEPT, como aqueles que apresentam resistência ao tratamento com medicamentos e terapia padrão ou TEPT de início tardio (KFRUEH et al, 2009).

A análise de diferenças individuais que afetem o processamento de memória aversiva se torna, portanto, uma ferramenta de extrema importância, não só em modelos pré-clínicos contribuindo para a elucidação do TEPT, mas também em um

sentido translacional, uma vez que indivíduos acometidos por esse transtorno podem ser expostos novamente a situações estressantes e identificar fatores preditores para o desenvolvimento do transtorno seria uma vantagem em sua prevenção e tratamento (ALEXANDER et al, 2020; MOLLON et al, 2017).

Pensando nisso, um fator que poderia estar associado à susceptibilidade ao TEPT é a variabilidade no traço de ansiedade, sendo que a ansiedade-traço é caracterizada por um comportamento ansioso estável ao longo do tempo e que pode variar em níveis de alta, média e baixa ansiedade-traço (RAYMOND *et al*, 2017).

1.3 ANSIEDADE-TRAÇO

A ansiedade pode ser caracterizada como um estado emocional de alerta que culmina em excitação simpática, afetando o comportamento e a cognição, sendo geralmente ativada frente a uma situação de ameaça potencial (JAISWAL et al, 2018).

Em contraste com o medo, que é induzido por ameaça real ou imediata, a ansiedade é um sentimento ou expectativa á eventos futuros, perigosos ou não (MURIS et al, 2016).

Os estados de ansiedade possuem evolutivamente uma função adaptativa, levando os indivíduos a detectar e responder mais prontamente a situações de perigo, tanto em resposta a estímulos inatos, como de acordo com uma aprendizagem prévia de potenciais estímulos ameaçadores (XU et al, 2016).

Embora nos leve a evitar situações assustadoras e a alcançar nossos objetivos, a ansiedade também pode impor sofrimento e se tornar um fardo significativo se manifestar-se de forma desacerbada (TAKAGI et al, 2017).

As principais áreas envolvidas no processamento desse estado emocional ansioso frente a estímulos ameaçadores são: amígdala, septo, hipocampo, núcleo mediano da rafe, substância cinzenta periaquedutal ventral e *locus ceruleus* (GRAY, 2019).

Segundo a concepção de Spielberger (1983), conceitualmente, a ansiedade pode se apresentar em duas formas distintas, sendo a primeira vertente, considerada como ansiedade-estado, que se refere a um estado emocional transitório em resposta a um estímulo por sentimentos desagradáveis de tensão e apreensão conscientemente percebidos.

Os estados de ansiedade variam em intensidade e duração, e flutuam ao longo do tempo em função da interpretação do indivíduo sobre as situações como pessoalmente perigosas ou ameaçadoras (SPIELBERGER, 1983).

A ansiedade-traço é definida como diferenças individuais relativamente estáveis na propensão à ansiedade, isto é, diferenças na tendência de reagir a situações percebidas como ameaçadoras com elevações de intensidade no estado ansioso (SPIELBERGER, 1983).

O elemento divergente desses o estado ou traço de ansiedade é sua duração: a ansiedade-estado é uma resposta aguda a uma ameaça em potencial, enquanto a ansiedade-traço é crônica, pois é expressa constantemente durante a vida do indivíduo e, portanto, é considerada como parte da personalidade de um indivíduo (DAVIU et al, 2019).

Cabe-se destacar que a ansiedade em si, não é um estado patológico, pois pode prever e evitar a exposição a situações perigosas, mas quando a ansiedade é sustentada e/ou provocada por estímulos não ameaçadores, ela se torna inadequada (MURIS et al, 2016).

A ansiedade-traço pode aumentar a predisposição ao desenvolvimento de um transtorno de ansiedade, ou seja, levando a um quadro patológico propriamente dito (YU et al, 2018).

O conceito de ansiedade-traço sintetiza então a ideia de haver uma relação entre diferenças individuais na propensão à apresentar estados ansiosos, considerando que a ansiedade-traço é um fator que pode modular a expressão da ansiedade-estado (SPIELBERGER, 1983).

Atualmente, a ansiedade-traço está emergindo como um fenótipo altamente relevante para a previsão de indivíduos em risco de desenvolver distúrbios neuropsiquiátricos induzidos pelo estresse, particularmente distúrbios de ansiedade e depressão (BERCHIO et al, 2019). O STAI, desenvolvido por Spielberger (1983), um dos questionários de auto relato mais conhecido e mais usado para mensurar a ansiedade em humanos, apareceu em mais de 3.000 estudos e está disponível em mais de 30 idiomas (BALSAMO et al, 2018).

Esse questionário é composto de duas escalas, com 20 itens cada, para fornecer medidas separadas de ansiedade enquanto "estado" (STAI-S; como as pessoas se sentem agora) e "traço" (STAI-T; como as pessoas geralmente se sentem),

sendo que no Brasil, foi traduzido como Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE (NIELSEN et al, 1976).

Nesse questionário as pontuações variam de 20 a 80 e classifica-se a ansiedade em cinco estágios: os estágios 1 e 2 sugerem ansiedade leve; o estágio 3 sugere ansiedade moderada e os estágios 4 e 5 sugerem ansiedade elevada (KOGA et al, 2017).

Porém essa ferramenta apresenta algumas limitações no que diz respeito a diferenciação entre os diferentes tipos de transtornos de ansiedade e certa fragilidade em discriminar de forma satisfatória constructos de ansiedade e depressão (CARLUCCI et al, 2018).

1.4 TESTES COMPORTAMENTAIS UTILIZADOS NO ESTUDO DO COMPORTAMENTO TIPO-ANSIOSO EM ROEDORES

Os modelos animais são a principal ferramenta da psicologia experimental contemporânea e existe uma grande variedade de paradigmas comportamentais para avaliar comportamentos relacionados à ansiedade em roedores, que visam fornecer uma comparação significativa com pelo menos algum aspecto da experiência humana (MAXIMINO et al, 2019).

Porém, modelo e teste são conceitos diferentes, sendo que o primeiro induz o estado ou o transtorno, enquanto o teste, avalia o estado do animal (VERBITSKY et al, 2020). Para ser considerado adequado, um modelo animal deve atender a critérios de validade preditiva, que se relaciona ao conceito de que os efeitos farmacológicos observados no âmbito clínico devem se comportar da mesma maneira quando utilizados no modelo animal, além disso, deve atender a uma validade de face, exigindo que as respostas observadas no modelo animal sejam semelhantes a respostas fisiológicas observadas em humanos (PLANCHEZ et al, 2019).

A descoberta dos benzodiazepínicos no início dos anos 60, e seu considerável sucesso comercial no tratamento da ansiedade, alimentaram o desenvolvimento de vários modelos animais de ansiedade e a validade preditiva desses modelos iniciais foi inicialmente baseada na capacidade de detectar a ação farmacológica dessas drogas (BOURIN, 2015).

Os testes validados para o estudo da ansiedade incluem o labirinto em cruz elevado (LCE), o teste do campo aberto (TCA) e a caixa claro-escuro, sendo que esses testes possuem como embasamento principal o conflito entre o animal explorar um ambiente novo e evitar uma situação potencialmente perigosa (BABAIEV et al, 2018).

Esse conflito acontece devido ao fato de camundongos e ratos mostrarem espontaneamente uma preferência natural por espaços não iluminados e protegidos, portanto, evitando as áreas abertas e/ou iluminadas (NARVÁEZ et al, 2018).

O aparato do LCE consiste em quatro braços irradiando de uma plataforma central, formando uma cruz, sua estrutura permanece elevada do chão com dois braços opostos fechados por paredes na lateral e dois braços abertos opostos, sendo desenvolvido e validado farmacologicamente primeiramente em ratos e depois para camundongos (LISTER, 1987).

O tempo total do teste é de cinco minutos, os animais são colocados na plataforma central, isoladamente, sendo contabilizado o tempo de permanência do animal nos braços abertos e a frequência de entradas nos braços abertos, considerando que a menor disposição para explorar os braços abertos seja um indício de um comportamento tipo-ansioso (KIRLIC et al, 2017).

Já o TCA foi desenvolvido por HALL (1934) e utiliza uma arena que pode ser quadrada ou redonda, com a superfície dividida em quadrantes ou partes iguais desenhadas no aparato, sendo uma porção delimitada como central e as demais próximas as paredes são definidas como uma zona periférica.

Nesse teste os animais são colocados no centro e o seu comportamento é registrado por um período de tempo de cinco minutos, sendo que o menor tempo de permanência na região central do aparato indica, portanto, um comportamento tipo-ansioso (MURROUGH et al, 2015).

No teste da caixa claro-escuro, o aparato utilizado consiste em uma caixa dividida em compartimentos conectados por uma pequena abertura, sendo em geral, um terço desses compartimentos escuro (MILLER et al, 2011). Um compartimento é pintado de preto e fechado, enquanto o outro é pintado de branco, iluminado e coberto nas laterais por vidro transparente (ARRANTA et al, 2013).

O teste da caixa claro-escuro foi desenvolvido por CRAWLEY (1985), inicialmente em um protocolo para ratos, onde observou-se que os medicamentos ansiolíticos aumentavam o número de cruzamentos entre os compartimentos claro e escuro do aparato.

Os roedores são colocados na caixa iluminada, isoladamente, e o comportamento é monitorado em relação à latência para entrar no compartimento escuro, sendo que a frequência e o tempo gasto em cada compartimento são mensurados (MAHBOD et al, 2018).

A redução do animal na exploração do lado claro da caixa é uma evidência da ocorrência de um comportamento considerado tipo-ansioso (CRAWLEY, 1985). Embora o estudo do comportamento animal não tenha como colaborar com o entendimento dos componentes subjetivos da ansiedade, cujos aspectos são tipicamente humanos, a análise comportamental possui a importante missão de elucidar suas bases neurais e mecanismos biológicos adjacentes (ANDREATINI, 2002).

Em última análise, no que tange as pesquisas realizadas utilizando modelos animais, os testes clássicos utilizados para o estudo da ansiedade avaliam, em sua maioria, somente o estado de ansiedade dos roedores frente a alguma situação experimental ou tratamento, geralmente efetuado com a administração de drogas ansiolíticas, sem um enfoque mais preciso da ansiedade-traço (TUCKER & MCCABE, 2017).

Nesse sentido, o teste do Paradigma Exploratório Livre (PEL) é, até o presente momento, o único paradigma utilizado especificamente para o estudo de ansiedade-traço utilizando roedores, sendo que o teste consiste em observar o comportamento exploratório dos animais em ambientes novos ou familiares do aparato, permitindo classificar os animais de acordo com seus níveis de ansiedade-traço em grupos de baixa, média ou alta ansiedade-traço a partir de linhagens heterogênicas (GOES et al, 2018) (descritos com mais detalhes abaixo).

1.5 ESTUDOS EM HUMANOS E MODELOS ANIMAIS DE ANSIEDADE-TRAÇO

Diferentemente da ansiedade-estado, cujos substratos neurais já são bem conhecidos, pouco se sabe a respeito da ansiedade-traço e isso leva a um crescente interesse em se desvendar os mecanismos adjacentes a esse traço de personalidade, que aos poucos vem sendo elucidados através de estudos em humanos por meio da seleção pela aplicação de questionários e posterior análise por neuroimagem funcional (MORGENROTH et al, 2020; SYLVERS et al., 2011).

Em pessoas saudáveis, o escore mais baixo de ansiedade-traço foi associado a maiores volumes de substância cinzenta no córtex frontal inferior e menor viés afetivo negativo sobre a atenção (HU et al, 2017). Em contrapartida, indivíduos com alto nível de ansiedade-traço demonstram hiper-responsividade a estímulos ameaçadores, moderados ou ambíguos (STUIJFZAND et al., 2018).

Um alvo de investigação, como um possível candidato a fazer parte do substrato neural da ansiedade-traço, é o córtex pré-frontal (GORKA et al., 2018).

Alguns estudos demonstram falhas na inibição de respostas comportamentais em indivíduos com alta ansiedade-traço, relacionadas a uma disfunção no córtex pré-frontal, sugerindo uma função inibitória anormal relacionada a essa estrutura nesses sujeitos (XIA et al, 2020; YANG et al, 2020).

Além disso, eles exibem maior ativação da amígdala e acoplamento anormal da amígdala com outras regiões do cérebro, como hipocampo e córtex pré-frontal, que também desempenham funções importantes na circuitaria relacionada ao medo e ao processamento de memórias aversivas (BIJSTERBOSCH et al., 2014).

Nesse sentido, indivíduos com alta ansiedade-traço mostram uma maior vulnerabilidade para exibir alterações induzidas pelo estresse (DAVIU et al, 2019). Isso corrobora com evidências de que a ansiedade-traço possa ter um efeito moderador na secreção de cortisol, sugerindo uma maior ativação do eixo HPA em indivíduos com alta ansiedade-traço e os glicocorticóides, como cortisol ou corticosterona (dependendo da espécie), os produtos finais do eixo HPA ativado e a ação em seus receptores, são os principais mediadores da resposta ao estresse (YIN et al., 2016).

Apesar dos importantes avanços em relação à pesquisa pré-clínica sobre transtornos mentais, os testes utilizados para o estudo da ansiedade em roedores atualmente ainda são os mesmos que vem sendo utilizados por décadas atrás e pouco se tem avançado sobre a análise da ansiedade enquanto ansiedade-traço em roedores (GRIEBEL & HOLMES, 2013; ANDREATINI & BACELLAR, 2000).

Feitas essas considerações, as ferramentas disponíveis para o estudo da ansiedade-traço em roedores atualmente se caracterizam por modelos manipulados geneticamente, ou ainda, modelos baseados em fundamentos etológicos (MCCOY et al, 2019; SLATERRY et al, 2015; LANDGRAF et al, 2004).

Quanto aos primeiros, é notável a sua importância para o entendimento da neurobiologia do traço ansioso, contudo, essa ainda é uma ferramenta inacessível á muitos laboratórios devido seu alto custo em gerenciar linhagens geneticamente modificadas para expressarem espontaneamente fenótipos tipo-ansiosos de alta ou baixa ansiedade (MUIGG et al, 2008; GRIEBEL & HOLMES, 2013).

Algo que pode ser uma alternativa a essa questão, é a utilização de um modelo ou teste baseado na etologia, que, a partir de linhagens heterogênicas, efetue a seleção de animais em níveis diferentes de ansiedade-traço (GOES et al., 2015).

Assim, foram feitas, utilizando-se os testes clássicos para estudo da ansiedade em roedores, tais como LCE e TCA, tentativas de analisar a ansiedade-traço utilizando esses protocolos já bem estabelecidos, porém, como esses testes avaliam propriamente comportamentos relacionados a ansiedade-estado, não se tem um consenso sobre a utilização deles para avaliar a ansiedade-traço (LEAL et al, 2017; ANDREATINI & BACELLAR, 2000).

Logo, visto a necessidade de utilizar uma ferramenta específica para a análise da ansiedade-traço, um paradigma surgiu com base em observações feitas na década de 60 por Hughes (1954), de que ratos *Wistar* possuem uma tendência natural a preferirem explorar ambientes novos, denominado então de Paradigma exploratório livre (PEL).

O paradigma exploratório livre (PEL) consiste em observar o movimento dos animais colocados isoladamente em um aparato específico que permite a transição entre ambientes familiares e ambientes novos (OLIVEIRA et al, 2014).

Uma vantagem em relação aos testes clássicos é que a ansiedade-estado dos animais não se altera no momento da realização do PEL, o que foi averiguado por estudo de Misslin e colaboradores (1982; 1986), em que camundongos Swiss machos submetidos a esse paradigma não apresentaram sinais fisiológicos de medo, a não ser que fossem forçados a entrar no ambiente novo.

Em contraste, o momento da realização do LCE induz um estado de comportamento tipo-ansioso nos animais submetidos ao teste, podendo ser influenciado por fatores presentes no ambiente em que o teste é realizado (ALBRECHET-SOUZA et al. 2005; FONKEN et al, 2009; ESPEJO, 1997).

Os pesquisadores Belzung e Le Pape (1994), usando análise de componente principal, demonstraram que as variáveis avaliadas no PEL não eram descritas pelos mesmos fatores que as variáveis avaliadas em modelos em que os animais são forçados a entrar num ambiente novo, ou seja, em modelos que confrontam os animais com situações eliciadoras de ansiedade.

O PEL passou pelo processo de validação, tanto utilizando ratos quanto camundongos, e sendo assim, é capaz de distinguir efeitos ansiolíticos e ansiogênicos de drogas utilizadas na clínica, caracterizando assim sua validade farmacológica (ALMEIDA-SOUZA et al., 2015; GRIEBEL et al., 1993).

A partir disso, o PEL vem sendo utilizado para o entendimento da ansiedade-traço e sua relação com diversos fatores, como por exemplo, a relação entre ansiedade-traço e depressão; com a dor orofacial; hipertensão arterial; relação entre ansiedade-traço e ansiedade-estado e também quando sob efeito do enriquecimento ambiental, em roedores machos e fêmeas, sendo ratos ou camundongos (MATOS et al., 2011; GARCEZ et al., 2014; GOES et al., 2009; GOES et al, 2011; OLIVEIRA et al., 2014; GRIEBEL et al., 1993).

Nesse contexto, o PEL se mostrou uma ferramenta interessante para realizar a avaliação do efeito da variabilidade do traço de ansiedade sobre a aquisição, evocação, reinstalação e extinção de memórias aversivas em camundongos machos *Swiss*.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos da variabilidade do traço de ansiedade sobre o aprendizado, extinção e reinstalação de memórias aversivas no protocolo de medo condicionado ao contexto em camundongos *Swiss* machos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos foram:

- a. Padronização da intensidade do choque utilizada no protocolo de medo condicionado ao contexto em camundongos *Swiss* machos.
- b. Padronização do Paradigma Exploratório Livre (PEL): classificar os animais de acordo com seus níveis de ansiedade-traço em grupos de alta ansiedade-traço, média ansiedade-traço e baixa ansiedade-traço.
- c. Verificar a estabilidade temporal do PEL bem como sua correlação com testes clássicos empregados no estudo de comportamento tipo ansioso em roedores, tais como labirinto em cruz elevado e teste de campo aberto.
- d. Identificar uma dose de diazepam que apresente efeito ansiolítico em camundongos *Swiss* machos, sem apresentar comprometimento locomotor por sedação.
- e. Avaliar o comportamento de congelamento durante a evocação, extinção e reinstalação de memórias aversivas em animais de alta e baixa ansiedade-traço.

- f. Avaliar o efeito da administração de diazepam antes do condicionamento e antes da extinção da memória de medo condicionada ao contexto em animais de alta, média ou baixa ansiedade-traço.

1.4 HIPÓTESE

A hipótese é que o alto nível de ansiedade-traço poderia afetar negativamente o processamento de memórias aversivas contextuais, prejudicando o aprendizado da extinção e potencializando a reinstalação de memórias aversivas.

Também levantamos a hipótese que o diazepam não iria apresentar efeito tipo-ansiolítico em animais de baixa ansiedade traço devido a um efeito chão, mas que apresentaria efeito em animais de alta ansiedade traço

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ANIMAIS

Utilizou-se 274 camundongos Swiss machos adultos com aproximadamente 60 dias de idade, que foram acondicionados no biotério do Setor de Ciências biológicas da Universidade Federal do Paraná em caixas plásticas (30 x 20 x 20 cm), com grades removíveis na parte superior, dispostos na quantidade de 5 animais por caixa, forradas com maravalha e mantidos num período de 12 horas de claro/escuro, com temperatura ambiente de 20° - 24°C e oferta de dieta padrão e água a vontade. Todos os procedimentos realizados tiveram aprovação prévia pelo Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal (CEUA, protocolo n° 1224).

3.2 PARADIGMA EXPLORATÓRIO LIVRE

O Paradigma exploratório livre (PEL) foi utilizado para selecionar os animais de acordo com seus níveis de ansiedade-traço em grupos de alta, média e baixa ansiedade-traço a partir de uma linhagem heterogênea (Figura 1).

FIGURA 1 - DIAGRAMA DO PEL

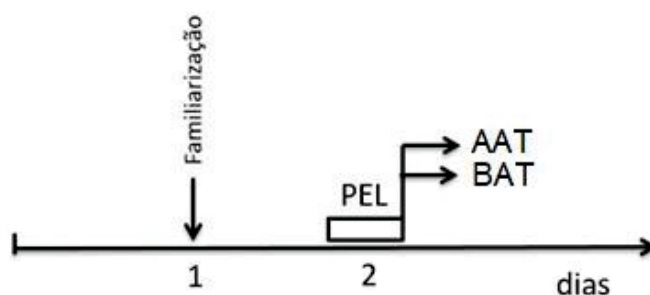


Figura 1 – Diagrama do PEL – Paradigma exploratório livre, que permite selecionar os animais em grupos de alta ansiedade-traço (AAT) e baixa ansiedade-traço (BAT) a partir da preferência dos animais pelos compartimentos novos ou familiares. No primeiro dia o animal é colocado em uma das metades do aparato para familiarização e no dia seguinte é realizado o teste, onde ocorre a observação da exploração do animal durante a fase escura do ciclo por 10 min. Fonte: autoria própria.

O aparato utilizado no PEL consiste em uma caixa plástica (30 x 20 x 20 cm), dividida longitudinalmente em dois compartimentos maiores, cada qual destes

subdividido em três subunidades exploratórias menores conectadas por pequenas aberturas (Figura 2).

FIGURA 2 - APARATO DO PEL



Figura 2 – Aparato utilizado no Paradigma Exploratório Livre (PEL), com as medidas de 30 x 20 x 20 cm, dividido longitudinalmente em dois compartimentos maiores cada qual subdividido em três unidades exploratórias conectadas, possuindo pequenas aberturas. O piso do lado familiar ao animal foi coberto com maravalha. No momento do teste as partições foram removidas e os animais foram observados durante 10 min. Fonte: autoria própria.

As divisórias foram confeccionadas em MDF sendo que os dois compartimentos principais maiores foram separados por uma partição removível, permitindo assim o fechamento das aberturas entre as unidades exploratórias quando necessário, e o experimento foi realizado na fase escura do ciclo, após as 19 horas (TEIXEIRA-SILVA et al, 2009).

Aproximadamente 24 horas antes do teste, cada animal foi colocado aleatoriamente na metade do aparato com as divisórias temporárias no lugar, permitindo assim a familiarização com o ambiente no qual o animal se encontrava (porção coberta por maravalha), permanecendo no aparato até o momento do teste.

O piso desta metade foi coberto com cepilho e o animal obteve acesso ilimitado a comida e água durante a fase de familiarização.

No dia do teste, as partições temporárias entre a parcela familiar e os novos compartimento foram removidas e o animal teve a oportunidade de transitar pelas unidades exploratórias livremente por 10 min, sendo observado e seu comportamento gravado sob sensor infra-vermelho. Entre cada uso, o aparato utilizado no teste do PEL foi higienizado usando uma solução de etanol a 10%.

O teste foi filmado com auxílio de uma câmera ip Hd720p Jortan © HD com sensor infravermelho fixada acima do aparato exploratório, controlada pelo aplicativo YYP2P, no modo autônomo, para sistema *Android* e as imagens foram analisadas em um sistema computacional por meio do software X-Plo-Rat (TEJADA et al, 2017).

Foram avaliados, com base no tempo total do teste: a porcentagem de tempo gasto nos ambientes novos do aparto (%TAN); A porcentagem de tempo de “rearing” (%REAR) nos ambientes novos, que corresponde ao comportamento exploratório de levantar-se sobre as patas traseiras para visualização do ambiente; O número de tentativas dos animais em entrar nos novos compartimentos (TENT), que se deu pela posição alongada do animal em direção ao compartimento novo antes de seu acesso propriamente dito.

3.3 CLASSIFICAÇÃO DOS ANIMAIS

3.3.1 CLASSIFICAÇÃO PRELIMINAR

Inicialmente, os animais foram classificados em grupos de baixa ansiedade-traço (BAT), nos casos em que a preferência dos animais foi por compartimentos novos ($\%TAN > Q3$), ou de alta ansiedade-traço (AAT) nos casos em que a preferência foi por compartimentos familiares ($\%TAN < Q1$), levando em consideração os valores obtidos para a porcentagem de tempo gasto no ambiente novo (%TAN), o quartil superior (Q1) e o quartil inferior (Q3) (GOES et al, 2015).

Os animais que não se enquadraram nenhuma dessas duas categorias, foram denominados de grupo de média ansiedade-traço (MAT), com valores obtidos para a %TAN entre Q1 e Q3 (ANTUNES, 2011). Esta classificação foi essencial para que em cada um dos os experimentos, pudesse ser realizada à randomização dos animais dentre os grupos.

3.3.2 CLASSIFICAÇÃO GERAL

Após a realização de todos os experimentos, os dados de todos os animais foram agrupados para o estabelecimento de um critério absoluto de classificação quanto aos níveis de ansiedade-traço, utilizando-se a mediana como fator de seleção, considerando, portanto, de alta ansiedade-traço os animais cujos valores dos dados

referente a %TAN foram inferiores a mediana e de baixa ansiedade-traço os animais cujos valores dos dados referente a %TAN foram superiores a mediana.

Portanto, houve uma reclassificação dos animais ao final do conjunto de experimentos realizados nesse trabalho.

3.4 LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO (LCE)

O aparato utilizado nessa etapa foi composto por dois braços abertos de acrílico preto, opostos, medindo 30 x 5 x 25 cm e dois braços fechados do mesmo material e mesma medida, ambos com o teto aberto, de tal forma que os braços fechados e abertos ficam dispostos em um ângulo de 90 graus formando uma cruz, com conexões entre eles que compreende a porção central (Figura 3). Ambas as estruturas ficam a 50 cm de distância do solo.

FIGURA 3 - LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO



Figura 3 – Labirinto em cruz elevado. Fonte: Autoria própria.

Os animais foram colocados individualmente no centro do labirinto com a cabeça virada em direção a um dos braços fechados e foram observados por um tempo total de teste de 5 min, sendo que o teste foi gravado utilizando uma câmera Logitech webcam fixada acima do aparato. Ao final dos 5 min o animal foi colocado novamente na sua gaiola de moradia. Após o uso e entre cada animal o aparato foi higienizado com álcool 10% e papel toalha.

Os parâmetros analisados durante o teste foram os seguintes: o número de entradas nos braços abertos e tempo gasto nos braços abertos como parâmetros do comportamento tipo-ansioso. Os vídeos foram analisados posteriormente de maneira manual utilizando o software X-Plo-Rat (TEJADA et al, 2017).

3.5 TESTE DO CAMPO ABERTO (TCA)

O teste consistiu em colocar cada animal individualmente na porção central de uma arena circular dividida em 16 quadrantes delimitados por linhas pintadas no fundo (Figura 4), onde cada animal foi gravado por 5 min com auxílio de uma câmera Logitech webcam fixada acima do aparato. Ao final dos 5 min o animal foi colocado novamente na sua gaiola de moradia. Após o uso e entre cada animal o aparato foi higienizado com álcool 10% e papel toalha.

FIGURA 4 - TESTE DO CAMPO ABERTO



Figura 4 – Campo aberto. Fonte: Autoria própria.

Os vídeos foram analisados de forma automatizada posteriormente através do software *Optimouse* (BEM-SHAUL, 2017) no MATLAB utilizando um computador, onde foram avaliados: a distância total percorrida; Tempo de permanência no centro e tempo de permanência na periferia do aparato.

3.6 EXPERIMENTO I: PADRONIZAÇÃO DA INTENSIDADE DO CHOQUE

Nesse experimento efetuou-se o teste de três intensidades de choques diferentes com os valores de 0,4 mA, 0,6 mA e de 0,8 mA (N=10 por grupo) de forma a identificar a intensidade de choque adequada para a realização posterior do medo condicionado ao contexto em camundongos machos *Swiss*, utilizando uma esQUIVA inibitória para camundongos (Figura 5).

FIGURA 5 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO I

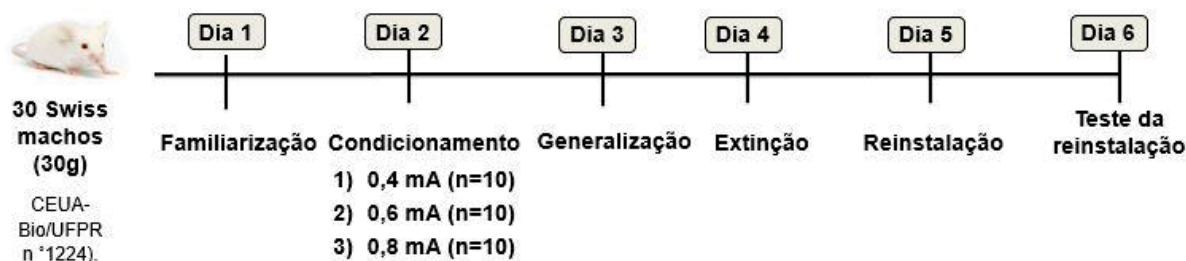


Figura 5 – Experimento I. 30 camundongos machos *Swiss* foram submetidos ao protocolo de condicionamento ao contexto. Os animais foram divididos em três grupos experimentais, que receberam diferentes intensidades de choques na etapa do condicionamento ao contexto (dia 2): choque de 0,4 mA (n=10); choque de 0,6 mA (n=10) e choque de 0,8 mA (n=10). Fonte: autoria própria

3.6.1 PROTOCOLO DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO: EXPERIMENTO I

O protocolo de medo condicionado ao contexto possui duração de 6 dias e constitui-se pelas seguintes etapas:

Dia 1: Familiarização

Os animais foram expostos a caixa de esQUIVA inibitória para camundongos, que será denominado Contexto A, aproximadamente 24h antes do teste de condicionamento, durante 5 min sem a aplicação de choques. Ao final os animais foram devolvidos a sua gaiola de convivência habitual (Figura 6).

FIGURA 6 - EXPERIMENTO I: MEDO CONDICIONADO

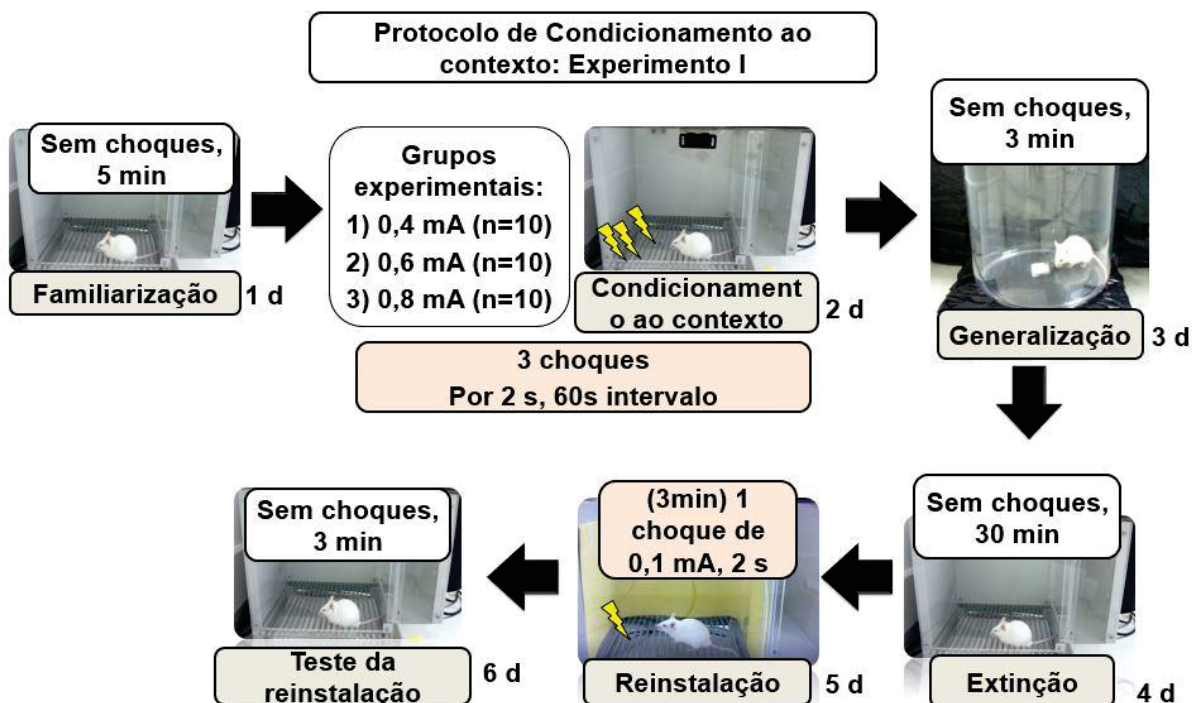


Figura 6 – Protocolo de medo condicionado ao contexto (experimento I). O protocolo de condicionamento ao contexto em camundongos machos Swiss utilizado no experimento I possui 6 dias de duração. Fonte: autoria própria.

Dia 2: Condicionamento

Para o condicionamento aversivo ao contexto, os animais foram colocados no contexto A (Figura 7), onde receberem três choques nas patas de intensidade de 0,4 mA (n=10), 0,6 mA (n=10) ou 0,8 mA (n=10), conforme o grupo experimental, com duração de 2 s, com um intervalo entre os choques de 60s. Ao final do experimento os animais foram devolvidos a sua gaiola de convivência habitual.

FIGURA 7- CONTEXTO A



Figura 7 – Esquiva inibitória para camundongos - Contexto A. Fonte: autoria própria.

Dia 3: Generalização

Realizou-se a evocação breve com a exposição dos animais durante 3 min a um contexto B, que consistiu em um cilindro de acrílico transparente com tampa (Figura 8), para averiguar se ocorreu generalização no que se refere ao comportamento de medo dos animais, que compreende à presença de congelamento mesmo em um contexto aparentemente diferente do contexto onde ocorreu o condicionamento.

FIGURA 8 - CONTEXTO B



Figura 8 – Contexto B utilizado durante a generalização. Consiste em um cilindro de acrílico transparente com tampa onde o animal permaneceu durante 3 min. Fonte: autoria própria.

Dia 4: Extinção

A extinção foi realizada em uma única sessão de 30 minutos de reexposição ao contexto A onde ocorreu o condicionamento sem aplicação de choques, sendo que o tempo de congelamento foi analisado posteriormente em blocos de 6 minutos. Após

o processo de extinção, espera-se que os animais apresentem pouco comportamento de congelamento nos blocos finais do teste, gerando uma curva de aprendizagem da extinção.

Dia 5: Reinstalação

Nessa fase, os animais foram submetidos a re-exposição ao contexto A com modificações visuais e táteis, utilizando para tais modificações uma placa de E.V.A. de cor amarela fixada nas paredes do aparelho (Figura 9), local em que foi aplicado, após o animal permanecer no ambiente por 1 min, um choque de intensidade de 0,1 mA com duração de 2 segundos em uma parcela dos animais. A outra metade dos animais foram colocados no mesmo ambiente, mas não foram submetidos a aplicação do choque, para verificar se ocorreria a evocação espontânea da memória de medo. O tempo de permanência no aparato total de ambos os grupos foi de 3 min. Ao final do experimento os animais foram devolvidos a sua gaiola de convivência habitual.

FIGURA 9 - CONTEXTO A MODIFICADO



Figura 9 - Caixa de condicionamento da esquiva inibitória para camundongos com modificações visuais e táteis (Contexto A modificado). Utilizando para tais modificações uma placa de E.V.A. de cor amarela fixada nas paredes do aparelho. Fonte: autoria própria.

Dia 6: Teste da reinstalação

Realizou-se a evocação breve com a exposição dos animais durante 3 min ao contexto A modificado onde os animais receberam anteriormente o choque de 0,1 mA para averiguar se houve a reinstalação da memória aversiva, que compreende a

presença do comportamento de congelamento, porém com a ausência das modificações visuais e táteis no aparelho de esquiva.

Os vídeos foram analisados posteriormente de maneira manual utilizando o software X-Plo-Rat (TEJADA et al, 2017) e o tempo de comportamento de congelamento foi contabilizado, que consiste na ausência total de movimentos, exceto os movimentos provocados pela respiração do animal.

3.7 EXPERIMENTO II: VALIDAÇÃO DO PARADIGMA EXPLORATÓRIO LIVRE (PEL)

No experimento II, o objetivo foi efetuar a validação do Paradigma exploratório livre (PEL), que é um teste/modelo específico para estudo da ansiedade-traço em roedores. Para tanto, efetuou-se três seções desse mesmo teste utilizando 30 camundongos machos *Swiss*, intercalando com o teste de campo aberto e labirinto em cruz elevado, com uma semana de intervalo entre as seções (Figura 10).

Estes mesmos animais foram submetidos ao protocolo de condicionamento ao contexto, duas semanas após a segunda bateria de testes, cujas fases foram descritas nos itens 3.6.2 e 3.6.3 dos materiais e métodos.

FIGURA 10 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO II

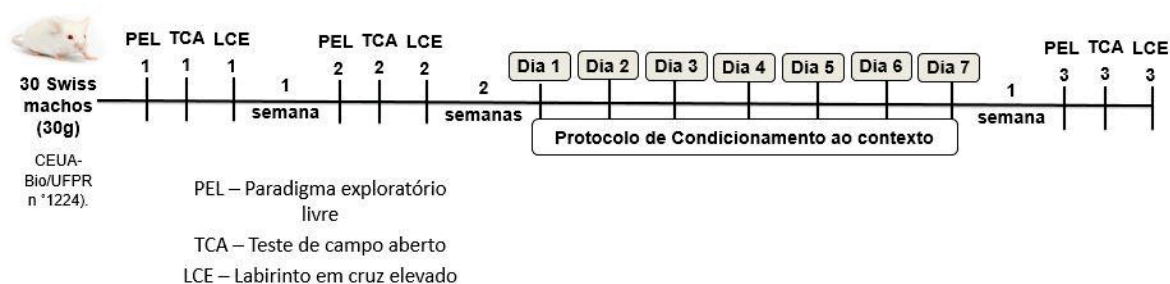


Figura 10 – Experimento II. Inicialmente os animais foram submetidos a primeira seção do PEL, seguido pelo teste TCA e LCE, que foram denominados PEL 1, TCA 1 e LCE 1. Após 1 semana, os animais foram submetidos aos mesmos testes, agora em uma segunda exposição, chamados de PEL 2, TCA 2 e LCE 2. Depois de duas semanas de intervalo, os mesmos animais foram submetidos ao protocolo de condicionamento ao contexto, com duração de 7 dias. Uma semana depois, os mesmos

animais foram submetidos a uma terceira exposição aos mesmos testes comportamentais anteriores, denominados, por ser uma terceira exposição, de PEL 3, TCA 3 e LCE 3. Fonte: autoria própria

3.7.1 PROTOCOLO DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO: EXPERIMENTO II

No experimento II, o protocolo de medo condicionado ao contexto se deu pelas mesmas fases que foram efetuadas no experimento I, mas, no entanto, no dia 2, que consiste na etapa de condicionamento ao contexto, foram administrados três choques nas patas com uma única intensidade de choque utilizada de 0,8 mA, ao contrário do protocolo do experimento anterior que utilizou 0,4 mA e 0,6 mA conforme o grupo experimental. A duração da administração do choque e o tempo de intervalo entre os choques se manteve igual ao do experimento I.

No experimento II, adicionou-se a fase de evocação (dia 3) após a fase de condicionamento ao contexto (dia 2), que consiste na colocação do animal na esquia inibitória (Contexto A) sem a aplicação de choques, por 3 min, retornando o animal para sua caixa moradia ao final. Posteriormente, avaliou-se o comportamento de congelamento, a partir das gravações, nessa etapa. Foi retirada a etapa de generalização (dia 3) que havia sido feita no experimento

3.8 EXPERIMENTO III: CURVA DOSE RESPOSTA DE DIAZEPAM

Teve o objetivo de encontrar alguma dose de Diazepam (DZP) com efeito ansiolítico e não sedativo. 50 camundongos machos Swiss foram utilizados no experimento III sendo submetidos ao LCE e TCA (com 5 min de duração ambos os testes) 30 min depois da administração de salina (1 mL/kg) ou DZP (i. p.) nas doses de DZP 0,25 mg/kg; DZP 0,5 mg/kg; DZP 1, mg/kg; DZP 1,5 mg/kg (Figura 11).

FIGURA 11 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO III

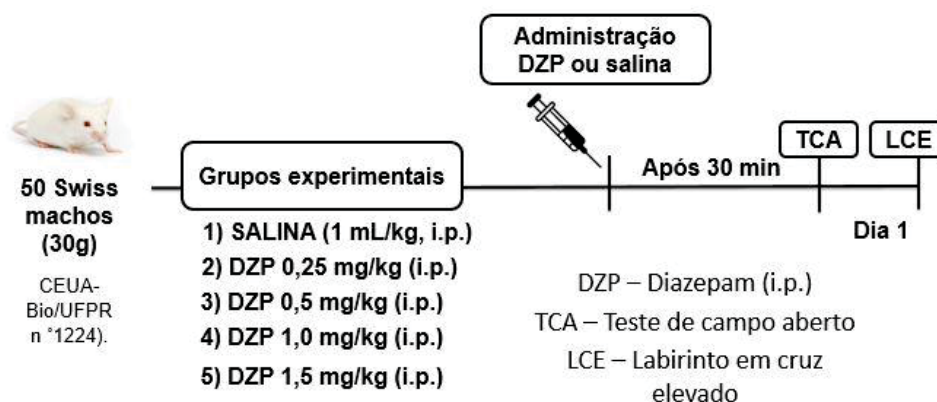


Figura 11 – Experimento III. 50 camundongos machos Swiss foram divididos em 5 grupos experimentais: 1) Grupo controle, salina (1 mL/kg) (NaCl 0,9%); 2) DZP 0,25 mg/kg (i.p.); 3) DZP 0,5 mg/kg (i.p.); 4) DZP 1,0 mg/kg (i.p.); 5) DZP 1,5 mg/kg (i.p.), administrado 30 min antes dos testes TCA e LCE (ambos com 5 min de duração). Fonte: autoria própria.

3.9 EXPERIMENTO IV: ADMINISTRAÇÃO DE DZP EM ANIMAIS DE ALTA, MÉDIA E BAIXA ANSIEDADE-TRAÇO

Com o objetivo de testar o efeito da menor dose de caráter ansiolítico encontrada no experimento anterior em animais de alta, média e baixa ansiedade-traço (depois da reclassificação dos animais o grupo de média ansiedade foi extinguido, sendo fusionado aos grupos de alta e baixa ansiedade segundo a nova classificação geral ao final de todos os experimentos do trabalho), efetuou-se no experimento IV a administração de DZP na dose de 0,25 mg/kg (i.p.) 30 min ou salina (1 mL/kg) antes dos testes TCA e LCE (Figura 12) após a classificação pelo PEL.

FIGURA 12 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO IV

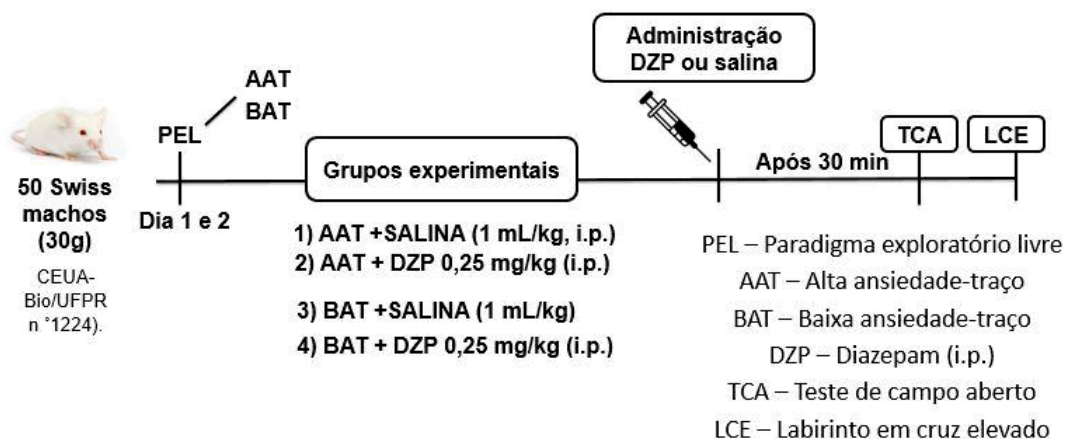


Figura 12 – Experimento IV. 50 camundongos machos Swiss foram submetidos ao PEL e separados conforme seu nível de ansiedade-traço em dois grupos principais: Alta ansiedade-traço (AAT) e Baixa ansiedade-traço (BAT). Após essa separação, os animais foram subdivididos em grupos de 6 grupos de tratamento, a seguir: 1) AAT + SALINA (1 mL/kg, i.p.); 2) AAT + DZP 0,25 mg/kg (i.p.); 3) BAT + SALINA (1 mL/kg, i.p.); 4) BAT + DZP 0,25 mg/kg (i.p.). Fonte: autoria própria

Os animais foram selecionados pelo PEL, quanto ao seu nível de ansiedade-traço, subdividindo os animais de acordo com a %TAN em dois grupos principais: Alta ansiedade-traço (AAT) e Baixa ansiedade-traço (BAT).

Posteriormente a realização do PEL, os animais foram submetidos ao TCA e LCE.

3.10 EXPERIMENTO V: PEL SEGUIDO DO PROTOCOLO DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO

Nesse experimento, 50 camundongos machos Swiss foram submetidos inicialmente ao PEL e foram selecionados conforme seu nível de ansiedade-traço em grupos: AAT e BAT, levando em consideração os valores obtidos para a %TAN.

Adicionando-se mais uma etapa fundamental ao protocolo de medo condicionado ao contexto, a etapa de teste da extinção, efetuou-se esse protocolo após o PEL com o objetivo de verificar se os animais AAT e BAT poderiam apresentar uma recuperação da memória aversiva após a extinção (Figura 13).

FIGURA 13 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO V



Figura 13 – Experimento V. 50 camundongos machos *Swiss* foram submetidos ao PEL, sendo separados em grupos conforme seus níveis de ansiedade-traço: alta ansiedade-traço (AAT) e baixa ansiedade-traço (BAT). Posteriormente, os mesmos animais foram submetidos ao protocolo de condicionamento ao contexto, agora contendo a etapa do teste da extinção no dia 5, além das demais etapas descritas nos experimentos anteriores. Fonte: autoria própria

3.10.1 PROTOCOLO DE MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO: EXPERIMENTO V, IV E VII

Nos experimentos V, VI e VII, o protocolo de medo condicionado ao contexto foi modificado novamente em relação aos utilizados nos experimentos I e II, conforme a evolução dos experimentos, tendo por necessidade avaliar agora a ocorrência de recuperação da memória aversiva após a fase de extinção, adicionando-se então a fase de teste de extinção, sendo essa fase realizada no dia 5 (Figura 14).

FIGURA 14 - EXPERIMENTO V: MEDO CONDICIONADO

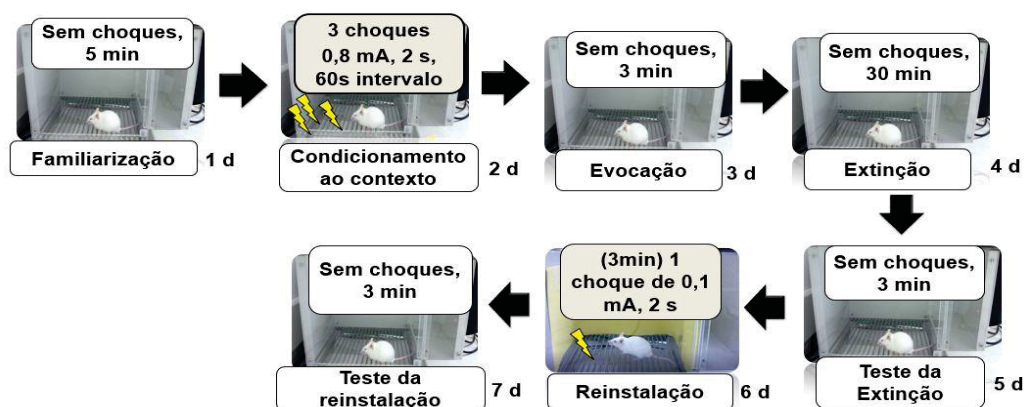


Figura 14 – Protocolo de medo condicionado ao contexto: Experimento V. Adicionou-se a etapa de teste da extinção, no dia 5. Fonte: autoria própria.

O teste da extinção consiste na colocação do animal no contexto A (esquiva inibitória), mas, no entanto, sem aplicação de choques nas patas, por um período de 3 min, sendo gravado essa etapa e avaliado posteriormente o comportamento de *congelamento*, que consiste na ausência de movimentos corporais, exceto os provocados pela respiração do animal. Ao final o animal retorna para a caixa moradia.

As demais etapas foram efetuadas como descrito anteriormente no experimento II, com a diferença que nos experimentos VI e VII, houve a administração de diazepam (DZP) ou salina (i.p.) 30 min antes das etapas de condicionamento ao contexto, no experimento VI (Figura 15), e 30 min antes da extinção, no experimento VII (Figura 16).

FIGURA 15 - EXPERIMENTO VI: MEDO CONDICIONADO

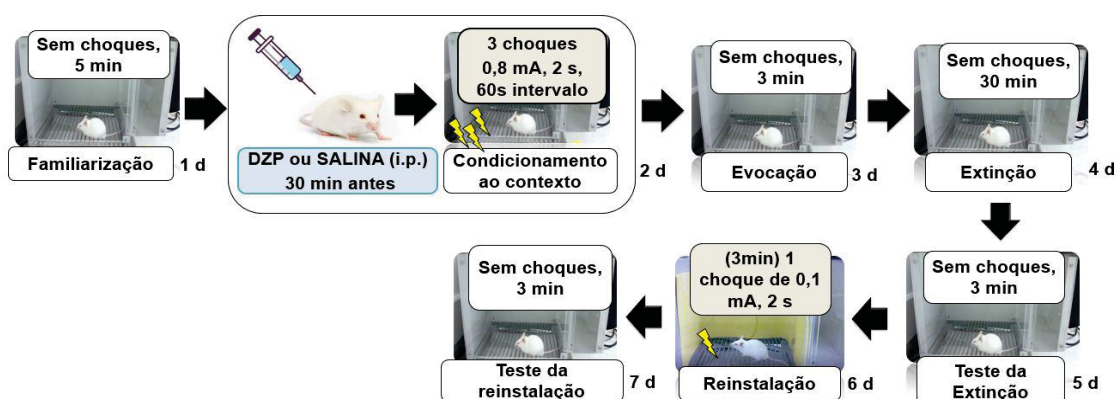


Figura 15 – Protocolo de medo condicionado ao contexto: Experimento VI. Administrou-se diazepam (DZP) ou salina (i.p.) 30 min antes da etapa de condicionamento ao contexto no dia 2. Fonte: autoria própria

FIGURA 16 - EXPERIMENTO VII: MEDO CONDICIONADO

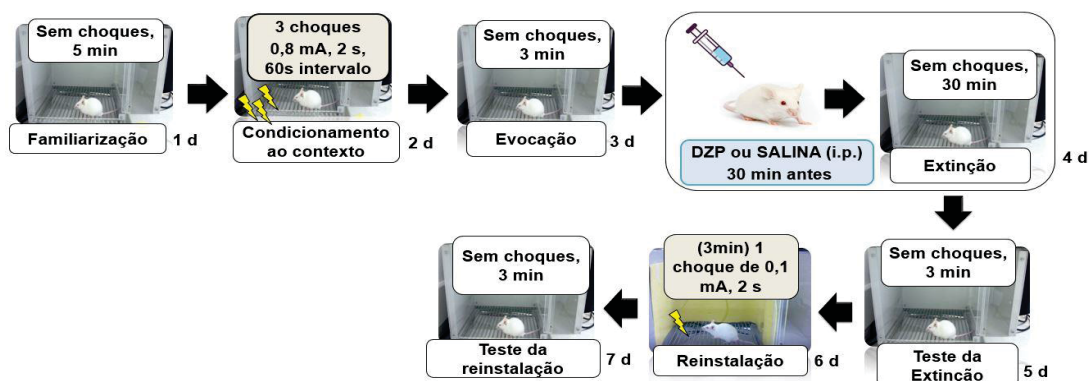


Figura 16 – Protocolo de medo condicionado ao contexto: Experimento VI. Administrou-se diazepam (DZP) ou salina (i.p.) 30 min antes da etapa de extinção no dia 4. Fonte: autoria própria

3.11 EXPERIMENTO VI: PEL E MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO, COM A ADMINISTRAÇÃO DE DZP ANTES DO CONDICIONAMENTO

O experimento VI se deu pela necessidade de avaliar se a administração de um benzodiazepínico, tal como o DZP, administrado 30 min antes da etapa de condicionamento ao contexto (Dia 2), do protocolo de condicionamento ao contexto, em animais AAT e BAT, poderia alterar o comportamento de congelamento desses animais, anteriormente classificados pelos dados obtidos no PEL (Figura 17).

FIGURA 17 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO VI

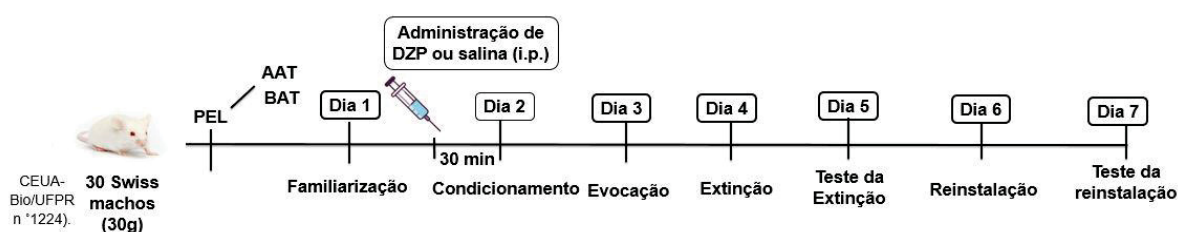


Figura 17 – Experimento VI. 50 camundongos machos *Swiss* foram submetidos ao PEL, sendo separados em três grupos conforme seus níveis de ansiedade-traço: AAT e BAT. Posteriormente, os mesmos animais foram submetidos ao protocolo de condicionamento ao contexto, com as etapas já descritas nos experimentos anteriores, porém, com a administração de DZP 30 min antes do início da etapa de condicionamento ao contexto (dia 2). Fonte: autoria própria

O protocolo de condicionamento ao contexto se deu da mesma maneira já descrita nos experimentos anteriores, porém com a administração de DZP ou salina (i.p.) 30 min antes do início da etapa de condicionamento ao contexto (dia 2).

3.12 EXPERIMENTO VII: PEL E MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO, COM A ADMINISTRAÇÃO DE DZP ANTES DA EXTINÇÃO

O sétimo experimento se deu pela necessidade de avaliar o efeito da administração de DZP antes da etapa de extinção do protocolo de medo condicionado ao contexto em animais AAT e BAT, selecionados anteriormente pelo PEL (Figura 18). A hipótese seria de que o DZP poderia afetar a expressão do comportamento de congelamento dos animais.

FIGURA 18 - LINHA EXPERIMENTAL: EXPERIMENTO VII

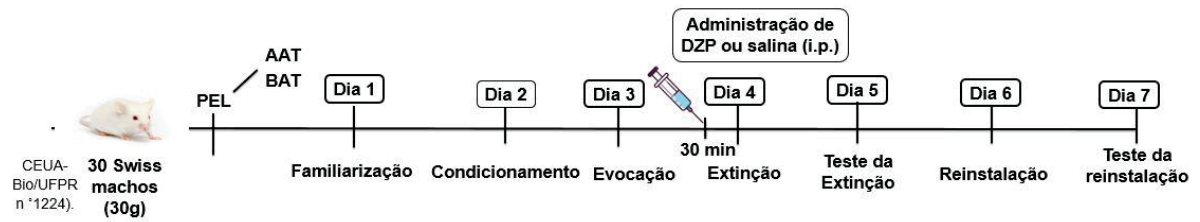


Figura 18 – Experimento VII. 50 camundongos machos Swiss foram submetidos ao PEL, sendo separados em três grupos conforme seus níveis de ansiedade-traço: AAT e BAT. Posteriormente, os mesmos animais foram submetidos ao protocolo de condicionamento ao contexto, com as etapas já descritas nos experimentos anteriores, porém, com a administração de DZP 30 min antes do início da etapa de extinção (dia 4). Fonte: autoria própria

O protocolo de condicionamento ao contexto se deu da mesma maneira já descrita nos experimentos anteriores, porém com a administração de DZP ou salina (i.p.) 30 min antes do início da extinção (dia 4).

4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística referente ao PEL foi efetuada de forma a calcular os seguintes parâmetros: porcentagem de tempo no ambiente novo (%TAN); porcentagem de “rearing” no ambiente novo (%REAR); número de tentativas de aproximação do ambiente novo (TENT) (GOES *et al*, 2015). Todos os dados foram agrupados, de todos os experimentos ao final, e determinou-se a mediana a partir dos valores da %TAN, usado como critério geral de classificação quanto ao nível de ansiedade-traço. Para comparação entre os grupos nos experimentos I, efetuou-se análise de variância (ANOVA) de duas vias, exceto para a fase de generalização que se utilizou ANOVA de uma via e para a extinção utilizou-se ANOVA de duas vias com medidas repetidas. No experimento II, também se utilizou ANOVA de duas vias, exceto nas fases de teste da evocação e teste da reinstalação, onde aplicou-se teste t de *Student* não pareado e ANOVA de duas vias com medidas repetidas para análise dos parâmetros do PEL, LCE e TCA assim como para a fase de extinção. Foi realizada correlação de Pearson entre os diversos fatores do experimento II. No experimento III, se utilizou ANOVA de uma via em todas as etapas. No experimento IV, se utilizou ANOVA de duas vias para todas as etapas. No experimento V, aplicou-se ANOVA de duas vias, exceto para as fases de evocação, teste da extinção e teste da reinstalação, que foram analisados por teste t de *Student* não pareado e ANOVA de duas vias com medidas repetidas para a fase de extinção. Para os experimentos VI utilizou-se ANOVA de duas vias e ANOVA de duas vias com medidas repetidas para a fase de extinção. E para o experimento VII, utilizou-se ANOVA de duas vias, exceto pela etapa de evocação onde utilizou-se teste t de *Student* não pareado e ANOVA de duas vias com medidas repetidas para a fase de extinção. O pós-hoc de Newman-Keuls foi utilizado quando o fator analisado na ANOVA de uma via foi significativo, ou no caso da ANOVA de duas vias ou ANOVA de duas vias com medidas repetidas, quando houve interação entre os fatores.

5. RESULTADOS

5.1 EXPERIMENTO I

No experimento I, objetivou-se testar três diferentes intensidades de choques nas patas mediante ao protocolo de medo condicionado ao contexto (0,4 mA; 0,6 mA e 0,8 mA) (Gráfico 1 – A, B e C).

Generalização

No teste da generalização, a ANOVA de uma via demonstrou que não houve diferenças entre os grupos para o fator intensidade do choque ($F(2, 27) = 2,194$, $p=0,1309$), indicando a não ocorrência de generalização nos grupos 0,4 mA, 0,6 mA e 0,8 mA dado pela baixa taxa de congelamento em todos os grupos (Gráfico 1 - A).

Extinção

Durante a extinção, somente o grupo de intensidade de choques nas patas de 0,8 mA apresentou níveis significativos de congelamento, averiguado por meio de ANOVA de duas vias com medidas repetidas, pelo fator tempo ($F(4, 36) = 43,83$, $^{\#}p<0,0001$); choque ($F(2, 18) = 70,04$, $^*p<0,0001$) e interação tempo x choque ($F(8, 72) = 18,82$, $p<0,0001$) demonstrando que apenas nessa intensidade, dentre as demais testadas nesse experimento, a de 0,8 mA foi que a apresentou uma curva de aprendizado de extinção. (Gráfico 1 - B). Posteriormente, a realização do pós-hoc de Newman Keuls, demonstrou diferença significativa entre o grupo com intensidade de choque de 0,8 mA em comparação com os demais grupos experimentais.

GRÁFICO 1 – EXPERIMENTO I

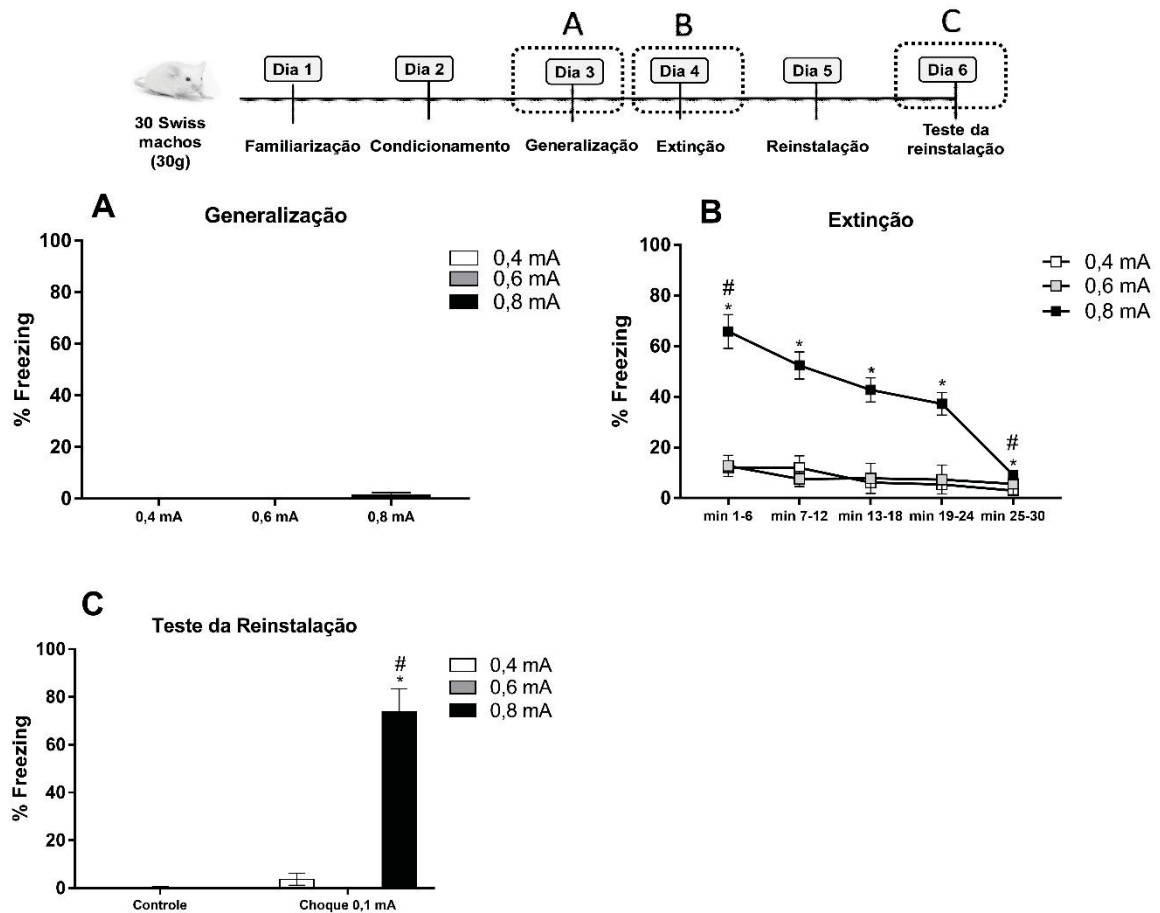


Gráfico 1 – Experimento I: padronização da intensidade de choques. **A – Generalização**, não houve diferença significativas entre os grupos 0,4 mA; 0,6 mA e 0,8 mA. **B – Extinção**, os animais do grupo 0,8 mA apresentaram um aprendizado de extinção, com maiores níveis de congelamento no decorrer do teste do que os demais grupos (* $p < 0,05$, 0,8 mA em comparação com os grupos 0,4 mA e 0,6 mA; # $p < 0,05$ min 1-6 em comparação com min 25-30 do mesmo grupo). **C – Teste da reinstalação**, os animais do grupo 0,8 mA apresentaram níveis de congelamento maiores que os grupos 0,4 mA e 0,6 mA, indicando a ocorrência da reinstalação da memória aversiva nesse grupo. (* $p < 0,05$, grupo 0,8mA em comparação com os grupos 0,4 mA e 0,6 mA; # $p < 0,05$, grupo 0,8 mA em comparação com grupo controle sem choque). Fonte: autoria própria.

Teste da Reinstalação

Durante o teste da reinstalação, a ANOVA de duas vias, demonstrou níveis de congelamento significativos para o grupo que recebeu 0,8 mA, por meio de significância nos fatores: presença de choque ($F(1, 24) = 62,71$, $p < 0,0001$) e intensidade do choque ($F(2, 24) = 54,35$, $*p < 0,0001$), havendo interação entre eles ($F(2, 24) = 54,74$, $p < 0,0001$), demonstrando que houve a reinstalação da memória aversiva contextual no grupo 0,8 mA, em contraste com os grupos 0,4 mA e 0,6 mA (Gráfico 1 - C). Após realização do pós-hoc de Newman Keuls, foi demonstrado diferença significativa entre os grupos que receberam choques durante a reinstalação dos grupos controles que não receberam o choque de baixa intensidade (0,1 mA), sendo os animais do grupo de intensidade 0,8 mA os que apresentaram maiores níveis de congelamento.

5.2 EXPERIMENTO II

5.2.1 PEL 1, PEL 2 E PEL 3

A realização do PEL 1 permitiu classificar os animais inicialmente em três grupos (Tabela 1): AAT, sendo os animais que tiveram preferência por ambientes familiares, cujo valor obtido para %TAN ($29,67 \pm 0,02$, média $\pm$ EPM); MAT se manteve menor que o quartil superior (Q1); BAT, sendo o grupo composto por animais que gastaram mais tempo nos ambientes novos, apresentando valores para a %TAN ($81,16 \pm 0,02$, média $\pm$ EPM) superior ao quartil inferior (Q3) e MAT ($57,98 \pm 0,05$, média $\pm$ EPM), caracterizado por animais cujos valores da %TAN não se enquadraram nas classificações anteriores. Dos 30 animais, um animal (5.2, o animal 5 da caixa 2) foi excluído do experimento por problemas técnicos com o aparato do PEL ($n=29$) (Tabela 2).

TABELA 1 - GRUPOS EXPERIMENTAIS DO EXPERIMENTO II.

Experimento II	Nível de ansiedade-traço dos animais	Animais (n)
PEL 1, PEL 2 E PEL 3	AAT	8
	MAT	13
	BAT	8
TOTAL	29 animais	

Para cada uma das seções do PEL, a classificação pelo nível de ansiedade-traço foi realizada conforme a %TAN mensurada, para a randomização dos animais dentre os grupos (Tabela 2).

TABELA 2 - PARÂMETROS COMPORTAMENTAIS DE CAMUNDONGOS SWISS MACHOS OBSERVADOS DURANTE O PEL 1, PEL 2 E PEL 3

Seção do teste PEL	Nível de ansiedade-traço	%TAN	%REAR	% TENT	N° de unidades totais visitadas	N° de unidades visitadas do novo compartimento
PEL 1	Alta	29,67 ± 0,02	70,76 ± 0,06	3,75 ± 0,86	147,12 ± 7,79	50,25 ± 6,70
	Média	57,98 ± 0,05	73,22 ± 0,06	2,46 ± 0,47	145,30 ± 10,07	71,84 ± 6,78
	Baixa	81,16 ± 0,02	86,12 ± 0,07	2,5 ± 0,46	144,87 ± 10,60	78,37 ± 15,76
PEL 2	Alta	29,39 ± 0,01	82,51 ± 0,01	3,12 ± 0,01	87,75 ± 9,34	130,5 ± 6,86
	Média	60,17 ± 0,03	75,36 ± 0,03	4,23 ± 1,34	87,92 ± 11,78	107,28 ± 9,82
	Baixa	83,82 ± 0,02	88,64 ± 0,02	2,25 ± 0,67	118,5 ± 16,29	101,75 ± 8,00
PEL 3	Alta	29,24 ± 0,03	54,87 ± 0,08	1,625 ± 0,70	125,25 ± 7,77	58,5 ± 5,48
	Média	57,22 ± 0,03	74,68 ± 0,03	2,07 ± 0,71	128,30 ± 8,36	68,30 ± 4,23
	Baixa	80,78 ± 0,01	79,76 ± 0,03	1,37 ± 0,41	107,75 ± 13,19	61,75 ± 7,81

Porém, após a realização de todos os experimentos, os dados de todos os animais, de todos os experimentos, foram agrupados para o estabelecimento de um critério absoluto de classificação geral, tendo por fator determinante de seleção a mediana referente aos valores da %TAN de todos os experimentos agrupados, cujo valor calculado foi de 56,44%, sendo que a categoria MAT foi abolida, estabelecendo um critério geral de seleção para alta e baixa ansiedade-traço (Tabela 3).

TABELA 3 - CRITÉRIO GERAL DE SELEÇÃO PARA ALTA E BAIXA ANSIEDADE-TRAÇO

Nível de Ansiedade-traço	%TAN
<i>AAT</i>	%TAN < 56,44 %
<i>BAT</i>	%TAN > 56,44 %

Houve, portanto, uma reclassificação de todos os 274 animais (Gráfico 2), utilizados nos sete experimentos, quanto aos seus níveis de ansiedade-traço (Anexo 1). Os animais cujos valores da %TAN foram idênticos ou muito próximos do valor da mediana foram excluídos das análises individuais de grupo, mas mantidos nas análises de correlação.

GRÁFICO 2 – RECLASSIFICAÇÃO TODOS OS ANIMAIS

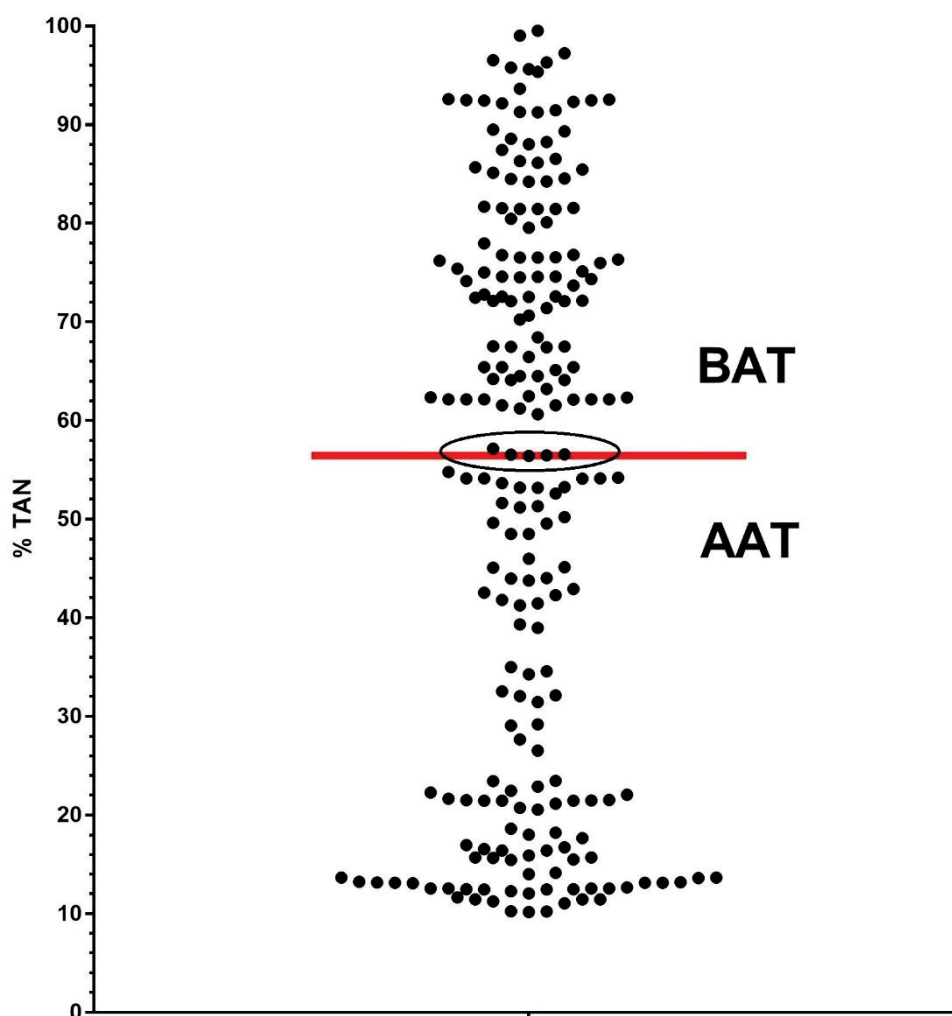


Gráfico 2 – Reclassificação de todos os animais, quanto aos seus níveis de ansiedade-traço, tomando como fator de seleção a mediana da %TAN. Os animais cujos valores foram próximos ou idênticos ao valor da mediana (circulados no gráfico) foram retirados das análises individuais de grupos dos experimentos, mas mantidos nas análises por correlação. Fonte: autoria própria.

No PEL, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou uma diferença significativa para o fator ansiedade-traço ($F(1, 27) = 65,57$, $*p < 0,0001$) entre os grupos AAT e BAT referente a %TAN, mas sem diferença significativa para o fator seção do PEL ($F(2, 54) = 0,7825$, $p = 0,4624$) e interação entre esses dois fatores ($F(2, 54) = 4,978$, $p = 0,0104$) (Gráfico 3 - A). O pós-hoc de Newman Keuls indicou que

os animais BAT e AAT diferiram quanto a %TAN em todas as seções do PEL, porém sem diferença entre as seções.

GRÁFICO 3 – EXPERIMENTO II: PEL

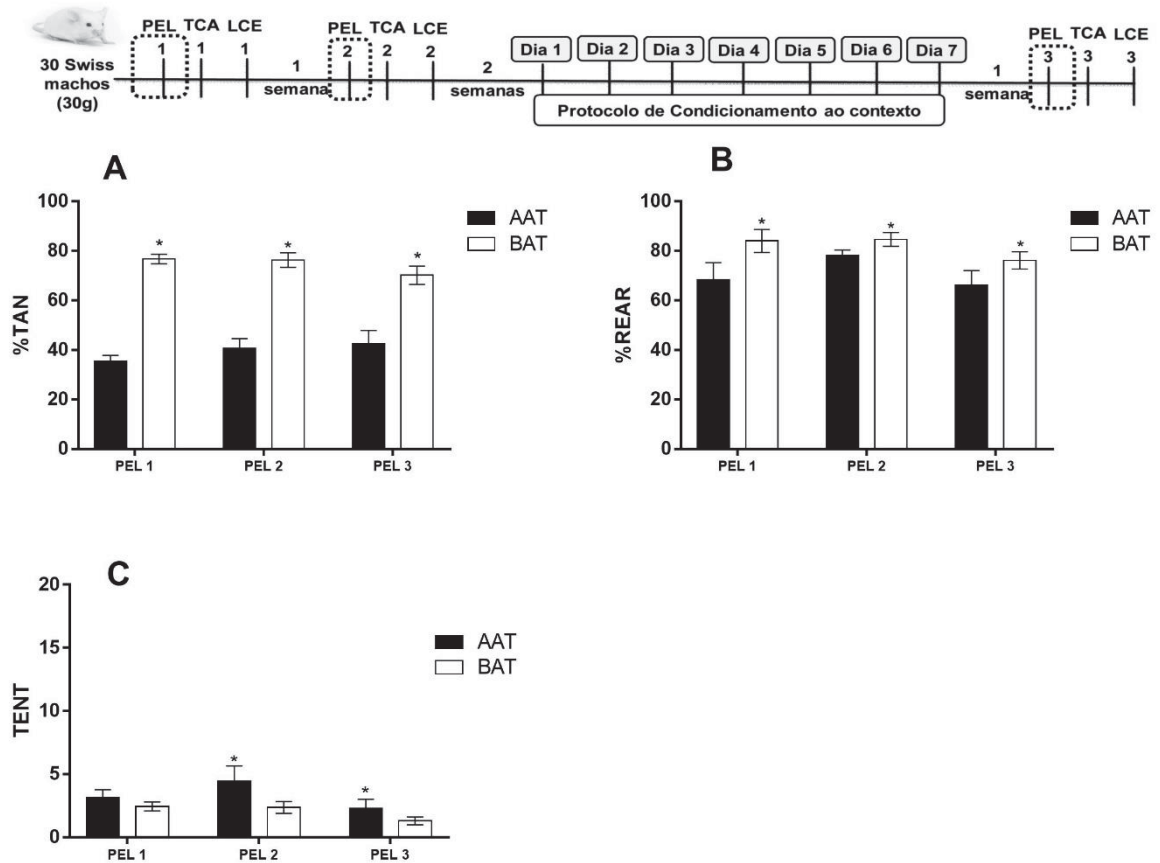


Gráfico 3 – Experimento II - PEL. A - %TAN, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou uma diferença significativa para o fator ansiedade-traço entre os grupos AAT e BAT referente a %TAN, mas sem diferença significativa para o fator seção do PEL e interação entre esses dois fatores (* $p < 0,05$, grupo AAT em comparação com BAT). **B - %REAR**, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço mas sem diferença significativa para o fator seção do PEL e sem interação entre esses dois fatores (* $p < 0,05$, grupo AAT em comparação com BAT). **C - TENT**, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço mas não para o fator seção do PEL, sem interação entre esses dois fatores (* $p < 0,05$, grupo AAT em comparação com BAT). Fonte: autoria própria.

Quanto a %REAR, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 26) = 9,15$, $*p = 0,0055$) mas sem diferença significativa para o fator seção do PEL ($F(2, 52)$

= 2,335, $p=0,1068$) e sem interação entre esses dois fatores ($F(2, 52) = 0,4742$, $p=0,6250$) (Gráfico 3 - B).

Para TENT, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 26) = 4,587$, $p=0,0418$) mas não para o fator seção do PEL ($F(2, 52) = 2,96$, $p=0,0606$), sem interação entre esses dois fatores ($F(2, 52) = 0,5752$, $p=0,5661$) (Gráfico 3 - C).

5.2.2 TCA 1, TCA 2 E TCA 3

No TCA 1, TCA 2 e TCA 3, para a % de tempo na periferia, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou que não houve diferenças significativas entre os grupos AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 26) = 0,9066$, $p=0,3498$) e também para o fator seção do TCA ($F(2, 52) = 0,2962$, $p=0,7449$), sem interação entre esses fatores ($F(2, 52) = 0,7996$, $p=0,4550$) (Gráfico 4 – A).

Para a % tempo no centro, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou que não houve diferenças significativas entre os grupos AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 26) = 0,9066$, $p=0,3498$) e também para o fator seção do TCA ($F(2, 52) = 0,2662$, $p=0,7449$) sem interação entre esses fatores ($F(2, 52) = 0,7996$, $p=0,4550$) (Gráfico 4 – B).

Para a distância percorrida (em cm), a ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou que não houve diferenças significativas entre os grupos AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1,26) = 0,7349$, $p=0,3991$) e também para o fator seção do TCA ($F(2, 52) = 2,102$, $p=0,1325$) sem interação entre esses fatores ($F(2, 52) = 0,1211$, $p=0,8862$) (Gráfico 4 – C).

GRÁFICO 4 – EXPERIMENTO II: TCA

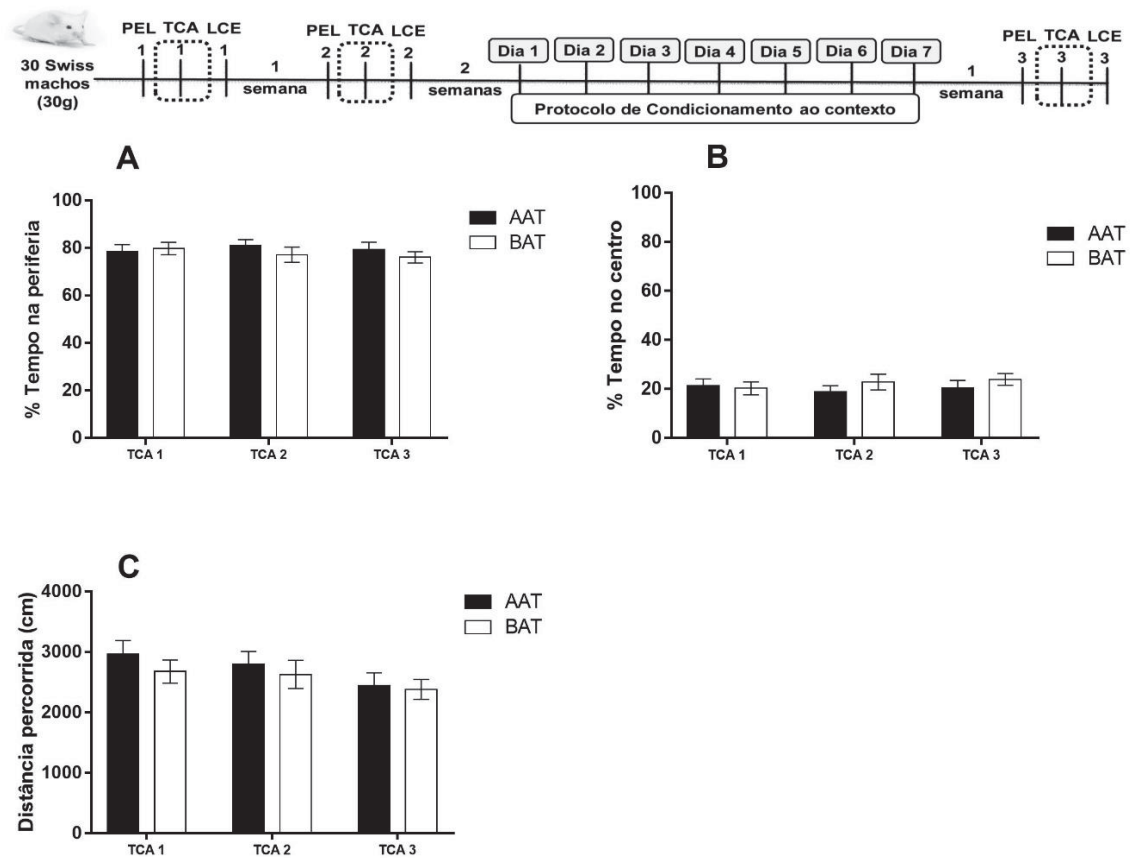


Gráfico 4 – Experimento II - TCA. A - % Tempo na periferia, não houve diferenças significativas entre os grupos AAT, MAT e BAT ($*p < 0,05$), sem diferença entre as seções do teste ($#p < 0,05$). **B - % Tempo no centro**, não houve diferenças significativas entre os grupos AAT, MAT e BAT ($*p < 0,05$), sem diferença entre as seções do teste ($#p < 0,05$). **C – Distância percorrida (cm)**, não houve diferenças significativas entre os grupos AAT, MAT e BAT ($*p < 0,05$) sem diferenças entre as seções do teste ($#p < 0,05$). Fonte: autoria própria.

5.2.3 LCE 1, LCE 2 E LCE 3

Para o parâmetro % entradas nos braços fechados, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou, quanto a % entradas nos braços abertos, que não houve diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 26) = 0,2334$, $p = 0,6330$), assim sim para o fator seção do LCE ($F(2, 52) = 5,524$, $p = 0,0067$), sem interação entre esses dois fatores ($F(2, 52) = 0,6082$, $p = 0,5482$) e o pós hoc de Newman-Keuls não identificou diferenças entre as seções do teste (Gráfico 5 – A).

Para a % tempo gasto nos braços abertos, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas não identificou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 26) = 0,9908$, $p = 0,3287$), mas sim para o fator seção do LCE ($F(2, 52) = 12,95$, $p < 0,0001$), sem interação entre esses dois fatores ($F(2, 50) = 0,08555$, $p = 0,9181$) e o pós hoc de Newman-Keuls não identificou diferenças entre as seções do teste (Gráfico 5 – B)

GRÁFICO 5 – EXPERIMENTO II: LCE

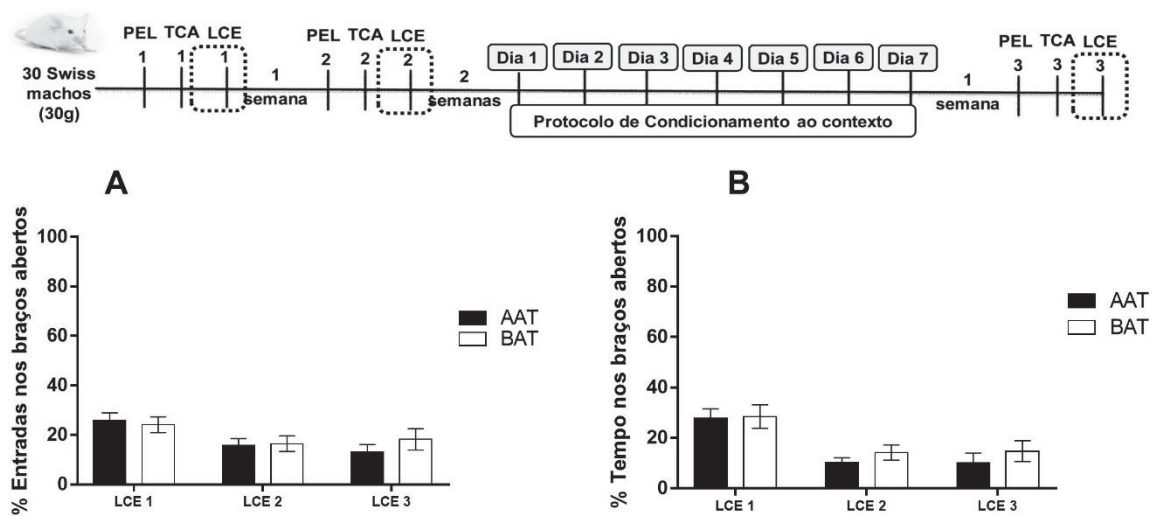


Gráfico 5 – Experimento II: LCE. A - % Entradas nos braços abertos. A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não identificou diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço, e não houve diferença entre esses grupos para o fator seção do LCE, sem interação entre esses dois fatores e o pós hoc de Newman-Keuls não identificou diferenças significativas entre as seções do teste (* $p < 0,05$, AAT em comparação com BAT; # $p < 0,05$, LCE 1 em comparação com LCE 2 e LCE 3). **B - % Tempo nos braços abertos.** A ANOVA de duas vias com medidas repetidas não identificou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço, assim como para o fator seção do LCE, sem interação entre esses dois fatores e o pós hoc de Newman-Keuls não identificou diferenças significativas entre as seções do teste (* $p < 0,05$, AAT em comparação com BAT; # $p < 0,05$, LCE 1 em comparação com LCE 2 e LCE 3). Fonte: autoria própria.

5.2.4 CORRELAÇÕES

5.2.4.1 CORRELAÇÕES ENTRE PEL 1, PEL 2 E PEL 3: %TAN

Efetuuou-se a análise por correlação de Pearson entre as três seções do PEL durante o experimento II em relação ao parâmetro %TAN, havendo uma correlação significativa entre PEL 2 versus PEL 1 ($r=0,8866$, $*p<0,0001$) (Gráfico 6 – A), assim como PEL 3 versus PEL 1 ($r=0,7434$, $*p<0,0001$) (Gráfico 6 – B) e PEL 3 versus PEL 2 ($r=0,8677$, $*p<0,0001$) (Gráfico 6 – C).

GRÁFICO 6 – CORRELAÇÕES ENTRE PEL 1, PEL 2 E PEL 3: %TAN

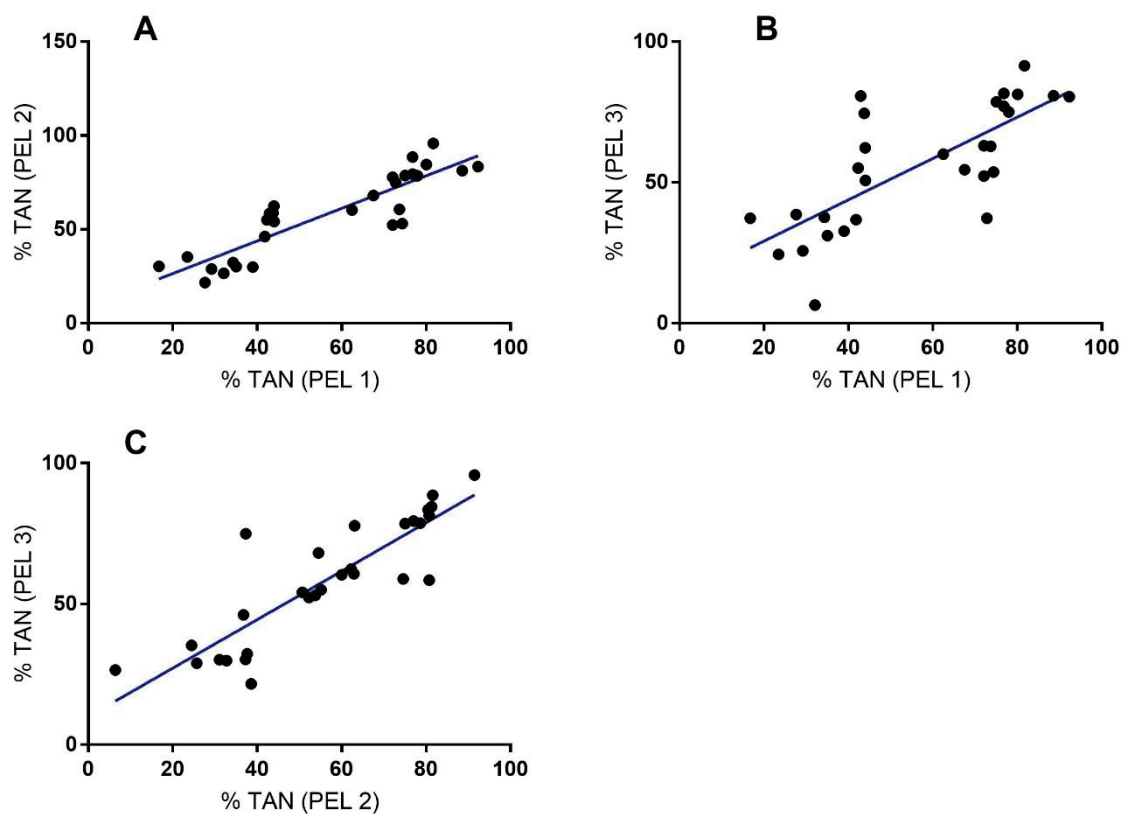


Gráfico 6 – Correlações entre PEL 1, PEL 2 e PEL 3: %TAN. Houve correlações significativas entre PEL 2 versus PEL 1 ($r=0,8866$, $*p<0,0001$) (Gráfico 6 – A), assim como PEL 3 versus PEL 1 ($r=0,7434$, $*p<0,0001$) (Gráfico 6 – B) e PEL 3 versus PEL 2 ($r=0,8677$, $*p<0,0001$) (Gráfico 6 – C). ($*p<0,05$).
Fonte: autoria própria.

5.2.4.2 CORRELAÇÕES ENTRE LCE 1, LCE 2 E LCE 3: % ENTRADAS NOS BRAÇOS ABERTOS E % TEMPO NOS BRAÇOS ABERTOS

Efetuiu-se a análise por correlação de Pearson entre as três seções do LCE no experimento II em relação a % Entradas nos braços abertos (Gráfico 7) e também quanto ao parâmetro % Tempo nos braços abertos (Gráfico 8).

A análise revelou não haver correlação significativa em nenhum dos casos, tanto em LCE 1 versus LCE 2 ($r=0,1409$, $p=0,4658$) (Gráfico 7 - A) como LCE 1 versus LCE 3 ($r=0,03029$, $p=0,8761$) (Gráfico 7 - B) e LCE 2 versus LCE 3 ($r=-0,01037$, $p=0,9574$) (Gráfico 7 - C) para a % Entradas nos braços abertos.

GRÁFICO 7 – CORRELAÇÕES ENTRE LCE 1, LCE 2 E LCE 3: % ENTRADAS NOS BRAÇOS ABERTOS

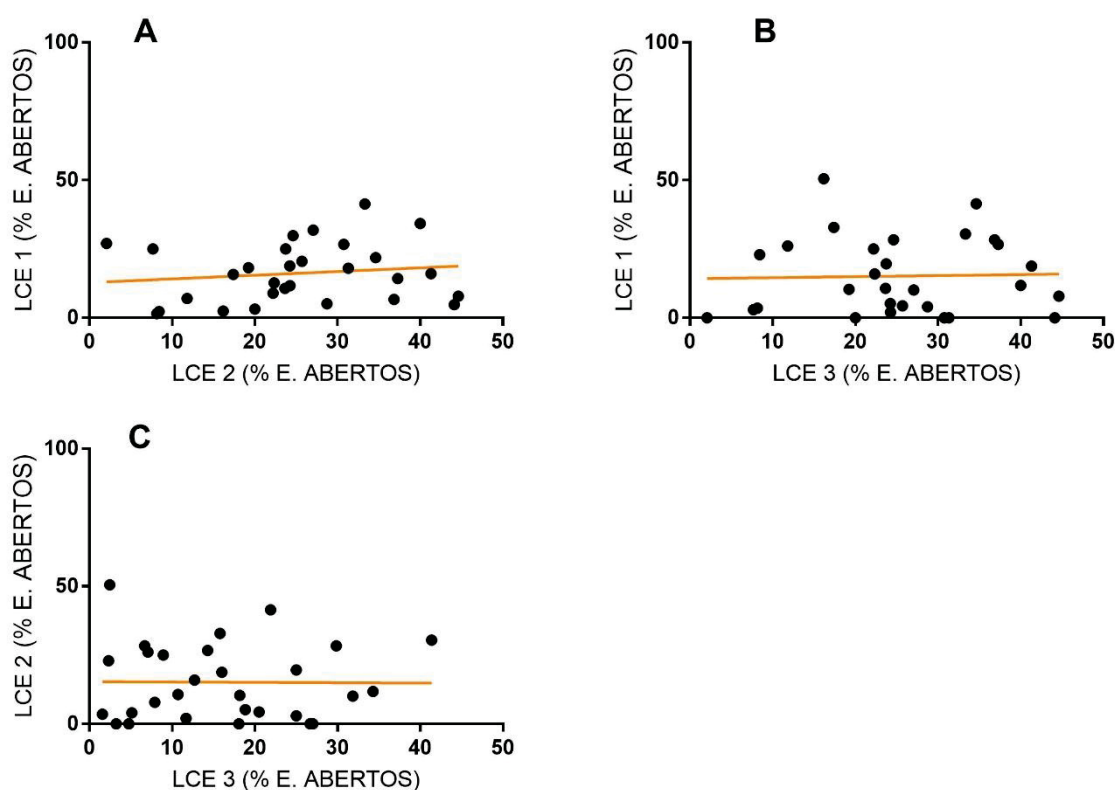


Gráfico 7 – Correlações entre LCE 1, LCE 2 e LCE 3: % Entradas nos braços abertos. Não houve correlação significativa em nenhum dos casos, tanto em LCE 1 versus LCE 2 ($r=0,1409$, $p=0,4658$) (Gráfico 7 - A) como LCE 1 versus LCE 3 ($r=0,03029$, $p=0,8761$) (Gráfico 7 - B) e LCE 2 versus LCE 3 ($r=-0,01037$, $p=0,9574$) (Gráfico 7 - C) para a % Entradas nos braços abertos. (* $p<0,05$). Fonte: autoria própria.

A análise revelou não haver correlação significativa em nenhum dos casos, tanto em LCE 1 versus LCE 2 ($r=0,2017$, $p=0,4658$) (Gráfico 8 - A) como LCE 1 versus LCE 3 ($r=-0,05217$, $p=0,8761$) (Gráfico 8 - B) e LCE 2 versus LCE 3 ($r=0,06819$, $p=0,9574$) (Gráfico 8 - C) para a % Tempo nos braços abertos.

GRÁFICO 8 – CORRELAÇÕES ENTRE LCE 1, LCE 2 E LCE 3: % TEMPO NOS BRAÇOS ABERTOS

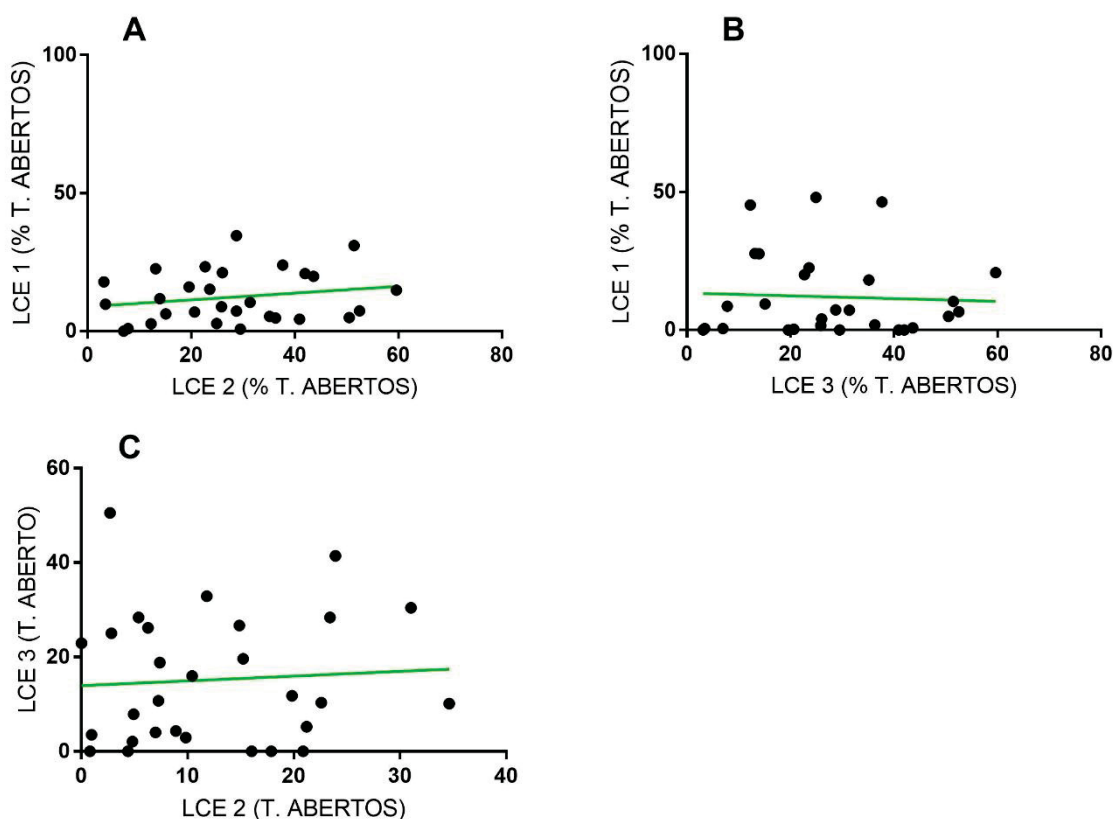


Gráfico 8 – Correlações entre LCE 1, LCE 2 e LCE 3: % Tempo nos braços abertos. Não houve correlação significativa em nenhum dos casos, tanto em LCE 1 versus LCE 2 ($r=0,2017$, $p=0,4658$) (Gráfico 8 - A) como LCE 1 versus LCE 3 ($r=-0,05217$, $p=0,8761$) (Gráfico 8 - B) e LCE 2 versus LCE 3 ($r=0,06819$, $p=0,9574$) (Gráfico 8 - C) para a % Tempo nos braços abertos. (* $p<0,05$). Fonte: autoria própria.

5.2.4.3 CORRELAÇÕES ENTRE PEL 1 E LCE 1

Efetuuou-se a análise por correlação de Pearson entre a %TAN na primeira seção do PEL (PEL 1) e a % Entradas nos braços abertos (Gráfico 9 - A) na primeira seção do LCE (LCE 1) e também em relação a % Tempo nos braços abertos de LCE 1 (Gráfico 9 - B).

Não houve uma correlação significativa, tanto para a % Entradas nos braços abertos versus %TAN ($r=0,06961$, $p=0,7198$) (Gráfico 9 - A) quanto para a % Tempo nos braços abertos versus %TAN ($r=0,09627$, $p=0,6194$) (Gráfico 9 - B).

GRÁFICO 9 – CORRELAÇÕES ENTRE PEL 1 E LCE 1

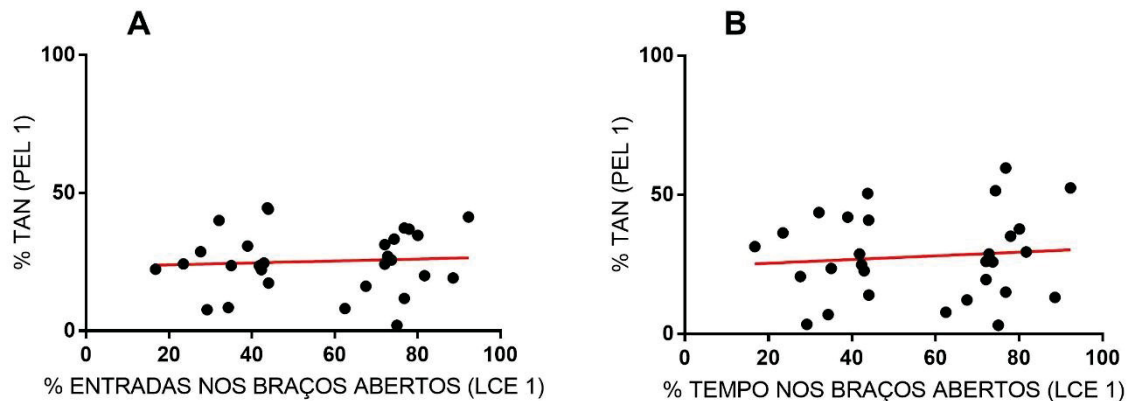


Gráfico 9 – Correlações entre PEL 1 e LCE 1. Não houve uma correlação significativa, tanto para a % Entradas nos braços abertos versus %TAN ($r=0,06961$, $p=0,7198$) (Gráfico 9 - A) quanto para a % Tempo nos braços abertos versus %TAN ($r=0,09627$, $p=0,6194$) (Gráfico 9 - B). (* $p<0,05$). Fonte: autoria própria.

5.2.5 MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO

Durante o teste da evocação, o teste t de *Student* não pareado demonstrou não haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(12, 13) = 1,411$, $p = 0,5465$) (Gráfico 10 – A).

Na extinção, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 25) = 19,24$, * $p=0,0001$) e também para o fator tempo ($F(4, 100) = 182,8$, # $p<0,0001$), com interação entre os fatores ($F(4, 100) = 3,68$, $p = 0,0077$) (Gráfico 10 - B).

O pós hoc de Newman Keuls indicou que o nível de congelamento do primeiro bloco de BAT não diferiu do segundo bloco de AAT (1-6 min BAT vs 7-12 min AAT), sendo que o terceiro bloco de AAT não diferiu nem do primeiro e do segundo de BAT (13-18 min AAT vs 1-6 min BAT; 13-18 min AAT vs 7-12 min BAT). Além disso, o

penúltimo bloco de AAT não diferiu do segundo bloco de BAT (19-24 min AAT vs 7-12 min BAT) e por fim, o último bloco da extinção de AAT não diferiu do segundo e do terceiro bloco de BAT (25-30 min AAT vs 7-12 min BAT; 25-30 min AAT vs 13-18 min BAT).

No primeiro bloco da extinção, ou seja, no período que compreende desde o minuto 1 até o minuto 6, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 26) = 11,67$, $*p=0,0021$) e para o fator tempo minuto a minuto ($F(5, 130) = 41,61$, $^{#}p<0,0001$), porém sem interação entre esses fatores ($F(5, 130) = 2,188$, $p=0,0594$) (Gráfico 10 – C).

No último bloco da extinção (desde o minuto 25 até o minuto 30), a ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou haver uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(1, 26) = 20,17$, $*p=0,0001$) e para o fator tempo minuto a minuto ($F(5, 130) = 71,21$, $^{#}p<0,0001$), com interação entre esses fatores ($F(5, 130) = 2,953$, $p=0,0147$). O pós hoc de Newman Keuls demonstrou diferenças entre AAT e BAT em todos os minutos, exceto no minuto 28 (Gráfico 10 – D).

GRÁFICO 10 – EXPERIMENTO II: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO

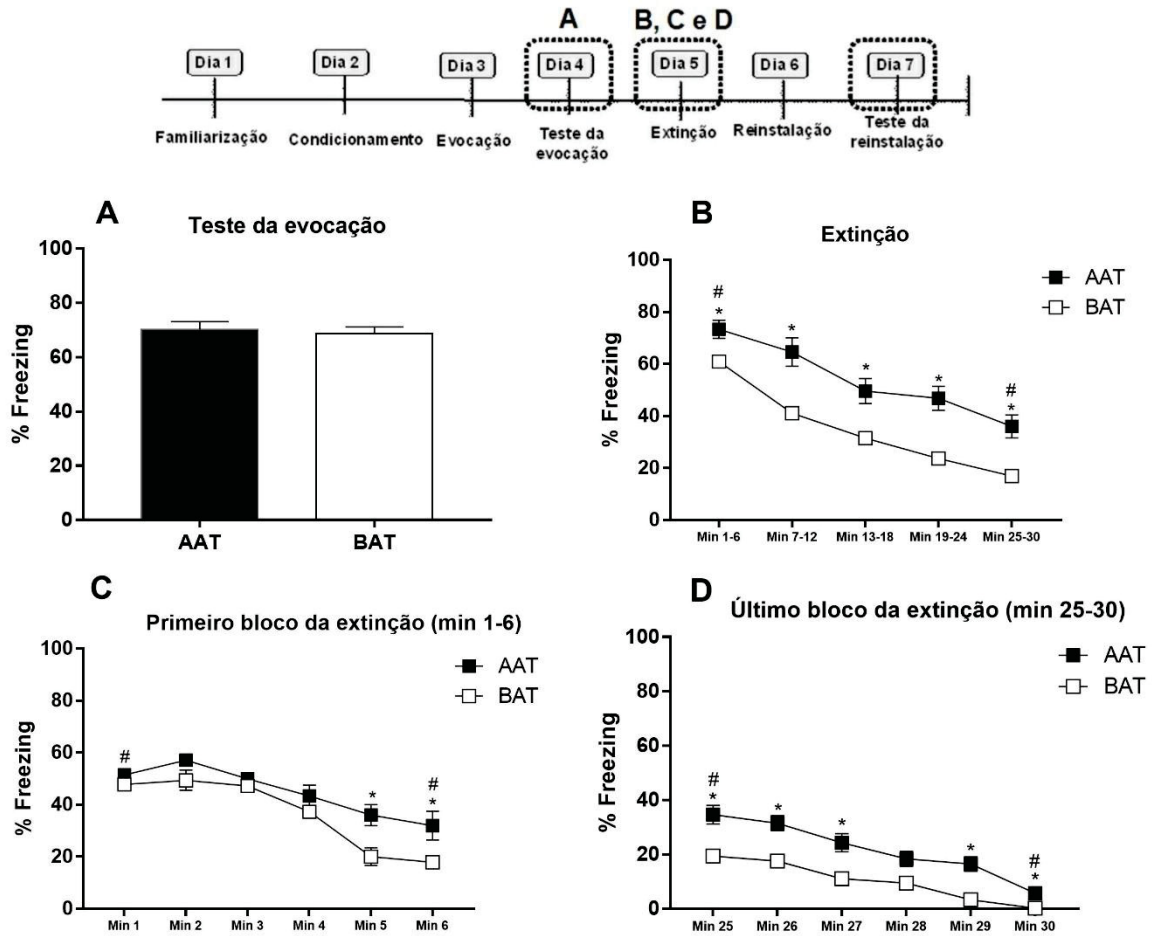


Gráfico 10 – Experimento II: Medo condicionado ao contexto. A – Teste da evocação. O teste t de Student não pareado demonstrou não haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT para o fator ansiedade-traço (* $p < 0,05$, grupo AAT em comparação com BAT). **B – Extinção.** A ANOVA de duas vias com medidas repetidas identificou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço e também para o fator tempo, com interação entre os fatores (* $p < 0,05$, grupo AAT em comparação com BAT; # $p < 0,05$ min 1-6 em comparação com min 25-30). **C – Primeiro bloco da extinção (1-6 min).** No período que compreende desde o minuto 1 até o minuto 6, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço e para o fator tempo minuto a minuto, porém sem interação entre esses fatores (* $p < 0,05$, grupo AAT em comparação com BAT; # $p < 0,05$ min 1 em comparação com min 6). **D – Último bloco da extinção (25-30 min).** No período que compreende desde o minuto 25 até o minuto 30, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou uma diferença significativa entre AAT e BAT para o fator ansiedade-traço e para o fator tempo minuto a minuto, com interação entre esses fatores (* $p < 0,05$, grupo AAT em comparação com BAT; # $p < 0,05$ min 25 em comparação com min 30 do mesmo grupo).

No teste da reinstalação, o teste t de *Student* não pareado demonstrou haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($F(12, 13) = 3,316$, $*p=0,0412$) (Gráfico 11 – A).

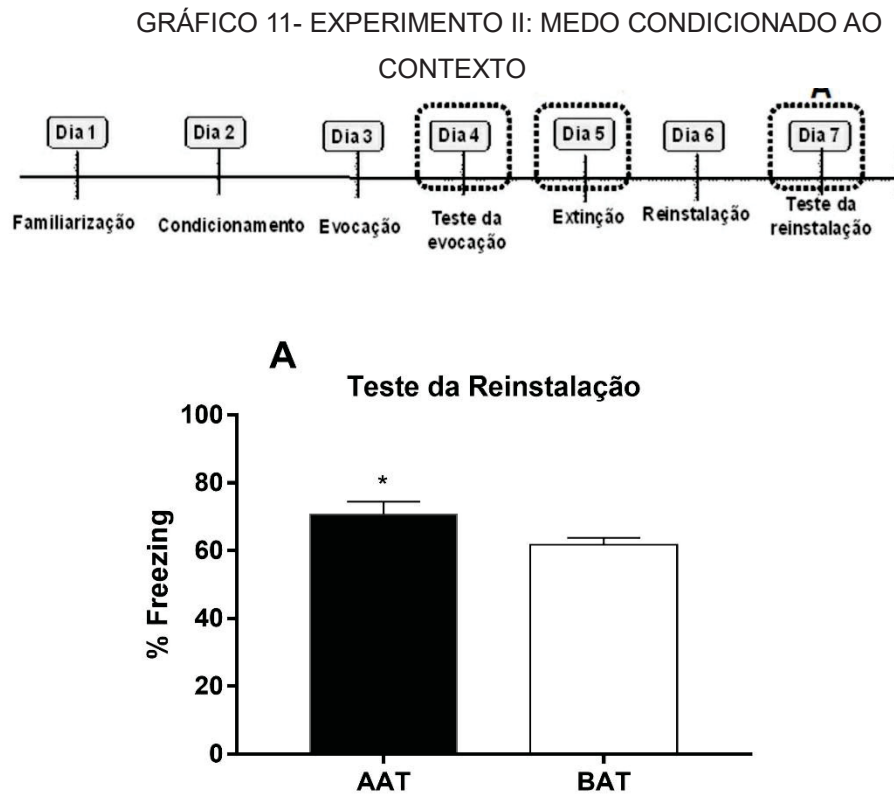


Gráfico 11 – Experimento II: Medo condicionado ao contexto: Teste da reinstalação (A). O teste t de *Student* não pareado demonstrou haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT para o fator ansiedade-traço ($*p<0,05$, grupo AAT em comparação com BAT). Fonte: autoria própria.

5.3 EXPERIMENTO III

5.3.1 TCA

No TCA, após análise estatística por ANOVA de uma via, houveram diferenças significativas entre os grupos para o fator tratamento para a % tempo na periferia ($F(4, 45) = 12,25$, $*p<0,0001$) (Gráfico 12 – A).

Para a % tempo no centro, para o fator tratamento ($F(4, 45) = 12,25$, $*p<0,0001$) (Gráfico 12 – B) e para a distância percorrida (em cm), a ANOVA de uma

via evidenciou diferenças significativas entre os grupos para o fator tratamento ($F(4, 45) = 4,365$, $*p=0,0046$) (Gráfico 12 – C).

Após realização do pós-hoc de Newman Keuls, foi demonstrado diferença significativa entre os grupos tratados com DZP em comparação com o grupo salina tanto para a % tempo na periferia como a % de tempo no centro, assim como para a distância percorrida, mas, no entanto, sem diferença entre os grupos tratados com DZP.

GRÁFICO 12 – EXPERIMENTO III: TCA

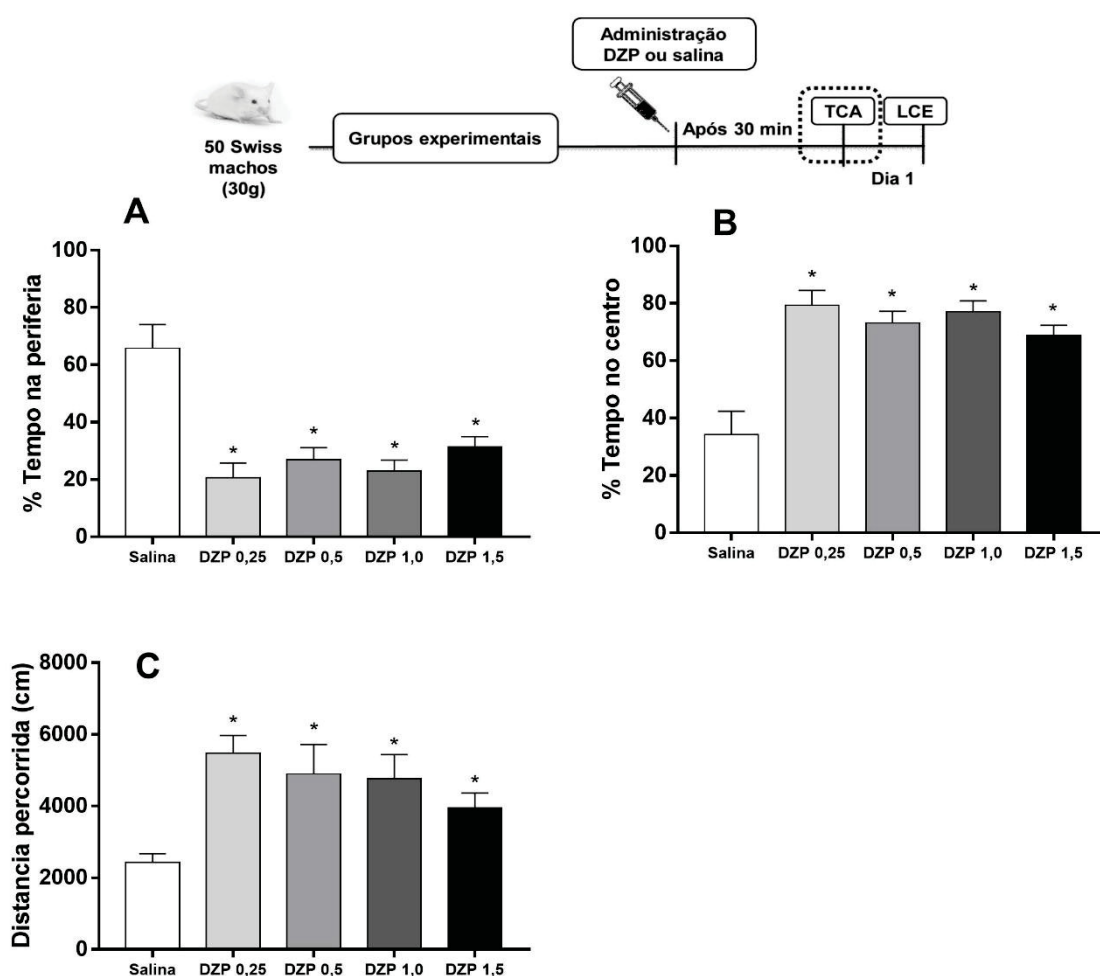


Gráfico 12 – Experimento III: TCA. A - % Tempo na periferia. A ANOVA de uma via identificou diferenças significativas entre os grupos para o fator tratamento quanto a % tempo na periferia, sendo que os animais tratados com DZP passaram menos tempo na periferia ($*p<0,05$ em comparação com salina). **B - % Tempo no centro.** A ANOVA de uma via evidenciou diferenças significativas entre os

grupos para o fator tratamento, sendo que os animais tratados com DZP passaram mais tempo no centro (* $p < 0,05$ em comparação com salina; # $p < 0,5$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). **C – Distância percorrida (cm).** A ANOVA de uma via evidenciou diferenças significativas entre os grupos para o fator tratamento, havendo uma maior distância percorrida por animais tratados com DZP (* $p < 0,05$ em comparação com salina; # $p < 0,5$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). Fonte: autoria própria.

5.3.2 LCE

No LCE, quanto a % entradas nos braços abertos, a ANOVA de uma via identificou uma diferença significativa entre os grupos para o fator tratamento ($F(4, 41) = 30,92$, * $p < 0,0001$) (Gráfico 13 – A).

E referente a % de tempo nos braços abertos, a ANOVA de uma via identificou uma diferença significativa entre os grupos para o fator tratamento ($F(4, 41) = 50,65$, * $p < 0,0001$) (Gráfico 13 – B).

Em seguida da realização do pós-hoc de Newman Keuls, houve diferença significativa entre os grupos tratados com DZP em comparação com o grupo salina tanto para a % Entradas nos braços abertos e % Tempo nos braços abertos, mas, no entanto, sem diferença para esses parâmetros entre os grupos tratados com DZP.

GRÁFICO 13 – EXPERIMENTO III: LCE

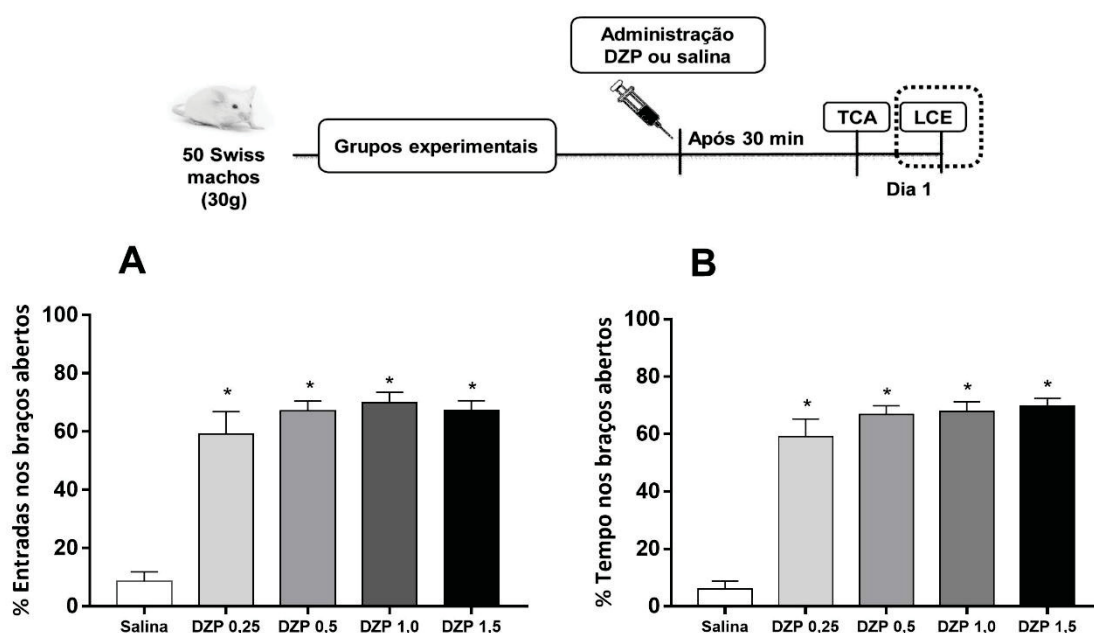


Gráfico 13 – Experimento III: LCE. A – % Entradas nos braços abertos. A ANOVA de uma via identificou uma diferença significativa entre os grupos para o fator tratamento, sendo que os animais

tratados com DZP apresentaram maiores % Entradas nos braços abertos ($*p<0,05$ em comparação com salina; $\#p<0,5$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). **B - % Tempo nos braços abertos.** A ANOVA de uma via identificou uma diferença significativa entre os grupos para o fator tratamento, sendo que os animais tratados com DZP apresentaram maior % Tempo nos braços abertos ($*p<0,05$ em comparação com salina; $\#p<0,5$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). Fonte: autoria própria.

5.4 EXPERIMENTO IV

5.4.1 TCA

No experimento IV, o intuito foi avaliar o efeito de DZP 0,25 mg/kg (i.p.) administrado em 50 camundongos *Swiss* machos, 30 min antes dos testes TCA e LCE em animais AAT e BAT, selecionados pelo PEL, de acordo com a %TAN.

No TCA (Gráfico 14 – A, B e C), quanto a % tempo na periferia, a ANOVA de duas vias identificou uma diferença significativa entre os grupos para o fator ansiedade-traço ($F(1, 33) = 11,19$, $*p<0,0021$), sendo que os animais AAT tratados com DZP 0,25 mg/kg (i.p.) passaram mais tempo na periferia em relação aos animais BAT tratados com DZP na mesma dose, e também para o fator tratamento ($F(1, 33) = 42,53$, $\#p<0,0001$), onde os animais BAT tratados com DZP 0,25 mg/kg (i.p.) apresentaram redução no tempo de permanência na periferia em relação aos animais BAT salina, mas sem interação entre os fatores ($F(1, 33) = 9,422$, $p= 0,0043$) (Gráfico 14 – A).

Para a % tempo no centro, a ANOVA de duas vias identificou uma diferença significativa entre os grupos para o fator ansiedade-traço ($F(1, 33) = 11,19$, $*p<0,0021$), sendo que os animais BAT tratados com 0,25 mg/kg (i.p.) passaram mais tempo no centro em relação aos animais AAT tratados com DZP de mesma dose, e também para o fator tratamento ($F(1, 33) = 42,53$, $\#p<0,0001$), mas sem interação entre os fatores ($F(1, 33) = 9,422$, $p= 0,0043$) (Gráfico 14 – B).

Quanto a distância percorrida (em cm), a ANOVA de duas vias demonstrou que não houve diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade-traço ($F(1, 33) = 1,222$, $p=0,276$) e também para o fator tratamento ($F(1, 33) = 0,0002387$, $p=0,987$), havendo um aumento no tempo de permanência no centro dos animais BAT

tratados com 0,25 mg/kg (i.p.) em relação aos animais BAT controles (salina) e sem interação entre esses fatores ($F(1, 33) = 0,7081$, $p=0,4061$) (Gráfico 14 – C).

GRÁFICO 14 – EXPERIMENTO IV: TCA

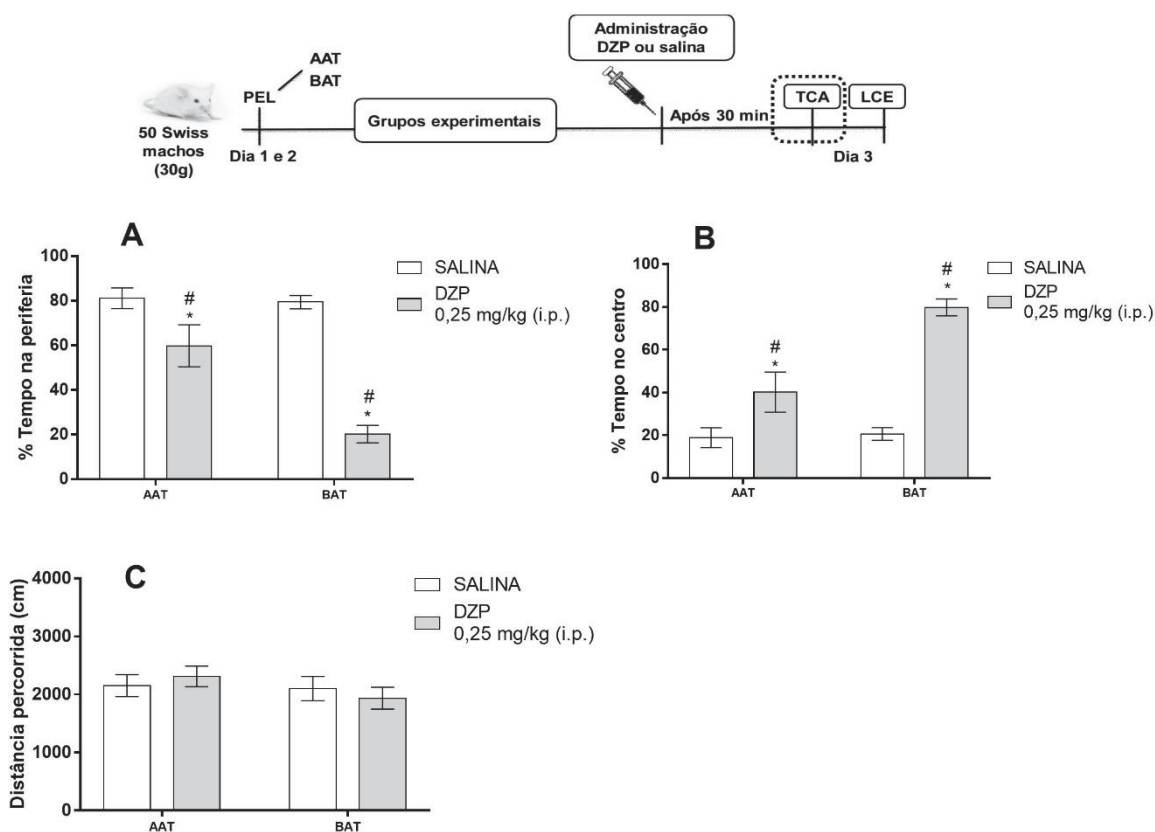


Gráfico 14 – Experimento IV: TCA. A - % Tempo na periferia. A ANOVA de duas vias identificou uma diferença significativa entre os grupos para o fator ansiedade-traço, e também para o fator tratamento, sendo AAT tratado com DZP 0,25 mg/kg diferente de BAT tratado com DZP 0,25 mg/kg, mas sem interação entre os fatores ($*p<0,05$ em comparação com salina; $\#p<0,05$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). **B - % Tempo no centro.** A ANOVA de duas vias identificou uma diferença significativa entre os grupos para o fator ansiedade-traço e também para o fator tratamento sendo que os animais BAT tratados com DZP 0,25 mg/kg (i.p.) passaram mais tempo no centro em relação aos animais AAT tratados com DZP de mesma dose, mas sem interação entre os fatores ($*p<0,05$ em comparação com salina; $\#p<0,05$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). **C – Distância percorrida (cm).** A ANOVA de duas vias demonstrou que não houve diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade-traço e também para o fator tratamento, havendo um aumento no tempo de permanência no centro dos animais BAT tratados com 0,25 mg/kg (i.p.) em relação aos animais BAT controles (salina) e sem interação entre esses fatores ($*p<0,05$ em

comparação com salina; # $p < 0,05$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). Fonte: autoria própria.

5.4.2 LCE

No LCE, referente a % entradas nos braços abertos, a ANOVA de duas vias demonstrou que não houveram diferenças entre os grupos para o fator ansiedade ($F(1, 33) = 0,031160$, $p = 0,8610$) e também para o fator tratamento ($F(1, 33) = 2,078$, $p = 0,1589$), não havendo interação entre os fatores ($F(1, 33) = 0,5681$, $p = 0,4564$) (Gráfico 15 - A).

E quanto a % tempo nos braços abertos, a ANOVA de duas vias demonstrou que não houveram diferenças entre os grupos para o fator ansiedade ($F(1, 33) = 0,3513$, $p = 0,5574$) e também para o fator tratamento ($F(1, 33) = 0,2448$, $p = 0,6241$), não havendo interação entre os fatores ($F(1, 33) = 0,02567$, $p = 0,8737$) (Gráfico 15 - B).

GRÁFICO 15 – EXPERIMENTO IV: LCE

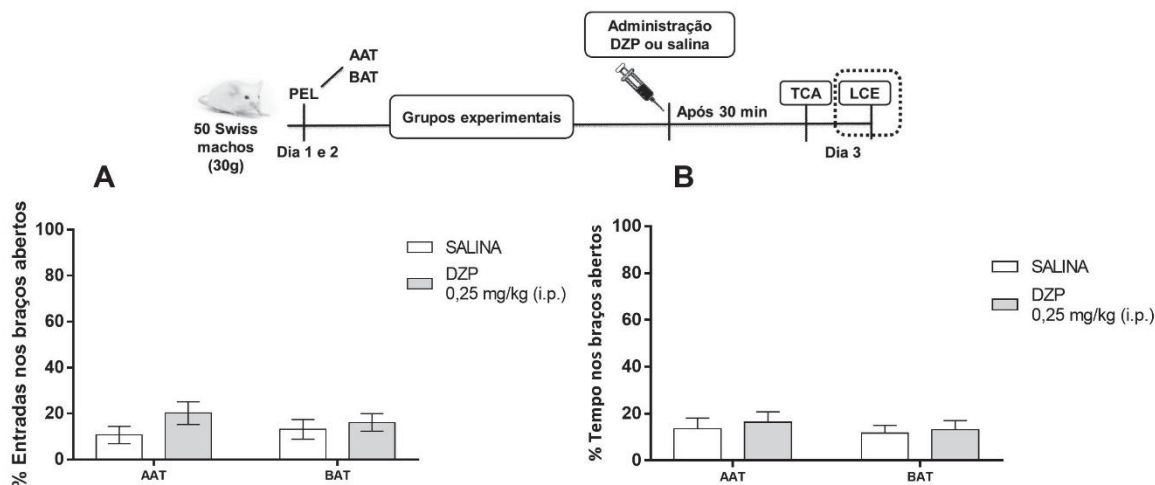


Gráfico 15 – Experimento IV: LCE. A - % Entradas nos braços abertos. A ANOVA de duas vias demonstrou que não houveram diferenças entre os grupos para o fator ansiedade e também para o fator tratamento, sem interação entre os fatores (* $p < 0,05$ em comparação com salina; # $p < 0,05$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). **B - % Tempo gasto nos braços abertos.** A ANOVA de duas vias demonstrou que não houveram diferenças entre os grupos para o fator ansiedade e também para o fator tratamento, não havendo interação entre os fatores (* $p < 0,05$ em comparação com salina; # $p < 0,05$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). Fonte: autoria própria.

5.5 EXPERIMENTO V

O PEL permitiu a classificação dos 50 camundongos machos *Swiss* em AAT ou BAT (Tabela 5). Após essa classificação, os animais foram submetidos ao protocolo de condicionamento ao contexto (Gráfico 16 – A, B, C e D).

Durante a evocação, o teste t de *Student* não pareado demonstrou não haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT, para o fator ansiedade-traço ($F(23, 25) = 1,024$, $p = 0,9505$) (Gráfico 16 – A).

Na extinção, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou que houveram diferenças entre os grupos para o fator ansiedade ($F(1, 48) = 47,05$, $*p < 0,0001$) e também para o fator tempo ($F(4, 192) = 225,4$, $*p < 0,0001$), havendo interação entre os fatores ($F(4, 192) = 4,327$, $p = 0,0023$) (Gráfico 16 - B).

O pós-hoc de Newman Keuls apontou que o terceiro bloco da extinção de AAT não diferiu do primeiro bloco de BAT (13-18 min AAT vs 1-6 min BAT), assim como o penúltimo bloco de AAT versus primeiro bloco de BAT (19-24 min AAT vs 1-6 BAT) e, por fim, o último bloco da extinção de AAT não diferiu do segundo e do terceiro bloco de BAT (25-30 min AAT vs 7-12 min BAT; 25-30 min AAT vs 13-18 min BAT).

Quanto ao teste da extinção, o teste t de *Student* não pareado demonstrou haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT, para o fator ansiedade-traço ($F(25, 23) = 17,62$, $*p < 0,0001$) (Gráfico 16 – C).

No teste da reinstalação, o teste t de *Student* não pareado também demonstrou haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT, para o fator ansiedade-traço ($F(25, 23) = 5,978$, $*p < 0,0001$) (Gráfico 16 – D).

GRÁFICO 16 – EXPERIMENTO V: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO

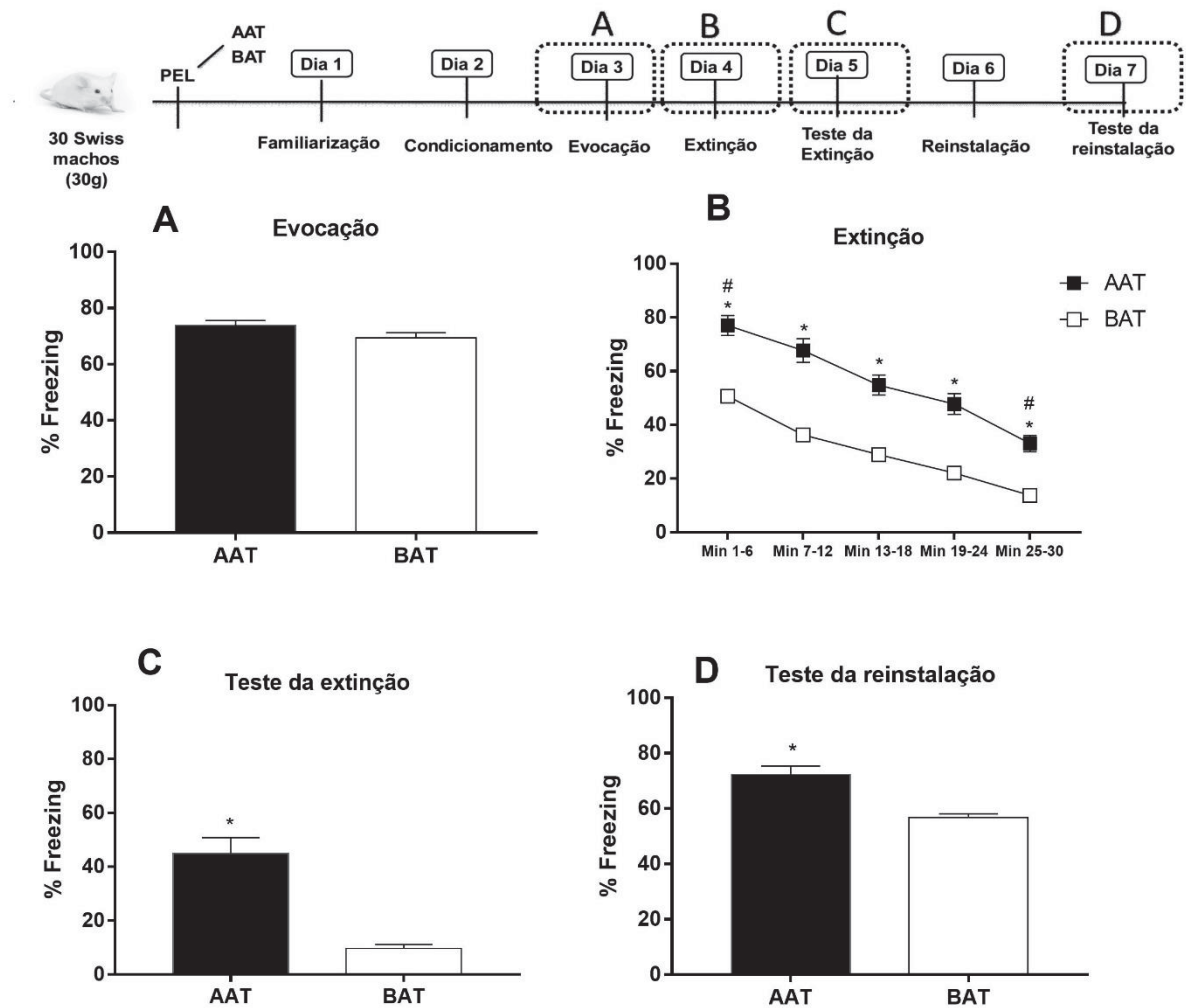


Gráfico 16 – Experimento V: Medo condicionado ao contexto. A – Evocação. O teste t de Student não pareado demonstrou não haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT, para o fator ansiedade-traço (*p<0,05, AAT em comparação com BAT). **B – Extinção.** A ANOVA de duas vias com medidas repetidas demonstrou que houveram diferenças entre os grupos para o fator ansiedade e também para o fator tempo, havendo interação entre os fatores (*p<0,05 AAT em comparação com BAT; #p<0,05 min 1-6 em comparação com min 25-30). **C – Teste da extinção.** O teste t de Student não pareado demonstrou haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT para o fator ansiedade-traço (*p<0,05 AAT em comparação com BAT). **D – Teste da reinstalação.** O teste t de Student não pareado também demonstrou haver diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT para o fator ansiedade-traço (*p<0,05 AAT em comparação com BAT). Fonte: autoria própria.

5.6 EXPERIMENTO VI

Nesse experimento, o PEL permitiu classificar os 50 animais em AAT e BAT utilizando a %TAN (50,73 %), sendo observado o quartil inferior (Q1) (13,12 %) e quartil superior (Q3) (75,34 %), porém, sendo reclassificados ao final de todos os experimentos seguindo critérios gerais.

Na fase de evocação, a ANOVA de duas vias demonstrou que não houveram diferenças entre os grupos para o fator ansiedade ($F(1, 43) = 0,06475$, $p=0,8004$) e também para o fator tratamento ($F(2, 43) = 0,00456$, $p=0,9960$), não havendo interação entre os fatores ($F(2, 43) = 0,005964$, $p=0,9941$) (Gráfico 17 - A).

Na extinção, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade ($F(5, 43) = 35,93$, $*p<0,0001$) e também para o fator tempo ($F(4, 172) = 139,3$, $^{\#}p<0,0001$), não havendo interação entre os fatores ($F(20, 172) = 0,3702$, $p=0,9941$) (Gráfico 17 - B).

Durante o teste da extinção, a ANOVA de duas vias indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade ($F(1, 43) = 144$, $*p<0,0001$), mas não para o fator tratamento ($F(2, 43) = 0,5412$, $p=0,5879$), não havendo interação entre os fatores ($F(2, 43) = 0,6719$, $p=0,5160$) (Gráfico 17 - C).

GRÁFICO 17 – EXPERIMENTO VI: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO, DZP ANTES DO CONDICIONAMENTO

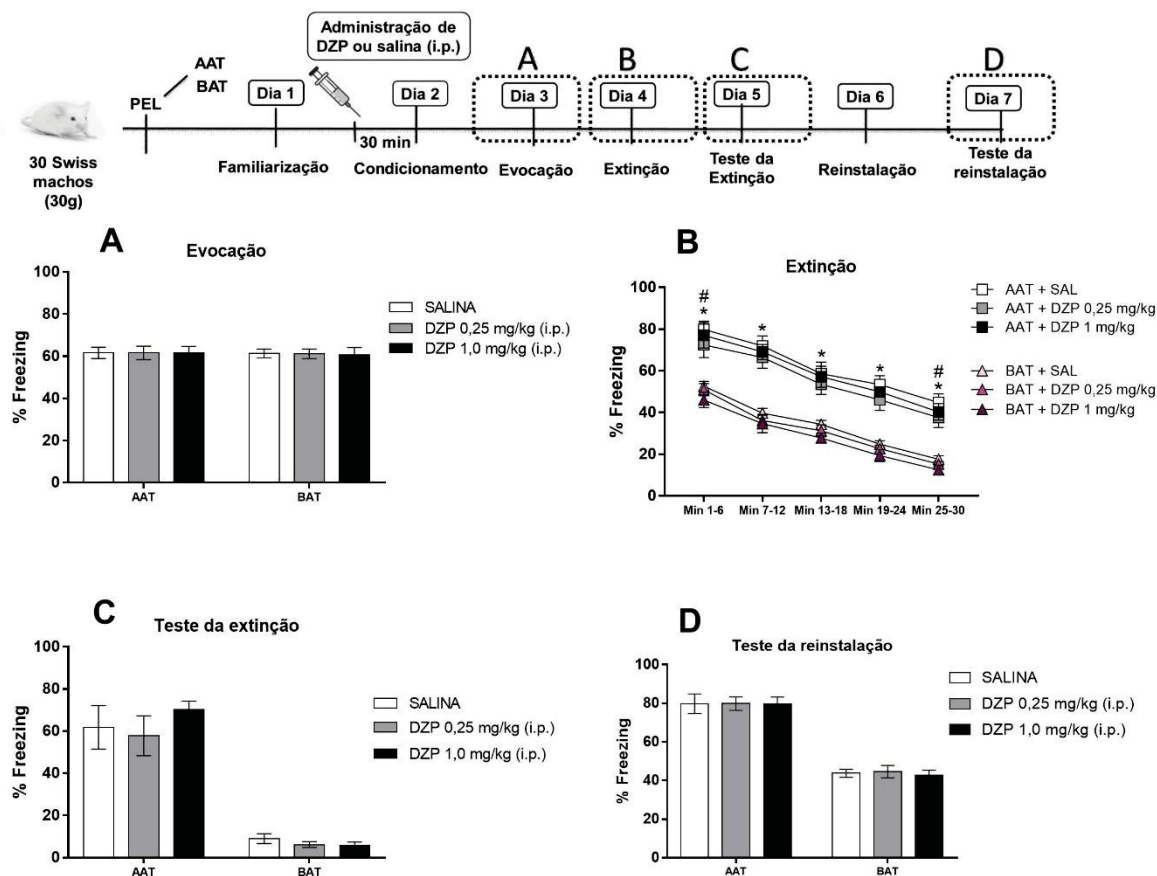


Gráfico 17 – Experimento VI: Medo condicionado ao contexto, DZP antes do condicionamento.

A – Evocação. A ANOVA de duas vias demonstrou que não houveram diferenças entre os grupos para o fator ansiedade-traço e também para o fator tratamento, sem interação entre os fatores ($*p < 0,05$ em comparação com salina; $\#p < 0,05$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). **B – Extinção.** A ANOVA de duas vias com medidas repetidas indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade e também para o fator tempo, não havendo interação entre os fatores ($*p < 0,05$ em comparação com salina; $\#p < 0,05$ min 1-6 em comparação com min 25-30). **C – Teste da extinção.** A ANOVA de duas vias indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade, mas não para o fator tratamento, não havendo interação entre os fatores ($*p < 0,05$ em comparação com salina; $\#p < 0,05$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). **D – Teste da reinstalação.** A ANOVA de duas vias indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade, mas não para o fator tratamento, sem interação entre os fatores ($*p < 0,05$ em comparação com salina; $\#p < 0,05$ em comparação com os demais grupos tratados com DZP). Fonte: autoria própria.

Para o teste da reinstalação, da forma semelhante, a ANOVA de duas vias indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade ($F(1, 35) =$

176,3, $*p < 0,0001$), mas não para o fator tratamento ($F(2, 35) = 0,04796$, $p = 0,9532$) e não ocorreu interação entre os fatores ($F(2, 35) = 0,02842$, $p = 0,9720$) (Gráfico 17 - D).

5.7 EXPERIMENTO VII

O PEL permitiu classificar os 50 animais em AAT ($n=16$), MAT ($n=18$) e BAT ($n=16$), utilizando a %TAN (50,28 %), sendo observado o quartil inferior (Q1) (22,74 %) e quartil superior (Q3) (72,48 %), no entanto, sendo reagrupados ao final de todos os experimentos. Após o PEL, os animais AAT e BAT foram submetidos ao protocolo de condicionamento ao contexto, sendo excluído dessa etapa os animais MAT (Gráfico 18 – A, B, C e D).

Durante a evocação, o teste t de *Student* não pareado demonstrou não ocorrer diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT, para o fator ansiedade-traço ($F(30, 21) = 1,105$, $p = 0,8257$) (Gráfico 18 – A).

Mas, durante a extinção, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas apresentou diferenças significativas entre os grupos para o fator tempo ($F(4, 164) = 103,6$, $*p < 0,0001$), e também para o fator tratamento ($F(5, 41) = 8,215$, $*p < 0,0001$), porém, não ocorreu interação entre os fatores ($F(20, 164) = 0,03226$, $p = 0,9976$) (Gráfico 18 - B).

Quanto ao teste da extinção, a ANOVA de duas vias indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade ($F(1, 41) = 20,11$, $*p < 0,0001$), mas não para o fator tratamento ($F(2, 41) = 0,4665$, $p = 0,6305$) e não ocorreu interação entre os fatores ($F(2, 41) = 0,2263$, $p = 0,7985$) (Gráfico 18 - C).

No teste da reinstalação, por fim, de forma semelhante, a ANOVA de duas vias indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade ($F(1, 41) = 19,27$, $*p < 0,0001$), mas não para o fator tratamento ($F(2, 41) = 1,423$, $p = 0,2525$) e não ocorreu interação entre os fatores ($F(2, 41) = 0,555$, $p = 0,5783$) (Gráfico 18 - D).

GRÁFICO 18 – EXPERIMENTO VII: MEDO CONDICIONADO AO CONTEXTO, DZP
ANTES DA EXTINÇÃO

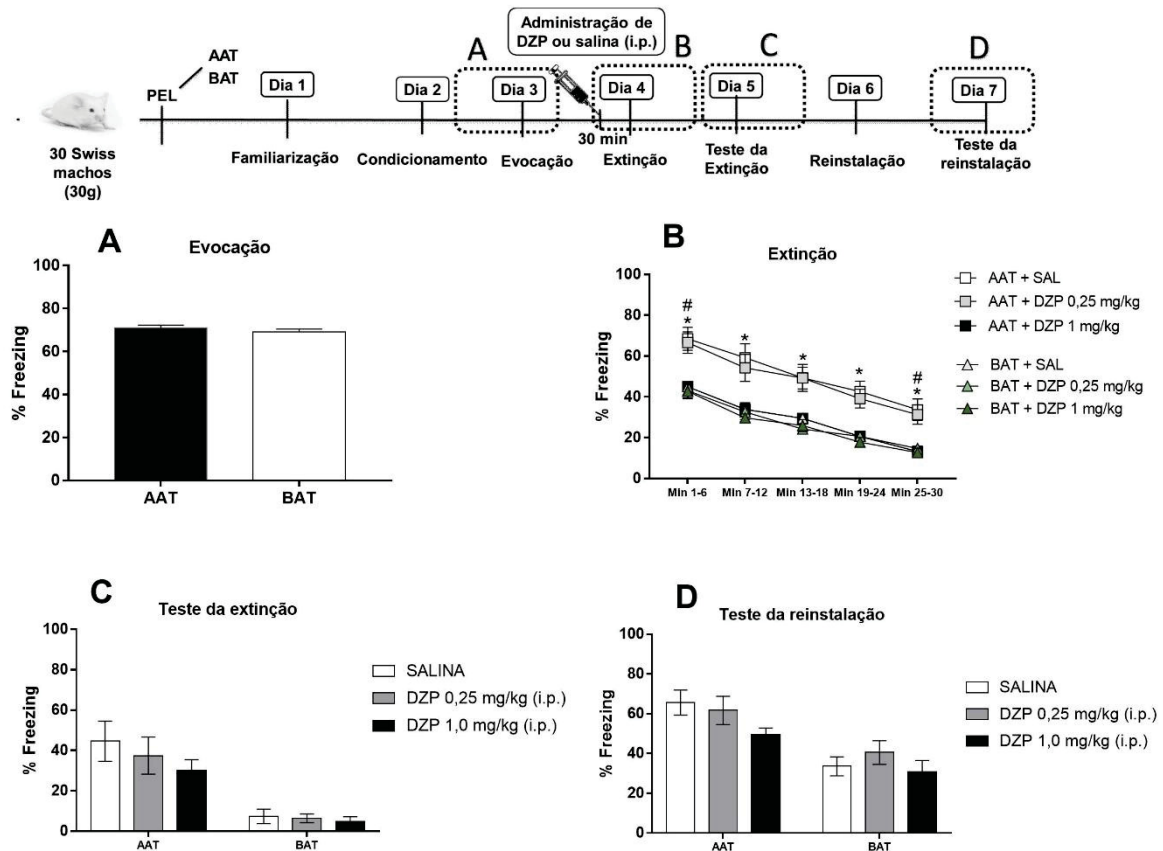


Gráfico 18 – Experimento VII: Medo condicionado ao contexto, DZP antes da extinção. A – Evocação. O teste t de *Student* não pareado demonstrou não ocorrer diferenças significativas entre os níveis de congelamento de AAT e BAT, para o fator ansiedade-traço (* $p < 0,05$ AAT em comparação com BAT). **B – Extinção.** A ANOVA de duas vias com medidas repetidas apresentou diferenças significativas entre os grupos para o fator tempo e também para o fator tratamento, porém, sem interação entre os fatores (* $p < 0,05$ AAT em comparação com BAT; # $p < 0,05$ min 1-6 em comparação com min 25-30). **C – Teste da extinção.** A ANOVA de duas vias indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade, mas não para o fator tratamento e não ocorreu interação entre os fatores (* $p < 0,05$ em comparação com salina). **D – Teste da reinstalação.** A ANOVA de duas vias indicou diferenças significativas entre os grupos para o fator ansiedade, mas não para o fator tratamento e não ocorreu interação entre os fatores (* $p < 0,05$ em comparação com salina). Fonte: autoria própria.

6. DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito da variabilidade do comportamento tipo ansiedade-traço em camundongos *Swiss* machos sobre a aquisição, extinção e reinstalação de memórias aversivas em um modelo animal de medo condicionado ao contexto.

Foi utilizado o paradigma exploratório livre (PEL) para selecionar os animais de alta e baixa ansiedade-traço, sendo este o único teste para avaliação da ansiedade-traço farmacologicamente validado em estudos com roedores até o presente momento (GOES et al., 2015).

Pudemos observar que os animais de alta ansiedade traço apresentam maior tempo de congelamento no teste da extinção, indicando um possível déficit na consolidação da memória de extinção. O fundamento do PEL consiste em avaliar o nível de ansiedade-traço dos animais baseando-se na %TAN, sendo que os animais com alta ansiedade-traço passam menos tempo nos compartimentos novos em detrimento dos compartimentos familiares, demonstrando uma neofobia mais evidente (GOES et al, 2015).

Inicialmente os animais foram alocados, por experimento, em grupos de alta, média e baixa ansiedade-traço, levando-se em consideração a %TAN utilizando a separação por quartis, mas, ao final de todos os experimentos, foi criado um critério absoluto de seleção quanto aos níveis de ansiedade-traço. Portanto, a mediana dos valores da %TAN foi elegida como critério de seleção, reclassificando os animais em AAT ou BAT.

Devido ao baixo tamanho amostral, o grupo média ansiedade traço foi suprimido. Entretanto, animais muito próximos da mediana foram retirados das análises de grupo por estarem muito próximos da separação entre os grupos de alta ou baixa ansiedade.

O experimento I foi fundamental para a padronização do uso de uma intensidade de choque adequada ao protocolo experimental de medo condicionado ao contexto em camundongos *Swiss* machos, sendo que em estudos anteriores do laboratório, já se utilizava um protocolo padronizado desse teste para ratos *Wistar*, mas não para camundongos.

Os resultados desse primeiro experimento apontaram que a intensidade de 0,8 mA foi a mais adequada para induzir o comportamento de congelamento em

camundongos *Swiss* machos no protocolo de medo condicionado ao contexto, visto que houve congelamento significativo durante a fase de extinção e também durante o teste da reinstalação. Porém não observamos generalização da resposta de medo e não testamos intensidades de choque mais intensas nesse estudo.

A literatura corrobora que esta intensidade de 0,8 mA já foi utilizada em estudos envolvendo o protocolo de condicionamento aversivo utilizando camundongos *Swiss* machos (QURESHI & JHA, 2017), no entanto, outros estudos utilizaram intensidades mais brandas, que variam de 0,4 mA a 0,7 mA (NAGAYOSHI et al, 2017, SCHMITZ et al, 2017, YANG et al, 2017).

No experimento II, buscou-se padronizar o PEL e avaliar sua estabilidade temporal por meio da realização de três seções desse mesmo teste em camundongos *Swiss* machos, para verificar se as divisões por níveis de ansiedade-traço ainda se manteriam em retestes.

Os resultados do experimento II demonstraram que não houve diferenças significativas entre as três seções do PEL (PEL 1, PEL 2 e PEL 3) para a %TAN, mantendo as diferenças entre os grupos de animais AAT e BAT quanto seus níveis de ansiedade-traço, sendo que esses últimos obtiveram maiores %TAN nas três seções isoladas do teste em comparação com os primeiros.

Para a %REAR, de forma semelhante, houve diferenças significativas entre os animais AAT e BAT, com uma maior %REAR em BAT em cada seção isolada, mas sem diferenças significativas entre as três seções do PEL. Já para a %TENT, observou-se diferenças entre as seções do PEL e diferenças entre os níveis de ansiedade-traço, mas sem interação entre esses fatores.

Portanto, o PEL, nas condições experimentais do presente estudo, demonstrou-se relativamente estável no experimento II quando realizado com camundongos *Swiss* machos, pois os animais mantiveram ao longo das três seções do PEL seus diferentes níveis de comportamento tipo ansiedade-traço sem diferenças entre as seções desse paradigma.

Estudos com ratos *Wistar* machos também comprovaram o caráter estável do PEL, indicando boa confiabilidade de teste e re-teste com um intervalo entre ensaio de uma semana e também de estabilidade em até um mês entre as seções desse paradigma (TEIXEIRA-SILVA et al, 2009).

O labirinto em cruz elevado (LCE) é o paradigma comportamental mais amplamente usado em estudos com roedores baseado no conflito entre o

comportamento inato do animal de explorar novos espaços e sua aversão de espaços abertos e altos, como os braços abertos (OKONOGI et al, 2018; KOMADA et al, 2008).

O presente trabalho mostrou não haver correlação entre as diferentes reexposições ao LCE. Este dado está de acordo com outros estudos nos quais a exposição ao LCE se deu de forma mais repetitiva, onde houve a exposição a cinco seções desse mesmo teste, essa situação deflagrou uma avaliação cognitiva prévia e, portanto, o estado de ansiedade observado na primeira seção do LCE não se manteve nas demais exposições, havendo uma redução acentuada da exploração do braço aberto e ausência de efeito de BDZ (KORTE & DE BOER, 2003; RODGERS et al, 1996).

Na literatura existem evidências conflitantes quanto esta estabilidade temporal do LCE, sendo que uma análise descritiva revelou uma diminuição progressiva da % de tempo gasto nos braços abertos e % de entradas nos braços abertos em ratos *Wistar* machos testados semanalmente ou expostos repetidamente ao aparato do LCE, o que pode ser algo negativo quando se pensa na possibilidade de usar este teste para seleção de animais de acordo com seus comportamentos semelhantes a alta ou baixa ansiedade-traço (ESPEJO, 1997, GRIEBEL, 1993).

Não encontramos diferenças significativas entre AAT e BAT no LCE, mas em outros estudos houve um aumento do tempo de permanência nos braços abertos em animais criados seletivamente para alto comportamento tipo-ansioso em comparação com o grupo de animais de baixo comportamento tipo-ansioso (RAO & SANDANA, 2016).

Apesar de existirem vários testes para o estudo da ansiedade utilizando roedores, existe um indício de que os diferentes testes não tenham enfoque igualitário, sendo que BELZUNG & LE PAPE (1994), utilizando análise de componente principal, demonstraram que as variáveis analisadas no PEL não foram descritos pelos mesmos fatores que as variáveis medidas em modelos em que os animais foram forçados a entrar em um ambiente novo, ou seja, confrontados com uma situação provocadora de ansiedade, como no LCE (DUCOTTET & BELZUNG, 2004).

Em relação às análises por correlações, as correlações entre as três do PEL foram significativas, sendo mais um indício de que esse paradigma apresenta certa estabilidade, enquanto as correlações entre as seções do LCE e a avaliação da correlação entre PEL 1 e LCE 1 não foram significativas, reforçando a ideia de que estes testes não avaliam os mesmos fatores.

Nesse sentido, observou-se evidências de que os testes para avaliação de comportamento tipo ansioso em roedores, como por exemplo o LCE e o teste da caixa claro-escuro, nem sempre são consistentes entre si, assim como a comparação entre dados obtidos no TCA e no teste da caixa claro-escuro (TAKAO & MIYAKAWA, 2006).

Alguns fatores, porém, podem complicar a reprodutibilidade dos resultados e comparação entre estudos, tais como as diferenças de procedimento que existem entre os laboratórios na realização destes testes comportamentais, bem como variáveis não controladas, além da diversidade de cepas de camundongos utilizados nestes estudos (KOMADA et al, 2008).

Durante o protocolo de condicionamento no experimento II, não houve diferenças entre os animais AAT e BAT durante a fase de evocação, sugerindo uma semelhança entre a aquisição e a evocação da memória aversiva em ambos os grupos.

Esse dado está de acordo com um estudo que utilizou camundongos CD-1 criados seletivamente para o fenótipo de alta ou normal ansiedade, apontando que durante a aquisição em um protocolo de condicionamento clássico ao medo, ambos os grupos atingiram níveis de congelamento de 50 % (SARTORI e., 2011).

Ainda no experimento II, foi verificado maior tempo de congelamento nos animais AAT durante a extinção. Porém, tanto os animais BAT como AAT reduziram o tempo de congelamento ao longo da seção de extinção, o que remete ao fato de que houve um aprendizado de extinção nesses grupos. Nota-se, entretanto, que o tempo de congelamento dos animais AAT ainda é mais alto que dos animais BAT no último bloco da extinção.

O fato de não haver diferença prévia entre os grupos na evocação do protocolo de medo condicionado e nos primeiros minutos da extinção, mas haver uma diferença entre AAT e BAT ao longo da extinção, sugere um déficit de aprendizado da extinção no grupo AAT e isso se reflete no teste da extinção.

Para explorar a diferença de tempo de congelamento durante a extinção, analisamos minuto a minuto o primeiro e último bloco da extinção. No primeiro bloco pode-se observar que os animais AAT demoram mais a iniciar a redução do tempo de congelamento. Essa tendência permanece no último bloco, em que no último minuto de teste o tempo de congelamento é igual entre os grupos.

Nesse sentido, um estudo que utilizou linhagens de roedores geneticamente modificadas para expressarem espontaneamente fenótipos tipo-ansiosos de alta ou baixa ansiedade também verificou que os ratos de alta ansiedade apresentaram

maiores níveis de congelamento durante a fase de extinção, assim como maior expressão de congelamento durante o teste da extinção em relação aos animais de baixa ansiedade (MUIGG et al, 2008).

Uma possibilidade para esse aumento na expressão de congelamento, durante a extinção, seria uma conectividade aumentada em determinada circuitaria cerebral envolvida nesse processo, como indicado por um estudo em humanos que demonstrou que a ansiedade-traço elevada fortalece um circuito entre a amígdala e o córtex cingulado anterior medial nas fases pré e pós extinção e essa conectividade aumentada entre essas estruturas implicaria em uma expressão de medo sustentada durante a extinção (KOBBER et al, 2008; BELLEAU et al., 2018).

No teste da reinstalação, do experimento II, também fica evidente a diferença de congelamento entre animais AAT e BAT, sendo os maiores níveis apresentados pelo grupo AAT. Porém, neste experimento não foi realizado um teste após a extinção antes da seção de reinstalação. Desta forma, nesse momento não podemos afirmar se os animais AAT são mais susceptíveis à reinstalação ou se não consolidaram a extinção.

O experimento III, foi realizado com o objetivo de construir uma curva dose-resposta para o DZP, avaliando o efeito ansiolítico desse benzodiazepínico em camundongos *Swiss* machos nos testes LCE e TCA, onde as todas as doses testadas (DZP 0,25 mg/kg, DZP 0,5 mg/kg, DZP 1,0 mg/kg e DZP 1,5 mg/kg, i.p.) apresentaram efeito ansiolítico notável em relação ao grupo salina (1mL/kg, i.p.), em ambos os testes.

Com base nesses dados, a menor dose de DZP que apresentou efeito ansiolítico no experimento III foi utilizada no experimento IV (DZP 0,25 mg/kg, i.p.) para avaliar seu efeito sobre os animais AAT e BAT, selecionados anteriormente pelo PEL, sendo observadas diferenças promovidas por essa dose na % tempo na periferia e % tempo no centro no TCA, mas não no LCE. Paradoxalmente, todas as doses de DZP induziram hiperatividade ao invés de redução da atividade locomotora. Selecionamos a dose mais baixa com efeito ansiolítico para minimizar efeitos amnésicos do diazepam.

Os benzodiazepínicos clássicos, como o DZP, são comumente usados para tratar transtornos de ansiedade, agindo os receptores GABA_A em todas as regiões cerebrais límbicas (RAVENELLE et al, 2018). O diazepam (agonista total de benzodiazepina) normalmente é utilizado para a validação farmacológica de modelos animais (ANDREATINI et al, 2001). Foi demonstrado que ratos Wistar machos criados

seletivamente para expressão de alto ou baixo comportamento tipo-ansioso mostram reações diferenciais ao DZP (1,0 mg/kg,i.p.) (LIEBSCH et al, 1998).

Em camundongos machos, testados no PEL, as doses de DZP 1,0 mg/kg e 4 mg/kg também mostraram efeitos ansiolíticos nesse paradigma, aumentando a exploração dos ambientes novos, o que é mais difícil de ser observado em indivíduos com baixa ansiedade, devido a um efeito chão demonstrado por Griebel et al (1993).

No LCE, porém, no experimento IV, a dose de DZP 0,25 mg/kg não foi capaz de produzir efeitos significativos tanto em AAT quanto em BAT. Acredita-se que isso tenha ocorrido devido ao fato de se ter utilizado uma dose muito baixa, apesar desta mesma dose ter apresentado efeito tipo-ansiolítico no experimento anterior.

No experimento V, assim como visto anteriormente, os animais AAT e BAT não diferiram quanto a expressão de congelamento durante a evocação, mas sim durante a extinção, sendo AAT o grupo com maior congelamento nessa etapa, assim como maior congelamento durante o teste da extinção e teste da reinstalação, em relação a BAT. Dado o maior tempo de congelamento no teste da extinção, pode-se imaginar um prejuízo da consolidação da extinção, que pode ter relação com o aprendizado mais lento da extinção.

É relevante destacar que o processo de extinção não apaga a memória aversiva anterior, mas consiste na construção de um novo aprendizado (SALINAS-HERNÁNDEZ et al., 2018). Em estudos com animais, camundongos selecionados geneticamente para o fenótipo de alta ansiedade foram mais propensos ao retorno do medo condicionado com o passar do tempo (YEN et al, 2013). Alguns fatores podem afetar a ocorrência da recuperação da memória aversiva, tais como um aprendizado de extinção deficiente, a exposição a estressores (novos ou já conhecidos) ou mesmo o passar do tempo, denominado de recuperação espontânea (WEYMAR et al., 2018).

Uma possível explicação para o fato dos animais AAT apresentarem maiores níveis de congelamento durante o teste da extinção (recuperação da memória aversiva) seria o fato de que as características de segurança não foram aprendidas corretamente por esse grupo durante a extinção.

Essa ideia é embasada em um estudo em humanos, que demonstra que indivíduos com alta ansiedade-traço apresentaram um aprendizado de segurança deficiente frente a estímulos não nocivos em comparação com participantes controles, sendo a alta ansiedade-traço associada à incapacidade de tirar vantagem imediata das dicas de segurança ambiental (GAZENDAM et al., 2013, HAAKER et al, 2015). O

maior tempo de congelamento dos animais AAT em relação aos animais BAT no último bloco da seção da extinção é um possível indicativo para esta hipótese.

Na literatura, outros estudos indicaram que indivíduos com alta ansiedade-traço apresentam um pior desempenho em tarefas de aprendizagem em comparação com indivíduos de baixo traço de ansiedade (HERRERO et al., 2006; SALEHI et al., 2016; THORESEN et al., 2016). Por outro lado, o aprendizado prejudicado da extinção não se dá necessariamente devido a déficits no aprendizado inibitório, mas também pode ocorrer pelo resultado de um aprendizado mais forte da memória aversiva durante a aquisição (KINDT et al, 2014), e pensando nisso, o experimento VI foi realizado para investigar essa hipótese.

No experimento VI, foi administrado, duas doses de DZP (DZP 0,25 mg/kg ou DZP 1,0 mg/kg, ambos i.p.) ou salina (1 mL/kg, i.p.p) em animais AAT e BAT, selecionados anteriormente pelo PEL, 30 min antes da etapa de condicionamento do protocolo de medo condicionado ao contexto, ou seja, antes da aplicação de choques nas patas desses animais. Com isso, buscou-se investigar se a administração de um benzodiazepínico, o DZP nesse caso, administrado 30 min antes do condicionamento ao contexto, causaria a redução dos níveis de ansiedade-traço, e por consequência, geraria uma alteração na aquisição e expressão de memórias aversivas associadas ao contexto.

A hipótese era de que a administração de DZP antes do condicionamento ao contexto teria o potencial de reduzir os altos níveis de congelamento dos animais AAT observados nos experimentos anteriores nas fases de extinção, teste da extinção e teste da reinstalação.

Durante a extinção, no entanto, os animais AAT voltaram a apresentar valores mais altos de congelamento em relação aos BAT, mesmo tratados com DZP, em ambas as doses escolhidas (DZP 0,25 mg/kg ou DZP 1,0 mg/kg, ambos i.p.). Logo, o DZP nessas doses não foi capaz de reduzir esse aumento da expressão de congelamento de AAT, tanto na extinção como no teste da extinção e na reinstalação, quando administrado antes 30 min da etapa de condicionamento.

Uma possível explicação para isso, remete-se a suspeita de que na verdade pode ser que o aprendizado de extinção esteja alterado nesses animais AAT, e os níveis de ansiedade-traço basais antes da aquisição não tenham um papel tão decisivo nessa etapa.

Existe, ainda, a possibilidade de que as doses utilizadas nesse estudo não sejam suficientemente adequadas para a redução dos níveis de congelamento dos animais AAT quando administradas antes da exposição ao evento aversivo, sendo necessários mais estudos utilizando doses maiores de DZP administradas anteriormente a etapa de condicionamento ao contexto do protocolo de medo condicionado para verificar essa ideia.

Curiosamente, verificou-se em estudos com humanos, realizando um protocolo de medo condicionado que a vulnerabilidade associada a ansiedade-traço, ao evocar memórias aversivas, não estaria relacionada ao momento da aquisição da resposta de medo condicionada em si, mas sim com a etapa de extinção, onde a magnitude da resposta da amígdala foi modulada significativamente por diferenças individuais no traço de ansiedade (BARRETT & ARMONY, 2009).

Contribuindo com esses achados, um estudo em humanos demonstrou que a ansiedade-traço alta está associada a um sistema emocional hiperativo que afeta também a tomada de decisão desses indivíduos, modulando assim o processamento de informações emocionais contextuais e além disso, em adultos, está relacionada a interpretação negativa de estímulos ambíguos como ameaçadores (XU et al., 2013, STUIJFZAND et al., 2018).

No último experimento, o experimento VII, buscou-se investigar se a administração de um benzodiazepínico, o DZP nesse caso, administrado 30 min antes da etapa de extinção, causaria a redução dos níveis de ansiedade-traço e, por conseguinte, isso poderia afetar os níveis de congelamento dos animais AAT tanto nessa etapa como em etapas subsequentes do protocolo de medo condicionado ao contexto.

Novamente, não foram observadas diferenças entre AAT e BAT durante a evocação quanto aos níveis de congelamento.

Quanto aos efeitos da administração de DZP durante o protocolo de medo condicionado ao contexto, os dados na literatura são controversos, sendo que em um estudo com camundongos ddY, onde foram administradas diversas doses de DZP (0,125 mg/kg a 1,0 mg/kg, i.p.), 60 min antes da evocação, evidenciou-se que enquanto baixas doses de DZP (0,125 e 0,25 mg / kg, ip) reduziram o comportamento de congelamento, tais efeitos não foram observados com altas doses (0,5 e 1 mg / kg, ip) (MIYAMOTO et al, 2000).

Porém, benzodiazepínicos não costumam estar incluídos na lista de drogas utilizadas para o tratamento farmacológico de TEPT, sendo que seu uso pode levar a complicações potenciais de dependência, abstinência, bem como sedação excessiva, redução da concentração e atenção, não demonstrando eficácia em casos de TEPT (LONGO & SOYKA, 2017; HARPAZ-ROTEM et al, 2016).

Sendo importante destacar que no presente estudo o DZP não foi utilizado com intuito de agir como intervenção ao TEPT, mas sim como uma tentativa de reduzir os níveis de ansiedade-traço dos animais AAT. Tratando-se do papel da ansiedade-traço em relação ao aprendizado do medo, os dados são ainda mais confusos e escassos, visto que pouco estudos utilizam ratos e camundongos criados seletivamente para alta ansiedade em protocolos de medo condicionado ao contexto concomitantemente (MUIGG et al, 2008, SARTORI et al, 2011).

Em um estudo com ratos *Wistar* selecionados reprodutivamente para apresentarem fenótipos de alta e baixa ansiedade, onde realizou-se a administração de midazolam (0,75 mg/kg, i.p.) 30 min antes da etapa de extinção de um protocolo de medo condicionado, foi visto que essa droga, nessa dose, atenuou o comportamento de congelamento somente em animais de alto comportamento tipo-ansioso (LEHNER et al, 2010).

Ainda, em ratos, viu-se que em animais de alta ansiedade-traço ocorre um aprendizado associativo mais forte durante eventos aversivos de medo e uma aprendizagem de pistas que indicam uma situação como segura de forma mais fraca (IILSE et al, 2019). Também se percebeu que ratos machos de alta ansiedade-traço, são mais suscetíveis aos efeitos ansiogênicos da administração crônica de corticosterona (SKÓRZEWSKA et al, 2015).

De fato, ratos criados seletivamente para exibirem fenótipos de alta ansiedade-traço de ambos os sexos mostram sinais de um eixo hipotalâmico-hipófise-adrenocortical hiper-reativo e eles ainda preferem estratégias passivas de enfrentamento frente a estressores (LANDGRAF et al, 2002, LANDGRAF et al, 2003).

Em humanos, um estudo utilizando análise por ressonância magnética de participantes com alto traço de ansiedade sugeriu a ocorrência de um processamento de pistas imprevisíveis de forma desordenada nesses indivíduos, sendo que pessoas com alto traço de ansiedade podem ser piores ao discriminar estímulos contextuais de ameaças (ANDREATTA & PAULI, 2017; STEGMANN et al, 2019).

As diferenças individuais de personalidade são cruciais na determinação dos comportamentos humanos e estão relacionadas à saúde e bem-estar geral, em particular, a ansiedade-traço está emergindo como um fenótipo altamente relevante para a previsão de indivíduos em risco de desenvolver distúrbios neuropsiquiátricos induzidos pelo estresse, particularmente distúrbios de ansiedade e depressão (BERCHIO et al, 2019).

Aproveitar-se melhor da variabilidade individual entre roedores pode nos auxiliar a entender as diferenças individuais entre indivíduos, incluindo vulnerabilidade e resistência a tratamento. Embora a extinção prejudicada da memória traumática seja uma característica do TEPT os mecanismos subjacentes a esse fato ainda não foram completamente elucidados e por isso da importância da realização de mais estudos investigando fatores que possam influenciar o desenvolvimento e expressão dos sintomas desse transtorno.

7. CONCLUSÃO

Os animais de alta ansiedade-traço apresentaram maior tempo de congelamento nas seções de extinção, teste da extinção e reinstalação. Esse efeito não se deve a um aumento pontual da ansiedade-traço em um único momento, visto que o tratamento com diazepam tanto antes da fase de condicionamento, do protocolo de medo condicionado ao contexto, assim como administrado antes da fase de extinção desse mesmo protocolo, não foi capaz de prevenir esse aumento no tempo de congelamento.

REFERENCIAS

- ADAMS, S. W.; BOWLER, R. M.; RUSSELL K.; BRACKBILL, R.M.; LI, J.; CONE, J. E. PTSD and Comorbid Depression: Social Support and Self- Efficacy in World Trade Center Tower Survivors 14–15 Years After 9/11. **Psychol Trauma.**, v. 11, n. 2, p. 156–164, 2019.
- ALBRECHET-SOUZA, L.; GILPIN, N. W. The predator odor avoidance model of post-traumatic stress disorder in rats. **Behav Pharmacol.**, v. 30, n. 2, p. 105–114., 2019.
- ALBRECHET-SOUZA, L.; OLIVEIRA, A. R.; DE LUCA, M. C.; TOMAZINI, F.; SANTOS, N. R.; BRANDÃO, M. A comparative study with two types of elevated plus-maze (transparent vs. opaque walls) on the anxiolytic effects of midazolam, one-trial tolerance and fear-induced analgesia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 29, n. 4, p. 571–579, 2005.
- ALEXANDER, K. S.; NALLOOR, R.; BUNTING, K. M.; VAZDARJANOVA, A. Investigating Individual Pre-trauma Susceptibility to a PTSD-Like Phenotype in Animals. **Frontiers in Systems Neuroscience**, v. 13, n. 1, p. 1–13, 2020.
- ALLEN, M. T.; MYERS, C. E.; BECK, K. D.; PANG, K. C. H.; SERVATIUS, R. J. Inhibited personality temperaments translated through enhanced avoidance and associative learning increase vulnerability for PTSD. **Frontiers in Psychology**, v. 10, n. 1, 2019.
- ALMEIDA-SOUZA, T. H.; GOES, T. C.; TEIXEIRA-SILVA, F. Pharmacological validation of the free-exploratory paradigm in male Wistar rats: A proposed test of trait anxiety. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 135, p. 114–120, 2015.
- ANDREATINI, R.; BACELLAR, L. F. S. Models: Trait or State Measure ? the Test-Retest. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 24, p. 549-560, 2000.
- ANDREATINI, R.; BLANCHARD, C.; BLANCHARD, R.; BRANDAO, M. L.; CAROBREZ, A. P.; GRIEBEL, G.; GUIMARAES, F. S.; HANDLEY, S. L.; JENCK, F. ANDREATINI, R.; SARTORI, V. A.; SEABRA, M. L. V.; LEITE, J. R. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: A randomized placebo-controlled pilot study. **Phytotherapy Research**, v. 16, n. 7, p. 650–654, 2002.
- ANDREATA, M.; PAULI, P. Learning mechanisms underlying threat absence and threat relief: Influences of trait anxiety. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 145, p. 105–113, 2017.
- ANTUNES, F. D.; GOES, T. C.; VÍGARO, M. G.; TEIXEIRA-SILVA, F. Automation of the free-exploratory paradigm. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 197, n. 2, p. 216–220, 2011.

ARRANT, A. E., SCHRAMM-SAPYTA, N. L.; KUHN, C. Use of the light/dark test for anxiety in adult and adolescent male rats. **Behav Brain Res.**, v. 256, n. 1, p. 119-127, 2013.

BABAEV, O.; CHATAIN, P. C.; KRUEGER-BURG, D. Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. **Experimental and Molecular Medicine**, v. 50, n. 4, p. 2-16, 2018.
BAGGIO, M. K. & NIELSEN, E. C. Anxiety correlates of sex-role identity. **Journal of Clinical Psychology in Medical Settings**, n. 7620, p. 511–532, 1982.

BALSAMO, M.; CATALDI, F.; CARLUCCI, L.; FAIRFIELD, B. Clinical Interventions in Aging Dovepress Assessment of anxiety in older adults: a review of self-report measures. **Clinical Interventions in Aging**, v. 13, p. 573–593, 2018.

BARRETT, J.; ARMONY, J. L. Influence of trait anxiety on brain activity during the acquisition and extinction of aversive conditioning. **Psychological Medicine**, v. 39, n. 2, p. 255–265, 2009.

BELLEAU, E. L.; PEDERSEN, W. S.; MISKOVICH, T. A.; HELMSTETTER, F. J.; LARSON, C. L. Cortico-limbic connectivity changes following fear extinction and relationships with trait anxiety. **Social cognitive and affective neuroscience**, v. 13, n. 10, p. 1037–1046, 2018.

BEN-SHAUL, Y. OptiMouse: A comprehensive open source program for reliable detection and analysis of mouse body and nose positions. **BMC Biology**, v. 15, n. 1, p. 1–22, 2017. BMC Biology.

BERCHIO, C.; RODRIGUES, J.; STRASSER, A.; MICHEL, C. M.; SANDI, C. Trait anxiety on effort allocation to monetary incentives: a behavioral and high-density EEG study. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, 2019.

BEZABH, Y. H.; ABEBE, S. M.; FANTA, T.; TADESE, A.; TULU, M. Prevalence and associated factors of post-traumatic stress disorder among emergency responders of Addis Ababa Fire and Emergency Control and Prevention Service Authority, Ethiopia: Institution-based, cross-sectional study. **BMJ Open**, v. 8, n. 7, p. 1–9, 2018.

BHATTACHARYA, S.; FONTAINE, A.; MACCALLUM, P. E.; DROVER, J.; BLUNDELL, J. Stress across generations: DNA methylation as a potential mechanism underlying intergenerational effects of stress in both post-traumatic stress disorder and pre-clinical predator stress rodent models. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 13, n.1, p. 1-12, 2019.

BIJSTERBOSCH J.; SMITH, S.; FORSTER, S.; JOHN, O. P.; BISHOP, S. J. Resting State Correlates of Subdimensions of Anxious Affect. **J Cogn Neurosci**, v. 26, n. 4, p. 914–926, 2017.

BOURIN, M. Animal models for screening anxiolytic-like drugs: A perspective. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 295–303, 2015.

CAPONI, S. O DSM-V como dispositivo de segurança. **Physis**, v. 24, n. 3, p. 741–763, 2014.

CARLUCCI, L.; WATKINS, M. W.; SERGI, M. R.; CATALDI, F.; SAGGINO, A.; BALSAMO, M. Dimensions of anxiety, age, and gender: Assessing dimensionality and measurement invariance of the State-Trait for Cognitive and Somatic Anxiety (STICSA) in an Italian sample. **Frontiers in Psychology**, v. 9, n. NOV, p. 1–12, 2018.

CARRERO, J. P.; KAIGLER, K. F.; HARTSHORN, G. H.; FADEL, J. R.; WILSON, M. A. Mu opioid receptor regulation of glutamate efflux in the central amygdala in response to predator odor. **Neurobiology of Stress**, v. 11, p. 100197, 2019.
CHO, G. J.; KANG, J. Type D personality and post-traumatic stress disorder symptoms among intensive care unit nurses: The mediating effect of resilience. **PLoS ONE**, v. 12, n. 4, p. 1–10, 2017.

CRAWLEY JN. Exploratory behavior models of anxiety in mice. **Neurosci Biobehav Rev.** 1985;9 (1): 37–44.

DAVIU, N.; BRUCHAS, M. R.; MOGHADDAM, B.; SANDI, C.; BEYELER, A. Neurobiological links between stress and anxiety. **Neurobiology of Stress**, v. 11, n. June, p. 100191, 2019.

DESLAURIERS, J.; MATE T.; DER-AVAKIAN, A.; RISBROUGH, V. B. Current status of animal models of PTSD: behavioral and biological phenotypes, and future challenges in improving translation. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 12, p. 139–148, 2017.

DUCLOT, F.; PEREZ-TABOADA, I.; WRIGHT, K. N.; KABBAJ, M. Prediction of individual differences in fear response by novelty seeking, and disruption of contextual fear memory reconsolidation by ketamine. **Neuropharmacology**, v. 109, n. 12, p. 293–305, 2016.

DUCOTTET, C.; BELZUNG, C. Behaviour in the elevated plus-maze predicts coping after subchronic mild stress in mice. **Physiology and Behavior**, v. 81, n. 3, p. 417–426, 2004.

DURAND, F.; ISAAC, C.; JANUEL, D. Emotional memory in post-traumatic stress disorder: A systematic PRISMA review of controlled studies. **Frontiers in Psychology**, v. 10, p. 1-15, 2019.

ESPEJO, E. F. Effects of weekly or daily exposure to the elevated plus-maze in male mice. **Behavioural Brain Research**, v. 87, n. 2, p. 233–238, 1997.

FENSTER, R. J.; LEBOIS, A. M. L.; RESSLER, K. J.; SUH, J. Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 176, n. 19, p. 535–551, 2018.

FINELL, E.; NÄTTI, J. The combined effect of poor perceived indoor environmental quality and psychosocial stressors on long-term sickness absence in the workplace: a follow-up study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 24, p. 1–13, 2019.

FOA, E. B.; MCLEAN, C. P.; ZANG, Y.; ROSENFELD, D.; YADIN, E.; YARVIS, J.; MINTZ, J.; YOUNG-MCCAUGHAN, S.; BORAH, E. V.; DONDANVILLE, K. A.; FINA, B. A.; HALL-CLARK, B. N.; LICHNER, T.; LITZ, B. T.; ROACHE, J.; WRIGHT, E. C.; PETERSON, A. L. Effect of Prolonged Exposure Therapy Delivered Over 2 Weeks vs 8 Weeks vs Present-Centered Therapy on PTSD Symptom Severity in Military Personnel A Randomized Clinical Trial. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 319, n. 4, p. 354–364, 2018.

FONKEN, L. K.; FINY, M. S.; WALTON, J. C.; WEIL, Z. M.; WORKMAN, J. L.; ROSS, J.; NELSON, R. J. Influence of light at night on murine anxiety- and depressive-like responses. **Behavioural Brain Research**, v. 205, n. 2, p. 349–354, 2009.

FRUEH, B. C.; GRUBAUGH, A. L.; YEAGER, D. E.; MAGRUDER, K. M. Delayed-onset post-traumatic stress disorder among war veterans in primary care clinics. **British Journal of Psychiatry**, v. 194, n. 6, p. 515–520, 2009.

GARCEZ, F. B.; CARVALHO, F. U. R.; SOARES, A. P. DOS S.; GOES, T. C.; DOS SANTOS, M. V. R.; TEIXEIRA-SILVA, F. The influence of trait anxiety on the elevation of arterial pressure induced by L-NAME in rats. **Neuroscience Letters**, v. 583, p. 11–15, 2014.

GAZENDAM, F. J.; KAMPHUIS, J. H.; KINDT, M. Deficient safety learning characterizes high trait anxious individuals. **Biological Psychology**, v. 92, n. 2, p. 342–352, 2013.

GOES, T. C.; ALMEIDA SOUZA, T. H.; MARCHIORO, M.; TEIXEIRA-SILVA, F. Excitotoxic lesion of the medial prefrontal cortex in Wistar rats: Effects on trait and state anxiety. **Brain Research Bulletin**, v. 142, p. 313–319, 2018.

GOES, T. C.; ANTUNES, F. D.; TEIXEIRA-SILVA, F. Environmental enrichment for adult rats: Effects on trait and state anxiety. **Neuroscience Letters**, v. 584, p. 93–96, 2015.

GOES, T. C.; ANTUNES, F. D.; TEIXEIRA-SILVA, F. Trait and state anxiety in animal models: Is there correlation? **Neuroscience Letters**, v. 450, n. 3, p. 266–269, 2009.

GOODMAN, J.; MCINTYRE, C. K. Impaired spatial memory and enhanced habit memory in a rat model of post-traumatic stress disorder. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. SEP, p. 1–8, 2017.

GORKA, A. X.; FUCHS, B.; GRILLON, C.; ERNST, M. Impact of induced anxiety on neural responses to monetary incentives. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, v. 13, n. 11, p. 1111–1119, 2018.

GRAY, E.; BEIERL, E. T.; CLARK, D. M. Sub-types of safety behaviours and their effects on social anxiety disorder. **Drug Deliv and Transl Res**, v. 70, n.1, p. 2016.

GREENE, T.; NERIA, Y.; GROSS, R. Prevalence, Detection and Correlates of PTSD in the Primary Care Setting: A Systematic Review. **Journal of Clinical Psychology in Medical Settings**, v. 23, n. 2, p. 160–180, 2016.

GRIEBEL, G.; HOLMES, A. 50 years of hurdles and hope in anxiolytic drug discovery Guy. **Nat Rev Drug Discov.**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2013.

GRIEBEL, G.; MOREAU, J.; JENCK, F.; MARTIN, J. R.; MISSLIN, R. Some critical determinants in the elevated of rats. **Behavioural processes**, v. 29, n. 1, p. 37–48, 1993.

HAAKER, J.; LONSDORF, T. B.; SCHÜMANN, D.; MENZ, S.; BRASSEN, N.; BUNZECK, M.; GAMER, R. K. Deficient inhibitory processing in trait anxiety: Evidence from context-dependent fear learning, extinction recall and renewal. **Biological Psychology**, v. 111, p. 65–72, 2015.

HALL, C. S. Defecation and urination as measures of individual differences in the emotionality. **J Comp Psychol**, v.18, n.3, p.385-403, 1934.

HARPAZ-ROTEM, I.; ROSENHECK, R.; MOHAMED, S.; PIETRZAK, R.; HOFF, R. Initiation of pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder among veterans from Iraq and Afghanistan: a dimensional, symptom cluster approach. **BJPsych Open**, v. 2, n. 5, p. 286–293, 2016.

HELFER, P.; SHULTZ, T. R. Coupled feedback loops maintain synaptic long-term potentiation: A computational model of PKMzeta synthesis and AMPA receptor trafficking. **PLoS Computational Biology**, v. 14, p. 1-31, 2018.

HERRERO, A. I.; SANDI, C.; VENERO, C. Individual differences in anxiety trait are related to spatial learning abilities and hippocampal expression of mineralocorticoid receptors. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 86, n. 2, p. 150–159, 2006.

HU, Z.; GENDRON, M.; LIU, Q.; ZHAO, G.; LI, H. Trait anxiety impacts the perceived gaze direction of fearful but not angry faces. **Frontiers in Psychology**, v. 8, n.11, p. 1–8, 2017.

HUANG, B.; ZHU, H.; ZHOU, Y.; LIU, X.; MA, L. Unconditioned- and conditioned-stimuli induce differential memory reconsolidation and β -AR-dependent CREB activation. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 11, n. August, p. 1–10, 2017.

HUCKLEBERRY, K. A.; FERGUSON, L. B.; DREW, M. R. Behavioral mechanisms of context fear generalization in mice. **Learning and Memory**, v. 23, n. 12, p. 703–709, 2016.

HUGHES J. The etiology and treatment of anxiety states. **Conn State Med J**, v. 18, n. 8, p. 654-657, 1965.

ILSE, A.; PRAMESWARI, V.; KAHL, E.; FENDT, M. The role of trait anxiety in associative learning during and after an aversive event. **Learning and Memory**, v. 26, n. 2, p. 56–59, 2019.

Increased 5-HT_{2C} receptor editing predisposes to PTSD-like behaviors and alters BDNF and cytokines signaling. **Translational Psychiatry**, v. 9, n. 1, 2019.

IZQUIERDO, A.; BRIGMAN, J. L.; RADKE, A. K.; RUDEBECK, P. H.; HOLMES, A. The neural basis of reversal learning: An updated perspective. **Neuroscience**, v. 345, n. 14, p. 12–26, 2017.

JAISWAL, S.; TSAI, S. Y.; JUAN, C. H.; LIANG, W. K.; MUGGLETON, N. G. Corrigendum: Better cognitive performance is associated with the combination of high trait mindfulness and low trait anxiety. **Frontiers in Psychology**, v. 9, n.1105, p. 1, 2018.

KAIMAL, G.; WALKER, M. S.; HERRES, J.; FRENCH, L. M.; DEGRABA, T. J. Observational study of associations between visual imagery and measures of depression, anxiety and post-traumatic stress among active-duty military service members with traumatic brain injury at the Walter Reed National Military Medical Center. **BMJ Open**, v. 8, n. 6, p. 1–9, 2018.

KHALAF, O.; GRÄFF, J. Reactivation of recall-induced neurons in the infralimbic cortex and the basolateral amygdala after remote fear memory attenuation. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 12, n. 70, p. 1–8, 2019.

KHAN, A. M.; DAR, S.; AHMED, R.; BACHU, R.; ADNAN, M.; KOTAPI, V. P. Cognitive Behavioral Therapy versus Eye Movement Desensitization and Reprocessing in Patients with Post-traumatic Stress Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. **Cureus**, v. 71, n. 9, p. 1–17, 2018.

KIM, G. S.; SMITH, A. K.; NIEVERGELT, C. M.; UDDIN, M. Neuroepigenetics of Post-Traumatic Stress Disorder. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 158, n. 217, p. 227–253, 2018.

KINDT, M.; SOETER, M.; SEVENSTER, D. Disrupting reconsolidation of fear memory in humans by a noradrenergic β -blocker. **Journal of Visualized Experiments**, n. 94, p. 1–8, 2014.

KIRLIC, N.; YOUNG, J.; AUPPERLE R. L. Animal to Human Translational Paradigms Relevant for Approach Avoidance Conflict Decision Making. **Behav Res Ther.**, v. 96, n. 12, p. 14-29, 2017.

KOBER, H.; BARRETT, L. F.; JOSEPH, J.; BLISS-MOREAU, E.; LINDQUIST, K.; WAGNER, T. Functional grouping and cortical - subcortical interactions in emotion. **NeuroImage**, v. 42, n. 2, p. 998–1031, 2008.

KOENEN, K. C.; Ratanatharathorn, A.; NG, L.; McLaughlin, K. A.; Bromet, E. J.; Stein, D. J.; Karam, E. G.; Meron Ruscio, A.; Benjet, C.; Scott, K.; Atwoli, L.; Petukhova, M.; Lim, C. C. M. W.; Aguilar-Gaxiola, S.; Al-Hamzawi, S.; Alonso, J.; Bunting, B.; Ciutan, M.; de Girolamo, G.; Degenhardt, L.; Gureje, O.; Haro, J. M.; Huang, Y.; Kawakami, N.; LEE, S.; Navarro-Mateu, F.; E. Pennell, B.; Piazza, M.; Sampson, N.; ten Have, M.; Torres, Y.; Viana, M. C.; Williams, D.; Xavier, M.; Kessler, R. C.; behalf of the WHO World Mental Health Survey collaborators. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. **Psychol Med.**, v. 47, n. 13, p. 2260–2274., 2017.

KOGA, S.; SETO, M.; MORIYAMA, S.; KIKUTA, T. Anxiety before dental surgery under local anesthesia: reducing the items on state anxiety in the State-Trait Anxiety Inventory-form X. **Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine**, v. 17, n. 3, p. 183-190, 2017.

KOMADA, M.; TAKAO, K.; MIYAKAWA, T. Elevated plus maze for mice. **Journal of Visualized Experiments**, v. 22, n.1088, p. 1–4, 2008.

KORTE, S. M.; DE BOER, S. F. A robust animal model of state anxiety: Fear-potentiated behaviour in the elevated plus-maze. **European Journal of Pharmacology**, v. 463, n. 1–3, p. 163–175, 2003.

LANDGRAF, D. J.; LONG, E. J.; CHRISTOPHE, D. P.; BARANDAS, R.; MALINOW, R.; WELSH, K. D. Genetic Disruption of Circadian Rhythms in the Suprachiasmatic Nucleus Causes Helplessness, Behavioral Despair, and Anxiety- like Behavior in Mice. **Biol Psychiatry**, v. 80, n. 11, p. 827–835., 2017.

LANDGRAF, R.; WIGGER, A. Born to be anxious: Neuroendocrine and genetic correlates of trait anxiety in HAB rats. **Stress**, v. 6, n. 2, p. 111–119, 2003.

LANDGRAF, R.; WIGGER, A. High vs low anxiety-related behavior rats: An animal model of extremes in trait anxiety. **Behavior Genetics**, v. 32, n. 5, p. 301–314, 2002.

LEAL, P. C.; GOES, T. C.; DA SILVA, L. C. F.; TEIXEIRA-SILVA, F. Trait vs. state anxiety in different threatening situations. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, v. 39, n. 3, p. 147–157, 2017.

LEE, J. L. C.; NADER, K.; SCHILLER, D. An update on memory reconsolidation updating. **Trends Cogn Sci.**, v. 21, n. 7, p. 531–545, 2017.

LEHNER, M.; WISŁOWSKA-STANEK, A.; TARACHA, E.; MACIEJAK, P.; SZYNDLER, J.; SKÓRZEWSKA, A.; TURZYNSKA, D.; SOBOLEWSKA, A.; HAMED, A.; BIDZINSKI, A.; PŁAZNIK, A. The effects of midazolam and d-cycloserine on the release of glutamate and GABA in the basolateral amygdala of low and high anxiety rats during extinction trial of a conditioned fear test. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 94, n. 4, p. 468–480, 2010.

LEITE, J. R.; RODGERS, J.; SCHENBERG, L. C.; DA CUNHA, C. The brain decade in debate: II. Panic or anxiety? From animal models to a neurobiological basis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v. 34, n. 2, p. 145-154, 2001.

LEÓN, B. P. D.; ANDERSEN, S.; KARSTOFT, K. I.; ELKLIT, A. Pre-deployment dissociation and personality as risk factors for post-deployment post-traumatic stress disorder in Danish soldiers deployed to Afghanistan. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 9, n. 1, p. 2000-8066, 2018.

LEWIS, C.; ROBERTS, N. P.; BETHELL, A.; ROBERTSON, L.; BISSON, J. I. Internet-based cognitive and behavioural therapies for posttraumatic stress disorder

(PTSD) in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 11710, n. 12, 2018.

LIBERZON, I. M. D. & ABELSON, L. J. Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. **Neuroscience**, v. 92, n. 1, p. 14–30, 2016.

LIBERZON, I.; TRUJILLO, K. A.; AKIL, H.; YOUNG, E. A. Motivated Properties of Oxytocin in the Conditioned Placed Preference Paradigm, v. 17, n. 6, p. 353-359, 1997.

LIEBSCH, G.; LINTHORST, A. C. E.; NEUMANN, I. D.; JOHANNES, M. H. M.; HOLSBOER, F.; LANDGRAF, R. Behavioral, physiological, and neuroendocrine stress responses and differential sensitivity to diazepam in two Wistar rat lines selectively bred for high- and low-anxiety-related behavior. **Neuropsychopharmacology**, v. 19, n. 5, p. 381–396, 1998.

LISIESKI, M. J.; EAGLE, A. L.; CONTI, A. C.; LIBERZON, I.; PERRINE, S. A. Single-prolonged stress: A review of two decades of progress in a rodent model of post-traumatic stress disorder. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, n.196, p. 1–22, 2018.

LISTER, R.G. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, v. 92, n. 180, p. 180–185, 1987.

LONGO, D. L.; SOYKA, M. Treatment of benzodiazepine dependence. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 12, p. 1147–1157, 2017.

MACNAMARAA, A.; RABINAKB, C. A.; FITZGERALDA, D. A.; ZHOU, X. J.; SHANKMAN, S. A.; MILAD, M. R.; PHAN, K. L. Neural Correlates of Individual Differences in Fear Learning. **Behav Brain Res.**, v. 287, n. 3, p. 34-71, 2015.

MAHBOD, P.; SMITH, E. P.; FITZGERALD, M. E.; MORANO, R. L.; PACKARD, B. A.; GHOSAL, S.; SCHEIMANN, J. R.; PEREZ-TILVE, D.; HERMAN, J. P.; TONG, J. Desacyl ghrelin decreases anxiety-like behavior in male mice. **Endocrinology**, v. 159, n. 1, p. 388–399, 2018.

MATOS, A. C. C.; TEIXEIRA-SILVA, F.; GOES, T. C.; JÚNIOR, L. J. Q.; ANTONIOLLI, A. R.; ALBUQUERQUE, R. L. C. J.; BONJARDIM, L. R. Trait anxiety affects the orofacial nociceptive response in rats. **Biological Research**, v. 44, n. 4, p. 357–361, 2011.

MAXIMINO, C.; STAAY, F. J. Behavioral models in psychopathology: Epistemic and semantic considerations. **Behavioral and Brain Functions**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2019.

MCCOY, C. R.; GLOVER, M. E.; FLYNN, L. T.; SIMMONS, R. K.; COHEN, J. L.; PTACEK, T.; LEFKOWITZ, E. J.; JACKSON, N. L.; HUDA, A.; WU, X.; CLINTON, S. M. Altered DNA methylation in the developing brains of rats genetically prone to high versus low anxiety. **Journal of Neuroscience**, v. 39, n. 16, p. 3144–3158, 2019.
MILLER, S. M., CHRISTOPHER C. PIASECKI, AND J. S. L. Pharmacol Biochem Behav. **Bone**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2011.

MINNEN, V. A.; HENDRIKS, L.; KLEINE, R. DE; HENDRIKS, G.; VERHAGEN, M.; DE JONGH, A. Therapist rotation: a novel approach for implementation of trauma-focused treatment in post-traumatic stress disorder. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 9, n. 1, 2018.

MIYAMOTO, J.; TSUJI, M.; TAKEDA, H.; NAWA, H.; MATSUMIYA, T. Pretreatment with diazepam suppresses the reduction in defensive freezing behavior induced by fluvoxamine in the conditioned fear stress paradigm in mice. **European Journal of Pharmacology**, v. 409, n. 1, p. 81–84, 2000.

MOLLON, D. J.; BOSTEN, M. J.; PETERZELL, D. H.; WEBSTER, M. A. Individual differences in visual science: What can be learned and what is good experimental practice? **Vision Res.**, v. 141, n. 1, p. 4-15, 2017.

MORGENROTH, E.; SAVIOLA, F.; GILLEEN, J.; ALLEN, B.; Lührs, M.; Eysenck, M. W.; ALLEN, P. Using connectivity-based real-time fMRI neurofeedback to modulate attentional and resting state networks in people with high trait anxiety. **NeuroImage: Clinical**, v. 25, n. January, p. 102191, 2020.

MUIGG, P.; HETZENAUER, A.; HAUER, G.; Hauschild, M.; Gaburro, S.; Frank, E.; Landgraf, R.; Singewald, N. Impaired extinction of learned fear in rats selectively bred for high anxiety - Evidence of altered neuronal processing in prefrontal-amygdala pathways. **European Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 11, p. 2299–2309, 2008.

MURIS, P.; SIMON, E.; LIJPHART, H.; BOS, A.; HALE, W.; Schmeitz, K. The Youth Anxiety Measure for DSM-5 (YAM-5): Development and First Psychometric Evidence of a New Scale for Assessing Anxiety Disorders Symptoms of Children and Adolescents. **Child Psychiatry and Human Development**, v. 48, n. 1, p. 1–17, 2017.

MURROUGH, J. W.; YAQUBI, S.; SAYED, S.; CHARNEY, D. S. Emerging drugs for the treatment of anxiety. **Expert Opinion on Emerging Drugs**, v. 20, n. 3, p. 393–406, 2015.

NAB, J.; EFFERTH, T. Pharmacogenetics and Pharmacotherapy of Military Personnel Suffering from Post-traumatic Stress Disorder. **Current Neuropharmacology**, V. 15, n. 6, p. 831-860, 2017.

NAGAYOSHI, T.; ISODA, K.; MAMIYA, N.; KIDA, S. Hippocampal calpain is required for the consolidation and reconsolidation but not extinction of contextual fear memory Tim Bliss. **Molecular Brain**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2017.

NARVÁEZ, M.; BORROTO-ESCUELA, D. O.; SANTÍN, L.; MILÓN, C.; GAGO, B.; FLORES-BURGESS, A.; BARBANCHO, M. A.; PÉRES DE LA MORA, M.; NARVAÉZ, J. A.; DIAZ-CAVIALE, Z.; FUXE, K. A novel integrative mechanism in anxiolytic behavior induced by galanin 2/neuropeptide Y Y1 receptor interactions on medial paracapsular intercalated amygdala in rats. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 12, n. May, p. 1–17, 2018.

NESTLER, E. J.; HYMAN, S. E. Animal Models of Neuropsychiatric Disorders. **Nat Neurosci.**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2010.

NIEVERGELT, C. M.; MAIHOFFER, A. X.; KLENGEL, T.; et al. International meta-analysis of PTSD genome-wide association studies identifies sex- and ancestry-specific genetic risk loci. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1–16, 2019.
OLIVEIRA, D. R. DE; GOES, T. C.; TEIXEIRA-SILVA, F. The free-exploratory paradigm as a model of trait anxiety in female rats: Test-retest reliability. **Neuroscience Letters**, v. 580, p. 137–141, 2014.

PINNA, G. Animal models of PTSD: The socially isolated mouse and the biomarker role of allopregnanolone. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 13, n. June, p. 1–16, 2019.

QURESHI, M. F.; JHA, S. K. Short-term total sleep-deprivation impairs contextual fear memory, and contextual fear-conditioning reduces REM sleep in moderately anxious swiss mice. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 11, n. November, p. 1–11, 2017.

RAO, R. M.; SADANANDA, M. Influence of state and/or trait anxieties of wistar rats in an anxiety paradigm. **Annals of Neurosciences**, v. 23, n. 1, p. 44–50, 2016.

RAVENELLE, R.; BERMAN, A. K.; LA, J.; MASON, B.; ASUMADU, E.; YELLESWARAPU, C.; DONALDSON, T. Sex matters: Females in proestrus show greater diazepam anxiolysis and BDNF- and parvalbumin-positive neurons than males. **Eur J Neurosci.**, v. 47, n. 8, p. 994–1002, 2018.
RAYMOND, J. G.; STEELE, J. D.; SÈRIÈS, P. Modeling trait anxiety: From computational processes to personality. **Frontiers in Psychiatry**, v. 8, n. JAN, p. 1–19, 2017.

RÈGUE, M.; POILBOUT, C.; MARTIN, V.; FRANC, B.; LANFUMEY, L.; MOGEAU, R. RICHTER-LEVIN, G.; STORK, O.; SCHMIDT, M. V. Animal models of PTSD: a challenge to be met. **Molecular Psychiatry**, v. 24, n. 8, p. 1135–1156, 2019.

RIGHY, C.; ROSA, R. G.; DA SILVA, R. T. A.; et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder symptoms in adult critical care survivors: A systematic review and meta-analysis. **Critical Care**, v. 23, n. 1, p. 1–13, 2019. Critical Care.
RITOV, G. & RICHTER-LEVIN, G. Pre-Trauma Methylphenidate in rats reduces PTSD-like reactions one month later. **Translational Psychiatry**, v. 7, n. 1, p. e1000-7, 2017.

RODGERS, R. J.; JOHNSON, N. J. T.; COLE, J. C.; et al. Plus-maze retest profile in mice: Importance of initial stages of trial 1 and response to post-trial cholinergic receptor blockade. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 54, n. 1, p. 41–50, 1996.

SACKTOR, T. C. & FENTON, A. A. What does LTP tell us about the roles of CaMKII and PKM ζ in memory? **Molecular Brain**, v. 11, n. 1, p. 1–9, 2018. Molecular Brain.

SALEHI, F.; POURASGHAR, M.; KHALILIAN, A.; SHAHHOSSEINI, Z. Comparison of group cognitive behavioral therapy and interactive lectures in reducing anxiety during pregnancy A quasi experimental trial. **Medicine (United States)**, v. 95, n. 43, p. 20–22, 2016.

SALINAS-HERNÁNDEZ, X. I.; VOGEL, P.; BETZ, S.; et al. Dopamine neurons drive fear extinction learning by signaling the omission of expected aversive outcomes. **eLife**, v. 7, p. 1–25, 2018.

SARTORI, S. B.; HAUSCHILD, M.; BUNCK, M.; et al. Enhanced fear expression in a psychopathological mouse model of trait anxiety: Pharmacological interventions. **PLoS ONE**, v. 6, n. 2, 2011.

SCHÄFER, S. K.; BECKER, N.; KING, L.; HORSCH, A.; MICHAEL, T. The relationship between sense of coherence and post-traumatic stress: a meta-analysis. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 10, n. 1, p. 1–22, 2019.

SCHMITZ, L. J. M.; KLAASSEN, R. V.; RUIPEREZ-ALONSO, M.; et al. The AMPA receptor-associated protein Shisa7 regulates hippocampal synaptic function and contextual memory. **eLife**, v. 6, p. 1–28, 2017.

SCHREIBER, A., MCGINN, M. A., EDWARDS, S., GILPIN, N. W. Predator Odor Stress Blunts Alcohol Conditioned Aversion Allyson. **Neuropharmacology**, v. 176, n. 3, p. 139–148, 2019.

SIN, J.; SPAIN, D.; FURUTA, M.; MURRELLS, T.; NORMAN, I. Psychological interventions for post-traumatic stress disorder (PTSD) in people with severe mental illness. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 1, n. CD011464, 2017.

SINGEWALDA, C. SCHMUCKERMAIRA, N. WHITTLEA, A. HOLMESB, AND K. J. R. Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders N. **Pharmacol Ther.**, v. 176, n. 12, p. 139–148, 2015

SKÓRZEWSKA, A.; LEHNER, M.; WISŁOWSKA-STANEK, A.; et al. Midazolam treatment before re-exposure to contextual fear reduces freezing behavior and amygdala activity differentially in high- and low-anxiety rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 129, p. 34–44, 2015.

SLATTERY, D. A.; NAIK, R. R.; GRUND, T.; et al. Selective breeding for high anxiety introduces a synonymous SNP that increases Neuropeptide S receptor activity. **Journal of Neuroscience**, v. 35, n. 11, p. 4599–4613, 2015.

SMOLEN, P.; BAXTER, D. A.; BYRNE, J. H. How Can Memories Last for Days, Years, or a Lifetime? Proposed Mechanisms for Maintaining Synaptic Potentiation and Memory. **Learning & Memory**, n. 26, p. 133–150, 2019.

SOUZA, R. R.; NOBLE, L. J.; MCINTYRE, C. K. Using the single prolonged stress model to examine the pathophysiology of PTSD. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, n. 615, p. 1–9, 2017.

SPIELBERGER, CD., JACOBS, G., RUSSELL, S., CRANE, R. Assessment of Anger: the State-Trait Anger Scale. In: Butcher JN, Spielberger CD, editors. **Advances in Personality Assessment**. Vol. 2. Hillsdale, NJ: Erlbaum; 1983.

STEGMANN, Y.; REICHERTS, P.; ANDREATTA, M.; PAULI, P.; WIESER, M. J. The effect of trait anxiety on attentional mechanisms in combined context and cue conditioning and extinction learning. **Scientific Reports**, v. 9, n. 8855, p. 1–12, 2019.

STUIJFZAND, S.; CRESWELL, C.; FIELD, A. P.; PEARCEY, S.; DODD, H. Research Review: Is anxiety associated with negative interpretations of ambiguity in children and adolescents? A systematic review and meta-analysis. **Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines**, v. 59, n. 11, p. 1127–1142, 2018.

SYLVERS, P.; LILIENFELD, S. O.; LAPRAIRIE, J. L. Differences between trait fear and trait anxiety: Implications for psychopathology. **Clinical Psychology Review**, v. 31, n. 1, p. 122–137, 2011.

TAKAGI, Y.; SAKAI, Y.; LISI, G.; et al. A neural marker of obsessive-compulsive disorder from whole-brain functional connectivity. **Scientific Reports**, v. 7, n. 7538, p. 1–10, 2017.

TAKAO, K.; MIYAKAWA, T. Investigating gene-to-behavior pathways in psychiatric disorders: The use of a comprehensive behavioral test battery on genetically engineered mice. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1086, p. 144–159, 2006.

TEJADA, J.; CHAIM, K. T.; MORATO, S. X-PloRat: A software for scoring animal behavior in enclosed spaces. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, v. 33, p. 1–4, 2017.

THORESEN, J. C.; FRANCELET, R.; COLTEKIN, A.; et al. Not all anxious individuals get lost: Trait anxiety and mental rotation ability interact to explain performance in map-based route learning in men. **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 132, p. 1–8, 2016.

TÖRÖK, B.; SIPOS, E.; PIVAC, N.; ZELENÁ, D. Modelling posttraumatic stress disorders in animals. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 90, p. 117–133, 2019.

TUCKER, L. B.; MCCABE, J. T. Behavior of male and female C57Bl/6J mice is more consistent with repeated trials in the elevated zero maze than in the elevated plus maze. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 11, n. January, p. 1–8, 2017.

VALDIVIESO, D.; BAUGHAN, T. H.; CANAVATI, U.; REY, A. M.; TROTTER, C.; BURRELL, J. E.; BUONORA, J. E.; CEREMUGA, E. Effects of pregabalin on neurobehavior in an adult male rat model of PTSD. **PLoS one online**, v. 6, n. 3, p. 299–308, 2018.

VERBITSKY, A.; DOPFEL, D.; ZHANG, N. Rodent models of post-traumatic stress disorder: behavioral assessment. **Translational Psychiatry**, v. 10, n. 132, 2020.

VOOGD, L. D.; KANEN, J. W.; NEVILLE, D. A.; et al. Eye-movement intervention enhances extinction via amygdala deactivation. **Journal of Neuroscience**, v. 38, n. 40, p. 8694–8706, 2018.

WELLMAN, K. M & MOENCH, C. L. Preclinical Studies of Stress, Extinction, and Prefrontal Cortex: Intriguing Leads and Pressing Questions. **Psychopharmacology**, v. 236, n. 1, p. 59–72, 2019.

WEYMAR, M.; BRADLEY, M. M.; SEGE, C. T.; LANG, P. J. Neural activation and memory for natural scenes: Explicit and spontaneous retrieval. **Psychophysiology**, v. 55, n. 10, p. 1–19, 2018.

WILLIAMSON, V.; CRESWELL, C.; FEARON, P.; et al. The role of parenting behaviors in childhood post-traumatic stress disorder: A meta-analytic review. **Clinical Psychology Review**, v. 53, p. 1–13, 2017.

XIA, L.; MO, L.; WANG, J.; ZHANG, W.; ZHANG, D. Trait Anxiety Attenuates Response Inhibition: Evidence From an ERP Study Using the Go/NoGo Task. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 14, n. 10, p. 1–9, 2020.

XU, L.; PAN, Q.; LIN, R. Prevalence rate and influencing factors of preoperative anxiety and depression in gastric cancer patients in China: Preliminary study. **Journal of International Medical Research**, v. 44, n. 2, p. 377–388, 2016.

XU, P.; GU, R.; BROSTER, L. S.; et al. Neural basis of emotional decision making in trait anxiety. **Journal of Neuroscience**, v. 33, n. 47, p. 18641–18653, 2013.

YABUKI, Y.; FUKUNAGA, K. Clinical therapeutic strategy and neuronal mechanism underlying post-traumatic stress disorder (PTSD). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 15, p. 1–20, 2019.

YANG, C.; ZHANG, Y.; LU, M.; REN, J.; LI, Z. White Matter Structural Brain Connectivity of Young Healthy Individuals With High Trait Anxiety. **Frontiers in Neurology**, v. 10, n.1421, p. 1–9, 2020.

YANG, X.; LI, G.; XUE, Q.; et al. Calcineurin/P-ERK/Egr-1 Pathway is Involved in Fear Memory Impairment after Isoflurane Exposure in Mice. **Scientific Reports**, v. 7, n. 13947, p. 1–13, 2017.

YEN, Y. C.; ANDERZHANOVA, E.; BUNCK, M.; et al. Co-segregation of hyperactivity, active coping styles, and cognitive dysfunction in mice selectively bred for low levels of anxiety. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 7, n.103, p. 1–19, 2013.

YIN, P.; ZHANG, M.; HOU, X.; et al. The brain structure and spontaneous activity baseline of the behavioral bias in trait anxiety. **Behavioural Research Bulletin**, v. 312, p. 355–361, 2016.

YU, Q.; ZHUANG, Q.; WANG, B.; LIU, X.; ZHAO, G.; ZHANG, M. The effect of anxiety on emotional recognition: evidence from an ERP study. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018.

ZHANG, L.; HU, Z.; LI, H.; LI, X.; YU, T.; DOHL, J.; URSANO, J. Updates in PTSD Animal Models Characterization. **Psychiatric Disorders: Methods and Protocols**, v. 2011, p. 531–544, 2019.

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: MEDIANA DA %TAN COMO CRITÉRIO DE SELEÇÃO
(INÍCIO)

Experi- mento	animal	Tratamento	Momento do Tratamento	TENT	%REAR	%TAN	Unidades totais visitadas	Unidades do compartime nto novo	CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA	CLASSIFICA- ÇÃO NOVA
<i>Exp. II</i>	1.2	_____	_____	1	96,5225	38,987	171	94	AAT	AAT
<i>Exp. II</i>	4.1	_____	_____	5	72,8894	27,6537	162	38	AAT	AAT
<i>Exp. II</i>	4.2	_____	_____	6	56,4434	32,0667	171	49	AAT	AAT
<i>Exp. II</i>	4.3	_____	_____	0	78,2701	29,2067	157	44	AAT	AAT
<i>Exp. II</i>	4.4	_____	_____	6	50,6246	23,467	135	33	AAT	AAT
<i>Exp. II</i>	6.1	_____	_____	2	94,9419	34,2817	143	53	AAT	AAT
<i>Exp. II</i>	6.3	_____	_____	4	62,6626	16,7227	129	40	AAT	AAT
<i>Exp. II</i>	7.1	_____	_____	6	53,7574	35,0005	109	51	AAT	AAT
<i>Exp. II</i>	1.3	_____	_____	4	93,8246	43,9687	130	66	MAT	AAT
<i>Exp. II</i>	1.4	_____	_____	3	91,7335	62,4867	163	70	MAT	BAT
<i>Exp. II</i>	1.5	_____	_____	1	96,1956	73,6858	128	88	MAT	MAT
<i>Exp. II</i>	2.5	_____	_____	2	96,4239	42,9178	209	101	MAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. II</i>	3.1	_____	_____	0	2,46324	44,0363	139	94	MAT	AAT
<i>Exp. II</i>	3.2	_____	_____	3	83,3789	42,3003	185	97	MAT	AAT
<i>Exp. II</i>	3.3	_____	_____	4	74,0414	72,1007	110	76	MAT	BAT
<i>Exp. II</i>	3.4	_____	_____	3	68,6014	74,3343	166	66	MAT	BAT
<i>Exp. II</i>	5.3	_____	_____	0	72,9972	67,5072	146	71	MAT	BAT
<i>Exp. II</i>	6.2	_____	_____	3	76,07	72,1037	118	61	MAT	BAT
<i>Exp. II</i>	7.2	_____	_____	5	60,6682	41,8288	120	36	MAT	AAT
<i>Exp. II</i>	7.3	_____	_____	4	81,4972	72,7835	142	59	MAT	BAT
<i>Exp. II</i>	8.3	_____	_____	0	54,0321	43,7732	133	49	MAT	AAT
<i>Exp. II</i>	1.1	_____	_____	3	97,8858	80,1107	175	101	BAT	BAT
<i>Exp. II</i>	2.1	_____	_____	2	99,3788	81,6773	138	39	BAT	BAT
<i>Exp. II</i>	2.2	_____	_____	3	95,8976	88,5743	118	85	BAT	BAT
<i>Exp. II</i>	2.3	_____	_____	4	97,5234	92,3133	185	131	BAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>do CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. II</i>	2.4	_____	_____	2	97,4594	76,7925	180	148	BAT	BAT
<i>Exp. II</i>	5.1	_____	_____	0	97,3943	75,0345	127	43	BAT	BAT
<i>Exp. II</i>	8.1	_____	_____	2	58,7671	76,8168	115	41	BAT	BAT
<i>Exp. II</i>	8.2	_____	_____	4	44,6765	77,9622	121	39	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	1.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	3	86,5233	22,8987	102	30	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	2.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	2	92,884	17,6537	115	20	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	5.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	2	56,4434	22,0667	105	41	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	5.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	1	58,2701	18,2067	114	33	AAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>do CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. IV</i>	5.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	4	60,6245	11,4617	126	24	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	4.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	1	54,9419	22,2817	144	45	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	4.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	3	52,6626	20,7227	103	22	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	6.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	1	63,7574	18,0005	150	27	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	6.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	0	52,6145	15,6984	124	46	AAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades do compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. IV</i>	6.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	4	61,4524	16,5411	160	18	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	7.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	1	84,5126	12,5489	122	38	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	7.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	6	42,3651	16,9453	141	26	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	8.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	3	64,5123	22,4569	150	23	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	12.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	2	75,1236	15,6987	102	37	AAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	4.5	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	1	64,1254	62,1459	106	34	MAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades do compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. IV</i>	6.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	2	54,2981	45,1269	136	16	MAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	6.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	10	39,0214	62,3645	140	11	MAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	3.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	1	46,5178	31,4569	123	36	MAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	3.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	0	54,2368	64,5129	150	25	MAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	7.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	4	64,1257	70,6541	118	71	MAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	7.4	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	8	31,0246	61,5426	104	62	MAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>do CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. IV</i>	9.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	1	75,4215	52,6125	126	51	MAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	11.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	5	61,2589	63,2145	147	39	MAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	10.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	5	26,5473	48,5125	133	27	MAT	AAT
<i>Exp. IV</i>	11.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	2	54,1254	62,1365	146	63	MAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	3.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	1	12,4546	84,5126	126	38	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	3.4	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	3	21,4587	91,2548	187	64	BAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

Experi- mento	animal	Tratamento	Momento do Tratamento	TENT	%REAR	%TAN	Unidades totais visitadas	Unidades compartimento novo	CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA	CLASSIFICA- ÇÃO NOVA
<i>Exp. IV</i>	3.5	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	0	45,6974	76,5612	164	49	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	10.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	2	61,2456	95,3612	155	54	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	10.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	3	75,3214	76,3214	124	68	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	10.4	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	5	15,9842	81,5623	137	57	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	9.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	0	31,4521	88,2541	179	66	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	9.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	6	46,5412	70,2541	154	90	BAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades do compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. IV</i>	11.3	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	2	59,8745	84,2513	168	59	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	11.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	4	65,4121	97,2541	120	54	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	11.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	0	84,5121	89,3215	177	62	BAT	BAT
<i>Exp. IV</i>	12.3	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do TCA e LCE	3	55,2146	76,2145	164	72	BAT	BAT
<i>Exp. V</i>	6.1	_____	_____	1	21,453	12,546	100	10	AAT	AAT
<i>Exp. V</i>	6.2	_____	_____	4	12,546	21,543	102	28	AAT	AAT
<i>Exp. V</i>	6.3	_____	_____	2	32,145	15,896	150	40	AAT	AAT
<i>Exp. V</i>	6.4	_____	_____	6	12,457	20,546	140	16	AAT	AAT
<i>Exp. V</i>	4.1	_____	_____	3	26,578	11,051	112	20	AAT	AAT
<i>Exp. V</i>	4.2	_____	_____	2	28,901	23,451	165	22	AAT	AAT
<i>Exp. V</i>	4.3	_____	_____	1	14,987	14,145	134	31	AAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

Experi- mento	animal	Tratamento	Momento do Tratamento	TENT	%REAR	%TAN	Unidades totais visitadas	Unidades do compartimento novo	CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA	CLASSIFICA- ÇÃO NOVA
Exp. V	1.1	—	—	4	21,965	13,651	105	11	AAT	AAT
Exp. V	1.2	—	—	7	13,604	12,271	194	19	AAT	AAT
Exp. V	1.3	—	—	2	24,021	15,488	132	26	AAT	AAT
Exp. V	10.1	—	—	3	10,364	15,446	110	25	AAT	AAT
Exp. V	10.2	—	—	4	11,451	18,621	109	18	AAT	AAT
Exp. V	10.3	—	—	4	34,512	21,651	105	13	AAT	AAT
Exp. V	10.4	—	—	5	17,064	14,025	164	29	AAT	AAT
Exp. V	7.1	—	—	1	16,047	10,211	144	25	AAT	AAT
Exp. V	7.2	—	—	4	11,356	21,503	101	16	AAT	AAT
Exp. V	3.4	—	—	1	45,215	54,125	130	57	MAT	AAT
Exp. V	3.5	—	—	2	64,587	62,154	145	69	MAT	BAT
Exp. V	4.4	—	—	1	21,456	48,512	132	42	MAT	AAT
Exp. V	4.5	—	—	0	36,547	65,412	106	75	MAT	BAT
Exp. V	5.5	—	—	4	48,956	53,189	112	61	MAT	AAT
Exp. V	8.1	—	—	1	95,623	66,451	165	13	MAT	BAT
Exp. V	8.2	—	—	2	32,145	41,265	105	11	MAT	AAT
Exp. V	8.3	—	—	2	21,478	54,121	116	49	MAT	AAT
Exp. V	8.4	—	—	3	15,987	61,214	127	58	MAT	BAT
Exp. V	8.5	—	—	4	21,456	50,214	164	16	MAT	AAT
Exp. V	9.1	—	—	1	38,956	64,214	152	27	MAT	BAT
Exp. V	9.2	—	—	0	65,412	68,451	101	68	MAT	BAT
Exp. V	9.3	—	—	0	84,515	53,214	139	34	MAT	AAT
Exp. V	9.4	—	—	1	21,654	49,561	186	29	MAT	AAT
Exp. V	9.5	—	—	3	14,875	67,423	103	86	MAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

Experi- mento	animal	Tratamento	Momento do Tratamento	TENT	%REAR	%TAN	Unidades totais visitadas	Unidades do compartimento novo	CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA	CLASSIFICA- ÇÃO NOVA
Exp. V	11.1	—	—	6	14,569	54,123	119	70	MAT	AAT
Exp. V	11.2	—	—	1	25,784	64,512	147	63	MAT	BAT
Exp. V	11.3	—	—	7	14,562	51,203	168	92	MAT	AAT
Exp. V	7.3	—	—	2	12,454	74,512	103	86	BAT	BAT
Exp. V	7.4	—	—	1	21,456	74,591	101	71	BAT	BAT
Exp. V	2.1	—	—	0	21,547	74,141	114	64	BAT	BAT
Exp. V	2.2	—	—	0	32,145	88,021	169	53	BAT	BAT
Exp. V	2.3	—	—	1	65,412	96,541	122	84	BAT	BAT
Exp. V	2.4	—	—	2	45,124	74,561	157	29	BAT	BAT
Exp. V	2.5	—	—	0	21,456	95,631	105	47	BAT	BAT
Exp. V	1.4	—	—	0	12,457	99,541	111	77	BAT	BAT
Exp. V	1.5	—	—	0	36,541	87,451	169	60	BAT	BAT
Exp. V	3.1	—	—	3	21,457	86,321	167	51	BAT	BAT
Exp. V	3.2	—	—	4	12,568	79,541	106	49	BAT	BAT
Exp. V	3.3	—	—	1	26,541	92,541	113	28	BAT	BAT
Exp. V	5.1	—	—	1	12,542	96,325	189	91	BAT	BAT
Exp. V	5.2	—	—	0	33,214	89,502	106	53	BAT	BAT
Exp. V	5.3	—	—	4	12,505	93,651	107	46	BAT	BAT
Exp. V	5.4	—	—	0	21,405	99,021	109	52	BAT	BAT
Exp. VI	1.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condiçio- nam- ento	0	23,64	11,454	165	44	AAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VI</i>	3.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	2	32,14	11,4587	125	32	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	4.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	3	25,47	12,058	135	15	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	5.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	32,14	10,156	145	10	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	9.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	4	65,41	12,478	104	24	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	9.3	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	5	22,57	13,1541	124	11	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	3.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	0	61,54	13,145	154	5	AAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades do compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VI</i>	5.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	5	32,14	13,1785	102	17	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	1.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	0	45,89	13,621	106	16	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	4.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	32,14	12,547	145	24	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	8.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	4	12,65	12,654	125	26	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	11.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	5	32,14	12,478	164	11	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	5.3	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	21,25	12,456	214	9	AAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VI</i>	5.4	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	2	12,54	13,1246	121	27	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	8.2	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	31,25	13,1412	112	21	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	1.3	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	2	20,14	13,0855	252	16	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	11.2	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	4	36,54	11,245	205	19	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	11.3	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	5	45,12	10,245	148	18	AAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	3.3	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	32,41	62,321	144	50	MAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>do CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VI</i>	6.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	2	32,54	62,145	265	44	MAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	6.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	5	62,54	75,126	356	45	MAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	8.3	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	32,56	62,147	109	67	MAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	1.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	0	15,98	54,215	110	59	MAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	1.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	24,78	67,489	154	64	MAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	8.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	0	21,47	56,541	164	70	MAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VI</i>	3.4	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	0	12,65	39,3256	187	55	MAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	11.5	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	5	24,78	54,125	106	57	MAT	AAT
<i>Exp. VI</i>	2.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	14,57	64,125	201	56	MAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	2.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	5	12,36	65,122	214	34	MAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	2.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	2	23,69	65,4127	222	62	MAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	6.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	2	24,58	67,5412	65	57	MAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades do compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VI</i>	8.5	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	6	12,45	57,145	126	51	MAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	11.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	12,36	84,562	209	48	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	9.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	0	32,45	72,454	204	49	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	2.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	2	12,45	80,456	236	50	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	9.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	3	12,65	81,547	214	52	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	9.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	7	23,65	72,145	125	57	BAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades do compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VI</i>	7.4	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	8	23,65	75,412	124	49	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	10.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	5	13,64	85,124	168	80	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	10.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	1	21,65	91,456	149	77	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	4.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	6	45,62	85,457	139	76	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	4.4	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	2	65,12	76,541	148	85	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	7.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes do Condicionam ento	7	15,47	81,457	165	90	BAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	animal	Tratamento	Momento do Tratamento	TENT	%REAR	%TAN	Unidades totais visitadas	Unidades compartimento novo	do CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA	CLASSIFICA- ÇÃO NOVA
<i>Exp. VI</i>	4.5	DZP mg/kg (i.p.)	1,0 30 min antes do Condicionam ento	5	23,65	72,568	185	68	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	7.1	DZP mg/kg (i.p.)	1,0 30 min antes do Condicionam ento	9	10,65	86,541	215	75	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	7.2	DZP mg/kg (i.p.)	1,0 30 min antes do Condicionam ento	8	32,14	72,542	204	86	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	10.3	DZP mg/kg (i.p.)	1,0 30 min antes do Condicionam ento	4	21,45	84,214	209	82	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	10.4	DZP mg/kg (i.p.)	1,0 30 min antes do Condicionam ento	2	16,54	92,505	258	78	BAT	BAT
<i>Exp. VI</i>	10.5	DZP mg/kg (i.p.)	1,0 30 min antes do Condicionam ento	3	24,58	71,405	189	88	BAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VII</i>	3.3	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	21,45	21,154	150	20	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	3.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	21,45	32,547	110	15	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	3.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	3	23,65	32,145	164	11	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	2.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	32,14	21,457	112	14	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	2.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	32,56	12,454	130	17	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	2.3	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	14,57	21,457	124	29	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	5.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	12,54	12,569	157	24	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	5.4	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	23,65	13,654	126	26	AAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades do compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VII</i>	5.5	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	21,45	13,247	124	14	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	8.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	21,45	16,405	159	17	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	8.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	12,64	21,457	147	28	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	8.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	23,58	29,084	162	11	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	9.1	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	5	14,56	34,5786	135	16	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	9.2	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	21,45	16,405	165	12	AAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VII</i>	9.3	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	21,45	26,541	145	14	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	1.1	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	12,54	21,478	149	16	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	1.2	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	4	32,14	11,654	165	21	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	10.1	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	3	12,54	15,657	110	20	AAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	3.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	10,26	51,654	102	50	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	3.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	10,74	41,457	157	49	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	2.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	4	11,023	45,0849	168	57	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	2.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	5	21,354	49,6478	145	64	MAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VII</i>	5.1	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	23,654	56,415	125	58	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	5.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	6	12,4	56,5784	169	79	MAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	8.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	7	21,4	45,987	145	61	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	1.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	15,47	56,478	124	78	MAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	11.5	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	21,456	65,4189	136	81	MAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	4.5	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	6	14,57	53,2458	149	67	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	6.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	65,41	51,326	128	92	MAT	AAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>do CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VII</i>	6.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	7	14,57	42,547	157	48	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	6.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	5	21,457	53,6578	168	88	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	7.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	12,135	54,785	149	96	MAT	AAT
<i>Exp. VII</i>	7.2	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	15,04	62,145	187	79	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	7.3	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	16,04	64,118	164	96	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	7.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	8	21,4	76,541	215	82	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	7.5	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	5	32,14	74,587	178	50	BAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (continuação)

<i>Experi- mento</i>	animal	Tratamento	Momento do Tratamento	TENT	%REAR	%TAN	Unidades totais visitadas	Unidades compartimento novo	CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA	CLASSIFICA- ÇÃO NOVA
<i>Exp. VII</i>	9.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	4	31,45	61,547	169	64	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	11.4	SAL 1 mL/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	12,54	92,1589	145	86	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	10.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	21,4	81,457	126	94	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	10.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	4	21,4	72,147	134	52	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	10.4	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	22,54	92,5984	157	47	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	11.1	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	36,54	92,457	125	48	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	11.2	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	3	15,47	92,459	148	55	BAT	BAT

ANEXO 1- RECLASSIFICAÇÃO GERAL QUANTO AOS NÍVEIS DE ANSIEDADE-TRAÇO: Mediana da %TAN como critério de seleção (final)

<i>Experi- mento</i>	<i>animal</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Momento do Tratamento</i>	<i>TENT</i>	<i>%REAR</i>	<i>%TAN</i>	<i>Unidades totais visitadas</i>	<i>Unidades compartimento novo</i>	<i>do CLASSIFICA- ÇÃO ANTIGA</i>	<i>CLASSIFICA- ÇÃO NOVA</i>
<i>Exp. VII</i>	11.3	DZP 0,25 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	14,12	85,6841	169	47	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	6.4	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	1	21,45	91,2987	147	49	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	6.5	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	23,68	60,6578	136	38	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	4.1	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	2	15,87	75,984	157	58	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	4.2	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	5	15,68	86,125	149	97	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	4.3	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	4	2,657	81,457	158	90	BAT	BAT
<i>Exp. VII</i>	4.4	DZP 1,0 mg/kg (i.p.)	30 min antes da Extinção	0	65,47	72,5984	141	92	BAT	BAT

TOTAL: 274 camundongos machos Swiss

