

Modelos Animais de Ansiedade: Implicações Para a Seleção de Drogas Ansiolíticas

Antonio Pedro de Mello Cruz¹

Universidade de Brasília

Hélio Zagrossi Júnior

Frederico Guilherme Graeff

Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto

Jesus Landeira-Fernandez

Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

RESUMO - Modelos etofarmacológicos de ansiedade têm sido usados na seleção de drogas ansiolíticas. O presente trabalho analisa alguns desses modelos animais, enfatizando a validade de predição para a seleção de ansiolíticos benzodiazepínicos (BDZs) e serotoninérgicos. De uma maneira geral, esses estudos indicam que drogas serotoninérgicas promovem efeitos ansiolíticos menos consistentes do que os BDZs, com alguns modelos mostrando efeitos contraditórios.

Palavras-chave: ansiedade; modelo animal; análise etofarmacológica; droga ansiolítica.

Animal Models of Anxiety: Implications for the Screening of Anxiolytic Drugs

ABSTRACT - Ethopharmacological models of anxiety have been used for the screening of anxiolytic drugs. The present paper analyzes some of these animal models with emphasis on the predictive validity for the screening of benzodiazepine (BDZs) and serotonergic anxiolytics. Overall, these studies indicate that the anxiolytic effects of serotonergic drugs are less consistent than BDZs, with some models yielding contradictory effects.

Key words: anxiety; animal model; ethopharmacological analysis; anxiolytic drug.

Modelos animais de ansiedade são usados em pesquisas laboratoriais que incluem desde testes pré-clínicos de compostos ansiolíticos até o mapeamento dos substratos neurais que participam das reações de defesa dos animais diante de estímulos que representam perigo e/ou ameaça. Há mais modelos animais de ansiedade do que para qualquer outra condição psiquiátrica.

Considerações sobre a validade de cada modelo são usualmente feitas de acordo com os critérios de previsibilidade, semelhança e homologia (Treit, 1985; Lister, 1990; Treit, 1991). A previsibilidade visa estabelecer correlações entre os efeitos da administração de uma droga tanto em pacientes quanto nos diferentes modelos. A semelhança (*face-validity*) diz respeito ao grau de similaridade fenomenológica entre a ansiedade humana e aquele comportamento definido operacionalmente como ansiedade no modelo animal, enquanto a homologia (validade teórica) pressupõe que os mesmos processos psicobiológicos relacionados com a etiologia e fisiopatologia dos sintomas clínicos atuem também no modelo.

A previsibilidade da resposta farmacológica é um critério não apenas importante, mas uma condição indispensável

no modelo animal de ansiedade. Se uma droga apresenta comprovados efeitos ansiolíticos na clínica, o modelo animal deve ser suficientemente capaz de detectar tal efeito ansiolítico. Da mesma forma, se um composto diminui o grau de ansiedade do animal no teste, espera-se que esse mesmo composto apresente propriedades ansiolíticas quando usado na clínica em humanos. Espera-se ainda que a potência relativa dos efeitos obtidos no modelo e na clínica seja semelhante. Finalmente, o modelo deve ser seletivamente sensível somente para drogas ou manipulações experimentais que modulem a ansiedade. Variáveis que atuem em outros processos psicobiológicos não devem promover efeitos significativos no modelo.

Todos os modelos animais de ansiedade envolvem alguma forma de estimulação aversiva. Basicamente, a aversão pode ser induzida por estímulos nociceptivos ou outras formas de desconforto, incluindo a exposição do animal a ambientes novos ou potencialmente perigosos, predadores ou estímulos associados a estes, ou ainda pelo ataque ou confronto com animais da mesma espécie. Tem sido sugerido que o padrão de defesa do animal diante desses estímulos organiza-se hierarquicamente em função das características ambientais (R.J. Blanchard, Fukunaga & Blanchard, 1976; Tolman, 1932), da posição do animal na hierarquia social de seu grupo (R.J. Blanchard, Yudko, Rodgers & Blanchard, 1993), ou ainda em função da proximidade do estímulo aversivo (Fanselow, Sigmundi & Williams, 1987).

¹ Endereço: Laboratório de Psicobiologia, Departamento de Processos Psicológicos Básicos, Universidade de Brasília. 70910-900 Brasília DF. E-mail: apmcruz@unb.br

Vários modelos animais de ansiedade foram desenvolvidos com base em procedimentos de aprendizagem associativa, incluindo a resposta emocional condicionada (Estes & Skinner, 1941; Rawlins, Feldon, Salmon, Gray & Garrud, 1980), os testes de esquivas ativa (Izquierdo & cols., 1993; Kamano, Martin & Powell, 1966; Landeira-Fernandez & Cruz, 1987; Quatrain, Clemente & Shemer, 1994) e inibitória (Tomaz, Dickinson-Anson & McGaugh, 1991), a resposta de congelamento (*freezing*) em ratos (Bolles & Collier, 1976; Bouton & Bolles, 1979, 1980; Cruz, Bueno & Graeff, 1993; Fanselow, 1990; Landeira-Fernandez, Fanselow, DeCola & Kim, 1995; LeDoux, 1993), a resposta de sobresalto intensificada pelo medo (Davis, 1979, 1986; Davis, Falls, Campeau & Kim, 1993) e os testes de conflito (Geller & Seifter, 1960; Vogel, Beer & Clody, 1971). Nas últimas duas décadas, grande atenção tem sido dada aos chamados modelos etológicos de ansiedade, nos quais são avaliadas determinadas respostas de defesa do animal que ocorrem em situações naturalmente aversivas, dispensando a utilização de treinos específicos (Lorenz, 1981/1995). Baseados nestes princípios, diversos pesquisadores adotaram o que ficou conhecido por "análise etoexperimental" da ansiedade (D.C. Blanchard & Blanchard, 1988; R.J. Blanchard & Blanchard, 1987; R.J. Blanchard & cols., 1993; Lister, 1990; Rodgers, Cao, Talvi & Holmes, 1997). O estudo do efeito de drogas sobre esse tipo de resposta tem sido ainda chamado de "análise etofarmacológica".

Abordagens etofarmacológicas trazem pelo menos três implicações relevantes para a pesquisa em psicofarmacologia. Primeiramente, ao dispensarem sessões prolongadas de modelagem e treino operante, facilitam o desenvolvimento de testes mais simples e rápidos para a seleção de drogas ansiolíticas. Também em função de não envolverem formas complexas de aprendizagem, o efeito de drogas ansiolíticas sobre a ansiedade não se sobrepõe aos seus eventuais efeitos em outros mecanismos, tais como memória, dor, atenção, entre outros processos psicobiológicos. Finalmente, os substratos neurais das reações inatas de medo parecem estar mais diretamente relacionados aos mecanismos de ansiedade do que estariam aqueles envolvidos em formas complexas de aprendizagem associativa.

O potencial de alguns desses modelos etofarmacológicos de ansiedade será avaliado a seguir, enfatizando o potencial de previsibilidade da resposta farmacológica para os efeitos ansiolíticos benzodiazepínicos e serotoninérgicos. Resumidamente, BDZs agem acentuando a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) em nível pós-sináptico, destacando-se entre esses ansiolíticos o diazepam, bromazepam, lorazepam, flunitrazepam, temazeepam e oxazepam. Os derivados triazolobenzodiazepínicos alprazolam e triazolam, bem como o imidazobenzodiazepínico midazolam, também têm sido empregados como ansiolíticos ou hipnóticos (para induzir o sono). Ao contrário dos BDZs, outros ansiolíticos agem primariamente na neurotransmissão mediada pela serotonina (5-HT) em vários tipos de receptores serotoninérgicos (Boess & Martin, 1994; Martin & Humphrey, 1994). A este respeito, a buspirona e seus análogos (ipsapirona e gepirona),

que agem como agonistas seletivos do subtipo 5-HT_{1A} de receptores serotoninérgicos, bem como alguns antagonistas 5-HT_{1A}, tais como o ondansetron, zacopride e granisetron, têm recebido atenção particular em função do perfil ansiolítico que apresentam em animais de laboratório e no homem (para uma revisão do papel da serotonina na ansiedade, ver Cruz, Zangrossi & Graeff, 1995; Graeff, 1993). O potencial ansiolítico de antagonistas 5-HT₂, como a ritanserina, também tem sido avaliado (Ceulemans, Hoppenbrouwers, Gelders & Reytsjens, 1985). No presente trabalho, no entanto, os efeitos desses últimos compostos não serão discutidos.

Transição claro-escuro

Este teste utiliza o número de transições feitas por roedores (frequentemente camundongos) entre dois compartimentos de uma caixa experimental, um deles intensamente iluminado e outro escuro. A ansiedade é supostamente gerada pelo conflito resultante da tendência de explorar ambos os compartimentos e a aversão inata do animal por ambientes iluminados.

Um aumento nas transições escuro-claro, na ausência de um aumento na atividade geral, indica atividade ansiolítica. Assim, BDZs aumentam de maneira dose-dependente o número dessas transições, enquanto antidepressivos ou neurolepticos não alteram esse comportamento (Crawley, 1981; Crawley & Goodwing, 1980). Ansiolíticos serotoninérgicos, incluindo buspirona (Carli, Prontera & Samanin, 1989; Pich & Samanin, 1986), zacopride (Costall, Kelly, Naylor & Tomkins, 1989) e ondansetron (Jones & cols., 1988) também diminuem a aversão pelo compartimento iluminado. O ondansetron, inclusive, tem apresentado uma eficácia maior do que o diazepam neste teste (Jones & cols.). Mais recentemente, Artaiz & cols. (1995) também mostraram efeito ansiolítico de um novo antagonista 5-HT₁ (VA21B7) sobre a exploração de camundongos no compartimento iluminado.

O modelo da transição claro-escuro não oferece, porém, uma medida satisfatória de atividade geral ou locomotora. Assim, várias modificações do procedimento original de Crawley têm sido empregadas. Por exemplo, alguns autores (Costall & cols., 1989) têm definido uma ação ansiolítica a partir de um aumento na atividade locomotora e do comportamento de levantar (*rearing*) no compartimento iluminado, enquanto a diminuição desses comportamentos representa um efeito ansiogênico. Procedimentos envolvendo variações no tamanho dos compartimentos e nos níveis de iluminação também têm sido empregados (Belzung, Misslin, Vogel, Dodd & Chapoutier, 1987; Walsh, Stratton, Harvey, Beresford & Hagan, 1995), embora não esteja claro se tais mudanças representam realmente algum avanço ao procedimento originalmente descrito por Crawley e colaboradores.

Interação social

Desenvolvido originalmente por File e Hyde (1978), este teste explora o efeito que ambientes desconhecidos e iluminados intensamente exercem sobre os comportamentos de interação social em ratos machos e jovens. Assim, pares des-

ses animais são conduzidos para um contexto experimental desconhecido e iluminado, medindo-se o tempo que os animais gastam cheirando, limpando e seguindo o parceiro. Tais comportamentos sociais aparecem mais frequentemente em condições de baixa luminosidade e/ou familiaridade. Situações de alta luminosidade e de não-familiaridade usualmente diminuem os níveis desses comportamentos. Níveis intermediários de interação social são ainda obtidos em condições de baixa luminosidade/não-familiaridade e de alta luminosidade/familiaridade (File, 1985).

Medidas comportamentais e fisiológicas indicativas de ansiedade, incluindo imobilidade, defecação e aumento nos níveis plasmáticos de corticotropina estão associadas com a redução da frequência e do tempo gasto em interação social. Drogas ansiolíticas, como o diazepam, o clordiazepóxido e o fenobarbital, administradas em ambos os animais, aumentam o tempo gasto em interação social, bem como previnem a diminuição nos níveis de interação ao se passar da condição de baixa luminosidade/familiaridade para a de alta luminosidade/não familiaridade (File, 1985). Resultados semelhantes têm sido obtidos pela administração do agonista GABA-érgico muscimol (Shekhar & Katneř, 1995).

Diversos estudos mostram efeitos ansiolíticos de agonistas 5-HT_{1A} neste modelo animal (Dunn, Corbett & Fielding, 1989; Guy & Gardner, 1985; Jones & cols., 1988). Já os efeitos de antagonistas 5-HT_{1A} não são tão claros, verificando-se tanto ineficácia (File & Johnston, 1989) quanto efeito ansiolítico (Blackburn & cols., 1993).

O comportamento agressivo, enquanto um componente do confronto social em roedores, também tem sido empregado para o teste de drogas ansiolíticas. De fato, o desenvolvimento original do clordiazepóxido como tranquilizante baseou-se nos estudos originais do farmacologista norte-americano L. Randal sobre a capacidade desta droga amansar macacos extremamente agressivos. Essa linha de pesquisa tem sido amplamente revista em roedores e primatas (Miczek, 1987; Miczek, Weerts, Vivian & Barros, 1995; Weerts & Miczek, 1996; Weerts, Tornatzky & Miczek, 1993). Finalmente, existem ainda evidências, também a partir de estudos com primatas, de que o efeito da droga pode variar em função da posição ocupada pelo animal na "hierarquia social". Por exemplo, Vellucci (1991) observou que o comportamento de machos dominantes era mais sensível aos efeitos de ansiolíticos, enquanto o comportamento de machos subordinados era mais sensível aos efeitos de antidepressivos. Estudos etofarmacológicos dos fatores responsáveis por esses dois padrões de resposta poderão contribuir não apenas no tratamento da ansiedade e depressão, mas também no entendimento da interação entre esses dois processos psicobiológicos (File, 1996).

Vocalização ultra-sônica em roedores

Diversos roedores emitem vocalizações ultra-sônicas (20-64 kHz) diante de situações que sinalizam alguma ameaça à sua sobrevivência. Por exemplo, através da utilização de microfones altamente sensíveis, tais vocalizações têm sido

observadas em filhotes de ratos ou camundongos quando separados de suas mães (Gardner, 1985; Insel, Hill & Maylor, 1986), em ratos adultos na presença de predadores (Blanchard, Blanchard, Agullana & Weiss, 1991) ou de um macho dominante (van der Poel & Miczek, 1991; Vivian & Miczek, 1993), bem como em ratos adultos expostos a ambientes previamente associados a estímulos aversivos (Beckett, Aspley, Graham & Marsden, 1996; DeVry, Benz, Schneider & Traber, 1993; Molewijk, van der Poel, Mos, van der Heyden & Olivier, 1995). BDZs e agonistas 5-HT_{1A} diminuem significativamente o número de emissões dessas vocalizações (Benton & Nastiiti, 1988; Brian, Kusumorini & Benton, 1991; Cullen & Rowan, 1994; Miczek, Weerts, Vivian & Barros, 1995; Tornatzky & Miczek, 1995; Vivian, Farrel, Sapperstein & Miczek, 1994). Já os antagonistas 5-HT_{1A} parecem ser destituídos de efeito ansiolítico neste teste (DeVry & cols.; Molewijk & cols.; Sanches, 1993).

Muitos laboratórios, entretanto, têm encontrado dificuldades na replicação de estudos envolvendo a vocalização ultra-sônica. Além disso, a discriminação da fonte de origem da vocalização nem sempre é satisfatória, bem como situações e contextos ambientais não diretamente relacionadas a mecanismos de medo e ansiedade também podem produzir tais vocalizações, como na cópula e em contatos sociais. Ainda que as frequências das vocalizações sejam aparentemente distintas em situações específicas (R.J. Blanchard & cols., 1991; Gardner, 1985; Insel & cols., 1986; Vivian & Miczek, 1993), esses dados, por si só, já sugerem cautela na utilização isolada deste modelo animal para a seleção de drogas ansiolíticas.

Interação presa-predador (IPP)

R.J. Blanchard & Blanchard (1987) e D.C. Blanchard & Blanchard (1988) desenvolveram duas baterias de testes nas quais as respostas de ratos frente a predadores ou a estímulos associados a estes podem ser aferidas. A primeira série de testes, chamada de bateria de medo/defesa, consiste em medir as respostas de fuga, congelamento, vocalização ultra-sônica e ataques defensivos de ratos selvagens frente a um predador, no caso o homem. Estas respostas são medidas em diferentes situações experimentais. Na primeira, um rato é colocado em um corredor oval de grande proporção, medindo-se a distância percorrida, o tempo e a velocidade de fuga quando o experimentador tenta se aproximar do animal. Na segunda situação, o animal é colocado em um corredor reto e de extremidades fechadas, impossibilitando respostas de fuga. Novamente mede-se o tempo gasto em congelamento, bem como a frequência de ataques defensivos e as vocalizações ultra-sônicas emitidas pelo animal quando o experimentador tenta se aproximar. A utilização de ratos selvagens neste tipo de bateria deve-se ao fato desses animais serem mais reativos do que ratos de laboratório à presença do homem (R.J. Blanchard, Flannelly & Blanchard, 1986).

A segunda série de experimentos, denominada de bateria ansiedade/defesa, engloba três testes diferentes com ratos de laboratório. No primeiro, o animal é colocado em um

corredor estreito, contendo, em uma de suas extremidades, um objeto impregnado com odor de gato. Por um período de dez minutos mede-se o tempo gasto pelos animais em atividades que os autores denominaram de avaliação de risco (*risk-assessment*). Tais comportamentos incluem respostas de orientação e estiramento do corpo em direção ao objeto (*stretch attend*), além de aproximações cautelosas do mesmo, mantendo o corpo estendido (*flat back approach*). No segundo teste, ratos são expostos a um gato em uma caixa experimental, contendo dois compartimentos interligados por um pequeno túnel. Um dos compartimentos é iluminado, enquanto que o outro é escuro e subdividido por uma grade em dois outros compartimentos. O rato é então colocado no compartimento iluminado, podendo explorar a caixa por 5 minutos (exploração basal). Em seguida, o gato é exposto a um dos compartimentos escuros, por 5 minutos. Durante este período e pelos 15 minutos subsequentes são registrados o trânsito dos ratos entre os compartimentos iluminado e escuro, o tempo gasto no compartimento escuro, o tempo e a frequência de comportamentos de avaliação de risco. Estes últimos incluem a colocação e retirada da cabeça na entrada do compartimento escuro. Finalmente, no terceiro teste são avaliados os efeitos da exposição do gato sobre comportamentos não-defensivos tais como ingestão de comida, líquido e auto-limpeza.

Na bateria de medo/defesa, BDZs e ansiolíticos serotoninérgicos são totalmente ineficazes em alterar as respostas de fuga, esquiva e congelamento dos ratos como função da aproximação do experimentador. Já na bateria de ansiedade/defesa, BDZs e agonistas 5-HT_{1A} diminuem a esquiva do compartimento escuro e os comportamentos de avaliação de risco realizados frente ao objeto impregnado com o odor de gato. Estes últimos resultados são indicativos de efeito ansiolítico destas drogas (D.C. Blanchard, Blanchard, Tom & Rodgers, 1990; R.J. Blanchard & cols., 1993). Mais recentemente, Griebel, Blanchard, Rettori, Guardiola-Lemaître e Blanchard (1996) também mostraram efeito ansiolítico de um novo antagonista de receptores 5-HT_{1A} (S 21357), utilizando um modelo semelhante em camundongos.

Ainda que bastante atraentes sob o ponto de vista etológico, tais baterias são extremamente complexas. Elas também demandam enorme quantidade de tempo e exigem instalações laboratoriais relativamente sofisticadas para o teste de drogas ansiolíticas. No caso específico da bateria de medo/defesa são necessários ainda ratos selvagens, de difícil obtenção e manuseio. Esse conjunto de fatores limita não somente sua utilização para o teste de drogas, mas também dificulta a comparação dos resultados com outros laboratórios.

Outro teste que explora as reações de medo/ansiedade de uma determinada espécie diante de um predador é o da reação de sagüis ao observador. Neste teste, são medidos comportamentos espécie-específicos de defesa apresentados pelo sagüi (na sua gaiola-viveiro) diante de um perigo em potencial representado pela presença de um observador humano. Tais comportamentos incluem respostas de fuga para a região posterior da gaiola, levantamento da cauda e exibição da genitália, diferentes graus de piloereção, entufamento

das orelhas, além de marcação do local pela liberação de odores de glândulas anais (Stevenson & Poole, 1976). O tempo de permanência do sagüi diante do observador humano, bem como a evitação do animal da área em que o observador se encontra, também são utilizados como índices de medo/ansiedade. Assim, BDZs, agonistas 5-HT_{1A} e antagonistas 5-HT_{1A} diminuem as posturas de defesa e aumentam o tempo de permanência do animal diante do observador (Barnes, Costall, Domeney & Gerrard, 1991; Costall, Domeney & Farre, 1992; Costall & cols., 1990).

Embora esses resultados sejam promissores, o número de sujeitos que constituem as amostras nesse tipo de experimento é quase sempre limitado (o que dificulta o teste de um número grande de drogas, nas mais variadas doses e formas de administração), bem como são poucos os laboratórios que dispõem de animais e de instalações satisfatórias para realizar tais estudos. De qualquer forma, a relevância desse tipo de estudo com primatas tem incentivado pesquisadores da área.

Labirinto em cruz elevado (LCE)

Handley e Mithani (1984) desenvolveram um labirinto em forma de cruz, o qual foi validado farmacológica, fisiológica e comportamentalmente como modelo animal de ansiedade por Pellow, Chopin, File e Briley (1985). Este teste ganhou destaque muito rapidamente na literatura especializada, sendo atualmente um dos mais utilizados para o teste de drogas ansiolíticas. Nele, ratos são colocados na encruzilhada de quatro braços, dispostos perpendicularmente uns aos outros e elevados 50 cm em relação ao solo. Dois braços opostos são abertos, permitindo que o animal perceba, ao mesmo tempo o precipício e o espaço aberto. Os outros dois braços são envolvidos por paredes laterais. Consequentemente, quando ratos são colocados nessa situação experimental tendem a evitar os braços abertos, permanecendo mais tempo nos braços fechados. Mais recentemente, alguns resultados indicam que o espaço aberto – mais especificamente, a impossibilidade do animal executar o padrão comportamental de tigmotaxia – é a principal causa do medo observado nesses braços (Treit, Menard & Royan, 1993).

Drogas ansiolíticas, incluindo BDZs, barbitúricos e etanol, aumentam o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos, enquanto agentes ansiogênicos produzem um efeito oposto (Handley & Mithani, 1984; Pellow & cols., 1985; Pellow & File, 1986). Resultados semelhantes foram obtidos por Lister (1987) utilizando um labirinto adaptado para camundongos.

Ao contrário da alta previsibilidade da resposta farmacológica dos BDZs sobre os índices tradicionais de exploração do rato no labirinto em cruz elevado (número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos), resultados inconsistentes têm sido obtidos com ansiolíticos de ação serotoninérgica. Por exemplo, efeitos ansiolíticos (Almeida, De Oliveira & Graeff, 1991; Critchley, Njung'e & Handley, 1992; File & Gonzalez, 1996), ansiogênicos (Critchley & Handley, 1987; Klint, 1991; Moser, 1989; Moser & cols.,

1990; Motta, Maisonnelle, Morato, Castrechini & Brandão, 1992), ou mesmo ausência de efeitos (Artaiz & cols., 1995; File & Andrews, 1991; Gonzalez, Andrews & File, 1996; Pellow, Johnston & File, 1987) têm sido obtidos pela administração de agonistas 5-HT_{1A} de receptores serotoninérgicos. Similarmente, enquanto alguns estudos demonstram efeitos ansiolíticos de antagonistas 5-HT_1 no labirinto, muitos outros têm falhado nessa demonstração (Artaiz & cols., 1995; Blackburn & cols., 1993; File & Johnston, 1989; Stutzmann & cols., 1991; Wright, Heaton, Upton & Marsden, 1992). Resultados como estes levaram a um questionamento do labirinto em cruz elevado como modelo animal de ansiedade (Mosser, 1989).

Além desses índices convencionais de ansiedade, outras categorias comportamentais (medidas etológicas) têm sido mais recentemente investigadas no labirinto em cruz elevado. Assim, alguns autores (Cao & Rodgers, 1997; Cole & Rodgers, 1994; Griebel, Rodgers, Perrault & Sanger, 1997) têm mostrado que padrões de avaliação de risco são mais sensíveis do que os índices tradicionais na detecção dos efeitos ansiolíticos de agonistas 5-HT_{1A} . Também através de uma análise etofarmacológica do comportamento de ratos no labirinto em cruz elevado, Cruz, Frei e Graeff (1994) demonstraram que algumas categorias etológicas (as quais apresentaram pesos significativos em um fator relacionado a ansiedade, a partir de uma análise fatorial) eram alteradas em sentidos opostos por drogas ansiolíticas (nitrazepam e midazolam) e ansiogênicas (pentilenotetrazol e FG 7142). Em um estudo subsequente (Setem, Pinheiro, Motta, Morato & Cruz, no prelo), estas categorias mostraram-se sensíveis aos efeitos do agonista 5-HT_{1A} ipsapirona, embora algumas delas não tenham sido alteradas pelo antagonista 5-HT_1 , BRL 46470. A possibilidade desses novos índices detectarem mais satisfatoriamente os efeitos de drogas serotoninérgicas tem sido investigada.

Aversão condicionada de sabores

Através de uma série de experimentos com ratos, John Garcia fracassou sucessivamente em criar aversões condicionadas para determinados alimentos através da apresentação contingente de choques elétricos. No entanto, quando o rato era exposto a um estímulo incondicionado que produzia náuseas (por exemplo, através de pequenas doses de apomorfina ou radiações com raio-X), o condicionamento era facilmente estabelecido. Esses exemplos demonstram o princípio da aversão condicionada (Garcia & Koelling, 1966), além de sugerirem a existência de pré-programações internas que possibilitam alguns tipos de associações, mas não outras.

Barbitúricos (Jolicoeur, Wayner, Merkel, Rondeau & Mintz, 1980; Jolicoeur, Wayner, Rondeau & Merkel, 1978) e BDZs (Ervin & Cooper, 1988) atenuam significativamente a aversão condicionada de sabores. A potência relativa desses efeitos está de acordo com a potência relativa em situações clínicas. O teste mostra-se ainda seletivo para ansiolíticos, uma vez que outros agentes, incluindo anfetamina, atropina, apomorfina, imipramina, cafeína e naloxona, não antagonizam

a aversão condicionada de sabores.

No entanto, este modelo apresenta um sério problema para a seleção de compostos benzodiazepínicos, pois estas drogas também atuam diretamente nos mecanismos motivacionais que aumentam a ingestão de alimentos e líquidos (Berridge & Treit, 1986). Desta forma, torna-se problemática a separação desse efeito de um suposto efeito ansiolítico. Outro fator problemático na utilização da aversão condicionada para o teste de drogas ansiolíticas refere-se ao fato de algumas drogas induzirem aversão de sabores. Por exemplo, Brown, Amit, Smith e Rockman (1979) mostraram que a associação de uma solução de sacarina com uma injeção de diazepam produzia uma aversão para a sacarina em ratos. Além disso, a experiência prévia do animal com o diazepam bloqueava o desenvolvimento da aversão de sabores induzida por esta droga. Finalmente, com exceção de alguns estudos que mostram efeito ansiolítico da buspirona (Ervin & Cooper, 1988), o modelo da aversão condicionada de sabores não vem atraindo a atenção de pesquisadores para o teste de drogas serotoninérgicas.

Ocultação defensiva

Pinel e Treit (1978) mostraram que ratos submetidos a choques elétricos, através de um objeto pontiagudo colocado em uma das paredes da caixa experimental, retornavam ao objeto e o ocultavam sob materiais disponíveis na caixa (papel, serragem etc.). Níveis significativos desse comportamento foram observados até mesmo em intervalos de dias entre o choque e o teste. O animal que recebia o choque em sua gaiola-viveiro também apresentava o comportamento de ocultação quando colocado subsequentemente na caixa experimental de teste. O animal que recebia o choque através do assoalho da gaiola-viveiro, entretanto, não apresentava este comportamento.

BDZs reduzem de maneira dose-dependente a ocultação defensiva condicionada (Treit, Pinel & Fibiger, 1981). A potência relativa desses compostos compara-se à potência relativa na clínica. O teste também apresenta seletividade satisfatória, pois compostos não-ansiolíticos, como anfetamina e morfina, não alteram os níveis da resposta de ocultação (Treit, 1990). Já os efeitos de agonistas 5-HT_{1A} sobre o comportamento de ocultação têm sido contraditórios, alguns estudos mostrando efeito ansiolítico (López-Rubalcava, 1996; Treit & Fundytus, 1988), outros ausência de efeito (Craft, Howard & Pollard, 1988).

O estímulo aversivo (choque elétrico) empregado no teste de ocultação, entretanto, atua em mecanismos nociceptivos, o que tem sido evitado na maioria dos modelos etofarmacológicos de ansiedade. Além disso, o teste também não oferece uma medida isolada de atividade locomotora, dificultando a separação do efeito ansiolítico de um possível efeito atáxico da droga. De qualquer forma, justamente em função deste teste avaliar o efeito ansiolítico através de uma supressão comportamental (inibição dos níveis de ocultação), determinadas confusões em relação ao efeito de liberação motora de algumas drogas, como os BDZs, poderiam ser evitadas.

Considerações finais

A Tabela 1 resume o potencial de previsibilidade da resposta farmacológica dos modelos animais de ansiedade analisados neste estudo. Com exceção dos testes de transição claro-escuro e de reação de saúis ao observador humano (ambos sensíveis aos efeitos de BDZs e ligantes serotoninérgicos), nem todos os modelos que foram padronizados com base nos efeitos de BDZs apresentam o mesmo poder de previsibilidade farmacológica para o teste de ansiolíticos serotoninérgicos (Griebel, 1996). O exemplo mais claro parece ser o labirinto em cruz elevado, no qual agonistas 5-HT_{1A} e antagonistas 5-HT₁ alteram de maneira inconsistente os índices clássicos de exploração (para uma revisão recente, ver McCreary, McBlane, Spooner & Handley, 1996). No entanto, a incorporação de novos parâmetros etológicos de ansiedade neste teste parece promissora.

De uma maneira geral, os efeitos de manipulações serotoninérgicas nos modelos animais têm sido menos intensos e muito mais variáveis do que aqueles observados com BDZs. A este respeito, dois tipos de argumentação parecem inevitáveis: ou esses modelos refletem processos psicobiológicos não diretamente relacionados com ansiedade, ou as drogas serotoninérgicas não alteram significativamente estados de ansiedade. Ambas argumentações, porém, são facilmente refutadas. Primeiramente, os comportamentos definidos operacionalmente como ansiedade, nos modelos animais em questão, são seletivamente atenuados por ampla faixa de BDZs. Além disso, drogas de ação serotoninérgica, como a bupiriona e seus análogos, apresentam efeitos ansiolíticos comparáveis aos BDZs no tratamento clínico da ansiedade generalizada em humanos (Goldberg, 1979).

Outro fator que deve ser considerado é a possibilidade dos diferentes modelos animais estarem manipulando tipos distintos de medo/ansiedade, onde somente alguns deles seriam realmente inibidos por ansiolíticos serotoninérgicos. Por exemplo, a despeito das primeiras evidências da participação da serotonina na ansiedade terem surgido a partir da utilização

dos testes de conflito, tais modelos mostram-se insatisfatórios na detecção de efeitos ansiolíticos de compostos serotoninérgicos (Geller & Hartmann, 1982; Jones & cols., 1988; Young Urbancic, Emrey, Hall & Metcalf, 1987). Tal observação contrasta com os efeitos ansiolíticos de agonistas 5-HT_{1A} e antagonistas 5-HT nos testes de transição claro-escuro, reação de saúis ao observador humano e resposta de sobressalto intensificada pelo medo (Davis & cols., 1993). De maneira semelhante, outros estudos mostram que o 8-OH-DPAT, que também é um agonista 5-HT_{1A}, apresenta efeito ansiogênico no labirinto em cruz elevado e efeito ansiolítico no teste de ocultação defensiva condicionada (Treit, 1991; Treit & cols., 1993). Ainda a este respeito, Handley e McBlane (1993) mostraram que a fluoxetina, um inibidor de recaptação de serotonina, apresentava efeito ansiogênico no labirinto em cruz elevado nas mesmas doses que causavam efeito ansiolítico em ratos submetidos ao teste de conflito de Vogel.

Além destas evidências farmacológicas, estudos envolvendo análises fatoriais também apontam para a existência de formas distintas de ansiedade manipuladas em diferentes modelos. Assim, File (1992) mostrou que as medidas comportamentais indicativas de ansiedade no labirinto em cruz elevado (número de entradas e tempo de permanência nos braços abertos), no teste de conflito de Vogel (frequência do beber punido) e de interação social (tempo gasto em interação social), pesavam fortemente em três fatores independentes, sugerindo a existência de tipos diferentes de ansiedade gerados por cada um deles. De maneira semelhante, Belzung e Le Pape (1994) encontraram uma fraca correlação entre as medidas indicativas de ansiedade no labirinto em cruz elevado e no teste da transição claro-escuro.

Sob determinadas circunstâncias, até mesmo um único modelo animal de ansiedade pode gerar tipos diferentes de ansiedade. Assim, Nevins e Anthony (1994) mostraram que o diazepam, a bupiriona e três antagonistas de receptores 5-HT₁, o ondansetron, o zacopride e o granisetron, reduziam diferentemente as respostas de sobressalto intensificadas pelo medo em função da intensidade do choque elétrico aplicado nos ratos. Por exemplo, o efeito ansiolítico dos antagonistas 5-HT₁ era apenas observado nos animais que recebiam choques elétricos de baixa intensidade durante o treino de condicionamento. O diazepam e a bupiriona, ao contrário, eram eficazes em procedimentos envolvendo intensidades altas e baixas dos choques elétricos.

Finalmente, de acordo com a última versão do Manual de Diagnóstico e Estatística de Doenças Mentais (DSM-IV), da Associação Americana de Psiquiatria (American Psychiatry Association, 1994), são vários os distúrbios de ansiedade, cada qual com etiologia e tratamento supostamente distintos. O desenvolvimento de modelos animais específicos para cada tipo deve ser considerado, pois dependendo da natureza da ansiedade que está sendo gerada no modelo, a previsibilidade da resposta farmacológica também pode variar. Outra alternativa seria a utilização simultânea de mais de um modelo animal de ansiedade para o teste de drogas ansiolíticas, principalmente daquelas agindo seletivamente em subtipos de receptores serotoninérgicos.

Tabela 1 - Sumário dos efeitos da administração de BDZs, agonistas 5-HT_{1A} e antagonistas 5-HT₁ sobre os diferentes modelos etofarmacológicos de ansiedade

Modelos	Drogas		
	BDZs	Agonistas 5-HT _{1A}	Antagonistas 5-HT ₁
Transição claro-escuro	+	+	+
Interação social	+	+	0 +
Vocalização ultra-sônica	+	+	0
IPP - bateria medo/defesa	0	0	0
IPP - bateria ansiedade/defesa	+	+	+ 0
Reação de saúis ao observador	+	+	+
LCE - medidas espaço-temporais	+	+ 0 -	+ 0
LCE - medidas etológicas	+	+	+ 0
Ocultação defensiva condicionada	+	+ 0	-
Aversão condicionada de sabores	+	+	-

Nota: IPP = interação presa-predador; LCE = labirinto em cruz elevado; + = efeito ansiolítico; - = efeito ansiogênico; 0 = ausência de efeito

Referências

- American Psychiatric Association (1994). *DSM-IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4^a ed.). Washington, DC.
- Almeida, S.S., De Oliveira, L.M. & Graeff, F.G. (1991). Early life protein malnutrition changes exploration of the elevated plus-maze and reactivity to anxiolytics. *Psychopharmacology*, 103, 513-518.
- Artaiz, I., Romero, G., Zazpe, A., Monge, A., Calderó, J.M., Roca, J., Lasheras, B. & Del Rio, J. (1995). The pharmacology of VA21B7: An atypical 5-HT₁ receptor antagonist with anxiolytic-like properties in animal models. *Psychopharmacology*, 117, 137-148.
- Barnes, N.M., Costall, B., Domeney, A.M. & Gerrard, P.A. (1991). The effects of umespirone as a potential anxiolytic and antipsychotic agent. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 40, 89-96.
- Beckett, S.R.G., Aspley, S., Grahah, M. & Marsden, C.A. (1996). Pharmacological manipulation of ultrasound induced defense behaviour in the rat. *Psychopharmacology*, 127, 384-390.
- Belzung, C. & Le Pape, G. (1994). Comparison of different behavioral test situations used in psychopharmacology for measurement of anxiety. *Physiology and Behavior*, 56, 623-628.
- Belzung, C., Misslin, R., Vogel, E., Dodd, R.H. & Chapoutier, G. (1987). Anxiogenic effects of methyl-B-carboline-3-carboxylate in a light/dark choice situation. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 29, 29-33.
- Benton, D. & Nastiti, K. (1988). The influence of psychotropic drugs on the ultrasonic calling of mouse pups. *Psychopharmacology*, 95, 99-102.
- Berridge, K.C. & Treit, D. (1986). Chlordiazepoxide directly enhances positive ingestive reaction in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 217-221.
- Blackburn, T.P., Baxter, G.S., Kennett, G.A., King, F.D., Piper, D.C., Sanger, G.J., Thomas, D.R., Upton, N. & Wood, M.D. (1993). BRL 4670A: A highly potent, selective and long acting 5-HT₁ receptor antagonist with anxiolytic-like properties. *Psychopharmacology*, 110, 257-264.
- Blanchard, D.C. & Blanchard, R.J. (1988). An ethoexperimental approach to the biology of emotions. *Annual Reviews of Psychology*, 39, 43-68.
- Blanchard, D.C., Blanchard, R.J., Tom, P. & Rodgers, R.J. (1990). Diazepam changes risk assessment in an anxiety/defense test battery. *Psychopharmacology*, 101, 511-518.
- Blanchard, R.J. & Blanchard, D.C. (1987). An ethoexperimental approach to the study of fear. *The Psychological Record*, 37, 305-316.
- Blanchard, R.J., Blanchard, D.C., Agullana, R. & Weiss, S.M. (1991). Twenty-two kHz alarm cries to presentation of a predator, by laboratory rats living in visible burrow systems. *Physiology and Behavior*, 50, 967-972.
- Blanchard, R.J., Flannelly, K.J. & Blanchard, D.C. (1986). Defensive behaviors of laboratory and wild *Rattus norvegicus*. *Journal of Comparative Psychology*, 100, 101-107.
- Blanchard, R.J., Fukunaga, K.K. & Blanchard, D.C. (1976). Environmental control of defensive reactions to footshock. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 8, 129-130.
- Blanchard, R.J., Yudko, E.B., Rodgers, R.J. & Blanchard, D.C. (1993). Defense system psychopharmacology: An ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behavioural Brain Research*, 58, 155-166.
- Boess, F.G. & Martin, I.L. (1994). Molecular biology of 5-HT receptors. *Neuropharmacology*, 33, 275-317.
- Bolles, R.C. & Collier, A.C. (1976). The effect of predictive cues of freezing in rats. *Animal Learning and Behavior*, 4, 6-8.
- Bouton, M.E. & Bolles, R.C. (1979). Contextual control of the extinction of conditioned fear. *Learning and Motivation*, 10, 445-466.
- Bouton, M.E. & Bolles, R.C. (1980). Conditioned fear assessed by the suppression of three different baselines. *Animal Learning and Behavior*, 8, 429-434.
- Brian, P.F., Kusumorini, N. & Benton, D. (1991). Anxiety in laboratory rodents: A brief review of some recent behavioral developments. *Behavioral Processes*, 25, 71-80.
- Brown, Z.W., Amit, Z., Smith, B. & Rockman, D. (1979). Disruption of taste aversion learning by pretreatment with diazepam and morphine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 10, 17-20.
- Cao, B.-J. & Rodgers, R.J. (1997). Anxiolytic profile of p-MPPI, a novel 5-HT_{1A} receptor agonist, in the murine elevated plus-maze. *Psychopharmacology*, 129, 365-371.
- Carli, M., Prontera, C. & Samanin, R. (1989). Evidence that central 5-hydroxytryptaminergic neurons are involved in the anxiolytic activity of buspirone. *British Journal of Pharmacology*, 96, 829-836.
- Ceulemans, D.L.S., Hoppenbrouwers, M.L.J.A., Gelders, Y.G. & Reyskens, A.J.M. (1985). The influence of ritanserin, a serotonin antagonist in anxiety disorders: A double-blind placebo-controlled study versus lorazepam. *Pharmacopsychiatry*, 18, 303-305.
- Cole, J.C. & Rodgers, R.J. (1994). Ethological evaluation of the effects of acute and chronic buspirone treatment in murine elevated plus-maze test: Comparison with haloperidol. *Psychopharmacology*, 114, 288-296.
- Costall, B., Domeney, A.M. & Farre, A.J. (1992). Profile of action of a novel 5-Hydroxytryptamine-_{1A} receptor ligand E-4424 to inhibit aversive behavior in the mouse, rat and marmoset. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 262, 90-98.
- Costall, B., Domeney, A.M., Gerrard, P.A., Horovitz, Z.P., Kelly, M.E., Naylor, R.J. & Tomkins, D.M. (1990). Effects of captopril and SQ29852 on anxiety-related behaviours in rodent and marmoset. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 36, 13-20.
- Costall, B., Kelly, M.E., Naylor, R.J. & Tomkins, D.M. (1989). Exploration of mice in black and white test box: Validation as a model of anxiety. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 32, 777-785.
- Craft, R.M., Howard, J.L. & Pollard, G.T. (1988). Conditioned defensive burying in a putative model for identifying anxiolytics. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 30, 775-780.

- Crawley, J. (1981). Neuropharmacologic specificity of a simple animal model for the behavior actions of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 15, 695-699.
- Crawley, J. & Goodwin, F.K. (1980). Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 13, 167-170.
- Critchley, M.A.E. & Handley, S.L. (1987). Effects on the X-maze anxiety model of agents acting at 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *Psychopharmacology*, 93, 502-506.
- Critchley, M.A.E., Njung'e, K. & Handley, S.L. (1992). Actions and some interactions of 5-HT_{1A} ligands in the elevated X-maze and effects of dorsal raphe lesions. *Psychopharmacology*, 106, 484-490.
- Cruz, A.P.M., Bueno, J.L.O. & Graeff, F.G. (1993). Influence of stimulus preexposure and of context familiarity on conditioned freezing behavior. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 26, 615-621.
- Cruz, A.P.M., Frei, F. & Graeff, F.G. (1994). Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 49, 171-179.
- Cruz, A.P.M., Zangrossi, H.Jr. & Graeff, F.G. (1995). Psicobiologia da ansiedade. Em: B. Rangé (Org.) *Psicoterapia comportamental e cognitiva* (pp. 301-312). Campinas, SP: PSY.
- Cullenn, W.K. & Rowan, M.J. (1994). Gepirone and 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine-induced reduction of aversively evoked ultrasonic vocalization in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 48, 301-306.
- Davis, M. (1979). Diazepam and flurazepam: Effects on conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Psychopharmacology*, 62, 235-240.
- Davis, M. (1986). Pharmacological and anatomical analysis of fear conditioning using the fear-potentiated startle paradigm. *Behavioral Neuroscience*, 100, 814-824.
- Davis, M., Falls, W.A., Campeau, S. & Kim, M. (1993). Fear-potentiated startle: A neural and pharmacological analysis. *Behavioural Brain Research*, 58, 175-198.
- DeVry, J., Benz, U., Schneider, R. & Traber, J. (1993). Shock induced vocalization in young adult rats: A model for testing putative anti-anxiety drugs. *European Journal of Pharmacology*, 249, 331-339.
- Dunn, R. W., Corbett, R. & Fielding, S. (1989). Effects of 5-HT_{1A} receptor agonists and NMDA receptor antagonist in the social interaction test and the elevated plus maze test. *European Journal of Pharmacology*, 169, 1-10.
- Ervin, G.N. & Cooper, B.R. (1988). The use of conditioned taste aversion as a conflict model: Effects of anxiolytic drugs. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 245, 137-146.
- Estes, W.K. & Skinner, B.F. (1941). Some quantitative properties of anxiety. *Journal of Experimental Psychology*, 29, 390-400.
- Fanselow, M.S. (1990). Factors governing one trial contextual conditioning. *Animal Learning and Behavior*, 18, 264-270.
- Fanselow, M.S., Sigmundi, R.A. & Williams, J. (1987). Response selection and the hierarchical organization of species specific defense reactions: The relationship between freezing, flight and defensive burying. *Psychological Record*, 37, 381-386.
- File, S.E. (1985). Animal models for predicting clinical efficacy of anxiolytic drugs: Social behaviour. *Neuropsychobiology*, 13, 55-62.
- File, S.E. (1992). Behavioral detection of anxiolytic action. Em J.M. Elliott, D.J. Heal & C.A. Marsden (Orgs.), *Experimental approaches to anxiety and depression* (pp. 25-44). Chichester: John Wiley & Sons.
- File, S.E. (1996). Recent developments in anxiety, stress, and depression. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 54, 3-12.
- File, S.E. & Andrews, N. (1991). Low but not high doses of buspirone reduce the anxiogenic effects of diazepam withdrawal. *Psychopharmacology*, 105, 578-582.
- File, S.E. & Gonzalez, L.E. (1996). Anxiolytic effects in the plus-maze of 5-HT_{1A}-receptor ligands in dorsal raphe and ventral hippocampus. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 54, 123-128.
- File, S.E. & Hyde, J.R.G. (1978). Can social interaction be used to measure anxiety? *British Journal of Pharmacology*, 62, 19-24.
- File, S.E. & Johnston, A.L. (1989). Lack of effects of 5-HT₁ receptor antagonists in the social interaction and elevated plus-maze tests of anxiety in the rat. *Psychopharmacology*, 99, 248-251.
- Garcia, J. & Koelling, R. (1966). Relation of cue to consequence in avoidance learning. *Psychonomic Science*, 4, 123-124.
- Gardner, C.R. (1985). Distress vocalization in rat pups: A simple screening method for anxiolytic drugs. *Journal of Pharmacology Methods*, 14, 181-187.
- Geller, I. & Hartmann, R. J. (1982). Effects of buspirone on operant behavior of laboratory rats and cynomolgus monkeys. *Journal of Clinical. Psychiatry*, 43, 25-32.
- Geller, I. & Seifter, J. (1960). The effects of meprobamate, barbiturates, *d*-amphetamine and promazine on experimentally induced conflict in the rat. *Psychopharmacologia*, 1, 482-492.
- Goldberg, H.L. (1979). Buspirone - a new antianxiety agent not chemically related to any presently marketed drugs. *Psychopharmacology Bulletin*, 15, 90-92.
- Graeff, F.G. (1993). Role of 5-HT in defensive behavior and anxiety. *Reviews in the Neurosciences*, 4, 181-211.
- Gonzalez, L.E., Andrews, N. & File, S.E. (1996). 5-HT_{1A} and benzodiazepine receptors in the basolateral amygdala modulate anxiety in the social interaction test, but not in the elevated plus-maze. *Brain Research*, 732 (1-2), 145-153.
- Griebel, G. (1996). Variability in the effects of 5-HT-related compounds in experimental models of anxiety: Evidence for multiple mechanisms of 5-HT in anxiety or never ending story? *Polish Journal of Pharmacology*, 48, 129-136.
- Griebel, G.D., Blanchard, D.C., Rettori, M.-C., Guardiola-Lemaitre, B. & Blanchard, R.J. (1996). Preclinical profile of the mixed 5-HT_{1A}/5-HT_{2A} receptor antagonist S 21357. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 53, 509-516.
- Griebel, G., Rodgers, R.J., Perrault, G. & Sanger, D.J. (1997). Risk assessment behaviour: Evaluation of utility in the study of 5-HT

- related drugs in the rat elevated plus-maze test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 57, 817-827.
- Guy, A.P. & Gardner, C.R. (1985). Pharmacological characterization of a modified social interaction model of anxiety in the rat. *Neuropsychobiology*, 13, 194-200.
- Handley, S.L. & Mithani, J.W. (1993). 5HT drugs in animal models of anxiety. *Psychopharmacology*, 112, 13-20.
- Handley, S.L. & Mithani, S. (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonists in a maze-exploration model of "fear"-motivated behavior. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 327, 1-5.
- Insel, T.R., Hill, J.L. & Mayor, R.B. (1986). Rat pup ultrasonic isolation calls: Possible mediation by the benzodiazepine receptor complex. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 1262-1267.
- Izquierdo, I., Medina, J.H., Bianchin, M., Walz, R., Zanatta, M.S., Da Silva, R.C., Silva, M.B., Ruschel, A.C. & Paczko, N. (1993). Memory processing by the limbic system: Role of specific neurotransmitter systems. *Behavioural Brain Research*, 58, 91-98.
- Jolicœur, F.B., Wayner, M.J., Merkel, A.D., Rondeau, D.B. & Mintz, R.B. (1980). The effects of various barbiturates on LiCl induced taste aversions. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 12, 613-617.
- Jolicœur, F.B., Wayner, M.J., Rondeau, D.B. & Merkel, A.D. (1978). The effects of phenobarbital on lithium chloride induced taste aversions. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 9, 845-847.
- Jones, B.J., Costall, B., Domeney, A.M., Kelly, M.E., Naylor, R.J., Oakley, N.R. & Tyers, M.B. (1988). The potential anxiolytic activity of GR 38032F, a 5-HT₁ receptor antagonist. *British Journal of Pharmacology*, 93, 985-993.
- Kamano, D.K., Martin, L.K. & Powell, B.J. (1966). Avoidance response acquisition and amobarbital dosage levels. *Psychopharmacologia*, 8, 319-323.
- Klint, T. (1991). Effects of 8-OH-DPAT and buspirone in a passive avoidance test and in the elevated X-maze test in rats. *Behavioural Pharmacology*, 168, 481-489.
- Landeira-Fernandez, J. & Cruz, A.P.M. (1987). Sucessão de estímulos e aquisição de respostas de esquivo. *Psicologia*, 13 (3), 45-59.
- Landeira-Fernandez, J., Fanselow, M.S. & DeCola, J.P. & Kim, J.J. (1995). Effects of handling and contextual preexposure on the immediate shock deficit. *Animal Learning and Behavior*, 23, 335-339.
- LeDoux, J.E. (1993). Emotion memory systems in the brain. *Behavioural Brain Research*, 58, 69-79.
- Lister, R.G. (1987). The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology*, 92, 180-185.
- Lister, R.G. (1990). Ethologically-based animal models of anxiety disorders. *Pharmacology Therapeutics*, 46, 321-340.
- López-Rubalcava, C. (1996). Pre- or postsynaptic activity of 5-HT_{1A} compounds in mice depends on the anxiety paradigm. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 54, 677-686.
- Lorenz, K.Z. (1995). *Os fundamentos da etologia*. (A.P.M. Cruz & C. Alberts, Trans.). São Paulo: Editora UNESP. (Trabalho original publicado em 1981).
- Martin, G.R. & Humphrey, P.P.A. (1994). Classification for 5-Hydroxytryptamine: Current perspectives on classification and nomenclature. *Neuropharmacology*, 33, 261-273.
- McCreary, A.C., McBlane, J.W., Spooner, H.A. & Handley, S. (1996). 5-HT systems and anxiety: Multiple mechanisms in the X-maze. *Polish Journal of Pharmacology*, 48, 1-12.
- Miczek, K.A. (1987). The psychopharmacology of aggression. Em L.L. Iversen, S.D. Iversen & S.H. Snyder (Orgs.), *Handbook of Psychopharmacology* (pp.183-328). New York: Plenum Press.
- Miczek, K.A., Weerts, E.M., Vivian, J.A. & Barros, H.M. (1995). Aggression, anxiety and vocalizations in animals: GABA and 5-HT anxiolytics. *Psychopharmacology*, 121, 38-56.
- Molewijk, H.E., van der Poel, A.M., Mos, J., van der Heyden, J.A.M. & Olivier, B. (1995). Conditioned ultrasonic distress vocalizations in adult male rats as a behavioural paradigm for screening anti-panic drugs. *Psychopharmacology*, 117, 32-40.
- Moser, P.C. (1989). An evaluation of the elevated plus-maze test using the novel anxiolytic buspirone. *Psychopharmacology*, 99, 48-53.
- Moser, P.C., Tricklebank, M.D., Middlemiss, D.N., Mir, A.K., Hibert, M.F. & Fozard, J.R. (1990). Characterization of MDL 73005EF as a 5-HT_{1A} ligand and its effects in animal models of anxiety: Comparison with buspirone, 8-OH-DPAT and diazepam. *British Journal of Pharmacology*, 99, 343-349.
- Motta, V., Maisonneuve, S., Morato, S., Castrechini, P. & Brandão, M.L. (1992). Effects of blockade of 5-HT₁ receptors and activation of 5-HT₂ receptors on the exploratory activity of rats in the elevated plus-maze. *Psychopharmacology*, 107, 135-139.
- Nevins, M.E. & Anthony, E.W. (1994). Antagonists at serotonin₁ receptor can reduce the fear-potentiated startle response in the rat: Evidence for different types of anxiolytic activities?. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 268, 248-254.
- Pellow, S., Chopin, P., File, S.E. & Briley, M. (1985). Validation of open/closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14, 149-167.
- Pellow, S. & File, S.E. (1986). Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in an elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 525-529.
- Pellow, S., Johnston, A.L. & File, S.E. (1987). Selective agonists and antagonists for 5-hydroxytryptamine receptor subtypes, and interactions with yohimbine and FG 7142 using the elevated plus-maze test in rat. *Journal of Pharmacology*, 39, 917-928.
- Pich, E.M., & Samanin, R. (1986). Disinhibitory effects of buspirone and low doses of sulpiride and haloperidol in two experimental anxiety models in rats: Possible role of dopamine. *Psychopharmacology*, 89, 125-130.
- Pinel, J.P.J. & Treit, D. (1978). Burying as a defensive response in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 92, 708-712.
- Quatrain, D., Clemente, J. & Shemer, A. (1994). The 5-HT_{1A} agonist tandospirone disrupts retention but not acquisition of active avoidance learning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 48, 805-807.

- Rawlins, J.N.P., Feldon, J., Salmon, P., Gray, J.A. & Garrud, P. (1980). The effects of chlordiazepoxide HCl administration upon punishment and conditioned suppression in the rat. *Psychopharmacology*, 70, 317-322.
- Rodgers, R.J., Cao, B.-J., Talvi, A. & Holmes, A. (1997). Animal models of anxiety: An ethological perspective. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30, 289-304.
- Salmon, P. & Gray, J.A. (1986). Effects of propranolol on conditioned suppression, discriminated punishment and discriminated non-reward in the rat. *Psychopharmacology*, 88, 252-257.
- Sanches, C. (1993). Effect of serotonergic drugs on footshock-induced ultrasonic vocalization in adult male rats. *Behavioral Pharmacology*, 4, 269-277.
- Setem, J., Pinheiro, A.P., Motta, V., Morato, S. & Cruz, A.P.M. (no prelo). Ethopharmacological analysis of 5-HT ligands on the rat elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*.
- Shckhar, A. & Katner, J.S. (1995). Dorsomedial hypothalamic GABA regulates anxiety in the social interaction test. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 50, 253-258.
- Stevenson, M.F. & Poole, T.B. (1976). An ethogram of the common marmoset (*Callithrix jacchus*): General behavioural repertoire. *Animal Behavior*, 24, 428-451.
- Stutzmann, J.M., Eon, B., Darche, F., Lucas, M., Rataud, J., Pilot, O., Blanchard, J.C. & Laduron, P.M. (1991). Are 5-HT_{1A} antagonists endowed with anxiolytic properties in rodents? *Neuroscience Letters*, 128, 4-8.
- Tolman, E.C. (1932). *Purposive behavior in animals and men*. New York: Appleton.
- Tomaz, C., Dickinson-Anson, H. & McGaugh, J.L. (1991). Amygdala lesions block the amnesic effects of diazepam. *Brain Research*, 568, 85-91.
- Tornatzky, W. & Miczek, K.A. (1995). Alcohol, anxiolytics and social stress in rats. *Psychopharmacology*, 121, 135-144.
- Treit, D. (1985). Animal models for the study of anti-anxiety agents: A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9, 203-222.
- Treit, D. (1990). A comparison of anxiolytic and nonanxiolytic agents in the shock-probe/burying test for anxiolytics. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 36, 203-205.
- Treit, D. (1991). Anxiolytic effects of benzodiazepines and 5-HT_{1A} agonists: Animal models. Em R.J. Rodgers & S.J. Cooper (Orgs.), *5-HT_{1A} agonists, 5-HT_{1A} antagonists and benzodiazepines: Their comparative behavioural pharmacology* (pp. 107-131). Chichester: John Wiley and Sons.
- Treit, D. & Fundytus, M. (1988). A comparison of buspirone and chlordiazepoxide in the shock-probe/burying test for anxiolytics. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 30, 1071-1075.
- Treit, D., Menard, J. & Royan, C. (1993). Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 44, 463-469.
- Treit, D., Pinel, J.P.J. & Fibiger, H.C. (1981). Conditioned defensive burying: A new paradigm for the study of anxiolytic agents. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 15, 619-626.
- Van der Poel, A.M. & Miczek, K.A. (1991). Long ultrasonic calls in male rats following mating, defeat and aversive stimulation: Frequency modulation and bout structure. *Behavior*, 119, 127-142.
- Vellucci, S.V. (1991). Primate social behavior: Anxiety or depression. Em S.E. File (Org.), *Psychopharmacology of anxiolytics and antidepressants* (pp. 83-105). New York: Pergamon Press.
- Vivian, J.A., Farrel, W.J., Sapperstein, S.B. & Miczek, K.A. (1994). Diazepam withdrawal: effects of diazepam and gepirone on acoustic startle-induced 22 kHz ultrasonic vocalizations. *Psychopharmacology*, 114, 1, 101-108.
- Vivian, J.A. & Miczek, K.A. (1993). Diazepam and gepirone selectively attenuate either 20-32 or 32-64 kHz ultrasonic vocalizations during aggressive encounters. *Psychopharmacology*, 112, 66-73.
- Vogel, J.R., Beer, B. & Clody, D.E. (1971). A simple and reliable conflict procedure for testing anti-anxiety agents. *Psychopharmacologia*, 21, 1-7.
- Walsh, D. M., Stratton, S.C., Harvey, F.J., Beresford, I.J.M. & Hagan, R.M. (1995). The anxiolytic-like activity of GR159897, a non-peptide NK₁ receptor antagonist, in rodent and primate models of anxiety. *Psychopharmacology*, 121, 186-191.
- Weerts, E.M. & Miczek, K.A. (1996). Primate vocalizations during social separation and aggression: Effects of alcohol and benzodiazepine. *Psychopharmacology*, 127, 255-264.
- Weerts, E.M., Tornatzky, W. & Miczek, K.A. (1993). "Anxiolytic" and "anxiogenic" benzodiazepine and B-carbolines: Effects on aggressive and social behavior in rats and squirrel monkeys. *Psychopharmacology*, 110, 451-459.
- Wright, I.K., Heaton, M., Upton, N. & Marsden, C.A. (1992). Comparison of acute and chronic treatment of various serotonergic agents with those of diazepam and idoxoxan in the rat elevated X-maze. *Psychopharmacology*, 107, 405-414.
- Young, R., Urbancic, A., Emrey, T. A., Hall, P. C. & Metcalf, G. (1987). Behavioral effects of several new anxiolytics and putative anxiolytics. *European Journal of Pharmacology*, 143, 361-371.

Recebido em 13.05.1997

Primeira decisão editorial em 26.06.1998

Versão final em 17.07.1998

Aceito em 17.07.1998 ■