

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIAS HUMANAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA

Tese de doutorado

**Envolvimento de receptores dopaminérgicos do tipo D2 do colículo inferior e da  
amígdala basolateral na expressão do medo condicionado e incondicionado em ratos  
machos e fêmeas**

Camila de Oliveira Alves

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Amanda Ribeiro de Oliveira

São Carlos

2026

CAMILA DE OLIVEIRA ALVES

**Envolvimento de receptores dopaminérgicos do tipo D2 do colículo inferior e da amígdala basolateral na expressão do medo condicionado e incondicionado em ratos machos e fêmeas**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Doutor em Psicologia.

São Carlos - SP

2026

# FOLHA DE APROVAÇÃO

**UFSCar**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

Centro de Educação e Ciências Humanas

Programa de Pós-Graduação em Psicologia

---

## Folha de Aprovação

---

Defesa de Tese de Doutorado da candidata Camila de Oliveira Alves, realizada em 25/02/2026.

### Comissão Julgadora:

Profa. Dra. Amanda Ribeiro de Oliveira (UFSCar)

Profa. Dra. Azair Liane Matos do Canto de Souza (UFSCar)

Profa. Dra. Raquel Chacon Ruiz Martinez (HSL)

Prof. Dr. Rafael Carvalho Almada (UNESP)

Prof. Dr. Fabio Cardoso Cruz (UNIFESP)

O Relatório de Defesa produzido pelos membros da Comissão Julgadora encontra-se arquivado junto ao Programa de Pós-Graduação.

## **APOIO FINANCEIRO**

O presente trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio do fornecimento de Bolsa de Doutorado (processo no. 2021/04949-1) e Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior (processo no. 2024/03021-3), bem como de reserva técnica para a aquisição de equipamentos e material de consumo e para a participação em eventos científicos nos quais versões prévias do trabalho foram apresentadas. A pesquisa também contou com apoio financeiro da FAPESP por meio de Auxílio à Pesquisa – Projeto Inicial (processo no. 2022/02986-0) e da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por meio do Programa de Excelência Acadêmica (PROEX; Código de Financiamento 001). As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da FAPESP ou da CAPES.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico esta tese aos meus pais, Rosa e Davi, e ao meu irmão Willian,  
pelo constante apoio às minhas escolhas e  
por me inspirarem a perseverar na realização dos meus sonhos.

## **AGRADECIMENTOS**

*A Profa. Dra. Amanda Ribeiro de Oliveira, pela orientação, dedicação, incentivo e apoio.*

*A minha banca examinadora, Dra. Azair Liane Canto de Souza, Dra. Cristiane Otero Reis Salum, Dr. Fabio Cardoso Cruz, Dr. Rafael Carvalho Almada que gentilmente aceitaram participar e colaborar com este trabalho.*

*A Profa. Dra. Azair Liane Canto de Souza e a Dr. Rafael Carvalho Almada por cada contribuição feita no exame de qualificação.*

*Aos meus colegas do Laboratório de Psicologia de Aprendizagem, pelo acolhimento e aprendizado diário.*

*A Profa. Dra. Azair Liane Canto de Souza pelo apoio e disponibilidade de material para realização da parte experimental.*

*A Universidade e a todo seu corpo docente pelo meu crescimento profissional.*

*A todos os funcionários da secretaria do Programa por estarem sempre dispostos a ajudar nas questões burocráticas.*

*A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo suporte financeiro – número do processo: 2021/04949-1 e pela oportunidade de realização do BEPE (2024/03021-3)*

*A Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Christa McIntyre, pela orientação, dedicação, apoio e oportunidade de realizar o BEPE em seu laboratório na Universidade do Texas em Dallas.*

*A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro CAPES/PROEX.*

*Aos meus familiares pelo apoio e amor incondicional.*

ALVES, C.O. (2026). *Envolvimento de receptores dopaminérgicos do tipo D2 do colículo inferior e da amígdala basolateral na expressão do medo condicionado e incondicionado em ratos machos e fêmeas*. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Psicologia, Universidade Federal de São Carlos. 146 pp.

## RESUMO

Diversas evidências indicam que a dopamina é um dos neuromoduladores mais ativos em mecanismos subjacentes aos estados de medo/ansiedade. Dependendo da condição ameaçadora (condicionada ou incondicionada), o bloqueio dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 pode reduzir ou aumentar a aversão da situação, sugerindo um papel dual para a dopamina nos estados aversivos. O objetivo do presente estudo é avaliar os efeitos do bloqueio dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 do colículo inferior (IC) e da amígdala basolateral (BLA) na expressão do medo incondicionado e condicionado em ratos machos e fêmeas. Para isso, o estudo foi realizado em duas etapas. Inicialmente, realizamos uma revisão sistemática da literatura, a fim de identificar publicações que investigaram o papel dos receptores D2 no medo condicionado e incondicionado, explorando as características metodológicas e principais achados desses estudos. Na segunda etapa, realizamos um estudo experimental para avaliação dos efeitos da administração de sulpirida (antagonista D2) no IC (experimento 1) ou na BLA (experimento 2) em ratos Wistar machos e fêmeas submetidos aos testes do labirinto em cruz elevado (LCE) e medo condicionado ao contexto. Os resultados da revisão sistemática indicam que a administração sistêmica de fármacos do tipo D2 tem um impacto notável tanto no medo inato como no medo aprendido. Em geral, os antagonistas tendem a aumentar o medo incondicionado, enquanto os agonistas o diminuem. Além disso, tanto os agonistas como os antagonistas reduzem o medo condicionado. Estes efeitos são atribuídos ao envolvimento de circuitos neurais distintos nestes estados de medo. Com relação aos resultados experimentais, no experimento 1, mostramos que injeções intra-IC de sulpirida diminuem as entradas e o tempo de permanência nos braços abertos do LCE, assim como a exploração das extremidades dos braços abertos, mas apenas nas fêmeas em metaestro/diestro. No medo condicionado, a sulpirida diminuiu o tempo de congelamento no teste e reteste em machos, fêmeas proestro/estro e fêmeas metaestro/diestro. Ou seja, a injeção intra-IC de sulpirida apresentou efeito pró-aversivo no medo incondicionado dependente do sexo e do ciclo estral e efeito antiaversivo generalizado no medo condicionado. No experimento 2, mostramos que as injeções intra-BLA de sulpirida diminuíram o tempo de permanência nos braços abertos do LCE apenas em machos, e diminuíram o mergulho de cabeça e o levantamento em machos e fêmeas em proestro/estro. No medo condicionado, a sulpirida diminuiu o tempo de congelamento no teste e reteste em machos, fêmeas proestro/estro e fêmeas metaestro/diestro. Ou seja, a injeção intra-BLA de sulpirida também apresentou efeito pró-aversivo no medo incondicionado dependente do sexo e do ciclo estral e efeito antiaversivo generalizado no medo condicionado. Em conjunto, os achados reforçam o papel dual da dopamina em estados aversivos, com receptores tipo D2 modulando o medo incondicionado e mediando a expressão do medo condicionado, e ampliam a literatura ao demonstrar a relevância da dopamina no IC e na BLA em ambos os casos. Além disso, o estudo evidencia diferenças sexuais e dependentes do ciclo estral, indicando que hormônios gonadais femininos modulam a influência dopaminérgica sobre o medo incondicionado, ressaltando a importância da inclusão de fêmeas e o caráter pioneiro da investigação.

**Palavras-chave:** Dopamina; Colículo inferior; Amígdala basolateral; Medo; Ansiedade; Condicionamento aversivo contextual; Labirinto em cruz elevado; Diferença sexual.

ALVES, C.O. (2026). Involvement of D2-like dopaminergic receptors in the inferior colliculus and basolateral amygdala in the expression of conditioned and unconditioned fear in male and female rats. Doctoral Dissertation. Graduate Program in Psychology, Federal University of Sao Carlos. 146 pp.

## ABSTRACT

Substantial evidence indicates that dopamine is one of the most active neuromodulators underlying fear/anxiety states. Depending on the threatening condition (conditioned or unconditioned), blockade of D2-like dopaminergic receptors may reduce or increase aversiveness, suggesting a dual role for dopamine in aversive states. The present study aimed to evaluate the effects of D2-like dopaminergic receptors blockade in the inferior colliculus (IC) and basolateral amygdala (BLA) on the expression of unconditioned and conditioned fear in male and female rats. The study was conducted in two stages. First, a systematic literature review was performed to identify publications investigating the role of D2-like receptors in conditioned and unconditioned fear, examining methodological characteristics and main findings. In the second stage, an experimental study assessed the effects of sulpiride (a D2-like antagonist) administration into the IC (Experiment 1) or BLA (Experiment 2) in male and female Wistar rats subjected to the elevated plus maze (EPM) and contextual fear conditioning tests. The systematic review indicated that systemic administration of D2-like drugs has a notable impact on both innate and learned fear. In general, antagonists tend to increase unconditioned fear, whereas agonists reduce it; moreover, both agonists and antagonists decrease conditioned fear. These effects are attributed to the involvement of distinct neural circuits in these fear states. Regarding the experimental findings, Experiment 1 showed that intra-IC injections of sulpiride decreased open-arms entries and time spent in the open arms of the EPM, as well as exploration of open-arm extremities, but only in females in metestrus/diestrus. In conditioned fear, sulpiride reduced freezing time in the test and retest in males, proestrus/estrus females, and metestrus/diestrus females. Thus, intra-IC sulpiride produced a sex- and estrous cycle-dependent pro-aversive effect on unconditioned fear and a generalized anti-aversive effect on conditioned fear. In Experiment 2, intra-BLA sulpiride decreased time spent in the open arms of the EPM only in males and reduced head-dipping and rearing in males and proestrus/estrus females. In conditioned fear, sulpiride reduced freezing time in the test and retest in males, proestrus/estrus females, and metestrus/diestrus females. Thus, intra-BLA sulpiride also produced a sex- and estrous cycle-dependent pro-aversive effect on unconditioned fear and a generalized anti-aversive effect on conditioned fear. Taken together, the findings reinforce the dual role of dopamine in aversive states, with D2-like receptors modulating unconditioned fear and mediating the expression of conditioned fear, and extend the literature by demonstrating the relevance of dopaminergic signaling in the IC and BLA in both cases. Moreover, the study reveals sex- and estrous cycle-dependent differences, indicating that female gonadal hormones modulate dopaminergic influences on unconditioned fear, highlighting the importance of including females and the pioneering nature of this investigation.

**Keywords:** Dopamine; Inferior colliculus; Basolateral amygdala; Fear; Anxiety; Contextual aversive conditioning; Elevated plus maze; Sex differences.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 O medo e os seus conceitos.....	12
1.2 Mecanismos dopaminérgicos no medo incondicionado e condicionado.....	16
1.3 Diferenças sexuais no medo/ansiedade.....	21
2. OBJETIVOS.....	25
2.1 Objetivos específicos.....	25
3. ETAPA 1 – REVISÃO SISTEMÁTICA.....	26
3.1 Métodos.....	26
3.1.1 Estratégia de busca.....	26
3.1.2 Processo de seleção e extração dos artigos.....	26
3.2 Resultados.....	27
3.2.1 Resultados gerais da busca.....	27
3.2.2 Características dos roedores.....	29
3.2.3 Características da administração de fármacos.....	31
3.2.4 Testes comportamentais.....	32
3.2.5 Principais efeitos dos fármacos do tipo D2 no medo incondicionado e condicionado.....	33
3.3 Discussão.....	60
4. ETAPA 2 – ESTUDO EXPERIMENTAL.....	65
4.1 Métodos.....	65
4.1.1 Animais.....	65
4.1.2 Determinação da Fase do Ciclo Estral.....	66
4.1.3 Cirurgia Estereotáxica.....	67
4.1.4 Drogas.....	68
4.1.5 Microinjeção de Drogas.....	69
4.1.6 Medo Incondicionado.....	69
4.1.7 Medo Condicionado.....	70
4.1.8 Histologia.....	72
4.1.9 Análise de dados.....	72
4.1.10 Delineamento Experimental.....	73
4.2 Resultados do Experimento 1.....	74
4.2.1 Histologia.....	74
4.2.2 Medo Incondicionado.....	75
4.2.3 Medo Condicionado.....	78
4.3 Resultados do Experimento 2.....	84
4.3.1 Histologia.....	84
4.3.2 Medo Incondicionado.....	85
4.3.3 Medo Condicionado.....	88
4.4 Discussão.....	94
5. CONCLUSÕES.....	103
6. REFERÊNCIAS.....	105
ANEXO A - Certificado da CEUA.....	120
APÊNDICE A - Características dos roedores.....	121
APÊNDICE B - Características da administração de fármacos.....	128
APÊNDICE C - Testes comportamentais.....	137
APÊNDICE D - Histologia e estatística do grupo IC – Central.....	143
APÊNDICE E - Histologia e estatística do grupo IC – Ventral.....	145

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Vias dopaminérgicas.....	17
<b>Figura 2.</b> Fluxograma da metodologia de pesquisa para o processo de revisão.....	28
<b>Figura 3.</b> Representação de publicações por ano.....	29
<b>Figura 4.</b> Síntese dos resultados encontrados da Revisão Sistemática.....	64
<b>Figura 5.</b> Fotomicrografias da avaliação citológica característica das fases do ciclo estral de ratas.....	67
<b>Figura 6.</b> Fotografia do LCE.....	70
<b>Figura 7.</b> Fotografia da caixa experimental para medo condicionado ao contexto.....	72
<b>Figura 8.</b> Delineamento experimental.....	74
<b>Figura 9.</b> Histologia IC.....	75
<b>Figura 10.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no LCE em machos.....	76
<b>Figura 11.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no LCE em fêmeas em proestro/estro.....	77
<b>Figura 12.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no LCE em fêmeas em metaestro/diestro....	78
<b>Figura 13.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em machos.....	80
<b>Figura 14.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em fêmeas em proestro/estro.....	82
<b>Figura 15.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em fêmeas em metaestro/diestro.....	84
<b>Figura 16.</b> Histologia BLA.....	85
<b>Figura 17.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no LCE em machos.....	86
<b>Figura 18.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no LCE em fêmeas em proestro/estro.....	87
<b>Figura 19.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no LCE em fêmeas em metaestro/diestro.....	88
<b>Figura 20.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em machos.....	90
<b>Figura 21.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em fêmeas em proestro/estro.....	92
<b>Figura 22.</b> Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em fêmeas em metaestro/diestro.....	94

## **LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1.</b> Resumo das características dos estudos explorando os efeitos da administração sistêmica de drogas do tipo D2 no medo incondicionado.....	35
<b>Tabela 2.</b> Resumo das características dos estudos explorando os efeitos da administração sistêmica de drogas do tipo D2 no medo condicionado.....	43
<b>Tabela 3.</b> Características dos estudos que investigaram efeitos da administração local de drogas do tipo D2 no medo incondicionado.....	50
<b>Tabela 4.</b> Característica dos estudos que investigaram os efeitos da administração local de drogas do tipo D2 no medo condicionado.....	56

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 O medo e seus conceitos

O medo e a ansiedade constituem respostas emocionais fundamentais do repertório defensivo, atuando como mecanismos adaptativos de alerta do organismo diante de situações que representem ameaça real ou potencial à sobrevivência (DARWIN, 1872). Desta forma, essas emoções podem ser caracterizadas por um conjunto de alterações autonômicas, neuroendócrinas e comportamentais que ocorrem diante de estímulos ameaçadores no ambiente (FENDT & FANSELOW, 1999; MCNAUGHTON & CORR, 2004). As definições de medo e ansiedade apresentam sobreposições, mas também diferenças importantes (LEDOUX, 2012; BRANDÃO, 2019). A principal teoria de distinção entre esses estados emocionais considera a relação entre distância temporal e espacial da ameaça e a intensidade do estímulo. Assim, o medo emerge diante de um perigo real, imediato e próximo, como a presença de um predador, enquanto a ansiedade corresponde a uma resposta frente a uma ameaça potencial. Nesse caso, o perigo não está visível, mas há sinais que indicam risco, caracterizando um estado emocional antecipatório em relação a uma ameaça futura no ambiente (BLANCHARD & BLANCHARD, 1988; BLANCHARD, 2017).

No entanto, quando o medo e a ansiedade apresentam intensidade desproporcional, duração crônica e/ou caráter irreversível, podem se tornar patológicos (MILLAN, 2003; DELGADO et al., 2006; GROSS & CANTERAS, 2012). De acordo com o DSM-5, recebem a denominação de transtornos de ansiedade aqueles quadros que compartilham características de medo e ansiedade excessivos, acompanhados por perturbações comportamentais associadas. Nessa categoria incluem-se o transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de pânico, agorafobia, fobia específica, fobia social, mutismo seletivo, transtorno de ansiedade de separação, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). Embora os termos medo e ansiedade sejam tradicionalmente utilizados para descrever emoções humanas,

é possível estabelecer paralelos com outras espécies animais. Isso se deve ao fato de que as respostas defensivas frente a situações aversivas apresentam semelhanças entre diferentes espécies (DARWIN, 1872). Nesse sentido, o estudo do medo e da ansiedade em laboratório pode ser realizado por meio da análise das respostas defensivas exibidas por animais quando expostos a diferentes contextos aversivos (DAVIS, 1992).

De forma geral, os estados aversivos podem ser agrupados em dois conjuntos principais. O primeiro refere-se ao que ficou conhecido como “medo inato ou incondicionado”, desencadeado por estímulos aversivos proximais que não dependem de aprendizagem, evocando respostas defensivas instintivas, como por exemplo, quando um animal é exposto ao seu predador natural (BRANDÃO et al., 2005; GROSS & CANTERAS, 2012; BRANDÃO et al., 2015). O segundo conjunto corresponde ao denominado “medo aprendido ou condicionado”, que surge quando um estímulo previamente neutro, por meio de um processo de aprendizagem associativa, passa a desencadear respostas defensivas antes eliciadas apenas por estímulos aversivos incondicionados (SKINNER, 2003; BRANDÃO et al., 2015).

O medo incondicionado emerge da integração entre circuitos do sistema límbico e estruturas do sistema encefálico de aversão (EAS). Esses circuitos são responsáveis por detectar estímulos ameaçadores e desencadear comportamentos de fuga, imobilidade ou evitação, garantindo a sobrevivência do organismo (LEDOUX, 2012; TOVOTE et al., 2015; BRANDÃO & COIMBRA, 2019). O medo incondicionado é funcionalmente resultado da atividade de estruturas mesencefálicas e diencefálicas que compõem o EAS, como a substância cinzenta periaquedutal dorsal, o colículo superior, o colículo inferior (IC) e o hipotálamo medial (BRANDÃO et al., 2001; BAAS et al., 2006; LEDOUX, 2012). A estimulação dessas áreas provoca comportamentos de fuga e aversão (SCHMITT et al., 1986). Com relação ao medo condicionado, a participação do sistema límbico, especialmente da amígdala, é amplamente

reconhecida. A amígdala é responsável por receber e avaliar sinais de perigo, determinando o grau de ameaça e organizando as respostas de defesa correspondentes (LEDOUX et al., 1988; LEDOUX, 2000).

O estudo das respostas defensivas incondicionadas em roedores tem sido tradicionalmente realizado por meio da exposição dos animais a situações ameaçadoras. Entre os modelos mais utilizados encontra-se o Labirinto em Cruz Elevado (LCE), desenvolvido a partir dos experimentos de Montgomery (1955), que investigava os efeitos do conflito entre a tendência exploratória e a aversão de ambientes novos. Posteriormente, Handley e Mithani (1984) adaptaram esse modelo para o formato de labirinto atualmente empregado, o qual foi validado comportamental, fisiológica e farmacologicamente para ratos (PELLOW et al., 1985) e para camundongos (LISTER, 1990). O LCE consiste em uma plataforma elevada do solo, composta por dois braços abertos e dois braços fechados dispostos ortogonalmente e conectados por uma área central. O teste baseia-se na aversão incondicionada dos roedores a espaços abertos (TREIT et al., 1993), o que gera um conflito típico de “aproximação-avoidância”, dado que os animais possuem, simultaneamente, a tendência a explorar ambientes novos e a evitação de áreas abertas e potencialmente perigosas (MONTGOMERY, 1955; SALUM et al., 2003; MCNAUGHT & CORR, 2004).

Os parâmetros mais utilizados para análise no LCE são a frequência de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos e fechados. Essas medidas espaço-temporais de exploração dos braços abertos (% de entradas e tempo nos braços abertos) são usadas para avaliar o comportamento defensivo. Assim, a preferência pelos braços abertos ou fechados constitui um índice confiável do estado emocional: quanto maior a ansiedade, menor a porcentagem de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos (HANDLEY & MITHANI, 1984; PELLOW & FILE, 1986). Já a atividade exploratória mais geral pode ser avaliada pelo número de entradas nos braços fechados e número de levantamentos (CRUZ et

al., 1994; RODGERS & JOHNSON, 1995; CAROBREZ & BERTOGLIO, 2005).

O estudo das respostas defensivas condicionadas em roedores tem origem nos trabalhos de Pavlov (1927), que, ao investigar o condicionamento clássico em cães, descreveu o chamado “reflexo de defesa condicionado”. Posteriormente, Watson e Rayner (1920), no experimento do “Pequeno Albert”, demonstraram que emoções como o medo também poderiam ser condicionadas em seres humanos, ampliando as bases para o estudo das respostas defensivas.

Em roedores, são utilizados protocolos experimentais nos quais um estímulo inicialmente neutro (NS; do inglês – *neutral stimulus*), como um tom, uma luz, um odor ou mesmo o contexto, é pareado à apresentação de um estímulo incondicionado aversivo (US; do inglês – *unconditioned stimulus*), como choques nas patas. Após o pareamento, o NS passa a eliciar respostas defensivas e torna-se um estímulo condicionado (CS; do inglês – *conditioned stimulus*). Esse processo caracteriza a fase de aquisição, na qual ocorre a formação da associação entre o CS e o US. Em seguida, na fase de expressão, observa-se que o CS, apresentado sozinho, é capaz de evocar respostas defensivas condicionadas. Por fim, na fase de extinção, o CS é repetidamente apresentado sem a presença do US, produzindo uma redução gradual da resposta defensiva (BOUTON, 1993; FENDT & FANSELOW, 1999; PEZZE & FELDON, 2004; QUIRK, 2002).

O medo condicionado contextual é considerado polimodal, pois envolve múltiplos estímulos sensoriais que, integrados, permitem que o ambiente se torne preditor da ameaça. Nesse processo, contextos inicialmente neutros passam a evocar respostas defensivas após sua associação prévia com estímulos aversivos. Esse modelo apresenta alta validade e confiabilidade para o estudo dos mecanismos biológicos e comportamentais relacionados ao transtorno de ansiedade generalizada (DIAS et al., 2014; ANDREATTA et al., 2015; HUCKLEBERRY et al., 2016). Por outro lado, o condicionamento a estímulos discretos é

considerado unimodal, envolvendo um único estímulo sensorial, como um tom ou uma luz, sendo frequentemente empregado em modelos experimentais para estudo de aspectos associados à fobia específica (BRANDÃO, 1991; GARCIA, 2017).

Entre as diferentes respostas defensivas observadas em protocolos de condicionamento aversivo, o comportamento de congelamento é a medida mais utilizada em estudos com roedores (VIANNA et al., 2001; DE OLIVEIRA et al., 2006; DE SOUZA CAETANO et al., 2013; REIMER et al., 2018; DE VITA et al., 2021; ALVES et al., 2022). Trata-se de uma resposta de defesa com alto valor adaptativo, definida pela ausência de movimentos corporais, exceto os respiratórios, acompanhada por alterações como arqueamento do dorso, piloereção e retração das orelhas (BOLLES & COLLIER, 1976; FENDT & FANSELOW, 1999; BRANDÃO et al., 2008).

## **1.2 Mecanismos dopaminérgicos no medo incondicionado e condicionado**

A dopamina é um neurotransmissor e neuromodulador pertencente à família das catecolaminas. Sua síntese tem origem no aminoácido tirosina, que é convertido em L-dopa pela enzima tirosina-hidroxilase, e posteriormente em dopamina por ação de uma descarboxilase específica (FAHN, 2008; KANDEL et al., 2014). Os receptores de dopamina são metabotrópicos, acoplados à proteína G, e constituem uma família heterogênea que pode ser subdividida em dois grandes grupos: receptores do tipo D1 (D1-like), dentre os quais encontram-se os receptores D1 e D5, que geralmente estimulam a adenilato ciclase e aumentam os níveis de AMP cíclico; e receptores do tipo D2 (D2-like), dentre os quais encontram-se os receptores D2, D3 e D4, que em geral inibem a adenilato ciclase e modulam canais de cálcio e potássio, produzindo efeitos inibitórios sobre a excitabilidade neuronal (BEAULIEU & GAINETDINOV, 2011).

Existem quatro principais vias dopaminérgicas no sistema nervoso central de mamíferos

(Fig. 1). A via nigroestriatal tem origem na substância negra pars compacta e projeta-se para o estriado (caudado e putâmen); sua função é no controle dos movimentos voluntários e na aprendizagem motora. A via mesolímbica tem origem na área tegmental ventral (VTA) e projeta-se para estruturas límbicas, como núcleo accumbens, amígdala e hipocampo; sua função está associada à emoção, motivação, recompensa, reforço de comportamentos e ao desenvolvimento de dependência de drogas. A via mesocortical também tem origem na VTA, mas suas projeções alcançam principalmente o córtex pré-frontal; essa via está envolvida no controle das funções executivas, atenção, memória de trabalho e regulação emocional. A via tuberoinfundibular conecta neurônios dopaminérgicos do hipotálamo (núcleo arqueado) à hipófise anterior; sua principal função é regular a secreção endócrina, especialmente a inibição da liberação de prolactina pelas células lactotróficas (ALBANESE & MINCIACCHI, 1983; TARAZI, 2001; RICE et al., 2011).

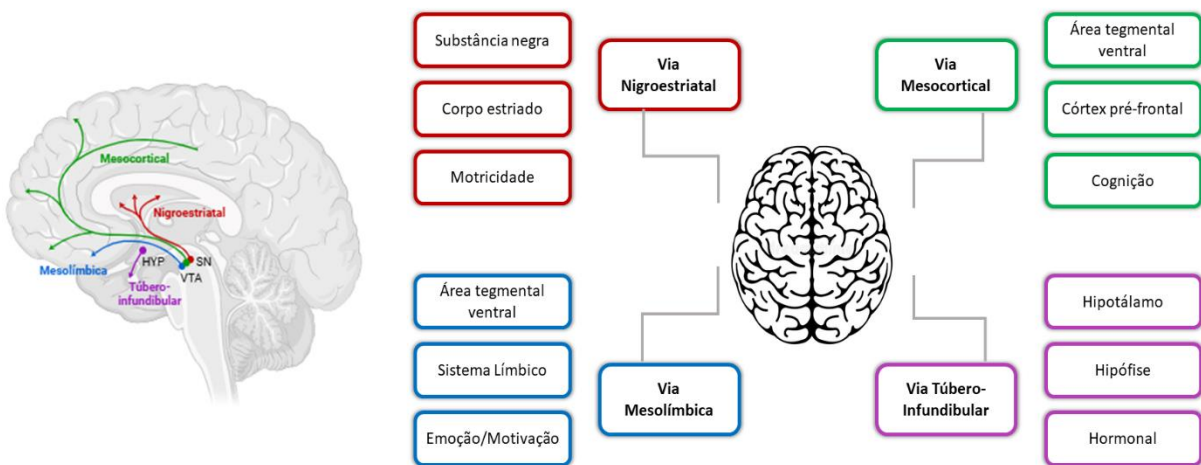


Figura 1. Vias dopaminérgicas. HYP = Hipotálamo; SN = Substância negra; VTA = Área Tegmental Ventral. Adaptado de DiCarlo e Wallace, 2022. Criado com BioRender.com.

Diversas linhas de evidência apontam a dopamina como um dos neurotransmissores mais atuantes nos mecanismos subjacentes aos estados de medo e ansiedade (MILLAN, 2003; REIS et al., 2004; PEZZE & FELDON, 2004; DE OLIVEIRA et al., 2006, 2009, 2011, 2013,

2014, 2017; CARVALHO et al., 2019). Evidências mostraram que a administração sistêmica de antagonistas dopaminérgicos do tipo D2 apresentam efeitos pró-aversivos em ratos machos (REIS et al., 2004; MUTHURAJU et al., 2014), indicando que a dopamina pode atuar de forma inibitória sobre respostas defensivas não aprendidas. De fato, antagonistas D2 como a sulpirida, quando administrados no teto mesencefálico, intensificam comportamentos de fuga e reações defensivas eliciadas por estímulos sonoros ou elétricos, sugerindo uma ação antiaversiva dopaminérgica nessa região (REIS et al., 2004; DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014).

Dentre as estruturas do teto mesencefálico, o colículo inferior (IC) é um importante centro de retransmissão das informações auditivas ascendentes e uma estrutura central no controle de comportamentos defensivos incondicionados (BRANDÃO et al., 1988; 1993; 1994; 2003; SILVEIRA et al., 1993). Estrutura primária do tronco encefálico, o IC integra informações auditivas e sensoriais relacionadas a estímulos aversivos e é ativado durante exposições a sons intensos ou à estimulação elétrica, desencadeando respostas defensivas como fuga e imobilidade, além de um perfil comportamental defensivo caracterizado por aumento da imobilidade e redução de comportamentos exploratórios no labirinto em cruz elevado (SCHMITT et al., 1986; BRANDÃO et al., 1994; DE ARAÚJO et al., 1999; PANDOSSIO et al., 2000).

Do ponto de vista neuroquímico, o IC apresenta populações neuronais excitatórias, predominantemente glutamatérgicas, e inibitórias, majoritariamente GABAérgicas, cujas projeções se dirigem principalmente ao tálamo e ao colículo superior; recebe aferências do tronco encefálico (MELLOTT et al., 2014; BEEBE et al., 2016; CHEN et al., 2018), bem como projeções descendentes do córtex e contribuições do tálamo auditivo e de estruturas do prosencéfalo, incluindo os núcleos da base, o hipotálamo e a amígdala (LIU et al., 2024), o que reforça seu papel integrativo no processamento sensorial e emocional. Evidências indicam a

presença de dopamina no IC. Estudos imuno-histoquímicas demonstraram que neurônios e fibras nessa estrutura são imunorreativos à tirosina hidroxilase, sem a expressão de marcadores de noradrenalina ou adrenalina, sugerindo um fenótipo predominantemente dopaminérgico (SATAKE et al., 2012; GITTELMAN et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014; FYK-KOLODZIEJ et al., 2015; NEVUE et al., 2016; BATTON et al., 2018; HOYT et al., 2019; HARRIS et al., 2021). Nesse cenário, estudos têm demonstrado uma maior densidade e participação de receptores dopaminérgicos do tipo D2 no IC, reforçando a relevância funcional dessa neurotransmissão nessa estrutura (WAMSLEY et al., 1989; HURD et al., 2001; HOYT et al., 2019). Estudos apontam uma maior participação de receptores D2 no IC na modulação do processamento aversivo em roedores (SATAKE et al., 2012; DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014; HOYT et al., 2019). Evidências sugerem que essa neurotransmissão dopaminérgica pode se originar no núcleo subparafascicular do tálamo, que envia projeções dopaminérgicas para o IC (NEVUE et al., 2016; BATTON et al., 2018). Estudos utilizando cromatografia líquida de alta eficiência confirmaram a presença de dopamina nas projeções direcionadas ao IC (CRANSAC et al., 1996; TONG et al., 2005). Além disso, experimentos com traçadores retrógrados identificaram neurônios imunorreativos à tirosina hidroxilase no núcleo do lemnisco lateral, localizado no tronco encefálico, indicando que essa região constitui uma das principais fontes de projeções dopaminérgicas para o IC (TONG et al., 2005; HARRIS et al., 2021).

A administração local de antagonistas dopaminérgicos, especialmente do tipo D2, aumenta as respostas aversivas inatas, sugerindo que a dopamina exerce um efeito modulador e antiaversivo sobre essas respostas (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014). Por outro lado, investigações envolvendo paradigmas de medo condicionado não identificaram efeitos significativos de antagonistas dopaminérgicos do tipo D2 no IC (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014). No entanto, são escassas as investigações sobre o

envolvimento da neurotransmissão dopaminérgica no IC no medo condicionado, particularmente no medo condicionado ao contexto, indicando que esse campo permanece pouco explorado e ainda carece de elucidação experimental.

Com relação ao medo condicionado, o principal foco de interesse recai sobre a amígdala basolateral (BLA), composta pelos núcleos lateral, basal e basal acessório, que atua como um centro integrador fundamental ao receber informações sensoriais de diferentes modalidades e associar estímulos inicialmente neutros a eventos aversivos, processo essencial para o aprendizado e a expressão do medo condicionado (DAVIS, 1992; FENDT & FANSELOW, 1999; LEDOUX, 2000; MAREN & QUIRK, 2004; PHELPS & LEDOUX, 2005). Embora a via dopaminérgica mesolímbica seja classicamente associada aos efeitos reforçadores de estímulos, evidências indicam que as projeções dopaminérgicas oriundas da VTA para a BLA também são necessárias para a identificação e o processamento de estímulos aversivos (LEDOUX, 2000). Estudos demonstraram que a dopamina é liberada na BLA por neurônios da VTA durante a expressão do medo condicionado (DE OLIVEIRA et al., 2011; 2017), e que a redução da atividade dopaminérgica nessa região, por meio de injeções intra-BLA de sulpirida, um antagonista dopaminérgico do tipo D2, diminui significativamente a expressão das respostas condicionadas de medo em ratos machos, indicando a participação direta desses receptores na mediação de respostas associativas de defesa (DE OLIVEIRA et al., 2009; 2011; 2017; DE SOUZA CAETANO et al., 2013). Já os estudos que administraram antagonistas dopaminérgicos intra-amígdala relataram efeitos antiaversivos ou ausência de efeitos significativos em testes de medo incondicionado como o labirinto em cruz elevado (ZARRINDAST et al., 2011; BANANEJ et al., 2012; PAVLOVA et al., 2016).

Dessa forma, tanto a BLA quanto o IC se configuram como núcleos-chave para compreender os mecanismos dopaminérgicos na mediação do medo condicionado e incondicionado. Enquanto a BLA participa da codificação e expressão de respostas aprendidas,

o IC representa um ponto de convergência sensório-motor envolvido na regulação do medo inato. A interação entre essas estruturas, modulada por vias dopaminérgicas distintas, sustenta a ideia de um papel dual da dopamina na elaboração das respostas de defesa, contribuindo para a diferenciação funcional entre os circuitos do medo condicionado e incondicionado. No presente estudo, com o objetivo de bloquear os receptores do tipo D2 no IC e na BLA, usamos a sulpirida, um antagonista dopaminérgico seletivo para receptores do tipo D2, que age tanto nos receptores D2, quanto em D3 e D4, exercendo ação preferencialmente em neurônios pós-sinápticos (CALEY & WEBER, 1995).

### **1.3 Diferenças sexuais no medo/ansiedade**

Os transtornos de ansiedade apresentam prevalência significativamente maior em mulheres do que em homens (BROMET et al., 2011; WITTCHEN et al., 2011; BOLEA-ALAMANAC et al., 2018; FARHANE-MEDINA et al., 2022). Essa diferença tem sido atribuída a uma interação complexa entre fatores biológicos e psicossociais. Além disso, os distúrbios de ansiedade frequentemente se manifestam com maior intensidade e comorbidade em mulheres, enquanto nos homens se associam mais a transtornos externalizantes, como abuso de substâncias (FARHANE-MEDINA et al., 2022).

O desenvolvimento do transtorno de ansiedade na mulher pode ter influência da variação cíclica dos hormônios gonadais, particularmente da progesterona e do estrogênio. Como esses hormônios são neuroativos e passam facilmente através da barreira hematoencefálica, o ambiente neuroquímico do cérebro feminino pode mudar substancialmente de um momento para outro. Portanto, a fase do ciclo hormonal pode influenciar diretamente a reatividade emocional e a expressão de comportamentos ansiosos (CARVALHO et al., 2021; PESTANA & GRAHAM, 2024).

Cabe ressaltar que a maior parte dos estudos pré-clínicos ainda é conduzida apenas com

machos, o que evidencia uma escassez de pesquisas com fêmeas nessa área (LEBRON-MILAD & MILAD, 2012; SHANSKY, 2015; RICCARDI et al., 2024). Tal limitação é particularmente relevante quando se considera o contexto humano, em que a prevalência dos transtornos de ansiedade é maior nas mulheres. Assim, a ausência de dados experimentais com fêmeas dificulta a compreensão das bases biológicas das diferenças observadas entre os sexos.

O ciclo estral em roedores, correspondente ao ciclo menstrual humano, é dividido em quatro fases: proestro, estro, metaestro e diestro. No proestro ocorre o desenvolvimento folicular e há o pico de estrogênio e progesterona; durante o estro, a fêmea está sexualmente receptiva e os níveis hormonais permanecem baixos e estáveis; o metaestro e o diestro caracterizam-se pela atividade do corpo lúteo e por concentrações mais baixas de hormônios, com um novo aumento de progesterona no início do diestro (BUTCHER et al., 1974; SPORNITZ et al., 1999; LOVICK, 2014; LOVICK & ZANGROSSI, 2021). Essas flutuações hormonais alteram o ambiente neuroquímico encefálico e, conseqüentemente, podem influenciar o desempenho em testes de medo e ansiedade (CARVALHO et al., 2021; PESTANA & GRAHAM, 2024).

Estudos comparativos demonstram diferenças sexuais no comportamento defensivo associado ao medo condicionado e incondicionado. No medo condicionado contextual, fêmeas tenderam a apresentar maior generalização do medo em comparação aos machos (KEISER et al., 2017), enquanto, no medo condicionado auditivo, fêmeas em fases do ciclo estral caracterizadas por altos níveis de estradiol exibiram extinção mais lenta e pior recordação da extinção (PERRY et al., 2020), reforçando o potencial papel modulador dos hormônios sexuais sobre a aprendizagem e a expressão do medo condicionado. Em contraste, alguns estudos voltados ao medo incondicionado indicaram que fêmeas apresentam menos comportamentos ansiosos e maior atividade locomotora do que machos (SCHOLL et al., 2019; KNIGHT et al., 2021), sugerindo que as diferenças sexuais variam de acordo com o tipo de ameaça e o

paradigma comportamental empregado.

A literatura evidencia que o estrogênio exerce importante modulação sobre o sistema dopaminérgico, influenciando a liberação, recaptação e disponibilidade sináptica da dopamina, bem como a expressão dos receptores D2, por mecanismos frequentemente mediados pelo receptor de estrogênio  $\beta$  (BECKER, 2005; YOEST et al., 2018). Em modelos animais, as taxas de disparo de neurônios dopaminérgicos da VTA variam conforme o ciclo estral (ZHANG et al., 2008), e concentrações elevadas de estradiol potencializam as respostas dopaminérgicas a estímulos recompensadores, intensificando a atividade da via mesolímbica, principalmente em resposta a drogas de abuso (BECKER et al., 2012; WIERS et al., 2016; CALIPARI et al., 2017; KOKANE & PEROTTI, 2020; BENDIS et al., 2024). Evidências indicam que a progesterona influencia regiões como a amígdala e o estriado, estando associada à ativação do complexo amígdala-hipocampo durante a antecipação de recompensa na fase lútea do ciclo menstrual, enquanto o estradiol predomina na fase folicular (DREHER et al., 2007). Em modelos animais, baixas concentrações de progesterona aumentam a vulnerabilidade à autoadministração de cocaína, ao passo que sua administração reduz o consumo da droga; adicionalmente, o estradiol apresentou correlação negativa com o consumo auto administrado, reforçando a interação dinâmica entre esses hormônios na modulação do sistema de recompensa dopaminérgico (HARP et al., 2020).

Em oposição a essa regulação hormonal fisiológica, a sulpirida, ao bloquear receptores D2, pode elevar significativamente os níveis de prolactina, suprimindo o hormônio liberador de gonadotrofina e reduzindo os níveis de hormônio folículo-estimulante e hormônio luteinizante, o que culmina em diminuição de estradiol e progesterona, disfunções reprodutivas, galactorreia e redução da fertilidade (HANNIGAN et al., 1997; MOSTAFAPOUR et al., 2014).

Considerando as variações da neurotransmissão dopaminérgica ao longo do ciclo estral, estudos demonstraram que a administração sistêmica de sulpirida reduz a resposta de

congelamento no medo condicionado contextual em fêmeas nas fases de proestro/estro (ALVES et al., 2022), de maneira semelhante ao observado em machos (DE SOUZA CAETANO et al., 2013; DE VITA et al., 2021, enquanto fêmeas em metaestro/diestro não apresentam alterações significativas (ALVES et al., 2022). Em complemento, a administração intranasal de dopamina facilita a extinção do medo por meio da ativação de receptores D2, efeito que é bloqueado pelo pré-tratamento com sulpirida sistêmica, reforçando o papel funcional desses receptores na modulação da extinção (DE ALMEIDA SILVA et al., 2022).

Apesar dessas evidências, resultados sobre o impacto do sexo e do ciclo estral no medo condicionado permanecem heterogêneos, uma vez que alguns estudos não identificaram diferenças significativas entre machos e fêmeas ou entre fases do ciclo na aquisição ou expressão do medo condicionado ao contexto (COSSIO et al., 2016; CARVALHO et al., 2021; ALVES et al., 2022), enquanto outros destacam a influência dos hormônios ovarianos nos processos de aprendizado e extinção do medo, tanto em humanos quanto em roedores (BLAIR et al., 2022). Nesse contexto, os efeitos diferenciais da sulpirida no congelamento em fêmeas apontam para hipótese de que a dopamina, mais do que os hormônios reprodutivos isoladamente, exerce papel central e dependente do estado hormonal na modulação da expressão do medo condicionado (ALVES et al., 2022).

Tendo em vista a hipótese de envolvimento diferencial da neurotransmissão dopaminérgica no medo incondicionado e no medo condicionado, buscamos ampliar a caracterização da participação do IC e da BLA e analisar uma possível diferença de efeito das manipulações sobre respostas defensivas de medo incondicionado e condicionado em machos e fêmeas. De forma geral, esperamos que o bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 no IC aumente as respostas defensivas incondicionadas e na BLA diminua a resposta de medo condicionado.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo geral deste estudo é avaliar o envolvimento dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 do IC e da BLA na expressão do medo incondicionado e condicionado em ratos machos e fêmeas, ampliando a caracterização do envolvimento da neurotransmissão dopaminérgica nessas estruturas no medo/ansiedade. Para isso, o trabalho é dividido em duas etapas, na primeira etapa foi realizada uma revisão sistemática da literatura, e na segunda etapa foi realizado estudo experimental.

### **2.1 Objetivos específicos:**

- ETAPA 1 – Revisão Sistemática: Identificar publicações que investigaram o papel dos receptores do tipo D2 no medo condicionado e incondicionado em roedores, explorando as características metodológicas, principais achados desses estudos e potenciais diferenças de resultados para machos e fêmeas.
- ETAPA 2 – Estudo Experimental:
  - I. Avaliar os efeitos da sulpirida (antagonista de receptores tipo D2) no IC sobre a expressão do medo incondicionado no teste do labirinto em cruz elevado em machos e fêmeas em diferentes fases do ciclo estral.
  - II. Avaliar os efeitos da sulpirida no IC no medo condicionado ao contexto em machos e fêmeas em diferentes fases do ciclo estral.
  - III. Avaliar os efeitos da sulpirida na BLA sobre a expressão do medo incondicionado no teste do labirinto em cruz elevado em machos e fêmeas em diferentes fases do ciclo estral.
  - IV. Avaliar os efeitos da sulpirida na BLA no medo condicionado ao contexto em machos e fêmeas em diferentes fases do ciclo estral.

### **3. ETAPA 1 – REVISÃO SISTEMÁTICA**

Foi realizada revisão sistemática sobre o papel dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 na modulação do medo/ansiedade, considerando respostas condicionadas e incondicionadas em roedores. O conteúdo dessa revisão foi redigido, submetido e aceito para publicação na revista *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* em março de 2024.

#### **3.1 Métodos**

##### ***3.1.1 Estratégia de busca***

A revisão incluiu uma pesquisa em três bases de dados: Web of Science, PubMed e SCOPUS. Foram utilizadas palavras-chave específicas relacionadas com ansiedade ou medo, dopamina e receptores do tipo D2. Foram utilizadas quatro combinações de pesquisa: pesquisa #1: fear, dopamine, D2 receptor; pesquisa #2: fear, dopamine, D2-like receptor; pesquisa #3: anxiety, dopamine, D2 receptor; pesquisa #4: anxiety, dopamine, D2-like receptor. A pesquisa foi realizada de forma independente em março de 2023 por dois revisores e foi limitada a estudos publicados até 2022. O período de pesquisa começou a partir da data mais antiga disponível nas bases de dados. A presente revisão seguiu as diretrizes do PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (LIBERATI et al., 2009; MOHER et al., 2009; MOHER et al., 2015) e utilizou o software Mendeley 1.19.8 (2008-2020 Mendeley Ltd). O estudo teve foco em artigos publicados em revistas acadêmicas, excluindo assim teses/dissertações, resumos de conferências e capítulos de livros.

##### ***3.1.2 Processo de seleção artigos e de extração dos dados***

O processo de seleção dos estudos envolveu uma abordagem em duas fases, inicialmente baseada nos resumos e, posteriormente, na análise dos textos completos. Dois revisores independentes conduziram este processo e, em caso de discordância, um terceiro revisor foi

consultado. Os critérios de inclusão abrangeram artigos experimentais que examinaram especificamente o papel dos receptores do tipo D2 de dopamina no medo condicionado e incondicionado em roedores. Foram aplicados vários critérios de exclusão, incluindo estudos em língua não inglesa; formatos não experimentais, tais como revisões, comentários e cartas ao editor; estudos que não utilizaram ratos/camundongos como sujeitos; estudos não farmacológicos; estudos que não avaliaram o medo/ansiedade; ausência de manipulação dos receptores do tipo D2; ou ausência de exploração do envolvimento dos receptores do tipo D2 no medo/ansiedade. Só foram incluídos os estudos que descreviam os efeitos de tratamentos com fármacos do tipo D2 em comparação com animais controle que receberam tratamento com veículo. Além disso, foram excluídos os estudos que envolviam algum tipo de tratamento prévio, manipulações de estresse, lesões cerebrais, modificações genéticas ou outras intervenções destinadas a alterar a resposta basal de medo/ansiedade.

Para cada artigo, foram extraídas as seguintes informações (autores, revista e ano de publicação); objetivo do estudo; desenho do estudo (incluindo informação sobre a espécie e linhagem dos sujeitos, o sexo, o peso e/ou a idade dos animais; intervenções farmacológicas - a via de administração do fármaco, as doses utilizadas e a frequência de administração, o tipo de teste aplicado para avaliar o medo/ansiedade e uma descrição do teste); e os principais resultados relacionados com o papel dos receptores do tipo D2 no medo incondicionado e condicionado.

## **3.2 Resultados**

### ***3.2.1 Resultados gerais da busca***

A pesquisa inicial identificou 2.763 artigos (Fig. 2). Após a remoção de 1.441 duplicados, restaram 1.322 artigos para análise dos resumos. Destes, 982 artigos foram excluídos após a revisão dos resumos pelas seguintes razões: 25 não estavam em inglês, 1 era um artigo retirado,

12 estavam em outros formatos (incluindo 3 capítulos de livros, 2 patentes e 7 resumos de conferências), 294 não eram experimentais (incluindo 286 revisões, 1 comunicação preliminar, 3 cartas ao editor e 4 comentários), 357 não tinham ratos e/ou camundongos como sujeitos, 177 não avaliavam o medo e/ou a ansiedade, 37 não avaliavam os receptores do tipo D2 e 79 não avaliavam o envolvimento dos receptores do tipo D2 no medo/ansiedade. Após esta análise, restaram 340 artigos para análise do texto completo. Destes, 175 artigos foram excluídos pelas seguintes razões: não experimentais (1 perspectiva), intervenção não farmacológica (38), não avaliaram o medo e/ou ansiedade (9), não avaliaram o papel dos receptores do tipo D2 (7) e não avaliaram o envolvimento dos receptores do tipo D2 no medo/ansiedade (120). Consequentemente, 165 artigos passaram à fase de extração de dados.

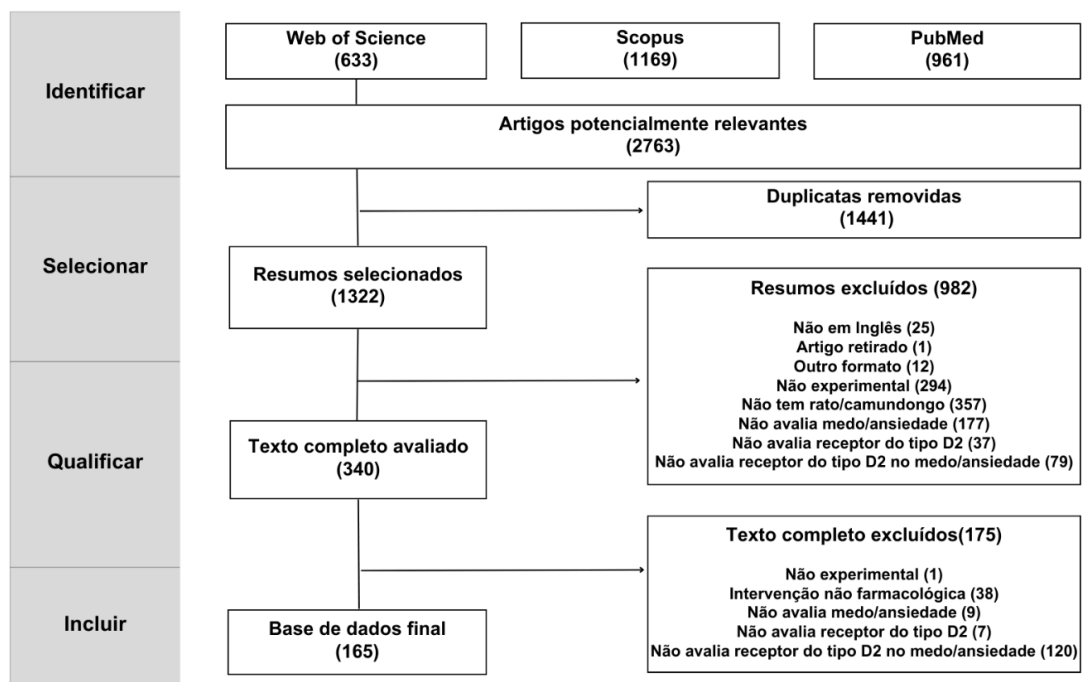


Figura 2. Fluxograma da metodologia de pesquisa para o processo de revisão.

Os anos de publicação variaram entre 1989 e 2022 (Fig. 3). Observamos uma tendência geral de aumento no número de publicações ao longo do tempo. De 1989 a 2008, a contagem anual de publicações foi, em média, de cerca de 3 a 4 artigos. A partir de 2010, registou-se um

aumento das publicações, atingindo picos em 2013 (13 artigos), 2014 (10 artigos) e 2021 (9 artigos).

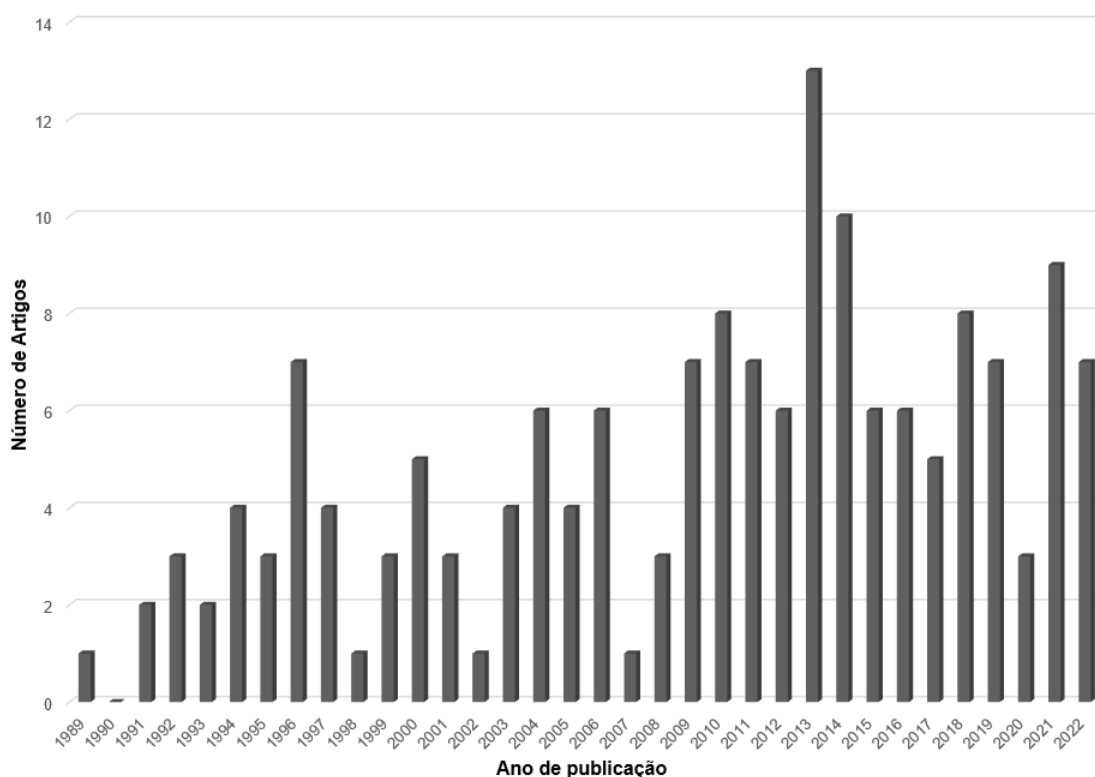


Figura 3. Representação de publicações por ano.

### 3.2.2 Características dos roedores

Dos 165 estudos incluídos nesta revisão, a maioria utilizou ratos como sujeitos experimentais (114 artigos, Apêndice A). Entre as linhagens de ratos, a Wistar foi a mais utilizada (65 artigos), seguida da Sprague-Dawley (40 artigos). Nos estudos com camundongos (53 artigos, Apêndice A), as linhagens mais utilizadas foram a C57BL/6 (15 artigos), seguida da Swiss e da NMRI (7 artigos cada). Dois estudos envolveram a utilização tanto de ratos quanto de camundongos (ROGERS et al., 2000; MILLAN et al., 2004).

Dos 114 estudos realizados com ratos, a maioria utilizou animais com peso superior a 220 g (82 artigos), enquanto apenas 10 artigos utilizaram ratos com peso até 220 g. Adicionalmente, 7 estudos utilizaram ratos com peso entre 200-300 g, e 3 estudos utilizaram ratos com peso entre 150-280 g. A informação sobre o peso dos sujeitos experimentais não

estava disponível em 12 estudos. Relativamente à idade dos ratos, 87 dos 114 estudos não especificaram este parâmetro. Entre os que forneceram essa informação, 7 estudos utilizaram ratos com idades entre 0 e 8 semanas, enquanto outros 7 utilizaram ratos com idades entre 8 e 24 semanas. Além disso, 12 estudos relataram que utilizaram ratos adultos sem especificar a idade. Relativamente ao sexo, uma maioria substancial dos 106 estudos utilizou exclusivamente ratos machos. Em contrapartida, apenas 3 estudos utilizaram tanto machos como fêmeas, e 5 utilizaram exclusivamente fêmeas. Entre os estudos que usaram fêmeas, 2 usaram ratas ovariectomizadas (RIGDON et al., 1996; FEDOTOVA, 2013), 2 examinaram ratas pós-parto (YANG et al., 2015; NIE et al., 2018) e apenas um explorou a influência do ciclo estral (ALVES et al., 2022). Os outros três estudos não forneceram informações relativas à fase do ciclo estral (GUARRACI et al., 2000; VORHEES et al., 2009; GHANBARI et al., 2018).

Entre os 53 artigos que envolveram camundongos, 23 utilizaram animais com peso até 30 g, 3 utilizaram camundongos com peso entre 28 e 35 g, enquanto 2 estudos utilizaram animais com peso superior a 30 g. Em 25 estudos, não foi fornecida informação sobre o peso. Relativamente à idade, 12 estudos utilizaram camundongos com idades entre 0 e 8 semanas, enquanto 17 estudos utilizaram camundongos com idades entre 8 e 22 semanas. Dois estudos envolveram camundongos que excederem esta faixa etária. Além disso, 4 estudos referiram a utilização de adultos, enquanto 18 estudos não forneceram informações sobre a idade. Relativamente ao sexo, os camundongos machos foram a escolha predominante na investigação, com 50 estudos a utilizá-los exclusivamente. Dois estudos utilizaram fêmeas (PALOTAI et al., 2014b; MARTINS et al., 2022), embora não houvesse informações disponíveis sobre a fase do ciclo estral. Um estudo não forneceu informações sobre o sexo dos camundongos (DENG et al., 2015).

### ***3.2.3 Características da administração de fármacos***

Em conjunto, os artigos incluídos relataram os efeitos de 43 fármacos diferentes do tipo D2 (Apêndice B). A maioria dos artigos utilizou vários fármacos nos seus estudos. Classificamos estes fármacos em agonistas e antagonistas do tipo D2. Na classe dos antagonistas do tipo D2, foram encontrados os seguintes fármacos nos artigos: sulpirida (68 artigos), haloperidol (36), racloprida (19), L-745.870 (7), L-741.741 (5), U99194 (4), eticloprida (3), remoxiprida (3), GR103691 (2), L-741.626 (2), nemonaprida (2), SB-277.011-A (2), domperidona (1), DS121 (1), L-741.742 (1), mazapertina (1), mosapramina (1), pimozida (1), ST 2223 (1), S33084 (1), tiaprida (1), tioridazina (1), U101958 (1), YQA14 (1). Na classe dos agonistas dos receptores do tipo D2, foram encontrados os seguintes fármacos nos artigos: quimpirole (48 artigos), 7-OH-DPAT (5), PD-168.077 (4), BP 897 (3), pramipexol (3), ropinerol (3), LY 171555 (2), PD-128.907 (2), quinelorano (2), RU 24926 (2), sumanirole (2), talipexol (B-HT 920) (2), cabergolina (1), PPHT (1), preclamol (1), rotigotina (1), roxindol (1), S32504 (1), S32601 (1), TNPA (1).

A via mais frequente (Apêndice B) para a administração sistêmica foi a intraperitoneal (ip), aparecendo em 80 estudos; a segunda via mais comum foi a subcutânea (sc), aparecendo em 23 artigos. Para administração local (72 artigos), foram encontradas as seguintes regiões: amígdala (21 artigos), córtex pré-frontal (14 artigos), núcleos da base (13 artigos), hipocampo (11 artigos), área tegmental ventral (10 artigos), colículo inferior, colículo superior e área septal (2 artigos cada), habênula lateral, núcleo leito da estria terminal, substância cinzenta periaquedutal dorsal e córtex piriforme (1 artigo cada). Diferentes frequências de administração foram observadas, predominantemente na forma aguda na maioria dos estudos (uma única administração por animal), mas também em cenários crônicos (administração diária por período de 5 dias a 10 semanas).

O antagonista do receptor do tipo D2 mais utilizado foi a sulpirida, administrada por via intraperitoneal. As doses de sulpirida variaram de 0,001 (BUENO et al., 1992) a 50 mg/kg (NASEHI et al., 2010; EBADA et al., 2016), sendo 20 mg/kg (encontrado em 15 artigos) e 40 mg/kg (encontrado em 12 artigos) foram as doses mais prevalentes. Do mesmo modo, ao examinar a quimpirole, agonista do receptor do tipo D2 mais frequentemente utilizado, notamos a predominância da administração por via intraperitoneal, com as doses variando entre 0,0005 (BUENO et al., 1992) e 20 mg/kg (ZARRINDAST et al., 2021), sendo 0,25 e 1 mg/kg (cada uma mencionada em 6 artigos) e 0,5 mg/kg (mencionada em 5 artigos) as doses mais comuns.

### ***3.2.4 Testes comportamentais***

Identificamos 20 testes distintos utilizados para avaliar predominantemente o medo incondicionado, que não envolveriam uma aprendizagem aversiva prévia (Apêndice C). Alguns testes foram utilizados por vários autores, e certos artigos utilizaram mais de um teste. Estes testes incluíam o labirinto em cruz elevado (70 artigos), campo aberto (13), caixa claro-escuro (10), interação social (8), vocalizações ultrassônicas (6), placa de buracos (4), enterrar esferas (3), enterrar defensivo (3), desligar a luz (2), neofobia (2), potencial evocado auditivo (2), labirinto em zero elevado (1), labirinto em X (1), estimulação eléctrica da dPAG (1), paradigma do odor de gato (1), transporte de alimento (1), paradigma da postura esticada (1), comportamentos defensivos induzidos por aproximação iminente (1), evitação de área iluminada (1) e sobressalto acústico (1).

Identificamos 10 tipos diferentes de testes que avaliam predominantemente o medo condicionado (Apêndice C), que envolvem aprendizagem prévia, mais uma vez com alguns testes utilizados por vários autores, e alguns artigos utilizando mais do que um teste. Estes testes englobam o medo condicionado auditivo (33 artigos), medo condicionado contextual (15), medo condicionado visual (9), esquiva passiva (8), medo condicionado olfatório (6), esquiva

ativa (6), teste de conflito de Vogel (3), aversão ao sabor (1), evitação de situação ameaçadora (1) e labirinto em cruz elevado modificado (1).

### ***3.2.5 Principais efeitos dos fármacos do tipo D2 no medo incondicionado e condicionado***

Os efeitos da administração sistêmica de fármacos do tipo D2 nas respostas de medo incondicionado e condicionado estão resumidos na Tabela 1 e na Tabela 2, respectivamente. Esses efeitos baseiam-se na significância relatada nos respectivos artigos.

Para o medo incondicionado (Tabela 1), no labirinto em cruz elevado e no campo aberto, os testes mais frequentemente utilizados, a maioria dos estudos não mostrou efeitos significativos para os antagonistas do tipo D2. No entanto, quando um efeito significativo ocorreu, ele foi do tipo pró-aversivo. A administração sistêmica de antagonistas do tipo D2 reduziu o tempo que os animais passaram em espaços abertos, tanto em ratos (SIEMITKOWSKI et al., 2000; KARL et al., 2006; BRASZKO, 2009; YANG et al., 2015; NIE et al., 2018) como em camundongos (COLE & RODGERS, 1994; ZARRINDAST et al., 2021). Apenas dois estudos relataram um aumento da exploração de espaços abertos, ambos em camundongos (RODGERS et al., 1994; EISSA et al., 2021). No teste da caixa claro-escuro, os antagonistas mostraram efeitos pró-aversivos em que os animais passaram menos tempo no compartimento claro (SIMON et al., 1992; SIMON et al., 1993; TIMOTHY et al., 1999; SARKISOVA et al., 2008). Apenas um estudo com fêmeas relatou aumento do tempo gasto no compartimento claro (FEDOTOVA, 2013). Em relação à interação social, placa de buracos, desligar a luz e potencial evocado auditivo, as únicas diferenças significativas encontradas apontaram que os antagonistas do tipo D2 tiveram efeitos pró-aversivos (GENDREAU et al., 1997; REIS et al., 2004; NASEHI et al., 2010; MUTHURAJU et al., 2014). Para a neofobia e a estimulação elétrica da dPAG, não foram observados efeitos significativos (BELZUNG & BERTON, 1997; BELZUNG et al., 2001; DE FIGUEIREDO et al., 2022). Em relação às

vocalizações ultrassônicas e ao teste de enterrar esferas, a maioria dos estudos com antagonistas também não mostrou efeitos significativos. Quando ocorreu um efeito significativo, foi observado um efeito antiaversivo, diminuindo as vocalizações ultrassônicas (MOLEWIJK et al., 1995a; BOULAY et al., 2011) e o número de esferas enterradas (EISSA et al., 2021). Nos testes de evitação da área iluminada (TALALAENKO et al., 1994), de transporte de alimentos (DRINGENBERG et al., 2000) e de paradigma da postura esticada (MOLEWIJK et al., 1995b), foram observados efeitos antiaversivos para os antagonistas utilizados.

Quando foram utilizados fármacos com ação agonista do tipo D2 nos testes do labirinto em cruz elevado, de enterrar esferas, do labirinto em X e do sobressalto acústico, observou-se um efeito antiaversivo. A administração sistêmica de agonistas do tipo D2 aumentou a exploração de espaços abertos (BELZUNG et al., 1991; FERRARI et al., 1992; RODGERS et al., 1994; RODGERS et al., 1996; RODGERS et al., 2000; MILLAN et al., 2004; ROGÓZ et al., 2004; CHIBA et al., 2010; MAVRIKAKI et al., 2014; ZARRINDAST et al., 2021) e diminuiu as esferas enterradas (MILLAN et al., 2004) e o reflexo de sobressalto (RADKE & GEWIRTZ, 2012). Nos testes de campo aberto e caixa claro-escuro, bem como para vocalizações ultrassônicas, a administração de agonistas mostrou um efeito antiaversivo, no qual os animais passaram mais tempo na parte central/clara dos aparelhos (GAO & CUTLER, 1993; SIMON et al., 1994; ROGERS et al., 2000; SIEMITKOWSKI et al., 2000; FEDOTOVA, 2013) e emitiram menos vocalizações ultrassônicas (BARTOSZYK, 1998; MILLAN et al., 2004). No entanto, também foram observados alguns efeitos pró-aversivos (SIMON et al., 1993; et al., SIEMITKOWSKI et al., 2000; MALIKOWSKA-RACIA et al., 2019). Efeitos pró-aversivos também foram observados na interação social, com agonistas do tipo D2 diminuindo o comportamento social (GAO & CUTLER, 1993). Para neofobia e labirinto em zero elevado, não foram observados efeitos significativos com agonistas (BELZUNG et al., 2001; VORHEES et al., 2009).

Tabela 1. Resumo das características dos estudos explorando os efeitos da administração sistêmica de drogas do tipo D2 no medo incondicionado.

Teste Comportamental	Artigo	Características dos Roedores	Características da Administração das Drogas			Resultado Principal
Labirinto em cruz elevado (Elevated plus maze)	Barreto et al., 2018	Camundongos C57BL/6J Machos	Domperidona	Antagonista	1,7 mg/kg (ip)	ns
	Belzung et al., 1991	Camundongos C57BL/6J Machos	LY 171555	Agonista	0,005-1; 5 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↑% EBA; ↑TBA)
	Braszko, 2006	Ratos Wistar Machos	Remoxiprida	Antagonista	5 µmol/kg (ip)	ns
	Braszko, 2009	Ratos Wistar Machos	L-745,870	Antagonista	1 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TBA)
	Cao & Rodgers, 1997	Camundongos Swiss-Webster Machos	L-745,870	Antagonista	0,02-1,5 mg/kg (ip)	ns
			L-741,742	Antagonista	0,04-5 mg/kg (ip)	ns
	Carnicella et al., 2014	Ratos Sprague-Dawley Machos	Sumanirole	Agonista	0,1-0,15 mg/kg (ip)	ns
			PD-128,907	Agonista	0,1-0,15 mg/kg (ip)	ns
	Chiba et al., 2010	Ratos Wistar e Kyoto Machos	Cabergolina	Agonista	0,25-4 µmol/kg (sc)	Antiaversivo (↑% EBA; ↑TBA)
	Cole & Rodgers, 1994	Camundongos DBA/2 Machos	Haloperidol	Antagonista	0,0125-0,1 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TBA)
	Dalmagro et al., 2021	Camundongos Swiss Machos	Pimozida	Antagonista	0,5 mg/kg (ip)	ns
	Garcia et al., 2005	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	10-40 mg/kg (ip)	ns
	Gendreau et al., 1997	Camundongos C57BL/6J Machos	PNU 99194A	Antagonista	5-20 mg/kg (sc)	ns
	Hirata et al., 2007	Camundongos ddY Machos	Racloprida	Antagonista	15 ug/kg (ip)	ns
	Johnston & File, 1989	Ratos Lister-Hooded Machos	Quimpirole	Agonista	0,5-1 mg/kg (sc)	ns
	Karl et al., 2006	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,4 mg/kg (sc)	Pró-aversivo (↓TBA)
Khalifeh et al., 2021	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	0,125-0,5 µg/5 µl (ICV)	ns	
Leggio et al., 2011	Camundongos C57BL/6 Machos	PNU-99,194(A)	Antagonista	10 mg/kg (ip)	ns	
Lopachev et al., 2019	Camundongos C57BL/6	Haloperidol	Antagonista	70 ug/kg (ip)	ns	

	Machos				
Magdaleno-Madrigal et al., 2019	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	20 mg/kg (ip)	ns
Malikowska-Racia et al., 2019	Camundongos Swiss Machos	Pramipexol	Agonista	1 mg/kg (sc)	ns
		Rotigotina	Agonista	10 mg/kg (ip)	ns
Martins et al., 2022	Camundongos Swiss Fêmeas	Rotigotina	Agonista	0,1-5 mg/kg (ip)	ns
Mavrikaki et al., 2014	Ratos Sprague-Dawley Machos	Ropinerol	Agonista	0,1-10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑TBA)
Millan et al., 2004	Ratos Wistar e Camundongos NMRI Machos	Haloperidol	Antagonista	0,16 mg/kg (sc)	ns
		Racloprida	Antagonista	0,16 mg/kg (sc)	ns
		S33084	Antagonista	0,63 mg/kg (sc)	ns
		L-741,626	Antagonista	2,5-10 mg/kg (sc)	ns
		S32504	Agonista	0,0025-10 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↑% EBA)
		Ropinerol	Agonista	0,01-10 mg/kg (sc)	ns
		S32601	Agonista	0,0025-5 mg/kg (sc)	ns
Nakamura & Kurasawa, 2001	Camundongos ddY Machos	Haloperidol	Antagonista	0,03-0,1 mg/kg (ip)	ns
Navarro et al., 2003 <sup>a</sup>	Camundongos Albino OF.1 Machos	L-741,741	Antagonista	0,75-3 mg/kg (ip)	ns
Nie et al., 2018	Ratos Sprague-Dawley Fêmeas	Haloperidol	Antagonista	0,1-0,2 mg/kg (sc)	Pró-aversivo (↓TBA)
		Quimpirole	Agonista	0,1-0,5 mg/kg (sc)	ns
Palotai et al., 2014b	Camundongos CFLP Fêmeas	Haloperidol	Antagonista	10 ug/kg (ip)	ns
Palotai & Telegdy, 2016	Camundongos CFLP Machos	Haloperidol	Antagonista	10 ug/kg (ip)	ns
Pértille et al., 2017	Ratos SHR/NCrlAnra e SLA16 Machos	Haloperidol	Antagonista	0,25-0,5 mg/kg (ip)	ns
		Quimpirole	Agonista	1,5-3 mg/kg (ip)	ns
Reichard et al., 2019	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,1 mg/kg (ip)	ns
Rodgers et al., 1994	Camundongos DBA/2 Machos	Sulpirida	Antagonista	2,5-20 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑% EBA)
		Quimpirole	Agonista	0,0625-0,5 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑% EBA)

	Rodgers et al., 1996	Camundongos DBA/2 Machos	7-OH-DPAT	Agonista	0,01-10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑% EBA)
	Rogers et al., 2000	Ratos Lister-Hooded e Camundongos Albino BKW Machos	Ropinerol	Agonista	0,01-10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑TBA)
	Rogóz et al., 2004	Camundongos CFLP Machos	7-OH-DPAT	Agonista	0,05-0,1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↑% EBA; ↑TBA)
			BP 897	Agonista	0,25-0,5 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑% EBA; ↑TBA)
	Telegdy & Adamik, 2013	Camundongos CFLP Machos	Haloperidol	Antagonista	10 ug/kg (ip)	ns
	Telegdy & Jászberényi, 2014	Camundongos CFLP Machos	Haloperidol	Antagonista	10 ug/kg (ip)	ns
	Yang et al., 2015	Ratos Sprague-Dawley Fêmeas	Haloperidol	Antagonista	0,1-0,2 mg/kg (sc)	Pró-aversivo (↓TBA)
	Zarrindast et al., 2013a	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	0,125-0,5 mg/kg (ip)	ns
	Zarrindast et al., 2021	Camundongos NMRI Machos	Sulpirida	Antagonista	5-20 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TBA)
			Quimpirole	Agonista	5-20 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑% EBA; ↑TBA)
	Zenko et al., 2011	Ratos Fisher e Sprague-Dawley Machos	Racloprida	Antagonista	1 mg/kg (ip)	ns
			Quimpirole	Agonista	2 mg/kg (ip)	ns
	Zhang et al., 2019	Camundongos ICR Machos	Sulpirida	Antagonista	40 mg/kg (ip)	ns
Campo aberto (Open field)	Barreto et al., 2018	Camundongos C57BL/6 Machos	Domperidona	Antagonista	1,7 mg/kg (ip)	ns
	Chiba et al., 2010	Ratos Wistar e Kyoto Machos	Cabergolina	Agonista	0,25-4 μmol/kg (sc)	ns
	de Santis et al., 2014	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,1 mg/kg (po)	ns
	Ebada et al., 2016	Camundongos C57BL/6 Machos	Sulpirida	Antagonista	25-50 mg/kg (ip)	ns
	Eissa et al., 2021	Camundongos C57BL/6 e BTBR Machos	ST 2223	Antagonista	2,5-10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑TC)
	Karl et al., 2006	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,4 mg/kg (sc)	Pró-aversivo (↓TC)
	Pétille et al., 2017		Haloperidol	Antagonista	0,25-0,5 mg/kg (ip)	ns

	Ratos SHR/NCr1Anra e SLA16 Machos	Quimpirole	Agonista	1,5-3 mg/kg (ip)	ns	
	Sarkisova et al., 2008	Ratos Wistar e WAG/Rij Machos	Racloprida	Antagonista	100 ug/kg (ip)	ns
	Siemitkowski et al., 2000	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	3,3-25 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TC)
Haloperidol			Antagonista	0,05-0,2 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TC)	
Quimpirole			Agonista	1-2 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑TC)	
7-OH-DPAT			Agonista	0,025-0,1 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TC)	
	Simon et al., 1994	Camundongos Swiss Machos	RU 24926	Agonista	125-1000 µg/kg (sc)	Antiaversivo (↓Índice de tigmotaxia)
Caixa claro-escuro (Light-dark box)	Fedotova, 2013	Ratos Wistar Fêmeas	Sulpirida	Antagonista	10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑TCB)
			Quimpirole	Agonista	0,1 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑TCB)
	Gao & Cutler, 1993	Camundongos DBA/2 Machos	Quimpirole	Agonista	0,25-1 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑TCB)
	Karl et al., 2006	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,4 mg/kg (sc)	ns
	Rogers et al., 2000	Ratos Lister-Hooded e Camundongos Albino BKW Machos	Ropinerol	Agonista	0,01-10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑TCB)
	Sarkisova et al., 2008	Ratos Wistar e WAG/Rij Machos	Racloprida	Antagonista	100 ug/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TCB)
	Simon et al., 1992	Camundongos Swiss Machos	Sulpirida	Antagonista	5-40 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TCB)
	Simon et al., 1993	Camundongos Swiss Machos	Haloperidol	Antagonista	25-50 ug/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TCB)
			RU 24926	Agonista	125-500 ug/kg (sc)	Pró-aversivo (↓TCB)
	Timothy et al., 1999	Ratos Lister-Hooded Machos	Racloprida	Antagonista	0,05-0,10 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓TCB)
	Zhang et al., 2019	Camundongos ICR Machos	Sulpirida	Antagonista	40 mg/kg (ip)	ns
	Interação social (Social Interaction)	Belzung et al., 1991	Camundongos C57BL/6 Machos	LY 171555	Agonista	0,005-5 mg/kg (sc)

	Boulay et al., 2011	Ratos Wistar e Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,1-0,3 mg/kg (ip)	ns
	Gao & Cutler, 1993	Camundongos DBA/2 Machos	Quimpirole	Agonista	0,25-1 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓Social; ↑Fuga)
	Gendreau et al., 1997	Camundongos C57BL/6 Machos	PNU 99194A	Antagonista	5-20 mg/kg (sc)	Pró-aversivo (↑Esquiva; ↑Sobressalto)
	Nakamura & Kurasawa, 2001	Camundongos ddY Machos	Haloperidol	Antagonista	0,03-0,1 mg/kg (ip)	ns
	Navarro et al., 2003b	Camundongos Albino OF.1 Machos	L-741,741	Antagonista	0,75-3 mg/kg (ip)	ns
	Zenko et al., 2011	Ratos Fisher e Sprague-Dawley Machos	Racloprida	Antagonista	1 mg/kg (ip)	ns
			Quimpirole	Agonista	2 mg/kg (ip)	ns
Vocalizações ultrassônicas (Ultrasonic vocalizations)	Bartoszyk, 1998	Ratos Sprague-Dawley Machos	Sulpirida	Antagonista	0,03-3 mg/kg (sc)	ns
			Haloperidol	Antagonista	0,03-1 mg/kg (sc)	ns
			Racloprida	Antagonista	0,03-1 mg/kg (sc)	ns
			Remoxiprida	Antagonista	0,03-3 mg/kg (sc)	ns
			Mazapertina	Antagonista	0,03-1 mg/kg (sc)	ns
			DS121	Antagonista	0,03-3 mg/kg (sc)	ns
			U99194A	Antagonista	0,1-3 mg/kg (sc)	ns
			U101958	Antagonista	0,1-3 mg/kg (sc)	ns
			L745870	Antagonista	0,1-3 mg/kg (sc)	ns
			Quimpirole	Agonista	0,01-1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			Talipexol	Agonista	0,01-0,1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			TNPA	Agonista	0,01-1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			PPHT	Agonista	0,01-0,1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			7-OH-DPAT	Agonista	0,03-0,1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			Pramipexol	Agonista	0,03-0,3 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			Quinelorano	Agonista	0,003-0,1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			Roxindol	Agonista	0,01-1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			PD128907	Agonista	0,1-1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)

	Boulay et al., 2011	Ratos Wistar e Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,1-0,3 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓USVs)
	Colombo et al., 2013	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Antagonista	0,5-1 mg/kg (ip)	ns
	Malikowska-Racia et al., 2019	Camundongos Swiss Machos	Pramipexol	Agonista	1 mg/kg (sc)	Pró-aversivo (↑USVs)
			Pramipexol	Agonista	10 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↑USVs)
	Millan et al., 2004	Ratos Wistar e Camundongos NMRI Machos	Haloperidol	Antagonista	0,16 mg/kg (sc)	ns
			Racloprida	Antagonista	0,16 mg/kg (sc)	ns
			S33084	Antagonista	0,63 mg/kg (sc)	ns
			L-741,626	Antagonista	2,5-10 mg/kg (sc)	ns
			S32504	Agonista	0,0025-10 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
			Ropinol	Agonista	0,01-10 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓USVs)
	S32601	Agonista	0,0025-5 mg/kg (sc)	ns		
	Molewijk et al., 1995a	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Antagonista	0,3-3 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓USVs)
Enterrar esferas (Marble-burying)	Eissa et al., 2021	Camundongos C57BL/6 e BTBR Machos	ST 2223	Antagonista	2,5-10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓Esferas enterradas)
	Millan et al., 2004	Ratos Wistar e Camundongos NMRI Machos	Haloperidol	Antagonista	0,16 mg/kg (sc)	ns
Racloprida			Antagonista	0,16 mg/kg (sc)	ns	
S33084			Antagonista	0,63 mg/kg (sc)	ns	
L-741,626			Antagonista	2,5-10 mg/kg (sc)	ns	
S32504			Agonista	0,0025-10 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓Esferas enterradas)	
Ropinol			Agonista	0,01-10 mg/kg (sc)	ns	
	S32601	Agonista	0,0025-5 mg/kg (sc)	ns		
	Vorhees et al., 2009	Ratos Sprague-Dawley Machos e Fêmeas	Quimpirole	Agonista	1-4 mg/kg (sc)	ns
Placa de buracos (Hole-board)	Karl et al., 2006	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,4 mg/kg (sc)	ns
	Nasehi et al., 2010	Camundongos NMRI Machos	Sulpirida	Antagonista	12,5-50 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↓Mergulho)
Neofobia (Neophobia)	Belzung & Berton, 1997	Camundongos BALB/c Machos	Sulpirida	Antagonista	8-32 mg/kg (ip)	ns

	Belzung et al., 2001	Camundongos BALB/c Machos	Haloperidol	Antagonista	0,03-0,1 mg/kg (ip)	ns
Racloprida			Antagonista	0,03-0,1 mg/kg (ip)	ns	
Quinelorano			Agonista	0,03-0,3 mg/kg (ip)	ns	
Evitação da área iluminada (Illuminated área avoidance)	Talalaenko et al., 1994	Ratos Mongrel Machos	Sulpirida	Antagonista	15-20 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑Tempo no setor claro)
			Haloperidol	Antagonista	0,2-0,5 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑Tempo no setor claro)
Desligar a luz (Light switch-off)	Reis et al., 2004	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	20-40 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↑Desligar a luz)
Potencial evocado auditivo (Auditory-evoked potentials)	Muthuraju et al., 2014	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Antagonista	0,1-1 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↑PEA)
Labirinto em zero elevado (Elevated zero maze)	Vorhees et al., 2009	Ratos Sprague-Dawley Machos e Fêmeas	Quimpirole	Agonista	1-4 mg/kg (sc)	ns
Labirinto em X (X-maze)	Ferrari et al., 1992	Ratos Wistar Machos	Talipexol	Agonista	1-2 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑% EBA)
Estimulação elétrica da dPAG (dPAG electrical stimulation)	de Figueiredo et al., 2022	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	40 mg/kg (ip)	ns
Transporte de alimento (Food-carrying test)	Dringenberg et al., 2000	Ratos Long-Evans Machos	Racloprida	Antagonista	0,005-0,2 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓Comida carregada)
Paradigma da postura esticada (Stretched approach posture)	Molewijk et al., 1995b	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Antagonista	0,01-0,1 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓Postura de esticar)
Sobressalto Acústico (Acoustic startle)	Radke & Gewirtz, 2012	Ratos Sprague-Dawley Machos	Quimpirole	Agonista	10-50 µg/kg (sc)	Antiaversivo (↓Sobressalto)

Legenda: EBA = entradas nos braços abertos; ICV = intracerebroventricular; ip = intraperitoneal; sc = subcutâneo; ns = não significativo; PEA = potencial evocado auditivo; TC = tempo no centro; TBA = tempo nos braços abertos; TCB = tempo no compartimento branco; USVs = vocalizações ultrassônicas.

Em estudos de medo condicionado (Tabela 2), os antagonistas do tipo D2 em sua maioria não apresentaram efeitos significativos. Por exemplo, no teste de conflito de Vogel e no medo condicionado olfatório, não foram observados efeitos significativos (SIEMITKOWSKI et al., 2000; MILLAN et al., 2004; LAVIOLETTE et al., 2005). Predominantemente em estudos que envolveram o condicionamento aversivo com estímulo explícito (auditivo e visual) e contextual, os antagonistas do tipo D2, quando influenciaram o comportamento, demonstraram efeitos antiaversivos, reduzindo o congelamento. Apenas dois artigos relataram aumento do congelamento com antagonistas do tipo D2 (MUELLER et al., 2010; COLOMBO et al., 2013). Na esquiva ativa e na evitação de situação ameaçadora, ou não foi observado nenhum efeito (TALALAENKO et al., 1994; RIGDON et al., 1996; BRASZKO, 2006; ANTUNES et al., 2020) ou uma redução no comportamento de esquiva foi observada (REIS et al., 2004; MEAD et al., 2008; CARVALHO et al., 2009). Por fim, na esquiva passiva, dois estudos relataram efeitos significativos para os antagonistas do tipo D2: um apresentou um efeito antiaversivo (DUBROVINA & ZINOV'EVA, 2010), enquanto o outro demonstrou um efeito pró-aversivo (MEAD et al., 2008).

Poucos estudos empregaram agonistas do tipo D2 no medo condicionado, e o resultado mais frequente observado foi a ausência de efeitos significativos. Em estudos envolvendo condicionamento de medo com estímulo explícito (auditivo e visual) e contextual, ao influenciar o comportamento de congelamento, os agonistas exibiram efeitos antiaversivos (PONNUSAMY et al., 2005; DE OLIVEIRA et al., 2006, 2013; DE SOUZA CAETANO et al., 2013; MALIKOWSKA-RACIA et al., 2019). O mesmo pode ser visto no teste de conflito de Vogel, com agonistas aumentando consistentemente as respostas punidas (SIEMITKOWSKI et al., 2000; ROGÓZ et al., 2003; MILLAN et al., 2004). Apenas um efeito pró-aversivo significativo foi observado, um aumento da esquiva no teste de evitação passiva em ratos (DUBROVINA & ZINOV'EVA, 2010).

Tabela 2. Resumo das características dos estudos explorando os efeitos da administração sistêmica de drogas do tipo D2 no medo condicionado.

Teste Comportamental	Artigo	Características dos Roedores	Características da Administração de Drogas			Resultado Principal
Medo condicionado contextual (Contextual fear conditioning)	Alves et al., 2022	Ratos Wistar Fêmeas	Sulpirida	Antagonista	20-40 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Bueno et al., 1992	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	1-100 µg/kg (ip)	ns
			Sulpirida	Antagonista	0,1-10 µg/kg (ICV)	ns
			Quimpirole	Agonista	0,5-5 µg/kg (ip)	ns
			Quimpirole	Agonista	0,5- 5 µg/kg (ICV)	ns
	Colombo et al., 2013	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Antagonista	0,5-1 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↑ Congelamento)
	de Souza Caetano et al., 2013	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	10-40 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Quimpirole	Agonista	0,1-0,25 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	de Vita et al., 2021	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	40 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Haloperidol	Antagonista	0,1-0,25 mg/kg (ip)	ns
	Inoue et al., 1996	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,01-10 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Racloprida	Antagonista	3-30 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Nemonaprida	Antagonista	0,1-2 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Inoue et al., 2005	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,3-3 mg/kg (sc)	ns
Ishida-Tokuda et al., 1996	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,1-3 mg/kg (po)	ns	
		Tiaprida	Antagonista	30-1000 mg/kg (po)	ns	
		Mosapramina	Antagonista	3-100 mg/kg (po)	ns	
		Tioridazina	Antagonista	3-100 mg/kg (po)	ns	

Medo condicionado auditivo (Auditory-cued fear conditioning)	Kamei et al., 1995	Camundongos ddY Machos	Sulpirida	Antagonista	20 mg/kg (ip)	ns
			Sulpirida	Antagonista	20 mg/kg (sc)	ns
			Quimpirole	Agonista	0,25-2 mg/kg (ip)	ns
			Quimpirole	Agonista	0,25-2 mg/kg (sc)	ns
	Kamei et al., 1996	Camundongos ddY Machos	Sulpirida	Antagonista	10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Sulpirida	Antagonista	10 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Nakamura & Kurasawa, 2001	Camundongos ddY Machos	Haloperidol	Antagonista	0,03-0,1 mg/kg (ip)	ns
	Silva et al., 2022	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	40 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Tsuchiya et al., 1996	Ratos Wistar-King Machos	Nemonaprida	Antagonista	1 mg/kg (sc)	ns
	Wang et al., 2006	Camundongos ICR Machos	Sulpirida	Antagonista	12,5 mg/kg (sc)	ns
	Bonasera et al., 2015	Camundongos C57BL/6J Machos	Racloprida	Antagonista	1-3 mg/kg (ip)	ns
	de Bundel et al., 2016	Camundongos C57BL/6J eC57BL/6N Machos	Racloprida	Antagonista	0,3 mg/kg (ip)	ns
			Quimpirole	Agonista	1 mg/kg (ip)	ns
	Deng et al., 2015	Camundongos NR DAT+/- knockdown Machos	Haloperidol	Antagonista	0,002 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Holtzman-Assif et al., 2010	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Antagonista	0,05-1 mg/kg (ip)	ns
			Haloperidol	Antagonista	2 µg/2 µl (ICV)	ns
	Malikowska-Racia et al., 2019	Camundongos Swiss Machos	Pramipexol	Agonista	1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Rotigotina	Agonista	10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Mueller et al., 2010	Ratos Sprague-Dawley Machos	Racloprida	Antagonista	0,1-0,3 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↑ Congelamento)
Oshibuchi et al., 2009	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	1 mg/kg (ip)	ns	
Nader & LeDoux, 1999a	Ratos Sprague-Dawley Machos	Quimpirole	Agonista	0,05-5 mg/kg (ip)	ns	

Esquiva passiva (Conditioned passive avoidance)	Ponnusamy et al., 2005	Camundongos C57BL/6J Machos	Sulpirida	Antagonista	20 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Quimpirole	Agonista	1 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Rice et al., 2018	Ratos Sprague-Dawley Machos	SB-277,011-A	Antagonista	6 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			YQA14	Antagonista	6,25-25 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Swain et al., 2008	Ratos Wistar Machos	SB-277,011-A	Antagonista	0,5-10 mg/kg (ip)	ns
			BP 897	Agonista	0,1-2 mg/kg (ip)	ns
	Wang et al., 2006	Camundongos ICR Machos	Sulpirida	Antagonista	12,5 mg/kg (sc)	ns
	Braszko, 2006	Ratos Wistar Machos	Remoxiprida	Antagonista	5 µmol/kg (ip)	ns
	Braszko, 2009	Ratos Wistar Machos	L-745,870	Antagonista	1 mg/kg (ip)	ns
	Dubrovina & Zinov'eva, 2010	Camundongos C57BL/6J Machos	Quimpirole	Agonista	1 mg/kg (ip)	Pró-aversivo (↑ Esquiva)
			Sulpirida	Antagonista	10 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Esquiva)
	Ghanbari et al., 2018	Ratos Wistar Machos e Fêmeas	Sulpirida	Antagonista	20 mg/kg (ip)	ns
	Mead et al., 2008	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,05 mg/kg (sc)	Pró-aversivo (↑ Esquiva)
	Nasehi et al., 2010	Camundongos NMRI Machos	Sulpirida	Antagonista	12,5-50 mg/kg (ip)	ns
Palotai et al., 2014a	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Antagonista	10 µg/kg (ip)	ns	
Telegdy et al., 2014	Camundongos CFLP Machos	Haloperidol	Antagonista	10 µg/kg (ip)	ns	
Esquiva ativa (Conditioned active avoidance)	Antunes et al., 2020	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	20-40 mg/kg (ip)	ns
	Braszko, 2006	Ratos Wistar Machos	Remoxiprida	Antagonista	5 µmol/kg (ip)	ns
	Carvalho et al., 2009	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	10-20 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Esquiva)
	Mead et al., 2008	Ratos Sprague-Dawley Machos	Haloperidol	Antagonista	0,05 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↓ Esquiva)
	Reis et al., 2004	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	20-40 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Esquiva)
	Rigdon et al., 1996	Ratos Wistar Machos e Long-Evans Fêmeas	Haloperidol	Antagonista	0,1-0,4 mg/kg (po)	ns

Medo condicionado visual (Visual-cued fear conditioning)	de Oliveira et al., 2006	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	20-40 mg/kg (ip)	ns
			Quimpirole	Agonista	0,1-0,5 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento; ↓ SPM)
	de Oliveira et al., 2013	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	40 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Quimpirole	Agonista	0.25 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	de Vita et al., 2021	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	40 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Haloperidol	Antagonista	0.1-0.25 mg/kg (ip)	ns
Muthuraju et al., 2014	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Antagonista	0.1-1 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↓ SPM)	
Teste conflito de Vogel (Vogel conflict test)	Millan et al., 2004	Ratos Wistar e Camundongos NMRI Machos	Haloperidol	Antagonista	0.16 mg/kg (sc)	ns
			Racloprida	Antagonista	0.16 mg/kg (sc)	ns
			S33084	Antagonista	0.63 mg/kg (sc)	ns
			L-741,626	Antagonista	2.5-10 mg/kg (sc)	ns
			S32504	Agonista	0.0025-10 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↑ Respostas punidas)
			Ropinerol	Agonista	0.01-10 mg/kg (sc)	ns
			S32601	Agonista	0.0025-5 mg/kg (sc)	ns
	Rogóz et al., 2003	Ratos Wistar Machos	7-OH-DPAT	Agonista	0.01-0.1 mg/kg (sc)	Antiaversivo (↑ Respostas punidas)
			BP 897	Agonista	0.1-0.5 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑ Respostas punidas)
	Siemitkowski et al., 2000	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Antagonista	3.3-25 mg/kg (ip)	ns
			Haloperidol	Antagonista	0.05-0.2 mg/kg (ip)	ns
			Quimpirole	Agonista	1-2 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑ Respostas punidas)
			7-OH-DPAT	Agonista	0.025-0.1 mg/kg (ip)	ns
Medo condicionado olfatório	Laviolette et al., 2005	Ratos Sprague-Dawley Machos	L-741,741	Antagonista	0.08-0.8 mg/kg (iv)	ns

(Olfactory-cued fear conditioning)						
Evitação da situação ameaçadora (Threatening situation avoidance)	Talalaenko et al., 1994	Ratos Mongrel Machos	Sulpirida	Antagonista	15-20 mg/kg (ip)	Antiaversivo (↑Tempo no setor claro)
			Haloperidol	Antagonista	0.2-0.5 mg/kg (ip)	ns

Legenda: ICV = intracerebroventricular; ip = intraperitoneal; iv = intravenoso; ns = não significativo; po = oral; sc = subcutâneo; SPM = sobressalto potencializado pelo medo.

A Tabela 3 e a Tabela 4 fornecem uma visão geral abrangente dos efeitos da administração local dos fármacos do tipo D2 nas respostas de medo incondicionado e condicionado, respectivamente. Tal como descrito anteriormente, a administração sistêmica de antagonistas do tipo D2 resultou consistentemente em efeitos pró-aversivos no medo incondicionado, enquanto os agonistas do tipo D2 exibiram predominantemente efeitos antiaversivos. Este padrão persiste com a administração local em regiões encefálicas caudais (Tabela 3). Por exemplo, a administração de antagonistas do tipo D2 no colículo inferior e superior, bem como na substância cinzenta periaquedutal dorsal, produziu efeitos pró-aversivos no LCE (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2016). Notavelmente, a administração intra-IC de um antagonista também aumentou os potenciais evocados auditivos aversivos (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014). No colículo superior, os antagonistas provocaram efeitos pró-aversivos no teste de desligar a luz (MUTHURAJU et al., 2016), enquanto os agonistas desencadearam efeitos antiaversivos no comportamento defensivo induzido por aproximação iminente (MONTARDY et al., 2022). A exploração da administração de drogas do tipo D2 na área tegmental ventral não revelou efeitos significativos para os antagonistas utilizados em dois estudos (ZARRINDAST et al., 2013b; PENG et al., 2021).

Surgiram resultados mistos com a administração de drogas do tipo D2 em regiões mais rostrais (Tabela 3). Por exemplo, a administração no córtex pré-frontal produziu efeitos antiaversivos para agonistas e antagonistas no LCE e outros testes de medo incondicionado (WALL et al., 2003; SHAH et al., 2004; VERGARA et al., 2017). Na administração de antagonistas do tipo D2 intra-amígdala, foi observada uma combinação de efeitos antiaversivos (DIAZ et al., 2011; ZARRINDAST et al., 2011; BANANEJ et al., 2012) e pró-aversivos (ZARRINDAST et al., 2010a; DE LA MORA et al., 2012), embora a maioria dos estudos não tenha encontrado efeitos significativos. Os agonistas induziram consistentemente efeitos pró-

aversivos nos dois estudos avaliados (BANANEJ et al., 2012; WU et al., 2022). A maioria dos estudos não revelou efeitos significativos com a administração local de antagonistas nos núcleos da base, embora tenham sido observados efeitos pró-aversivos (RAZAVI et al., 2014; AVILA et al., 2020) e antiaversivos (EBRAHIMI-GHIRI et al., 2018) pontuais. Quanto aos agonistas, houve efeitos antiaversivos (EBRAHIMI-GHIRI et al., 2018; AVILA et al., 2020) ou ausência de efeito (AVILA et al., 2020). Na administração intra-hipocampo, uma mistura de efeitos antiaversivos (ZARRINDAST et al., 2010b; EBRAHIMI-GHIRI et al., 2018), pró-aversivos (PIRI et al., 2013) e ausência de efeitos (NASEHI et al., 2011; ZARRINDAST et al., 2012b; NASEHI et al., 2013; PÉRTILE et al., 2017) foi observada para agonistas e antagonistas no medo incondicionado.

Tabela 3. Características dos estudos que investigaram efeitos da administração local de drogas do tipo D2 no medo incondicionado.

Teste Comportamental	Artigo	Características dos Roedores	Características da Administração de Drogas				Resultado Principal
			Droga	Agono	Rota	Dose	
Labirinto em cruz elevado (Elevated plus maze)	Ahmadi et al., 2013	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-NAc (uni)	0,06-0,18 µg/0,3 µl	ns
			Quimpirole	Agono	Intra-NAc (uni)	0,04-0,15 µg/0,3 µl	ns
	Avila et al., 2020	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Ant	Intra-GP (uni)	200 µM/0,5 µl	Pró-aversivo (↓ TBA)
			PD-168,077	Agono	Intra-GP (uni)	200 µM/0,5 µl	Antiaversivo (↑ TBA)
	Bananej et al., 2012	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	0,05-0,25 µg/0,5 µl/site	Antiaversivo (↑ % EBA; ↑ TBA)
			Quimpirole	Agono	Intra-BLA (bi)	0,005-0,025 µg/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↓ TBA)
	Chan et al., 2017	Ratos Sprague-Dawley Machos	Eticlopride	Ant	Intra-LHb (bi)	1 µg/1 µl/site	ns
			Quimpirole	Agono	Intra-LHb (bi)	1 µg/1 µl/site	ns
	de la Mora et al., 2012	Ratos Wistar Machos	Racloprida	Ant	Intra-CeA (bi)	0,75-4 µg/0,25 µl/site	ns
	de Oliveira et al., 2014	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-IC (bi)	1-4 µg/0,2 µl/site	Pró-aversivo (↓ EBA; ↓ TBA)
			Quimpirole	Agono	Intra-IC (bi)	0,5-2 µg/0,2 µl/site	ns
	Diaz et al., 2011	Ratos Sprague-Dawley Machos	U99194	Ant	Intra-BLA (bi)	1,5-5 pmol/0,5 µl/site	Antiaversivo (↑ % EBA; ↑ TBA)
			GR103691	Ant	Intra-BLA (bi)	0,5 pmol/0,5 µl/site	ns
	Ebrahimi-Ghiri et al., 2018	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-NAc (uni)	0,125-0,5 µg/0,3 µl	Antiaversivo (↑ % EBA)
			Sulpirida	Ant	Intra-dHIPP (uni)	0,25-1 µg/0,5 µl	Antiaversivo (↑ % EBA)
			Quimpirole	Agono	Intra-NAc core (uni)	0,0625-0,25 µg/0,3 µl	Antiaversivo (↑ % EBA)
Quimpirole			Agono	Intra-dHIPP (uni)	0,0625-0,25 µg/0,5 µl	Antiaversivo (↑ % EBA)	
László et al., 2020	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-CeA (bi)	4 µg/0,4 µl/site	ns	
Li et al., 2019	Ratos Sprague-Dawley Machos	Quimpirole	Agono	Intra-FrA (bi)	1 mM/0,2 µl/site	ns	
Muthuraju et al., 2016	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-dPAG (uni)	0,125-0,5 µg/5 µl	Pró-aversivo (↓ EBA; ↓ TBA)	
				Intra-dISC (uni)	0,125-0,5 µg/5 µl	Pró-aversivo (↓ EBA; ↓ TBA)	

Nguyen et al., 2018	Ratos Long-Evans Machos	Sulpirida	Ant	Intra-NAc (bi)	2 µg/0,5 µl/site	ns
Nguyen et al., 2019	Ratos Long-Evans Machos	Sulpirida	Ant	Intra-DMS	2 µg/0,5 µl/site	ns
Ollmann et al., 2022	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-VP (bi)	4 µg/0,4 µl/site	ns
Pavlova et al., 2016	Ratos Wistar Machos	Racloprida	Ant	Intra-BLA (bi)	1 µg/0,5 µl/site	ns
Peng et al., 2021	Camundongos C57BL/6 Machos	Sulpirida	Ant	Intra-VTA (bi)	0,15 µg/0,2 µl/site	ns
Pértille et al., 2017	Ratos SHR/NCrlAnra (SHR) e SLA16 (LEWIS+SHR) Machos	Haloperidol	Ant	Intra-vHIPP (bi)	0,5-1 µg/0,5 µl/site	ns
		Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-vHIPP (bi)	1-2 µg/0,5 µl/site	ns
Piri et al., 2013	Camundongos NMRI Machos	Sulpirida	Ant	Intra-CA1 (bi)	0,15-1,5 µg/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↓ %EBA; ↓ TBA)
		Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-CA1 (bi)	0,25-2 µg/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↓ %EBA; ↓ TBA)
Razavi et al., 2014	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-NAc shell (bi)	0,0125-0,5 µg/0,3 µl/site	Pró-aversivo (↓ %EBA; ↓ TBA)
Rezayof et al., 2009	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-CeA (bi)	0,0625-0,75 µg/0,5 µl/site	ns
Shah et al., 2004	Ratos Sprague-Dawley Machos	Remoxiprida	Ant	Intra-mPFC (bi)	0,2-10 nmol/0,5 µl/site	ns
		L-745,870	Ant	Intra-mPFC (bi)	0,2-10 nmol/0,5 µl/site	Antiaversivo (↑ % EBA; ↑ TBA)
Vergara et al., 2017	Ratos Sprague-Dawley Machos	L-745,870	Ant	Intra-PL (bi)	5 nmol/0,5 µl/site	Antiaversivo (↑ TBA)
Wall et al., 2003	Camundongos CD-1 Machos	Sulpirida	Ant	Intra-IL (uni)	1-10 nmol/0,5 µl	Antiaversivo (↑ EBA; ↑ TBA)
		Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-IL (uni)	1-10 nmol/0,5 µl	Antiaversivo (↑ EBA; ↑ TBA)
Wu et al., 2022	Camundongos C57BL/6 Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	1,2 µg/0,4 µl/site	ns
		Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-BLA (bi)	2 µg/0,8 µl/site	Pró-aversivo (↓ TBA)
Zarrabian et al., 2021	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-MSN	0,1-3 µg/1 µl	Antiaversivo (↑ TBA)
		Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-MSN	0,01-0,3 µg/1 µl	Pró-aversivo (↓ %EBA; ↓ TBA)
Zarrindast et al., 2010a	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-AMY (bi)	0,5-1,5 µg/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↓ %EBA; ↓ TBA)
Zarrindast et al., 2010b	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-vHiPP (bi)	0,5-2,5 µg/0,5 µl/site	Antiaversivo (↑ TBA)

	Zarrindast et al., 2011	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	1,5-2,5 µg/0,5 µl/site	Antiaversivo (↑ EBA; ↑ TBA)
	Zarrindast et al., 2012a	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-NAc shell (uni-left)	0,25-0,75; 1 µg/0,2 µl	ns
	Zarrindast et al., 2012b	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-CA1 (bi)	0,125-0,375 µg/0,5 µl/site	ns
	Zarrindast et al., 2013b	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-VTA (uni-left)	0,2-1 µg/0,2 µl	ns
	Zenko et al., 2011	Ratos Fisher e Sprague-Dawley Machos	GR103691	Ant	Intra-PirC (bi)	100 nmol/0,5 µl/site	ns
L-745,870			Ant	Intra-PirC (bi)	1 µg/0,5 µl/site	ns	
L-741,626			Ant	Intra-PirC (bi)	5 µg/0,5 µl/site	ns	
Quimpirole			Ag o	Intra-PirC (bi)	10 µg/0,5 µl/site; 20 µg/1 µl/site	ns	
Campo aberto (Open field)	Chan et al., 2017	Ratos Sprague-Dawley Machos	Eticlopride	Ant	Intra-LHb (bi)	1 µg/1 µl/site	ns
			Quimpirole	Ag o	Intra-LHb (bi)	1 µg/1 µl/site	ns
	Li et al., 2019	Ratos Sprague-Dawley Machos	Quimpirole	Ag o	Intra-FrA (bi)	1 mM/0,2 µl/site	ns
	Pértile et al., 2017	Ratos SHR/NCrlAnra (SHR) e SLA16 (LEWIS+SHR) Machos	Haloperidol	Ant	Intra-vHIPPI (bi)	0,5-1 µg/0,5 µl/site	ns
			Quimpirole	Ag o	Intra-vHIPPI (bi)	1-2 µg/0,5 µl/site	ns
	Wu et al., 2022	Camundongos C57BL/6 Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	1,2 µg/0,4 µl/site	ns
			Quimpirole	Ag o	Intra-BLA (bi)	2 µg/0,8 µl/site	Pró-aversivo (↓ TC)
	Enterrar Defensivo (Shock-probe burying)	Avila et al., 2020	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Ant	Intra-GP (uni)	200 µM/0,5 µl
PD-168,077				Ag o	Intra-GP (uni)	200 µM/0,5 µl	Antiaversivo (↓ Tempo de enterrar)
de la Mora et al., 2012		Ratos Wistar Machos	Racloprida	Ant	Intra-CeA (bi)	0,75-4 µg/0,25 µl/site	Pró-aversivo (↑ Tempo de enterrar)
Shah et al., 2004		Ratos Sprague-Dawley Machos	Remoxiprida	Ant	Intra-mPFC (bi)	0,2-10 nmol/0,5 µl/site	ns
			L-745,870	Ant	Intra-mPFC (bi)	0,2-10 nmol/0,5 µl/site	Antiaversivo (↓ Tempo de enterrar)

Deslizar a luz (Light switch-off)	Muthuraju et al., 2016	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-dPAG (uni)	0,125-0,5 µg/5 µl	ns
					Intra-dISC (uni)	0,125-0,5 µg/5 µl	Pró-aversivo (↑Desligar a luz)
Potencial evocado auditivo (Auditory-evoked potentials)	de Oliveira et al., 2014	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-IC (bi)	1-4 µg/0,2 µl/site	Pró-aversivo (↑ AEP)
			Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-IC (bi)	0,5-2 µg/0,2 µl/site	ns
	Muthuraju et al., 2014	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Ant	Intra-IC (uni)	0,1-1 µg/0,5 µl	Pró-aversivo (↑ AEP)
			Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-IC (uni)	0,1-2 µg/0,2 µl	ns
Interação Social (Social Interaction)	Avila et al., 2020	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Ant	Intra-GP (uni)	200 µM/0,5 µl	ns
			PD-168,077	Ag <sub>o</sub>	Intra-GP (uni)	200 µM/0,5 µl	ns
	Zenko et al., 2011	Ratos Fisher e Sprague-Dawley Machos	GR103691	Ant	Intra-PirC (bi)	100 nmol/0,5 µl/site	ns
			L-745,870	Ant	Intra-PirC (bi)	1 µg/0,5 µl/site	ns
			L-741,626	Ant	Intra-PirC (bi)	5 µg/0,5 µl/site	Antiaversivo (↑ Tempo de cheirar)
			Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-PirC (bi)	10 µg/0,5 µl/site; 20 µg/1 µl/site	ns
Placa de buracos (Hole-board)	Nasehi et al., 2011	Camundongos NMRI Machos	Sulpirida	Ant	Intra-dHIPP (bi)	0,125-0,375 µg/0,5 µl/site	ns
			Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-dHIPP (bi)	0,25 µg/0,5 µl/site	ns
	Nasehi et al., 2013	Camundongos NMRI Machos	Sulpirida	Ant	Intra-CA3 (bi)	0,0625-0,25 µg/0,5 µl/site	ns
Caixa claro-escuro (Light-dark box)	Diaz et al., 2011	Ratos Sprague-Dawley Machos	U99194	Ant	Intra-BLA (bi)	1,5-5 pmol/0,5 µl/site	Antiaversivo (↑ TCB)
			GR103691	Ant	Intra-BLA (bi)	0,5 pmol/0,5 µl/site	ns
Paradigma do odor de gato (Cat odor paradigma)	Vergara et al., 2017	Ratos Sprague-Dawley Machos	L-745,870	Ant	Intra-PL (bi)	5 nmol/0,5 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)
Comportamento defensivo induzido por aproximação iminente (Looming-induced)	Montardy et al., 2022	Camundongos C57BL/6J Machos	Quimpirole	Ag <sub>o</sub>	Intra-SC (bi)	0,25 µg/0,2 µl/site	Antiaversivo (↓ Comportamento defensivo)

defensive behaviors)							
----------------------	--	--	--	--	--	--	--

Ago = agonista; AMY = amígdala; Ant = antagonista; bi = bilateral; BLA = basolateral da amígdala; CA1 = hipocampo região CA1; CA3 = hipocampo região CA3; CeA = núcleo central da amígdala; dHIPP = hipocampo dorsal; dISC = camada profunda do colículo superior; DMS = estriado dorso medial; dPAG = substância cinzenta periaquedutal dorsal; EBA = entradas nos braços abertos; FrA = córtex frontal de associação; GP = globo pálido; IC = colículo inferior; IL = córtex infralímbico; LHb = habênula lateral; mPFC = córtex pré-frontal medial; MSN = núcleo septal medial; NAc = núcleo accumbens; ns = não significativo; PEA = potencial evocado auditivo; PirC = córtex piriforme; PL = córtex pré-límbico; SC = colículo superior; TBA = tempo nos braços abertos; TC = tempo no centro; TCB = tempo no compartimento branco; uni = unilateral; vHIPP = hipocampo ventral; VP = pálido ventral; VTA = área tegmental ventral.

No medo condicionado, o efeito predominantemente antiaversivo descrito anteriormente para a administração sistêmica de agonistas e antagonistas do tipo D2 persiste quando os agonistas são administrados localmente na VTA e os antagonistas na amígdala (Tabela 4). Especificamente, a administração intra-VTA de agonistas do tipo D2 levou a uma redução tanto no medo condicionado contextual (DE SOUZA CAETANO et al., 2013) quanto no medo condicionado visual (DE OLIVEIRA et al., 2009; DE OLIVEIRA et al., 2011; DE OLIVEIRA et al., 2017), mas não teve impacto no medo condicionado auditivo (BOROWSKI & KOKKINIDIS, 1996; MUNRO & KOKKINIDIS, 1997; NADER & LEDOUX, 1999b; GIFKINS et al., 2002). A administração de antagonistas do tipo D2 na amígdala induziu efeitos antiaversivos no medo condicionado auditivo (GUARRACI et al., 2000; GREBA et al., 2001), visual (DE OLIVEIRA et al., 2011, 2017), contextual (DE SOUZA CAETANO et al., 2013) e evitação passiva (LALUMIERE et al., 2004). Notavelmente, alguns efeitos pró-aversivos foram observados no medo condicionado auditivo (KWON et al., 2015; SHI et al., 2017). No córtex pré-frontal, os efeitos pró-aversivos prevaleceram com agonistas no medo condicionado olfatório (LAUZON et al., 2009, 2012, 2013) e antagonistas no medo condicionado auditivo (PFEIFFER & FENDT, 2006; MUELLER et al., 2010). No hipocampo apenas um estudo com antagonista e agonista demonstrou efeitos antiaversivos no medo condicionado auditivo (WEN et al., 2015), e em outro foi observado um efeito pró-aversivo no LCE modificado (TAN et al., 2021). Nos núcleos da base, os antagonistas exibiram efeitos antiaversivos (HOLTZMAN-ASSIF et al., 2010), pró-aversivos (SAUL'SKAYA et al., 2010) ou nenhum efeito (IORDANOVA et al., 2006; SAUL'SKAYA & SUDORGINA, 2015), enquanto os agonistas não afetaram o condicionamento visual ou olfatório (WHITE & VIAUD, 1991). Finalmente, não foram observados efeitos significativos com a administração local de drogas do tipo D2 no colículo inferior (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014), área septal (RADULOVIC et al., 2000) e habênula (CHAN et al., 2017).

Tabela 4. Característica dos estudos que investigaram os efeitos da administração local de drogas do tipo D2 no medo condicionado.

Teste Comportamental	Artigo	Características dos Roedores	Características da Administração de Drogas				Resultado Principal
Medo condicionado auditivo (Auditory-cued fear conditioning)	An et al., 2013	Ratos Sprague-Dawley Machos	Eticloprida	Ant	Intra-mPFC (bi)	0,5-1 µg/0,5 µl/site	ns
	Borowski & Kokkinidis, 1996	Ratos Wistar Machos	Quimpirole	Ago	Intra-VTA (bi)	1 µg/0,5 µl/site	ns
	Dadkhah et al., 2018	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-IL (bi)	0,5 µg/0,3 µl/site	ns
	Dadkhah et al., 2021	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-IL (bi)	15,125-500 ng/0,5 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	de Bundel et al., 2016	Camundongos C57BL/6J e C57BL/6N (Drd2:EGFP) Machos	Racloprida	Ant	Intra-CeA (bi)	0,5 µg/0,5 µl/site	ns
					Intra-BNST (bi)	0,5 µg/0,5 µl/site	ns
	Gifkins et al., 2002	Ratos Wistar Machos	Quimpirole	Ago	Intra-VTA (bi)	0,75-3 µg/0,5 µl/site	ns
	Greba et al., 2001	Ratos Wistar Machos	Racloprida	Ant	Intra-BLA (bi)	2-8 µg/0,5 µl/site	Antiaversivo (↓ SPM)
	Guarraci et al., 2000	Ratos Long-Evans Fêmeas	Eticloprida	Ant	Intra-CeA (bi)	1 µg/0,5 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Holtzman-Assif et al., 2010	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Ant	Intra-NAc (bi)	0,25 µg/0,25 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Iordanova et al., 2006	Ratos Lister-Hooded e Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-NAc (uni)	2,5-7,5 µg/1 µl	ns
	Kwon et al., 2015	Camundongos C57BL/6J, D4R-KO e Dlx5/6-Cre Machos	L745870	Ant	Intra-dITC (bi)	500 nM/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↑ Congelamento)
	Mueller et al., 2010	Ratos Sprague-Dawley Machos	Racloprida	Ant	Intra-IL (uni)	5 µg/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↑ Congelamento)
	Munro & Kokkinidis, 1997	Ratos Wistar Machos	Quimpirole	Ago	Intra-VTA (bi)	1 µg/0,5 µl/site	ns
Nader & LeDoux, 1999b	Ratos Sprague-Dawley Machos	Quimpirole	Ago	Intra-VTA (bi)	0,1-1 µg/0,5 µl/site	ns	
Nasehi et al., 2016		Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	0,005-0,5 µg/0,3 µl/site	ns	

	Camundongos NMRI Machos	Quimpirole	Ago	Intra-BLA (bi)	0,0125-0,05 µg/0,3 µl/site	ns	
Pavlova et al., 2016	Ratos Wistar Machos	Racloprida	Ant	Intra-BLA (bi)	1 µg/0,5 µl/site	ns	
Pfeiffer & Fendt, 2006	Ratos Sprague-Dawley Machos	L-741,741	Ant	Intra-IL (bi)	5-10 ng/1 µl/site	Pró-aversivo (↑ Congelamento)	
Radulovic et al., 2000	Camundongos BALB/c Machos	Sulpirida	Ant	Intra-HIPP (bi)	7,5 µg/0,25 µl/site	ns	
				Intra-ISA (bi)	7,5 µg/0,25 µl/site	ns	
Saul'skaya et al., 2010	Ratos Sprague-Dawley Machos	Racloprida	Ant	Intra-NAc (uni)	10 µM	Pró-aversivo (↑ Congelamento)	
Saul'skaya & Sudorgina, 2015	Ratos Sprague-Dawley Machos	Racloprida	Ant	Intra-NAc	10 µM	ns	
Shi et al., 2017	Ratos Sprague-Dawley Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	0,15-0,6 µg/µl 0,3 µl/site	Pró-aversivo (↑ Congelamento)	
		Quimpirole	Ago	Intra-BLA (bi)	0,075-0,3 µg/µl 0,3 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)	
Stevenson & Gratton, 2004	Ratos Long-Evans Machos	Racloprida	Ant	Intra-BLA (bi)	2,5-5 µg/0,5 µl/site	ns	
Tan et al., 2021	Ratos Sprague-Dawley Machos	Racloprida	Ant	Intra-vHIPP (bi)	1,67 µg/2 µl/site	ns	
		Quimpirole	Ago	Intra-vHIPP (bi)	10 µg/2 µl/site	ns	
Wen et al., 2015	Ratos Sprague-Dawley Machos	Sulpirida	Ant	Intra-CA3 (bi)	2 µg/1 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)	
		Quimpirole	Ago	Intra-CA3 (bi)	1,5 µg/1 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)	
Medo condicionado visual (Visual-cued fear conditioning)	de Oliveira et al., 2009	Sulpirida	Ant	Intra-VTA (bi)	1 µg/0,2 µl/site	ns	
		Quimpirole	Ago	Intra-VTA (bi)	1 µg/0,2 µl/site	Antiaversivo (↓ SPM)	
	de Oliveira et al., 2011	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	1-2 µg/0,2 µl/site	Antiaversivo (↓ SPM)
			Quimpirole	Ago	Intra-VTA (uni)	1 µg/0,2 µl	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	de Oliveira et al., 2014	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-IC (bi)	1-4 µg/0,2 µl/site	ns
de Oliveira et al., 2017	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	2 µg/0,2 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)	

			Quimpirole	Ago	Intra-VTA (bi)	1 µg/0,2 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)
	Muthuraju et al., 2014	Ratos Wistar Machos	Haloperidol	Ant	Intra-IC (uni)	0,1-1 µg/0,5 µl	ns
			Quimpirole	Ago	Intra-IC (uni)	0,1-2 µg/0,2 µl	ns
	White & Viaud, 1991	Ratos Lister-Hooded Machos	LY171555	Ago	Intra-PV (uni)	1 µg/0,3 µl	ns
					Intra-VL (uni)	1 µg/0,3 µl	ns
Medo condicionado olfatório (Olfactory-cued fear conditioning)	Jing Li et al., 2018	Ratos Sprague-Dawley Machos	PD168077	Ago	Intra-PFC (bi)	5-50 ng/0,5 µl/site	ns
	Lauzon et al., 2009	Ratos Sprague-Dawley Machos	L-741,741	Ant	Intra-mPFC (bi)	1000 ng/0,5 µl/site	ns
			Quimpirole	Ago	Intra-mPFC (bi)	100-1000 ng/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↑ Congelamento)
			PD168077	Ago	Intra-mPFC (bi)	2,5-50 ng/0,5 µl/site	ns
	Lauzon et al., 2012	Ratos Sprague-Dawley Machos	PD168077	Ago	Intra-mPFC (bi)	50 ng/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↑ Congelamento)
	Lauzon et al., 2013	Ratos Sprague-Dawley Machos	Quimpirole	Ago	Intra-PL (bi)	100-1000 ng/0,5 µl/site	Pró-aversivo (↑ Congelamento)
	Laviolette et al., 2005	Ratos Sprague-Dawley Machos	L-741,741	Ant	Intra-mPFC (bi)	5-50 ng/0,5 µl/site	ns
White & Viaud, 1991	Ratos Lister-Hooded Machos	LY171555	Ago	Intra-PV (uni)	1 µg/0,3 µl	ns	
				Intra-VL (uni)	1 µg/0,3 µl	ns	
Medo condicionado contextual (Contextual fear conditioning)	de Souza Caetano et al., 2013	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-VTA (bi)	2 µg/0,2 µl/site	ns
			Quimpirole	Ago	Intra-VTA (bi)	1 µg/0,2 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	2 µg/0,2 µl/site	Antiaversivo (↓ Congelamento)
			Quimpirole	Ago	Intra-BLA (bi)	1 µg/0,2 µl/site	ns
	Liao et al., 2013	Ratos Sprague-Dawley Machos	Sulpirida	Ant	Intra-CA1 (bi)	60 ng/0,5 µl/site	ns
Esquiva ativa (Conditioned active avoidance)	Antunes et al., 2020	Ratos Wistar Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	0,2 µg/0,2 µl/site	ns
			Quimpirole	Ago	Intra-BLA (bi)	0,1 µg/0,1 µl/site	ns
			Sulpirida	Ant	Intra-CeA (bi)	0,2 µg/0,2 µl/site	ns

			Quimpirole	Ago	Intra-CeA (bi)	0,1 µg/0,1 µl/site	ns
			Sulpirida	Ant	Intra-BMA (bi)	0,2 µg/0,2 µl/site	ns
			Quimpirole	Ago	Intra-BMA (bi)	0,1 µg/0,1 µl/site	ns
Aversão ao sabor (Conditioned taste aversion)	Chan et al., 2017	Ratos Sprague-Dawley Machos	Eticloprida	Ant	Intra-LHb (bi)	1 µg/1 µl/site	ns
			Quimpirole	Ago	Intra-LHb (bi)	1 µg/1 µl/site	ns
Labirinto em cruz elevado modificado (Modified Elevated Plus Maze)	Tan et al., 2021	Ratos Sprague-Dawley Machos	Racloprida	Ant	Intra-vHIPP (bi)	1,67 µg/2 µl/site	Pró-aversivo (↓ TBA)
			Quimpirole	Ago	Intra-vHIPP (bi)	10 µg/2 µl/site	ns
Esquiva passiva (Conditioned passive avoidance)	LaLumiere et al., 2004	Ratos Sprague-Dawley Machos	Sulpirida	Ant	Intra-BLA (bi)	3-30 ng/0,2 µl/site	Antiaversivo (↓ Latência para entrada no compartimento de choque).
					Intra-CeA (bi)	3-30 ng/0,2 µl/site	ns

Ago = agonista; Ant = antagonista; bi = bilateral; BLA = basolateral da amígdala; BMA = basomedial da amígdala; BNST = núcleo da estria terminal; CA1 = hipocampo região CA1; CA3 = hipocampo região CA3; CeA = núcleo central da amígdala; dITC = massa celular intercalada da amígdala; HIPP = hipocampo; IC = colículo inferior; IL = córtex infralímbico; ISA = área septal; LHb = habênula lateral; mPFC = córtex pré-frontal medial; NAc = núcleo accumbens; ns = não significativo; PFC = córtex pré-frontal PL = córtex pré-límbico; PV = núcleo caudado pótero ventral ;SPM = sobressalto potencializado pelo medo; TBA = tempo nos braços abertos; uni = unilateral; vHIPP = hipocampo ventral; VL = núcleo caudado ventrolateral; VTA = área tegmental ventral.

### 3.3 Discussão

De forma geral, a revisão da literatura indicou que a manipulação sistêmica utilizando fármacos do tipo D2 influencia os comportamentos defensivos inatos e aprendidos. No que diz respeito ao medo incondicionado, o uso de antagonistas do tipo D2 aumentou os comportamentos de ansiedade, enquanto os agonistas reduziram. Por exemplo, verificou-se que os antagonistas do tipo D2, como sulpirida, haloperidol e racloprida, aumentaram o medo incondicionado em vários testes, incluindo o LCE (COLE & RODGERS, 1994; KARL et al., 2006; NI et al., 2018; YANG et al., 2015; ZARRINDAST et al., 2021), campo aberto (KARL et al., 2006; SIEMITKOWSKI et al., 2000) e caixa claro-escuro (SARKISOVA et al., 2008; SIMON et al., 1992, 1993; TIMOTHY et al., 1999). Em contraste, agonistas do tipo D2, incluindo quinpirole, 7-OH-DPAT e PD 168,077, demonstraram efeitos antiaversivos no LCE (RODGERS et al., 1994, 1996; ROGÓZ et al., 2004; ZARRINDAST et al., 2021), campo aberto (SIEMITKOWSKI et al., 2000) e caixa claro-escuro (FEDOTOVA, 2013; GAO & CUTLER, 1993).

Por outro lado, com relação ao medo condicionado, tanto os agonistas como antagonistas do tipo D2 reduziram o medo. Vários estudos relataram redução do congelamento condicionado após a administração sistêmica de antagonistas, incluindo sulpirida, haloperidol e racloprida (DE OLIVEIRA et al., 2013; DE SOUZA CAETANO et al., 2013; DE VITA et al., 2021; DENG et al., 2015; INOUE et al., 2005; KAMEI et al., 1996; PONNUSAMY et al., 2005; SILVA et al., 2022), bem como agonistas, incluindo quinpirole, pramipexole e rotigotina (PONNUSAMY et al., 2005; DE OLIVEIRA et al., 2006, 2013; DE SOUZA CAETANO et al., 2013; MALIKOWSKA-RACIA et al., 2019).

Os efeitos da administração sistêmica de drogas do tipo D2 não são, entretanto, sempre uniformes, mesmo dentro das categorias de paradigmas de medo condicionado ou incondicionado. Por exemplo, alguns estudos com LCE e campo aberto relataram efeitos

antiaversivos com antagonistas do tipo D2 (EISSA et al., 2021; RODGERS et al., 1996), enquanto a diminuição da ação da dopamina aumenta o medo condicionado em determinados estudos (MEAD et al., 2008; MUELLER et al., 2010). As razões para esta variabilidade ainda não foram totalmente compreendidas, mas podem resultar de diferenças na utilização de espécies de camundongos versus ratos, variações de linhagens, distinções entre testes comportamentais específicos e/ou efeitos complexos dependentes da dose. Isto ressalta a importância de avaliar a regulação do medo em diversos ensaios de medo incondicionado e condicionado, utilizando diferentes doses de agonistas e antagonistas, para compreender de forma abrangente as nuances do envolvimento dos receptores do tipo D2 no comportamento defensivo. É importante salientar que, embora a administração sistêmica permita compreender as contribuições globais dos receptores do tipo D2 no medo condicionado e incondicionado, a manipulação local em regiões encefálicas distintas oferece uma maior resolução ao nível dos circuitos. Desta forma, os efeitos contrastantes da manipulação sistêmica do tipo D2 no medo condicionado e no medo incondicionado podem resultar, provavelmente, de diferenças nos circuitos neurais recrutados durante estes estados.

Áreas clássicas de projeções dopaminérgicas, incluindo a amígdala, o córtex pré-frontal, os núcleos da base e o hipocampo, têm sido amplamente estudadas. Outras estruturas receberam comparativamente menos atenção. Em geral, a potencialização do medo incondicionado induzida pelos antagonistas do tipo D2 está de acordo com a hipótese de uma supressão dopaminérgica das respostas mediadas no teto mesencefálico. Em contraste, a consistente atenuação do medo condicionado por antagonistas provavelmente ocorre através do bloqueio da atividade da dopamina na amígdala (BRANDÃO et al., 2015; BRANDÃO & COIMBRA, 2019). De fato, antagonistas do tipo D2 administrados no colículo inferior e superior, bem como na substância cinzenta periaquedutal dorsal, induziram efeitos pró-aversivos em testes de medo incondicionado (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et

al., 2014, 2016; MONTARDY et al., 2022). Em relação ao medo condicionado, tanto os antagonistas do tipo D2 administrados na amígdala quanto os agonistas do tipo D2 na área tegmental ventral induziram efeitos antiaversivos (GUARRACI et al., 2000; GREBA et al., 2001; LALUMIERE et al., 2004; DE OLIVEIRA et al., 2009, 2011, 2017; HOLTZMAN-ASSIF et al., 2010; SAUL'SKAYA et al., 2010; DE SOUZA CAETANO et al., 2013). Isto pode elucidar a razão pela qual tanto os agonistas como os antagonistas reduzem o medo condicionado quando administrados sistemicamente, um fenômeno que pode parecer inicialmente intrigante. Os antagonistas bloqueiam os receptores pós-sinápticos do tipo D2, enquanto os agonistas parecem atuar nos receptores pré-sinápticos do tipo D2, reduzindo os níveis de dopamina nas áreas de projeção, ou seja, levando também a uma diminuição da função dopaminérgica (DE OLIVEIRA et al. 2011, 2017).

Destaca-se que a exploração das várias estruturas encefálicas no medo condicionado e incondicionado não tem sido efetuada de forma uniforme. Há uma notável escassez de investigações de diferentes regiões em um, outro, ou ambos os tipos de medo. Por exemplo, apenas dois estudos examinaram os efeitos da administração de antagonistas na área tegmental ventral no medo incondicionado (ZARRINDAST et al., 2013b; PENG et al., 2021), e nenhum avaliou o impacto dos agonistas do tipo D2. Da mesma forma, apenas dois estudos investigaram os efeitos das administrações no colículo inferior no medo condicionado (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014).

Foram observadas outras tendências gerais na metodologia dos estudos. Há uma dependência predominante de ratos machos adultos, especificamente da linhagem Wistar. Esta preferência reflete provavelmente a sua disponibilidade generalizada, a praticidade das avaliações comportamentais e a sua extensa caracterização na investigação farmacológica. No entanto, a dependência excessiva de uma única espécie/linhagem limita a generalização dos resultados. Estudos em ratos e camundongos revelaram circuitos neurais distintos associados

ao medo condicionado e incondicionado (CRYAN & HOLMES, 2005; GROSS & CANTERAS, 2012; ELLENBROEK & YOUN, 2016). Além disso, em comparação com ratos, camundongos oferecem vantagens como intervalos de reprodução mais curtos e uma gama mais vasta de ferramentas genéticas disponíveis.

Outro aspecto que merece destaque é que, apesar da maior prevalência de transtornos de ansiedade nas mulheres (MCLEAN et al., 2011; BANDELOW & MICHAELIS, 2015; CRASKE et al., 2017), fêmeas raramente foram incorporadas nos estudos em roedores. A neurobiologia subjacente à maior suscetibilidade feminina permanece mal compreendida, em parte devido à falta de sujeitos do sexo feminino na investigação pré-clínica. Entre os dez estudos incluídos na presente revisão que utilizaram fêmeas, dois utilizaram ratas ovariectomizadas (RIGDON et al., 1996; FEDOTOVA, 2013), dois examinaram ratas pós-parto (YANG et al., 2015; NIE et al., 2018) e apenas um estudo explorou potenciais influências da fase do ciclo estral das ratas (ALVES et al., 2022). Os outros estudos que utilizaram ratos e camundongos fêmeas (GUARRACI et al., 2000; VORHEES et al., 2009; PALOTAI et al., 2014b; GHANBARI et al., 2018; MARTINS et al., 2022) não forneceram informações sobre o ciclo estral. Claramente, a incorporação de roedores fêmeas na pesquisa é imprescindível para esclarecer o papel do sexo biológico na modulação dos impactos de drogas do tipo D2 em comportamentos defensivos. Os estudos futuros também devem explorar como o estágio do ciclo estral pode interagir com os efeitos farmacológicos.

Uma diversidade considerável foi observada nos antagonistas e agonistas do tipo D2 utilizados nos estudos abrangidos pela presente revisão. Este aspecto é de grande importância, uma vez que nem todos os fármacos utilizados apresentam a mesma seletividade para os receptores do tipo D2 (SEEMAN & ULPIAN, 1988; SEEMAN & VAN TOL, 1994), contribuindo potencialmente para resultados variáveis entre os estudos. Além disso, diversos fármacos podem ter diferentes efeitos colaterais. Por exemplo, alguns fármacos do tipo D2

administrados sistemicamente podem induzir efeitos motores em roedores (CREESE et al., 1976; WADENBERG et al. 2001; WAKU et al., 2021), o que complica a interpretação dos efeitos dos fármacos nas respostas de medo incondicionadas e condicionadas. As doses, as vias de administração, a frequência e o momento da administração também apresentaram uma variabilidade significativa nos estudos. A frequência e o momento em que um fármaco é administrado são considerações críticas, apresentando desafios notáveis na comparação dos estudos, particularmente em paradigmas de medo condicionado (por exemplo, antes/depois da aprendizagem, expressão comportamental, treino de extinção).

Em resumo, a presente revisão sistemática sintetizou evidências convincentes que destacam os receptores do tipo D2 de dopamina como moduladores dos estados de medo aprendido e inato (Fig. 4). Apesar de geralmente exibirem papéis opostos no medo condicionado e incondicionado, os impactos desses receptores são intrinsecamente moldados por circuitos neurais específicos envolvidos nas condições dos testes. As principais questões ainda não resolvidas nesta área de estudo incluem a exploração das diferenças entre os sexos e o delineamento meticuloso dos substratos e microcircuitos neurais específicos associados à regulação das reações defensivas pelos receptores do tipo D2.

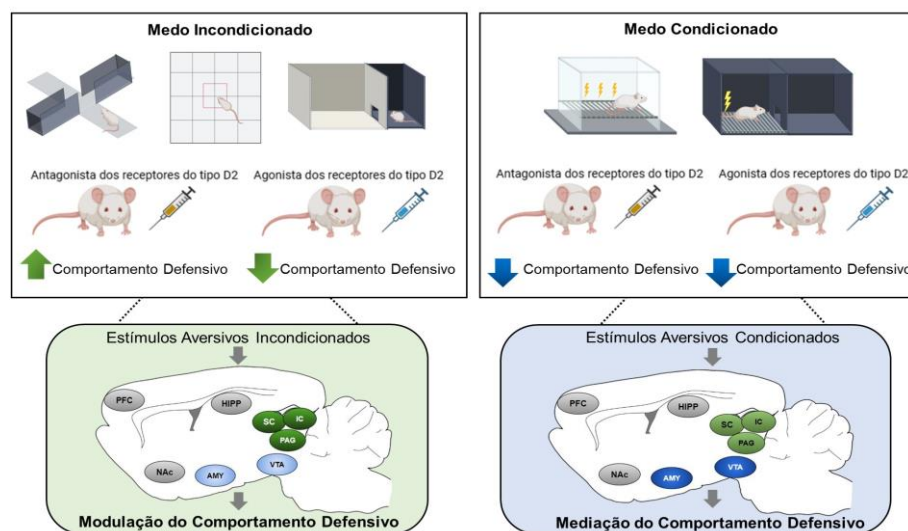


Figura 4. Síntese dos resultados encontrados da Revisão Sistemática. Criado com Biorender.com.

## **4. ETAPA 2 – ESTUDO EXPERIMENTAL**

No estudo experimental, foram conduzidos os experimentos para avaliar os efeitos da administração de sulpirida no IC (Experimento 1) e na BLA (Experimento 2) em ratos machos e em fêmeas em proestro/estro e metaestro/diestro, no medo incondicionado utilizando o labirinto em cruz elevado e no medo condicionado utilizando o protocolo de medo contextual.

### **4.1 Métodos**

#### **4.1.1 Animais**

Foram utilizados 74 ratos Wistar machos e 148 fêmeas, provenientes do biotério central da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), com 60-90 dias de idade e peso de 350-390 g (machos) e 240-270 g (fêmeas). Os animais foram mantidos agrupados (4 animais por caixa) em gaiolas de polipropileno (41 × 33 × 24 cm), forradas com maravalha, com acesso livre a alimento e a água. Os animais ficaram alojados no biotério setorial do Laboratório de Psicologia da Aprendizagem com temperatura controlada de 23±1°C, submetidos a um programa de iluminação artificial com ciclo claro-escuro 12×12 h, com início do período claro às 7 horas. Todos os experimentos foram realizados durante a fase clara do ciclo, no período da manhã, iniciando às 8h e finalizando às 12h. Os animais foram transportados individualmente até a sala experimental em caixas de polipropileno, medindo 12 × 30,5 × 19,5 cm. Cada grupo experimental contém entre 10-14 sujeitos. Os procedimentos foram avaliados e aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA), protocolo N° 8014150921 (ANEXO A), e seguiram as recomendações do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA).

#### ***4.1.2 Determinação da Fase do Ciclo Estral***

O protocolo para determinação das fases do ciclo estral foi baseado em Alves e colaboradores (2022). Para tanto, diariamente foi realizado esfregaço vaginal nas fêmeas, aproximadamente às 8:00 horas da manhã, e o ciclo foi acompanhado por um período de aproximadamente duas semanas antes dos experimentos. As amostras do tecido epitelial vaginal foram obtidas com uma haste esterilizada e umedecida em solução fisiológica e, então, dispostas em lâminas de microscopia. Foi utilizado o corante do tipo Panótico Rápido (Laborclin Ltda., Brasil) e, após a coloração e secagem, a lâmina foi submetida à microscopia óptica para avaliação celular. Cada fase do ciclo foi identificada com base na proporção de células epiteliais, células cornificadas e leucócitos observados no esfregaço. O ciclo estral é dividido em 4 fases (Fig. 5), sendo o proestro a fase identificada através da predominância de células epiteliais nucleadas, o estro identificado através da predominância de células cornificadas não nucleadas, o metaestro a fase identificada pela presença de células epiteliais, células cornificadas e leucócitos, e o diestro uma fase com predominância de leucócitos (BECKER et al., 2005; CORA et al., 2015). Os experimentos foram realizados em ratas que completaram pelo menos dois ciclos regulares. As ratas foram agrupadas nas fases folicular (proestro/estro) ou lútea (metaestro/diestro), de acordo com a fase do ciclo que apresentaram nos dias em que foram administradas as drogas (dia do teste de LCE e dia do teste do protocolo de medo condicionado) (REIMER et al., 2018; ALVES et al., 2022). Neste mesmo período, com relação aos ratos machos, foram manuseados de maneira semelhante às fêmeas, ou seja, os machos foram retirados da caixa moradia, e colocamos em uma mesa, na qual houve o levantamento da cauda por alguns segundos.

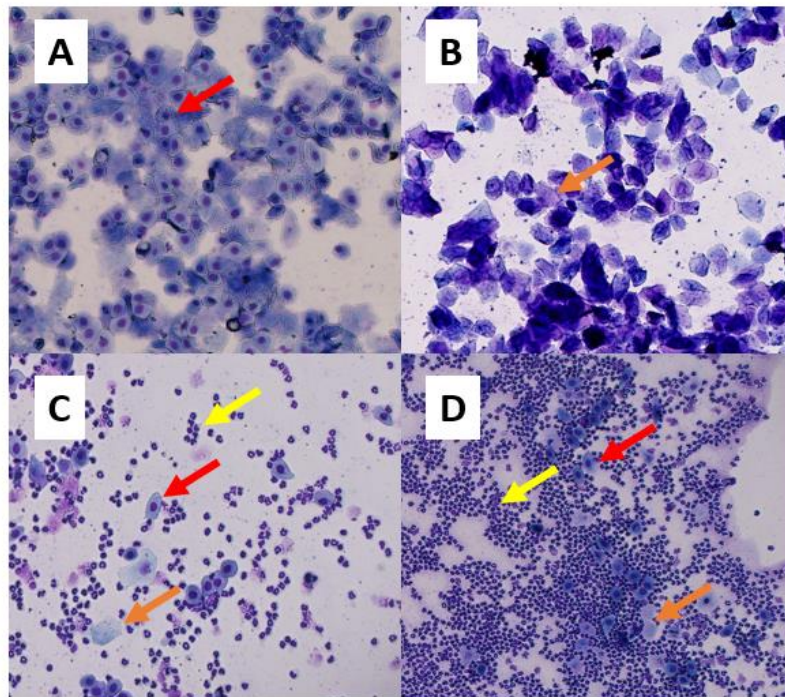


Figura 5. Fotomicrografias da avaliação citológica característica das fases do ciclo estral de ratas. Aumento de 40x. (A) Proestro, (B) Estro, (C) Metaestro e (D) Diestro. Setas vermelhas indicam células epiteliais nucleadas. Setas laranjas indicam células cornificadas não nucleadas. Setas amarelas indicam leucócitos.

#### ***4.1.3 Cirurgia Estereotáxica***

O protocolo para realização das cirurgias e as coordenadas foram baseados em De Oliveira e colaboradores (2011, 2014). Os animais primeiramente receberam atropina (Labovet, SP, Brasil) por via intraperitoneal (i.p.) na dose de 0,05 mg/kg e, após 20 minutos, foram anestesiados, por via i.p., com cetamina (100 mg/kg) e xilazina (7,5 mg/kg) (Dopalen/Anasedan, SP, Brasil). Antes de iniciar a cirurgia, cada animal recebeu, por via intramuscular, 0,2 mL de Pentabiótico 1.200.000 UI (Zoetis, SP, Brasil). Após a tricotomia do campo cirúrgico, foram levados a um aparelho estereotáxico (Insight Equipamentos, SP, Brasil) onde tiveram o crânio fixado pelo rochedo temporal e incisivos superiores, sendo a barra dos incisivos ajustada a 3,0 mm abaixo da linha interaural. Com o intuito de prevenir possíveis infecções, por via subcutânea, os animais receberam 2,5 mg/kg do anti-inflamatório Flunixinina (Uzinas Químicas Brasileiras, SP, Brasil). Em seguida, foi realizada a limpeza do campo cirúrgico com iodo a 1% e solução alcoólica 70% e uma injeção subcutânea de 0,2 mL de

lidocaína 2% (Hypofarma, MG, Brasil) foi aplicada na área de incisão. Foi realizada uma incisão longitudinal e o tecido subcutâneo foi removido, assim como o periósteo (por raspagem, com o uso de pinça e algodão). Já com a superfície craniana exposta, foram feitos três orifícios nos ossos parietais com a utilização de uma broca elétrica, para fixação de parafusos de aço inoxidável que ancoraram a prótese ao crânio do animal. Logo após, dois outros orifícios foram feitos para implante bilateral das cânulas-guia construídas a partir de agulhas comerciais de aço inoxidável de 0,7 mm de diâmetro externo e 12 mm de comprimento (IC) ou 16 mm de comprimento (BLA). No IC, as cânulas-guia foram direcionadas segundo as coordenadas do Atlas de Paxinos e Watson (2007): ântero-posterior = -0,9 mm do lambda, médio-lateral =  $\pm 1,7$  mm da sutura sagital, dorso-ventral = -3,9 mm da superfície craniana. Na BLA, as cânulas-guia foram direcionadas segundo as coordenadas do Atlas de Paxinos e Watson (2007): ântero-posterior = -2,5 mm do bregma, médio-lateral =  $\pm 5,0$  mm da sutura sagital, dorso-ventral = -7,2 mm da superfície craniana. Em seguida, o crânio foi revestido com acrílico dental (Triunfo Dent 's, SP, Brasil) para fixação das cânulas-guia, que foram seladas com fios de aço inoxidável para protegê-las de obstrução. Os animais, após serem retirados do estereotáxico, foram alojados em suas gaiolas por um período de cinco dias de recuperação pós-cirúrgica.

#### **4.1.4 Drogas**

A droga utilizada nos experimentos foi o antagonista dopaminérgico de receptores do tipo D2, sulpirida (Sul; Tocris Bioscience, Bristol, Reino Unido). A droga e o tempo de espera foram baseados em De Oliveira e colaboradores (2011, 2014). A sulpirida foi primeiramente misturada a 2% de Tween 80 e, em seguida, dissolvida em salina fisiológica (0,9%) para obter as seguintes concentrações: 2 e 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$ . A droga foi administrada no volume de 0,2  $\mu\text{L}$  por sítio de microinjeção, dez minutos antes do início das sessões de teste. O grupo controle recebeu 0,2  $\mu\text{L}$  de salina fisiológica contendo 2% de Tween 80 (veículo). A experimentadora estava

cega em relação à condição de tratamento de cada animal. As drogas foram preparadas e armazenadas em frascos codificados pela orientadora, que não participou dos experimentos comportamentais ou da análise dos vídeos. Os animais foram separados de forma randomizada para os diferentes grupos de tratamento.

#### ***4.1.5 Microinjeção de Drogas***

No dia dos testes os ratos receberam administração intra-IC ou intra-BLA de sulpirida ou veículo. O protocolo para a microinjeção foi baseado em De Oliveira e colaboradores (2014). Durante o procedimento de microinjeção, os animais permaneceram livres em uma caixa de polipropileno, medindo  $12 \times 30,5 \times 19,5$  cm. Duas agulhas dentais 1 mm maior do que as cânulas-guia foram utilizadas. Cada agulha estava conectada a um tubo de polietileno (PE-10; Becton-Dickinson, NJ, EUA) e a uma seringa Hamilton graduada de 10  $\mu$ L. A droga foi bilateralmente injetada no IC ou na BLA em um volume constante de 0,2  $\mu$ L/sítio, durante um período de 1 minuto de microinjeção, com o auxílio de uma bomba de infusão (Insight Equipamentos, SP, Brasil). O deslocamento de uma bolha de ar no interior do tubo de polietileno foi utilizado para monitorar a microinjeção. Após o término da infusão, a agulha foi mantida por mais 1 minuto para evitar refluxo da droga pela cânula-guia. Após 10 minutos da administração, os animais foram submetidos ao teste.

#### ***4.1.6 Medo Incondicionado***

Para avaliação do medo incondicionado, os animais foram submetidos ao teste de LCE, baseado em De Oliveira e colaboradores (2014). O aparato é construído em madeira e consiste em dois braços abertos ( $10 \times 50$  cm) cruzados em ângulo reto com dois braços fechados de mesmo tamanho (Fig. 6). Os dois braços fechados são cercados por paredes de 50 cm de altura, com exceção da parte central do labirinto onde ocorre o cruzamento dos braços abertos e

fechados. Os braços abertos são cercados por uma borda de acrílico de 5 mm. Todo o aparelho encontra-se elevado a 50 cm acima do chão. As sessões experimentais foram gravadas por uma câmera de vídeo com interface com um monitor e um gravador DVR em uma sala adjacente. Os animais foram individualmente colocados na área central do labirinto com o focinho voltado para um dos braços fechados. Os ratos exploraram livremente o labirinto por 5 minutos. Foram avaliados os seguintes parâmetros:

- Porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos (tempo nos braços abertos em segundos  $\div$  tempo total do teste em segundos  $[300] \times 100$ );
- Porcentagem de número de entradas nos braços abertos ( $n^\circ$  de entradas nos braços abertos  $\div$   $n^\circ$  total de entradas [abertos + fechados]  $\times 100$ );
- Número de entradas nos braços fechados;
- Número de explorações da extremidade do braço aberto (quando o animal chegava até a ponta final do braço aberto);
- Número de mergulhos de cabeça (quando o animal colocava a cabeça para baixo do assoalho em direção ao chão estando no braço aberto ou no cruzamento dos braços);
- Tempo de imobilidade (quando o animal fica parado, sem se mover).



Figura 6. Fotografia do LCE.

#### ***4.1.7 Medo Condicionado***

O protocolo experimental para o medo condicionado ao contexto foi baseado no experimento de Alves e colaboradores (2022). As sessões experimentais foram gravadas por

câmeras de vídeo com interface com um monitor e um gravador DVR em uma sala adjacente. Este protocolo é dividido em três partes: treino, teste e reteste.

Treino: A caixa utilizada para o treino possui  $26 \times 20 \times 20$  cm (Fig. 7). As paredes e o teto são de metal de cor branca e a porta de vidro transparente. O assoalho da caixa é composto por 13 barras de metal de 5 mm de diâmetro com a distância de uma para outra de 1,5 cm. Essa caixa foi colocada dentro de uma caixa de atenuação sonora feita de alumínio ( $66 \times 43 \times 45$  cm), para evitar ruídos externos durante os procedimentos. O próprio ambiente da caixa serviu como estímulo condicionado (CS). O animal foi colocado dentro da caixa e passou por 5 minutos de habituação. Após esse tempo de habituação o animal foi exposto a 10 choques elétricos nas patas de intensidade de 0,6 mA com duração de 1 s cada (US), os quais foram aplicados em intervalos variáveis de 30 – 90 s. Após os choques, o animal permaneceu por mais 2 minutos na caixa. O comportamento de congelamento foi analisado durante os dois minutos antes do primeiro choque e nos dois minutos após o último choque. O congelamento é definido como ausência de movimentos (com exceção a comportamentos de respiração), associados a retração das orelhas, exoftalmia e arqueamento do dorso, por um período mínimo de 6 s. Cada sessão de treino teve duração de aproximadamente 15 minutos.

Teste: A sessão de teste foi realizada no segundo dia do protocolo de medo condicionado, após 24 horas do treino. Nessa sessão não houve apresentação de choques nas pastas. Os animais passaram 10 minutos na mesma caixa na qual ocorreu o treino (Fig. 7). A avaliação ocorreu pelo tempo da resposta de congelamento exibida durante os 10 minutos do teste, tanto como tempo total quanto em blocos de 2 minutos.

Reteste: Após 24 h do teste, no terceiro dia de protocolo, os animais foram colocados novamente na caixa experimental (Fig. 7), sem apresentação de choques, e foi analisado o comportamento de congelamento exibido durante os 10 minutos do reteste, avaliado como total e em blocos de 2 minutos. O reteste foi utilizado para verificar a extinção do comportamento.



Figura 7. Fotografia da caixa experimental para medo condicionado ao contexto.

#### ***4.1.8 Histologia***

Ao final dos experimentos, os animais foram submetidos a eutanásia com sobredose anestésica de cetamina 300 mg/kg e xilazina 30 mg/kg. Os encéfalos foram removidos das caixas cranianas e mantidos em solução de formaldeído 4% por aproximadamente 7 dias, sendo posteriormente transferidos para uma solução de sacarose 30%, onde permaneceram por 48 h a 4 °C. A seguir, os encéfalos foram congelados em um criostato para realização de cortes histológicos em secções coronais de 60 µm. Os cortes foram colocados em lâminas e analisados em microscopia óptica para verificação dos sítios das microinjeções, de acordo com o Atlas de Paxinos e Watson (2007).

#### ***4.1.9 Análise de dados***

Os dados são apresentados como média  $\pm$  EPM. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o software Jamovi (versão 2.3.21). Para análise dos dados do LCE foram utilizadas análises de variância (ANOVAs) de uma via para o fator tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4). Para avaliar o tempo de congelamento dos animais durante o teste e o reteste no medo condicionado ao contexto, foram utilizadas ANOVAs de duas vias com medidas repetidas com fator sessão (Teste  $\times$  Reteste), fator tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4) e interação (sessão

x tratamento). Para avaliar o congelamento durante o treino, foram utilizadas ANOVAs de duas vias com medidas repetidas com fator bloco (Início × Final), fator tratamento (Veículo × Sul 2 × Sul 4) e interação (bloco x tratamento), e para avaliar o congelamento no teste e reteste por blocos de 2 min, foram utilizadas ANOVAs de duas vias com medidas repetidas com fator bloco (B1 × B2 × B3 × B4 × B5), fator tratamento (Veículo × Sul 2 × Sul 4) e interação (bloco x tratamento). No caso de significância estatística foi utilizado o post-hoc de *Tukey*. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo. Para avaliar o tamanho de efeito nas ANOVAs, utilizamos o Eta Quadrado ( $\eta^2$ ) para ANOVA de uma via e o Eta Quadrado Parcial ( $\eta^2_p$ ) para ANOVA de duas vias com medidas repetidas.

#### ***4.1.10 Delineamento Experimental***

Após a aclimação ao biotério setorial, os animais passaram pela cirurgia estereotáxica. Após 5 dias da cirurgia, os animais foram manipulados por no mínimo uma semana (machos) e no máximo duas semanas (fêmeas – verificação do ciclo). No dia do teste de medo incondicionado, os animais receberam injeção intra-IC no Experimento 1 ou intra-BLA no Experimento 2, de veículo ou sulpirida e, após 10 minutos, foram colocados no LCE para exploração livre durante 5 minutos. No dia seguinte, o protocolo de medo condicionado ao contexto foi iniciado com o treino, no qual houve a apresentação de choque nas patas e, após 24 h, os animais receberam a administração intra-IC ou intra-BLA de sulpirida ou de veículo e, após 10 minutos, os animais passaram pelo teste. No dia seguinte, os animais foram submetidos a um reteste. Ao final do protocolo, os animais foram submetidos a eutanásia e posteriormente foi realizada a histologia para verificação dos sítios da microinjeção (Fig. 8).

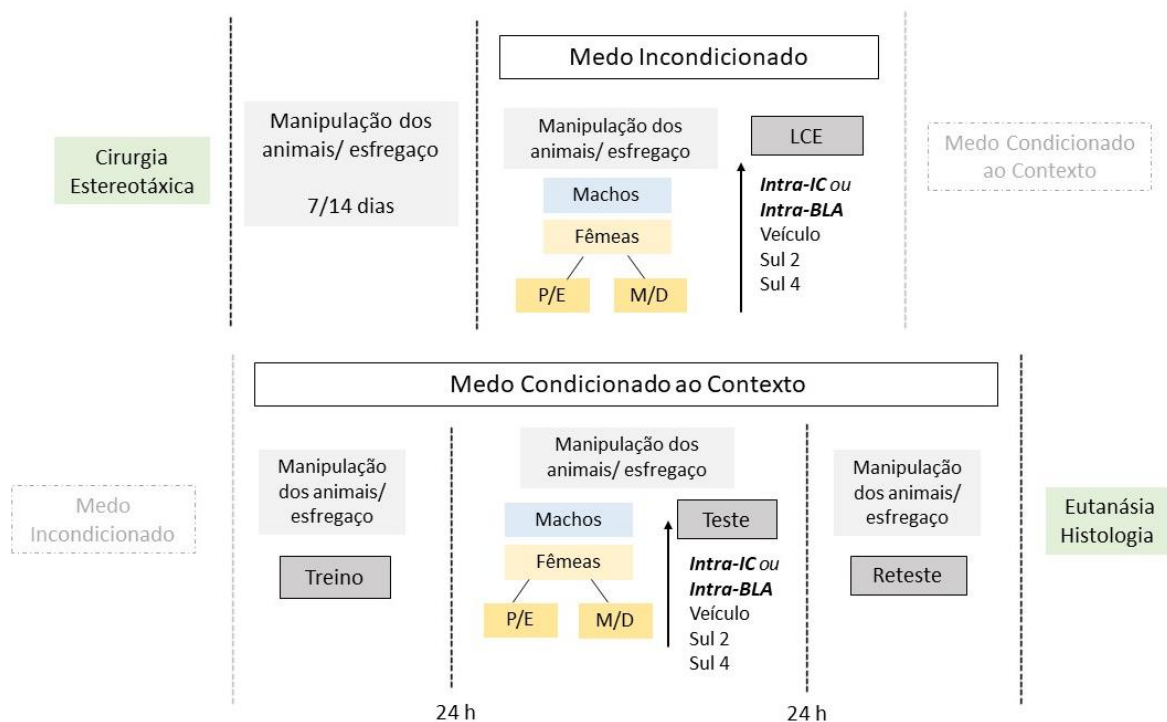


Figura 8. Delineamento experimental. BLA = amígdala basolateral; IC = colículo inferior; LCE = labirinto em cruz elevado; M/D = metaastro/diestro; P/E = proestro/estro; Sul 2 = Sulpirida 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$ ; Sul 4 = Sulpirida 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$ .

## 4.2 Resultados do Experimento 1

### 4.2.1 Histologia

Apenas animais em que o exame histológico indicou que as cânulas-guias para microinjeção foram localizadas bilateralmente dentro do IC foram utilizados no presente estudo. A Figura 9A apresenta a fotomicrografia representando a localização dos sítios de microinjeção no IC. Na mesma figura (Fig. 9B) encontra-se ilustrada a disposição desses sítios no IC em diferentes secções transversais do encéfalo de ratos segundo o atlas de Paxinos e Watson (2007).

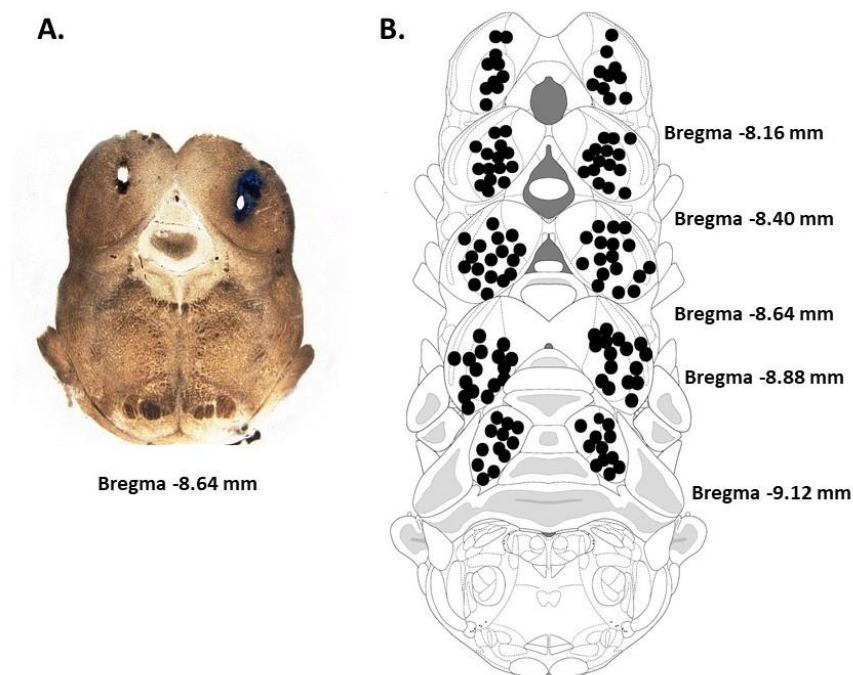


Figura 9. Histologia. (A) Fotomicrografia representativa da localização dos sítios de microinjeção bilateral no IC. (B) Representação da disposição dos sítios no IC nas diferentes secções transversais do encéfalo de ratos segundo o Atlas de Paxinos e Watson (2007). O número de pontos gerais é menor do que o número de animais utilizados devido a sobreposições.

#### 4.2.2 Medo Incondicionado

A Figura 10 apresenta os resultados da injeção de sulpirida intra-IC no teste de LCE para machos. Os comportamentos avaliados foram porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos, porcentagem de entrada nos braços abertos, número de entrada nos braços fechados, número de explorações das extremidades dos braços abertos, número de mergulhos de cabeça e número de levantamentos. Todos os comportamentos foram avaliados durante 5 minutos de exploração livre para os grupos veículo ( $n = 12$ ), Sul  $2 \mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ) e Sul  $4 \mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 13$ ). A ANOVA de uma via não revelou efeito significativo para os tratamentos na porcentagem de tempo nos braços abertos ( $F_{2,34} = 0,91$ ;  $p > 0,05$ ), porcentagem de entrada nos braços abertos ( $F_{2,34} = 2,36$ ;  $p > 0,05$ ), entrada nos braços fechados ( $F_{2,34} = 0,80$ ;  $p > 0,05$ ), exploração das extremidades dos braços abertos ( $F_{2,34} = 2,58$ ;  $p > 0,05$ ), mergulhos de cabeça ( $F_{2,34} = 0,79$ ;  $p > 0,05$ ) ou levantamentos ( $F_{2,34} = 0,49$ ;  $p > 0,05$ ).

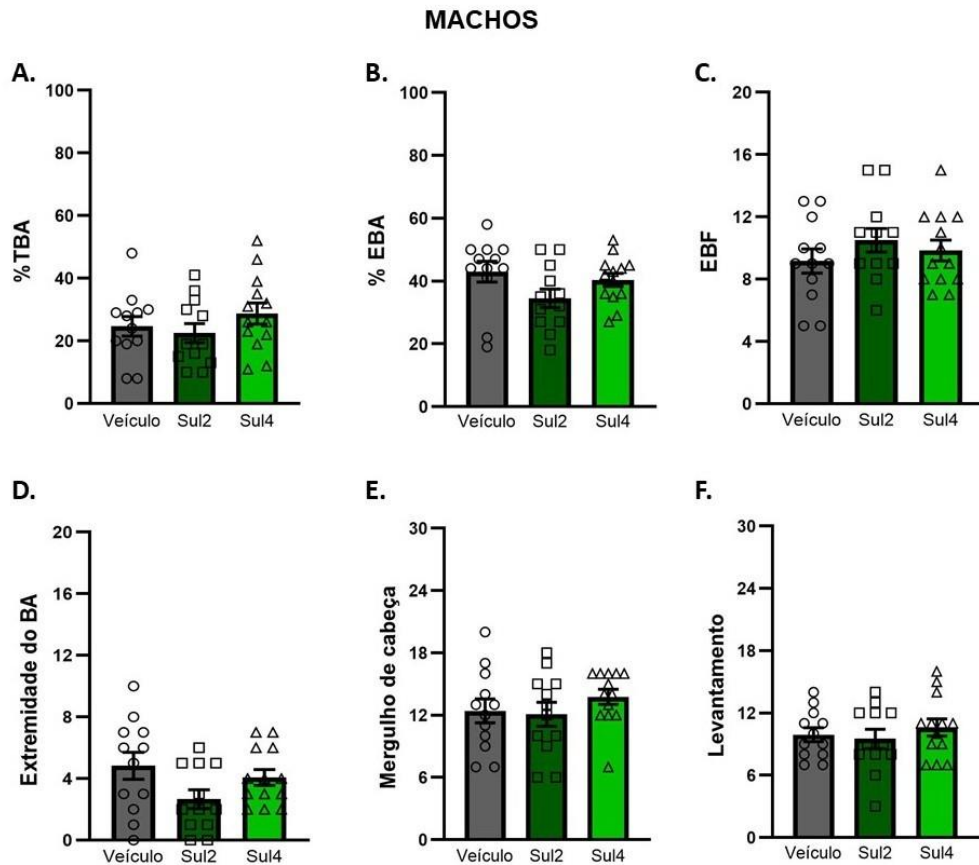


Figura 10. Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no LCE em machos. (A) %TBA – porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos; (B) %EBA – porcentagem de entradas nos braços abertos; (C) EBF – número de entradas nos braços fechados; (D) Número de explorações das extremidades dos braços abertos; (E) Mergulhos da cabeça; (F) Levantamentos. Média  $\pm$  EPM. ANOVA de uma via.  $n = 12-13$  por grupo.

A Figura 11 apresenta os resultados da injeção de sulpirida intra-IC no teste de LCE para fêmeas em proestro/estro. Todos os comportamentos foram avaliados durante 5 minutos de exploração livre para os grupos veículo ( $n = 13$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 13$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 13$ ). A ANOVA de uma via não revelou efeito significativo para os tratamentos na porcentagem de tempo nos braços abertos ( $F_{2,36} = 1,47$ ;  $p > 0,05$ ), porcentagem de entrada nos braços abertos ( $F_{2,36} = 0,70$ ;  $p > 0,05$ ), entradas nos braços fechados ( $F_{2,36} = 0,31$ ;  $p > 0,05$ ), exploração das extremidades dos braços abertos ( $F_{2,36} = 0,84$ ;  $p > 0,05$ ), mergulhos de cabeça ( $F_{2,36} = 0,82$ ;  $p > 0,05$ ) ou levantamentos ( $F_{2,36} = 0,61$ ;  $p > 0,05$ ).

### FÊMEAS PROESTRO/ESTRO

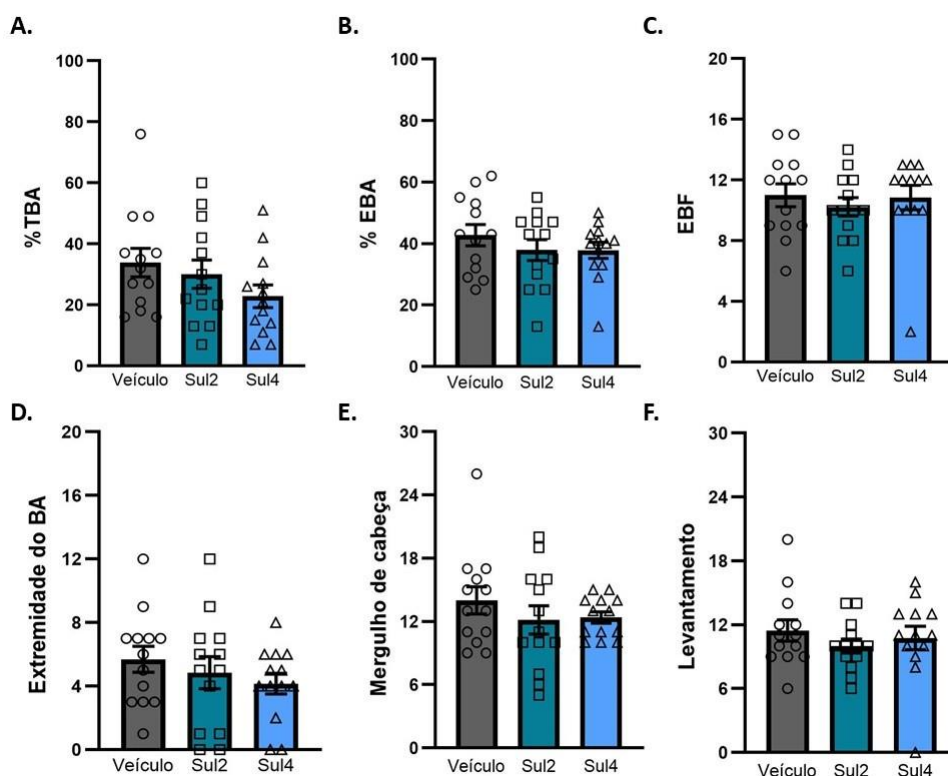


Figura 11. Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no LCE em fêmeas em proestro/estro. (A) %TBA – porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos; (B) %EBA – porcentagem de entradas nos braços abertos; (C) EBF – número de entradas nos braços fechados; (D) Exploração das extremidades dos braços abertos; (E) Mergulhos da cabeça; (F) Levantamentos. Média  $\pm$  EPM. ANOVA de uma via.  $n = 13$  por grupo.

A Figura 12 apresenta os resultados no teste de LCE para fêmeas em metaestro/diestro.

Todos os comportamentos foram avaliados durante 5 min de exploração livre para os grupos veículo ( $n = 10$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ). A ANOVA de uma via revelou efeito significativo para os tratamentos na porcentagem de tempo nos braços abertos ( $F_{2,31} = 4,17$ ;  $p = 0,02$ ;  $\eta^2 = 0,21$ ), porcentagem de entrada nos braços abertos ( $F_{2,31} = 4,11$ ;  $p = 0,02$ ;  $\eta^2 = 0,21$ ) e exploração das extremidades dos braços abertos ( $F_{2,31} = 7,60$ ;  $p = 0,002$ ;  $\eta^2 = 0,32$ ). A análise post hoc de *Tukey* revelou menor porcentagem de tempo nos braços abertos ( $p = 0,01$ ) e menor entradas nos braços abertos para Sul4 comparado ao grupo veículo ( $p = 0,02$ ) e menor exploração das extremidades dos braços abertos para Sul2 ( $p = 0,03$ ) e Sul4 ( $p = 0,002$ ) comparados ao veículo. A ANOVA de uma via não revelou efeito significativo

para tratamentos nas entradas nos braços fechados ( $F_{2,31} = 0,27$ ;  $p > 0,05$ ), mergulhos de cabeça ( $F_{2,31} = 0,86$ ;  $p > 0,05$ ) ou levantamentos ( $F_{2,31} = 2,21$ ;  $p > 0,05$ ).

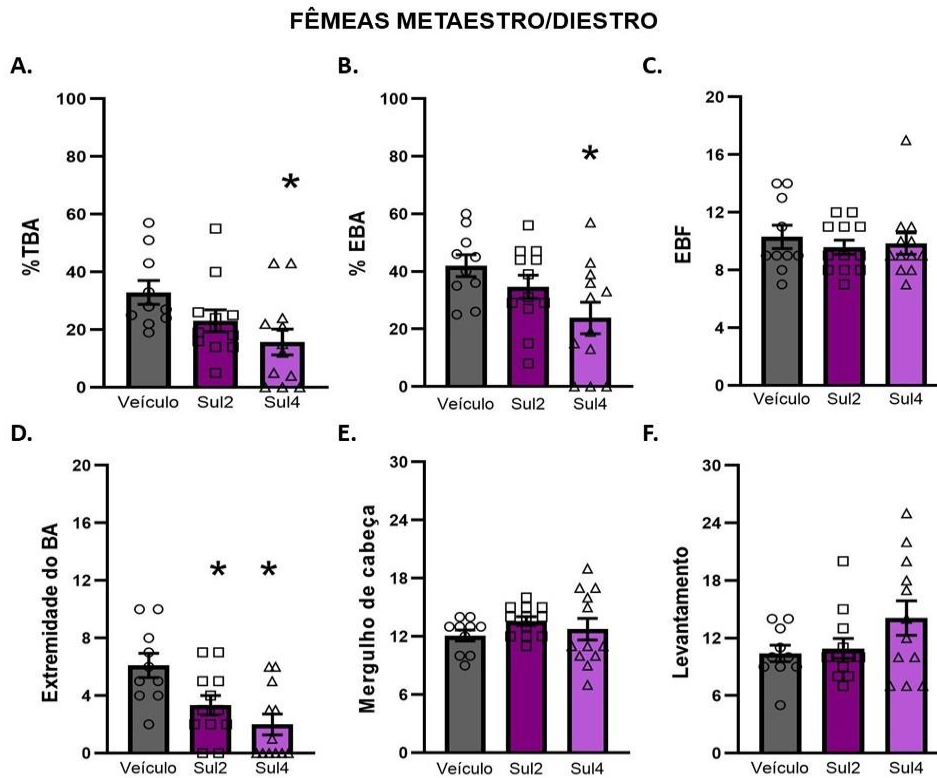


Figura 12. Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no LCE em fêmeas em metaestro/diestro. (A) %TBA – porcentagem de tempo nos braços abertos; (B) %EBA – porcentagem de entradas nos braços abertos; (C) EBF – entradas nos braços fechados; (D) Número de exploração das extremidades dos braços abertos; (E) Mergulhos da cabeça; (F) Levantamentos. Média  $\pm$  EPM. ANOVA de uma via seguida por Tukey.  $n = 10-12$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparado ao grupo veículo.

#### 4.2.3 Medo Condicionado

A Figura 13 apresenta os efeitos da administração de sulpirida intra-IC sobre a expressão e extinção da resposta de congelamento no medo condicionado ao contexto em machos. Na Figura 13A podemos observar a porcentagem do tempo de congelamento dos animais durante o teste e o reteste, dos grupos veículo ( $n = 12$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 13$ ). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator sessão (Teste  $\times$  Reteste;  $F_{1,34} = 34,29$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,50$ ) e para

o fator tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 19,10$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,53$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  sessão;  $F_{2,34} = 0,48$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou menor congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). A análise apontou ainda diminuição significativa do congelamento no Reteste em relação ao Teste ( $p < 0,001$ ). Na Figura 13B estão representadas as porcentagens de tempo de congelamento por blocos de 2 minutos durante o início e final da sessão treino, e durante o teste e o reteste. Para o treino, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator bloco (Início  $\times$  Final;  $F_{1,34} = 584,03$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,94$ ), mas não para tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 1,86$ ;  $p > 0,05$ ) ou para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{2,34} = 1,48$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou um aumento do congelamento ao final do treino em relação ao congelamento observado antes da apresentação dos choques ( $p < 0,001$ ). Para o teste, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1  $\times$  B2  $\times$  B3  $\times$  B4  $\times$  B5;  $F_{4,136} = 13,97$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,29$ ) e tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 22,10$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,56$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{8,136} = 1,22$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ) e diferença nos blocos 2, 3 e 4 em relação ao bloco 1, no bloco 5 em relação aos blocos 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ). Para o reteste a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1  $\times$  B2  $\times$  B3  $\times$  B4  $\times$  B5;  $F_{4,136} = 9,63$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,22$ ) e tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 8,10$ ;  $p = 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,32$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{8,136} = 1,20$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 ( $p = 0,003$ ) e Sul 4 ( $p = 0,006$ ) em relação ao grupo veículo e diferença no bloco 2 em relação ao bloco 1, e no bloco 5 em relação ao bloco 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ).

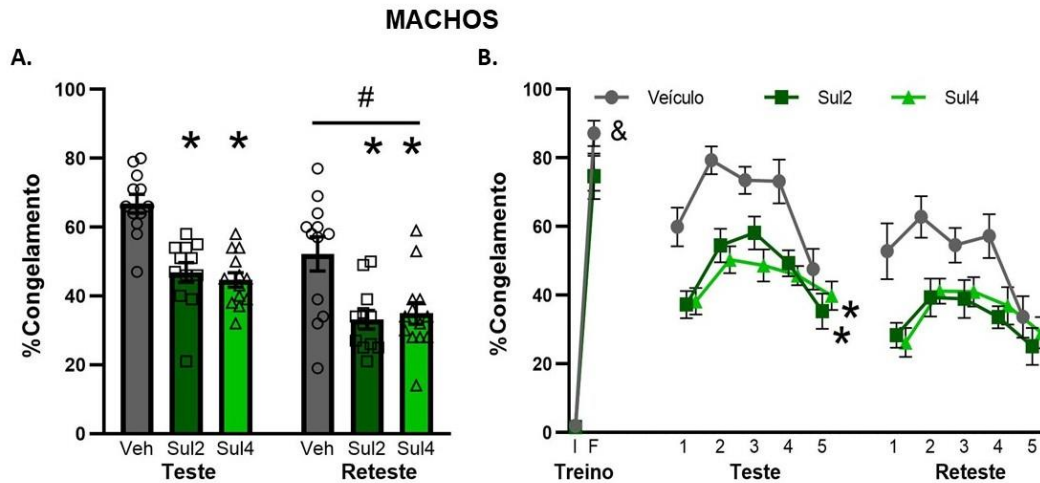


Figura 13. Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em machos. (A) Porcentagem do tempo de congelamento no teste e no reteste. (B) Porcentagem do tempo de congelamento por bloco de 2 minutos no treino (início e final), no teste (cinco blocos) e no reteste (cinco blocos). Média  $\pm$  EPM. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida por Tukey.  $n = 12-13$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparado ao grupo veículo. #  $p < 0,05$  comparado ao teste. &  $p < 0,05$  comparado ao início do treino.

A Figura 14 apresenta os efeitos da administração de sulpirida intra-IC sobre a expressão e extinção da resposta de congelamento no medo condicionado ao contexto em fêmeas em proestro/estro. Na Figura 14A podemos observar a porcentagem do tempo de congelamento dos animais durante o teste e o reteste, dos grupos veículo ( $n = 14$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 11$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas que revelou efeito significativo para o fator sessão (Teste  $\times$  Reteste;  $F_{1,34} = 65,28$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,65$ ) e para o fator tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 31,70$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,65$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  sessão;  $F_{2,34} = 1,26$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou menor congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). A análise apontou ainda diminuição significativa do congelamento no Reteste em relação ao Teste ( $p < 0,001$ ). Na Figura 14B estão representadas as porcentagens de tempo de congelamento por blocos de 2 minutos durante o início e final da sessão treino, e durante o teste e o reteste. Para o treino, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator bloco (Início  $\times$  Final;  $F_{1,34} = 1158,98$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,97$ ),

mas não para tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 0,55$ ;  $p > 0,05$ ) ou interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{2,34} = 1,32$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou um aumento do congelamento ao final do treino em relação ao congelamento observado antes da apresentação dos choques ( $p < 0,001$ ). Para o teste, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1  $\times$  B2  $\times$  B3  $\times$  B4  $\times$  B5;  $F_{4,136} = 28,73$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,45$ ), tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 52,60$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,75$ ), e para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{8,136} = 3,29$ ;  $p = 0,002$ ;  $\eta^2 p = 0,16$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). Para os blocos houve diferença no bloco 2, 3 e 4 em relação ao bloco 1; os blocos 4 e 5 em relação ao bloco 2 e 3, e no bloco 5 em relação ao bloco 4 ( $p < 0,05$ ). O bloco 1 do grupo Sul 2 apresentou menor congelamento comparado ao mesmo bloco no grupo veículo ( $p < 0,05$ ). No bloco 2, o grupo Sul 2 e Sul 4 apresentaram menor congelamento comparados ao grupo veículo, o mesmo ocorreu para os com bloco 3 ( $p < 0,05$ ). O bloco 4 e 5 no grupo Sul 4 apresentou menor congelamento comparados ao mesmo bloco no grupo veículo ( $p < 0,05$ ). Para o reteste a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1  $\times$  B2  $\times$  B3  $\times$  B4  $\times$  B5;  $F_{4,136} = 12,53$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,26$ ) e tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 13,80$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,44$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{8,136} = 1,68$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ) e diferença nos blocos 2 e 3 em relação ao bloco 1, e no bloco 5 em relação aos blocos 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ).

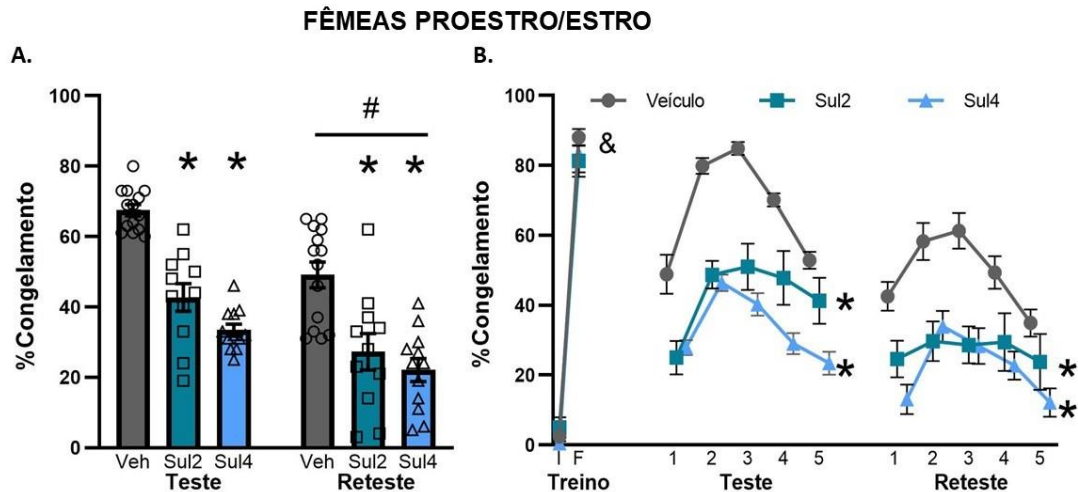


Figura 14. Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em fêmeas em proestro/estro. (A) Porcentagem do tempo de congelamento no teste e no reteste. (B) Porcentagem do tempo de congelamento por bloco de 2 minutos no treino (início e final), no teste (cinco blocos) e no reteste (cinco blocos). Média  $\pm$  EPM. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida por Tukey.  $n = 11-14$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparado ao grupo veículo. #  $p < 0,05$  comparado ao teste. &  $p < 0,05$  comparado ao início do treino.

A Figura 15 apresenta os efeitos da administração de sulpirida intra-IC sobre a expressão e extinção da resposta de congelamento no medo condicionado ao contexto em fêmeas em metaestro/diestro. Na Figura 15A podemos observar a porcentagem do tempo de congelamento dos animais durante o teste e o reteste, dos grupos veículo ( $n = 11$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 14$ ). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator sessão (Teste  $\times$  Reteste;  $F_{1,34} = 108,28$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,76$ ) e para o fator tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 23,50$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,58$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  sessão;  $F_{2,34} = 2,92$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de Tukey indicou menor congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). A análise apontou ainda diminuição significativa do congelamento no Reteste em relação ao Teste ( $p < 0,001$ ). Na Figura 15B estão representadas as porcentagens de tempo de congelamento por blocos de 2 minutos durante o início e final da sessão treino, e durante o teste e o reteste. Para o treino, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator bloco (Início  $\times$  Final;  $F_{1,34} = 961,18$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,96$ ),

mas não para tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 0,003$ ;  $p > 0,05$ ) ou interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{2,34} = 0,39$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou um aumento do congelamento ao final do treino em relação ao congelamento observado antes da apresentação dos choques ( $p < 0,001$ ). Para o teste, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1  $\times$  B2  $\times$  B3  $\times$  B4  $\times$  B5;  $F_{4,136} = 41,54$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,55$ ), tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 17,00$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,50$ ), e para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{8,136} = 5,96$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,26$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). Para os blocos houve diferença nos blocos 2, 3 e 4 em relação ao bloco 1, no bloco 4 em relação ao bloco 3, e no bloco 5 em relação ao bloco 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ). No bloco 2 o grupo Sul 4 apresentou menor congelamento em relação ao mesmo bloco grupo veículo ( $p < 0,05$ ). No bloco 3 os grupos Sul 2 e Sul 4 apresentaram menor congelamento comparados ao mesmo bloco grupo veículo, o mesmo ocorreu para os com bloco 4, 5 ( $p < 0,05$ ). Para o reteste a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1  $\times$  B2  $\times$  B3  $\times$  B4  $\times$  B5;  $F_{4,136} = 21,00$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,38$ ), tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 22,10$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,56$ ), e para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{8,136} = 4,19$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,19$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ) e diferença nos blocos 2 e 3 em relação ao bloco 1, no bloco 3 comparado ao bloco 4, e no bloco 5 em relação a todos os demais blocos ( $p < 0,05$ ). No bloco 2 o grupo Sul 2 e Sul 4 apresentou menor congelamento em relação ao mesmo bloco grupo veículo, o mesmo ocorreu para os blocos 3, 4 e 5 ( $p < 0,05$ ).

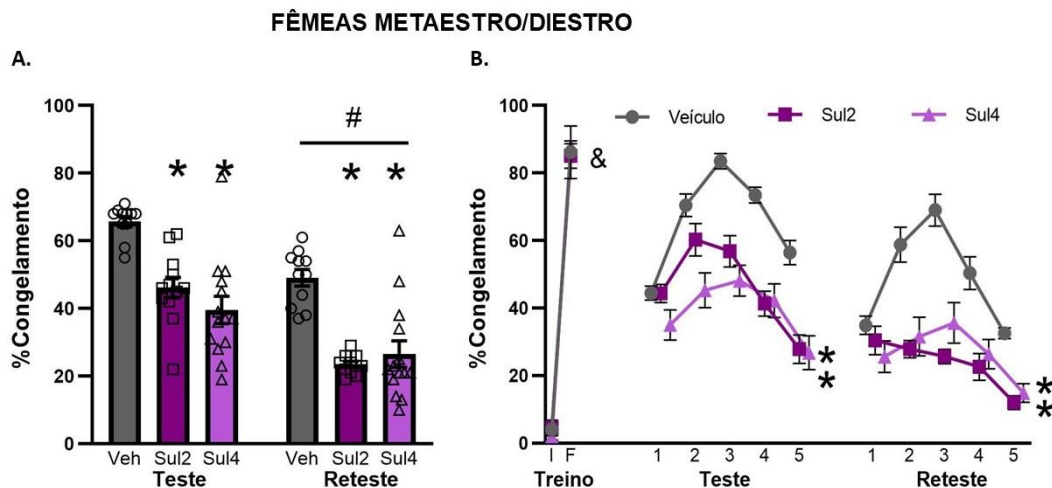


Figura 15. Efeitos da microinjeção bilateral intra-IC de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em fêmeas em metaestro/diestro. (A) Porcentagem de tempo de congelamento no teste e no reteste. (B) Porcentagem do tempo de congelamento por bloco de 2 minutos no treino (início e final), no teste (cinco blocos) e no reteste (cinco blocos). Média  $\pm$  EPM. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida por Tukey.  $n = 11-14$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparado ao grupo veículo. #  $p < 0,05$  comparado ao teste. &  $p > 0,05$  comparado ao início do treino.

## 4.3 Resultados do Experimento 2

### 4.3.1 Histologia

Apenas animais em que o exame histológico indicou que as cânulas-guias para microinjeção foram localizadas bilateralmente dentro da BLA foram utilizados no presente estudo. A Figura 16A apresenta a fotomicrografia representando a localização dos sítios de microinjeção na BLA. Na mesma figura (Fig. 16B) encontra-se ilustrada a disposição desses sítios na BLA em diferentes secções transversais do encéfalo de ratos segundo o atlas de Paxinos e Watson (2007).

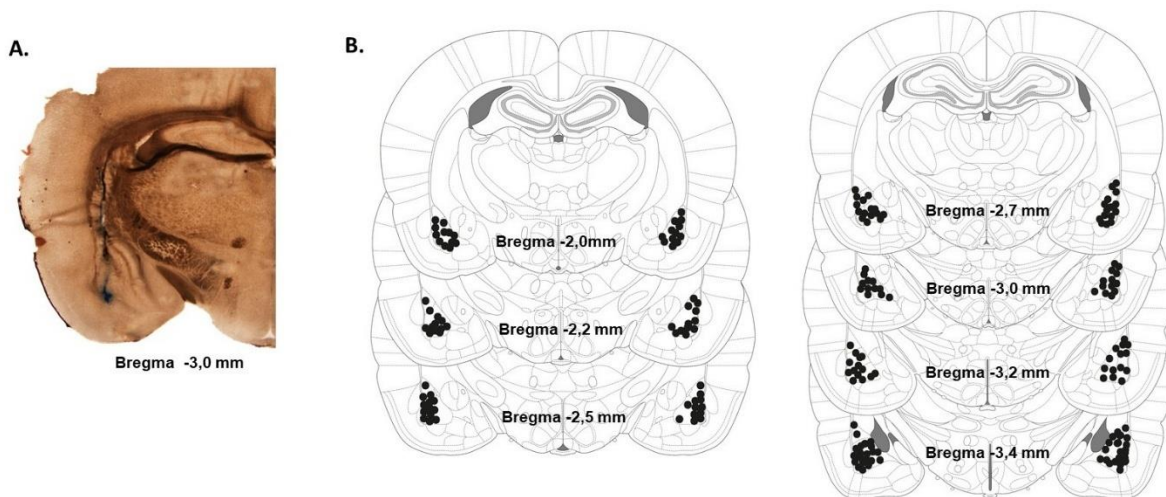


Figura 16. Histologia. (A) Fotomicrografia representativa da localização dos sítios de microinjeção bilateral na BLA. (B) Representação da disposição dos sítios na BLA nas diferentes secções transversais do encéfalo de ratos segundo o Atlas de Paxinos e Watson (2007). O número de pontos gerais é menor do que o número de animais utilizados devido a sobreposições.

#### 4.3.2 Medo Incondicionado

A Figura 17 apresenta os resultados da injeção de sulpirida intra-BLA no teste de LCE para machos. Os comportamentos avaliados foram porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos, porcentagem de entrada nos braços abertos, número de entrada nos braços fechados, número de explorações das extremidades dos braços abertos, número de mergulhos de cabeça e número de levantamentos. Todos os comportamentos foram avaliados durante 5 minutos de exploração livre para os grupos veículo ( $n = 12$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 14$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 11$ ). A ANOVA de uma via revelou efeito significativo para os tratamentos na porcentagem de tempo nos braços abertos ( $F_{2,34} = 5,96$ ;  $p = 0,006$ ;  $\eta^2 = 0,26$ ), mergulhos de cabeça ( $F_{2,34} = 4,41$ ;  $p = 0,02$ ;  $\eta^2 = 0,20$ ) e levantamentos ( $F_{2,34} = 6,07$ ;  $p = 0,006$ ;  $\eta^2 = 0,26$ ). A análise post hoc de *Tukey* revelou menor porcentagem de tempo nos braços abertos para Sul2 comparado ao grupo veículo ( $p < 0,05$ ), menor número de mergulhos para Sul2 comparado ao grupo veículo ( $p < 0,05$ ) e menor número de levantamentos para Sul2 e Sul4 comparados ao grupo veículo ( $p < 0,05$ ). A ANOVA de uma via não revelou efeito significativo para os tratamentos na porcentagem de entrada nos braços abertos ( $F_{2,34} = 1,73$ ;

$p > 0,05$ ), entrada nos braços fechados ( $F_{2,34} = 1,22$ ;  $p > 0,05$ ) e exploração das extremidades dos braços abertos ( $F_{2,34} = 0,76$ ;  $p > 0,05$ ).

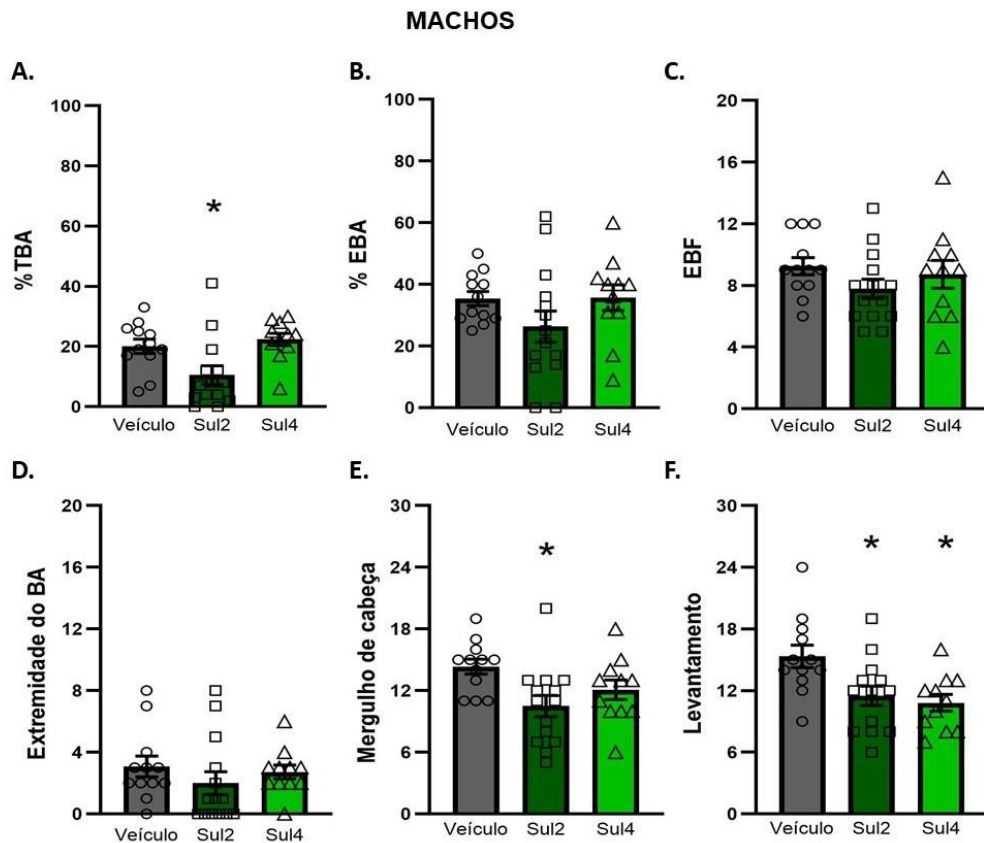


Figura 17. Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no LCE em machos. (A) %TBA – porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos; (B) %EBA – porcentagem de entradas nos braços abertos; (C) EBF – número de entradas nos braços fechados; (D) Exploração das extremidades dos braços abertos; (E) Mergulhos da cabeça; (F) Levantamento. Média  $\pm$  EPM. ANOVA de uma via.  $n = 11-14$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparado ao grupo veículo.

A Figura 18 apresenta os resultados da injeção de sulpirida intra-BLA no teste de LCE para fêmeas em proestro/estro. Todos os comportamentos foram avaliados durante 5 minutos de exploração livre para os grupos veículo ( $n = 12$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 13$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ). A ANOVA de uma via revelou efeito significativo para os tratamentos nos mergulhos de cabeça ( $F_{2,34} = 3,43$ ;  $p = 0,04$ ;  $\eta^2 = 0,16$ ) e levantamentos ( $F_{2,34} = 4,99$ ;  $p = 0,003$ ;  $\eta^2 = 0,29$ ). A análise post hoc de *Tukey* revelou menor número de mergulhos de cabeça para Sul2 comparados ao grupo veículo ( $p < 0,05$ ), e menor número de levantamentos para

Sul2 e Sul4 comparados ao veículo ( $p < 0,05$ ). A ANOVA de uma via não revelou efeito significativo para os tratamentos na porcentagem de tempo nos braços abertos ( $F_{2,34} = 0,71$ ;  $p > 0,05$ ), porcentagem de entrada nos braços abertos ( $F_{2,34} = 0,80$ ;  $p > 0,05$ ), entradas nos braços fechados ( $F_{2,34} = 1,37$ ;  $p > 0,05$ ) e exploração das extremidades dos braços abertos ( $F_{2,34} = 1,16$ ;  $p > 0,05$ ).

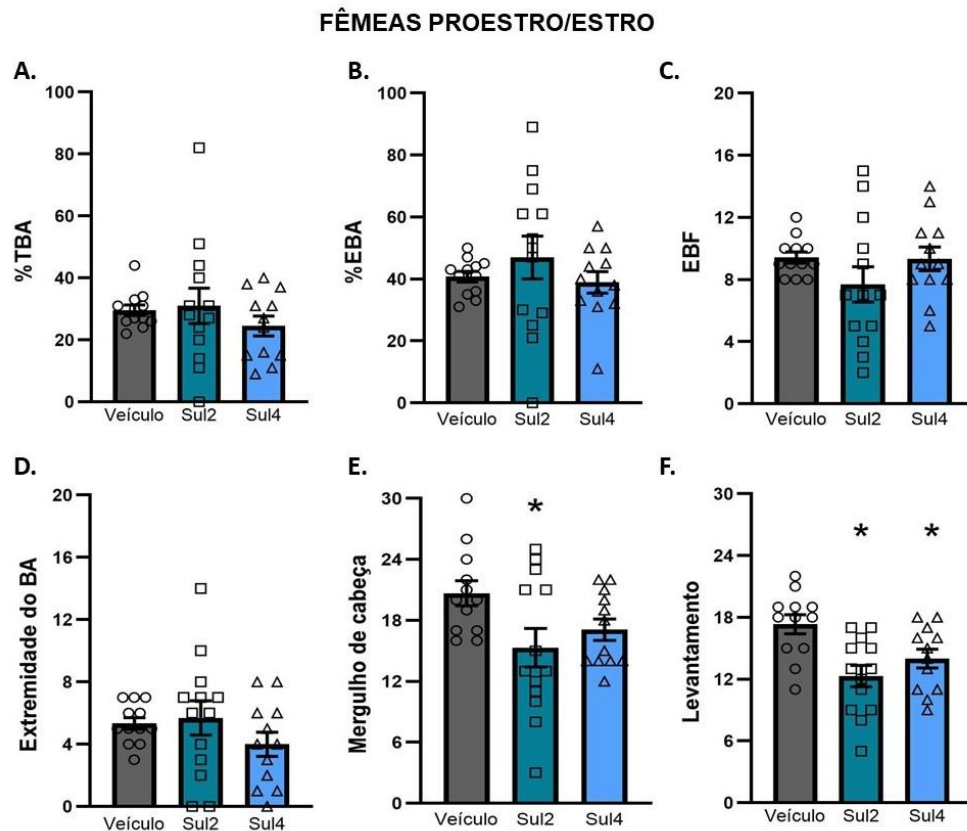


Figura 18. Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no LCE em fêmeas em proestro/estro. (A) %TBA – porcentagem de tempo de permanência nos braços abertos; (B) %EBA – porcentagem de entradas nos braços abertos; (C) EBF – número de entradas nos braços fechados; (D) Exploração das extremidades dos braços abertos; (E) Mergulhos da cabeça; (F) Levantamentos. Média  $\pm$  EPM. ANOVA de uma via.  $n = 12-13$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparados ao grupo controle.

A Figura 19 apresenta os resultados da injeção de sulpirida intra-BLA no teste de LCE para fêmeas em metaestro/diestro. Todos os comportamentos foram avaliados durante 5 min de exploração livre para os grupos veículo ( $n = 12$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 13$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ). A ANOVA de uma via não revelou efeito significativo para os tratamentos na

porcentagem de tempo nos braços abertos ( $F_{2,34} = 0,49$ ;  $p > 0,05$ ), porcentagem de entrada nos braços abertos ( $F_{2,34} = 0,77$ ;  $p > 0,05$ ), exploração das extremidades dos braços abertos ( $F_{2,34} = 0,35$ ;  $p > 0,05$ ), entradas nos braços fechados ( $F_{2,34} = 0,99$ ;  $p > 0,05$ ), mergulhos de cabeça ( $F_{2,34} = 1,93$ ;  $p > 0,05$ ) e levantamentos ( $F_{2,34} = 0,75$ ;  $p > 0,05$ ).

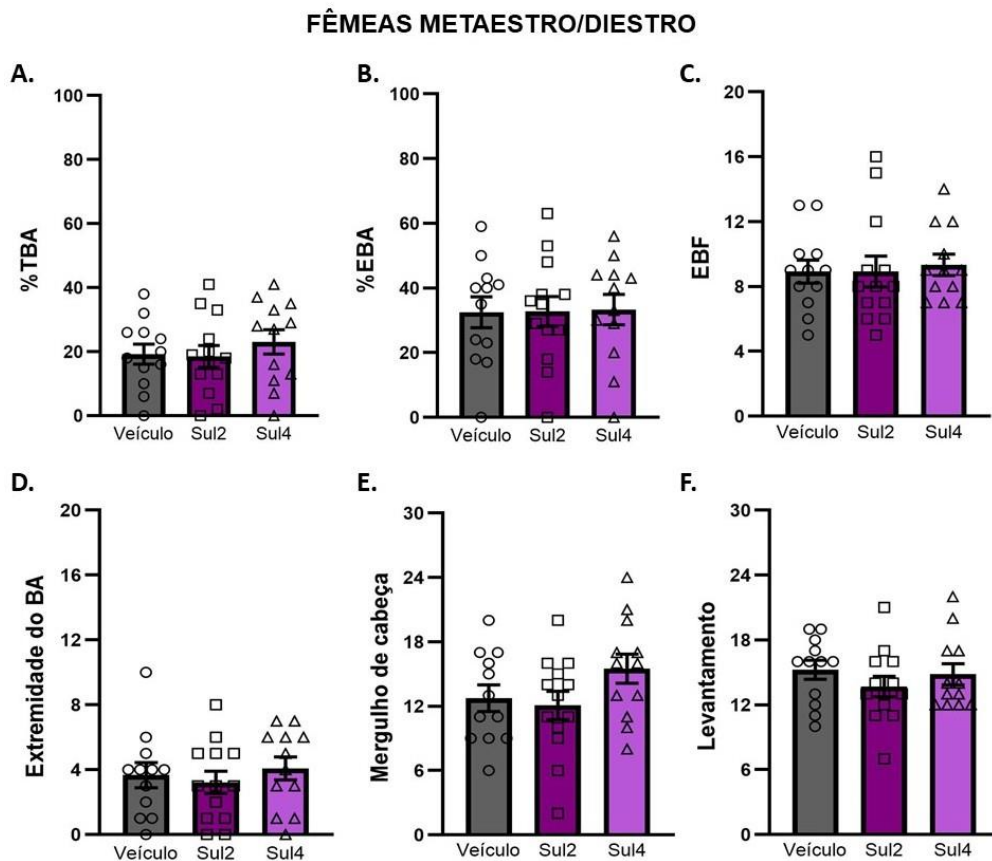


Figura 19. Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no LCE em fêmeas em metaestro/diestro. (A) % TBA – porcentagem de tempo nos braços abertos; (B) %EBA – porcentagem de entradas nos braços abertos; (C) EBF – entradas nos braços fechados; (D) Exploração das extremidades dos braços abertos; (E) Mergulhos da cabeça; (F) Levantamentos. Média  $\pm$  EPM. ANOVA de uma via seguida por Tukey.  $n = 12-13$  por grupo.

### 4.3.3 Medo Condicionado

A Figura 20 apresenta os efeitos da administração de sulpirida intra-BLA sobre a expressão e extinção da resposta de congelamento no medo condicionado ao contexto em machos. Na Figura 20A podemos observar a porcentagem do tempo de congelamento dos animais durante o teste e o reteste, dos grupos veículo ( $n = 11$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ) e Sul

4 µg/0,2 µL (n = 12). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator sessão (Teste × Reteste;  $F_{1,32} = 5014,29$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,65$ ) e para o fator tratamento (Veículo × Sul 2 × Sul 4;  $F_{2,32} = 20,80$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,56$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento × sessão;  $F_{2,32} = 0,64$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou menor congelamento dos grupos Sul 2 ( $p = 0,001$ ) e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). A análise apontou ainda diminuição significativa do congelamento no Reteste em relação ao Teste ( $p < 0,05$ ). Na Figura 20B estão representadas as porcentagens de tempo de congelamento por blocos de 2 minutos durante o início e final da sessão treino, e durante o teste e o reteste. Para o treino, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator bloco (Início x Final;  $F_{1,32} = 679,08$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,95$ ), mas não para tratamento (Veículo × Sul 2 × Sul 4;  $F_{2,32} = 2,44$ ;  $p > 0,05$ ) ou para interação entre os fatores (tratamento × bloco;  $F_{2,32} = 1,20$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou um aumento do congelamento ao final do treino em relação ao congelamento observado antes da apresentação dos choques ( $p < 0,001$ ). Para o teste, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1 × B2 × B3 × B4 × B5;  $F_{4,128} = 24,18$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,43$ ) e tratamento (Veículo × Sul 2 × Sul 4;  $F_{2,32} = 19,00$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,54$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento × bloco;  $F_{8,128} = 1,55$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 ( $p = 0,004$ ) e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ), e diferença nos blocos 2, 3 e 4 em relação ao bloco 1, no bloco 5 em relação aos blocos 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ). Para o reteste a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1 × B2 × B3 × B4 × B5;  $F_{4,128} = 24,12$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,43$ ) e tratamento (Veículo × Sul 2 × Sul 4;  $F_{2,32} = 13,10$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,45$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento × bloco;  $F_{8,128} = 1,34$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 ( $p = 0,006$ ) e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ) e

diferença no bloco 2 e 5 em relação ao bloco 1, e no bloco 5 em relação ao bloco 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ).

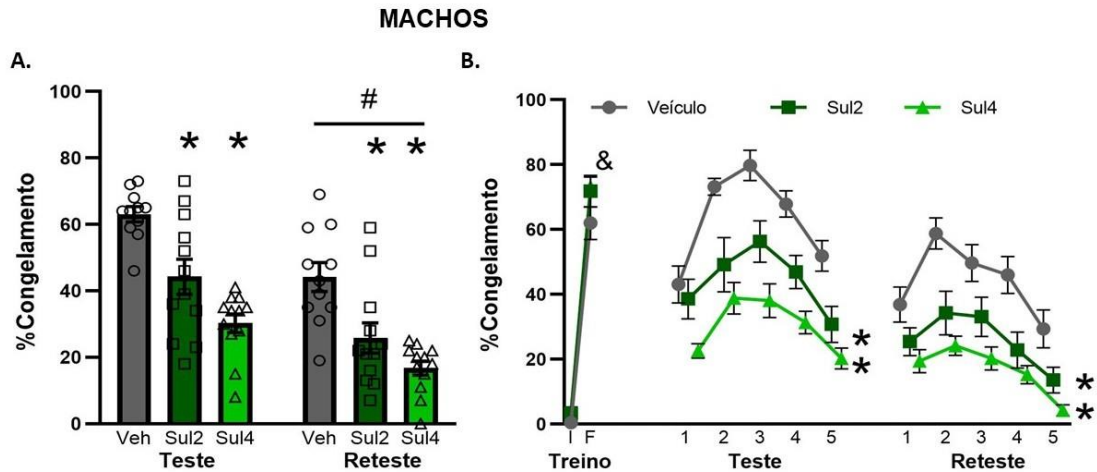


Figura 20. Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4 µg/0,2 µL por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em machos. (A) Porcentagem do tempo de congelamento no teste e no reteste. (B) Porcentagem do tempo de congelamento por bloco de 2 minutos no treino (início e final), no teste (cinco blocos) e no reteste (cinco blocos). Média ± EPM. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida por Tukey.  $n = 11-12$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparado ao grupo veículo. #  $p < 0,05$  comparado ao teste. &  $p < 0,05$  comparado ao início do treino.

A Figura 21 apresenta os efeitos da administração de sulpirida intra-BLA sobre a expressão e extinção da resposta de congelamento no medo condicionado ao contexto em fêmeas em proestro/estro. Na Figura 21A podemos observar a porcentagem do tempo de congelamento dos animais durante o teste e o reteste, dos grupos veículo ( $n = 12$ ), Sul 2 µg/0,2 µL ( $n = 11$ ) e Sul 4 µg/0,2 µL ( $n = 10$ ). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas que revelou efeito significativo para o fator sessão (Teste × Reteste;  $F_{1,30} = 112,52$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,79$ ) e para o fator tratamento (Veículo × Sul 2 × Sul 4;  $F_{2,30} = 78,20$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,83$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento × sessão;  $F_{2,30} = 1,31$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou menor congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). A análise apontou ainda diminuição significativa do congelamento no Reteste em relação ao Teste ( $p < 0,001$ ). Na Figura 21B estão representadas as porcentagens de tempo de congelamento por blocos de 2 minutos durante o início e final da sessão treino, e

durante o teste e o reteste. Para o treino, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator bloco (Início x Final;  $F_{1,30} = 259,85$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,89$ ), mas não para tratamento (Veículo x Sul 2 x Sul 4;  $F_{2,30} = 0,71$ ;  $p > 0,05$ ) ou interação entre os fatores (tratamento x bloco;  $F_{2,30} = 0,20$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou um aumento do congelamento ao final do treino em relação ao congelamento observado antes da apresentação dos choques ( $p < 0,001$ ). Para o teste, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1 x B2 x B3 x B4 x B5;  $F_{4,120} = 31,97$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,51$ ), tratamento (Veículo x Sul 2 x Sul 4;  $F_{2,30} = 65,90$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,81$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento x bloco;  $F_{8,120} = 2,02$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). Para os blocos houve diferença no bloco 2 e 3 em relação ao bloco 1; os blocos 4 e 5 em relação ao bloco 2 e 3, e no bloco 5 em relação ao bloco 4 ( $p < 0,05$ ). Para o reteste a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1 x B2 x B3 x B4 x B5;  $F_{4,120} = 45,63$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,60$ ), para tratamento (Veículo x Sul 2 x Sul 4;  $F_{2,30} = 53,80$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,78$ ), e para interação entre os fatores (tratamento x bloco;  $F_{8,120} = 7,58$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,33$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). Para os blocos, indicou diferença nos blocos 2, 3 e 4 em relação ao bloco 1, no bloco 4 em relação ao bloco 2 e 3, e no bloco 5 em relação aos blocos 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ). Com relação a interação entre os fatores, indicou diferença no bloco 1 no grupo Sul 2 e Sul 4 comparados ao grupo veículo no mesmo bloco, o mesmo ocorreu com todos os blocos ( $p < 0,05$ ).

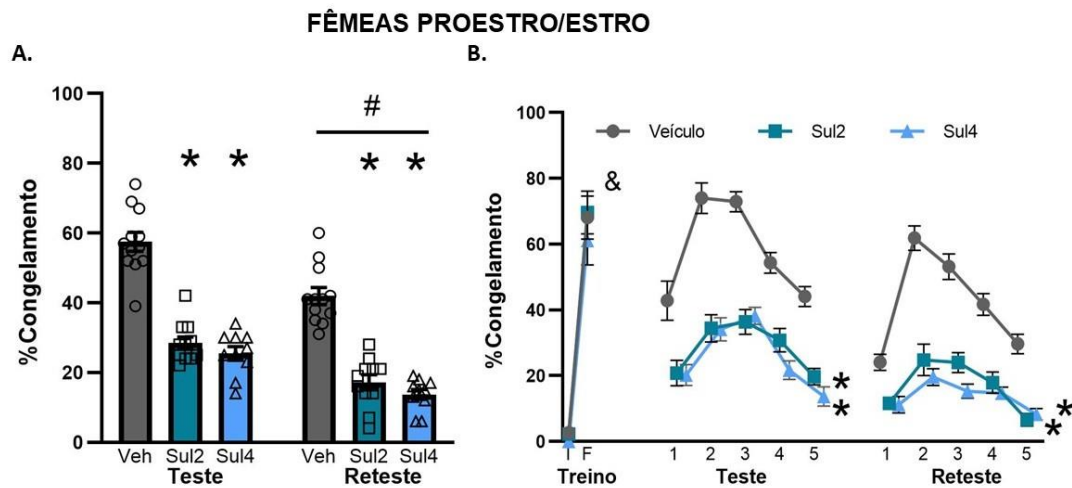


Figura 21. Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em fêmeas em proestro/estro. (A) Porcentagem do tempo de congelamento no teste e no reteste. (B) Porcentagem do tempo de congelamento por bloco de 2 minutos no treino (início e final), no teste (cinco blocos) e no reteste (cinco blocos). Média  $\pm$  EPM. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida por Tukey.  $n = 10-12$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparado ao grupo veículo. #  $p < 0,05$  comparado ao teste. &  $p < 0,05$  comparado ao início do treino.

A Figura 22 apresenta os efeitos da administração de sulpirida intra-BLA sobre a expressão e extinção da resposta de congelamento no medo condicionado ao contexto em fêmeas em metaestro/diestro. Na Figura 22A podemos observar a porcentagem do tempo de congelamento dos animais durante o teste e o reteste, dos grupos veículo ( $n = 12$ ), Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 13$ ) e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  ( $n = 12$ ). A ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator sessão (Teste  $\times$  Reteste;  $F_{1,34} = 133,16$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,79$ ) e para o fator tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 40,80$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,70$ ), mas não para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  sessão;  $F_{2,34} = 2,42$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou menor congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). A análise apontou ainda diminuição significativa do congelamento no Reteste em relação ao Teste ( $p < 0,001$ ). Na Figura 22B estão representadas as porcentagens de tempo de congelamento por blocos de 2 minutos durante o início e final da sessão treino, e durante o teste e o reteste. Para o treino, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para o fator bloco (Início  $\times$  Final;  $F_{1,34} = 585,88$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2 p = 0,94$ ),

mas não para tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 0,13$ ;  $p > 0,05$ ) ou interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{2,34} = 0,08$ ;  $p > 0,05$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou um aumento do congelamento ao final do treino em relação ao congelamento observado antes da apresentação dos choques ( $p < 0,001$ ). Para o teste, a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1  $\times$  B2  $\times$  B3  $\times$  B4  $\times$  B5;  $F_{4,136} = 48,05$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,58$ ), tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 31,60$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,65$ ), e para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{8,136} = 2,70$ ;  $p = 0,009$ ;  $\eta^2p = 0,13$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ). Para os blocos houve diferença nos blocos 2, 3 e 4 em relação ao bloco 1, no bloco 4 em relação ao bloco 3, e no bloco 5 em relação ao bloco 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ). No bloco 2 o grupo Sul4 apresentou menor congelamento em relação ao mesmo bloco grupo veículo ( $p < 0,05$ ). No bloco 3 os grupos Sul2 e Sul4 apresentaram menor congelamento comparados ao mesmo bloco grupo veículo, o mesmo ocorreu para os com bloco 4, 5 ( $p < 0,05$ ). Para o reteste a ANOVA de duas vias com medidas repetidas revelou efeito significativo para os fatores bloco (B1  $\times$  B2  $\times$  B3  $\times$  B4  $\times$  B5;  $F_{4,136} = 41,36$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,55$ ), tratamento (Veículo  $\times$  Sul 2  $\times$  Sul 4;  $F_{2,34} = 25,80$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,60$ ), e para interação entre os fatores (tratamento  $\times$  bloco;  $F_{8,136} = 5,50$ ;  $p < 0,001$ ;  $\eta^2p = 0,24$ ). O teste post hoc de *Tukey* indicou diminuição do congelamento dos grupos Sul 2 e Sul 4 em relação ao grupo veículo ( $p < 0,001$ ) e diferença nos blocos 2, 3 e 4 em relação ao bloco 1, no bloco 2 e 3 comparado ao bloco 4, e no bloco 5 em relação a 2, 3 e 4 ( $p < 0,05$ ). No bloco 2 o grupo Sul 2 e Sul 4 apresentou menor congelamento em relação ao mesmo bloco grupo veículo, o mesmo ocorreu para os blocos 3, 4 e 5 ( $p < 0,05$ ).

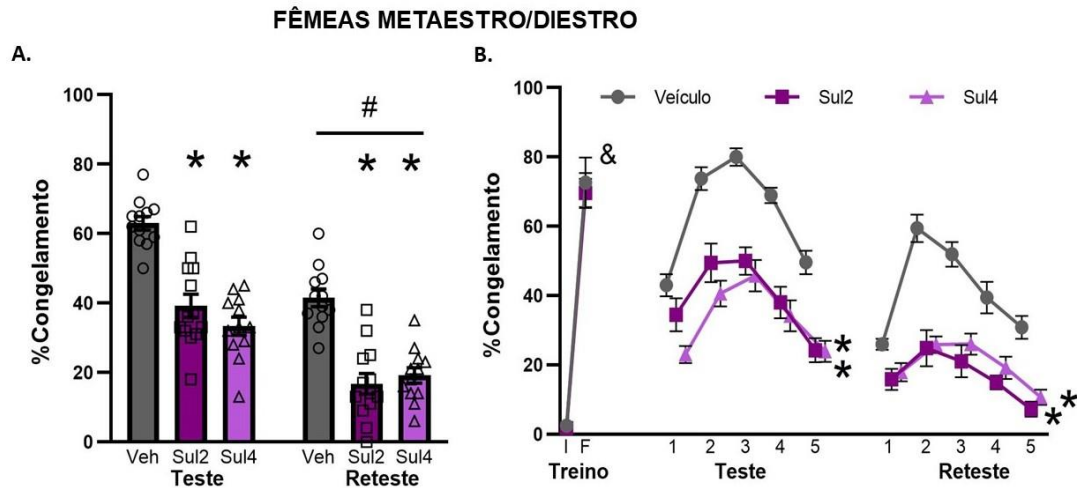


Figura 22. Efeitos da microinjeção bilateral intra-BLA de veículo ou sulpirida (Sul) nas doses de 2 ou 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  por sítio de microinjeção no medo condicionado ao contexto em fêmeas em metaestro/diestro. (A) Porcentagem de tempo de congelamento no teste e no reteste. (B) Porcentagem do tempo de congelamento por bloco de 2 minutos no treino (início e final), no teste (cinco blocos) e no reteste (cinco blocos). Média  $\pm$  EPM. ANOVA de duas vias com medidas repetidas seguida por Tukey.  $n = 12-13$  por grupo. \*  $p < 0,05$  comparado ao grupo veículo. #  $p < 0,05$  comparado ao teste. &  $p > 0,05$  comparado ao início do treino.

#### 4.4. Discussão

Os dados descritos tiveram como objetivo ampliar a caracterização do envolvimento dopaminérgico no medo condicionado e incondicionado, avaliando os efeitos do bloqueio dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 no IC e na BLA em ratos machos e fêmeas nos testes de LCE e medo condicionado ao contexto. De forma geral, nossos resultados apontaram que as injeções intra-IC de sulpirida diminuíram a exploração dos braços abertos do LCE apenas em fêmeas em metaestro/diestro, enquanto as injeções intra-BLA diminuíram a exploração dos braços abertos e os levantamentos em machos e fêmeas em proestro/estro. No medo condicionado, a administração de sulpirida intra-IC ou intra-BLA diminuiu o tempo de congelamento no teste e no reteste em machos, fêmeas em proestro/estro e fêmeas em metaestro/diestro. Assim, a injeção intra-IC e intra-BLA de sulpirida parece exercer um efeito pró-aversivo no medo incondicionado, dependente do sexo e do ciclo estral, e um efeito antiaversivo generalizado no medo condicionado. A seguir, os principais resultados serão discutidos para cada estrutura encefálica e teste comportamental.

Os testes de medo incondicionado e condicionado mostraram-se eficazes nos protocolos adotados. No LCE, o efeito de aversão natural dos roedores ao aparato foi demonstrado, uma vez que tanto os machos quanto as fêmeas em diferentes fases do ciclo estral exibiram uma preferência para exploração e permanência nos braços fechados. Esses achados são consistentes com estudos prévios que utilizaram o mesmo protocolo (DE OLIVEIRA et al., 2014; REIMER et al., 2015; FABRIS et al., 2022). Em relação ao medo condicionado ao contexto, no treino os animais apresentaram aumento do congelamento no final da sessão comparado com o início, sugerindo que o estímulo inicialmente neutro (contexto) foi associado ao estímulo incondicionado (choque) e se tornou um estímulo aversivo condicionado. Mais importante, machos e fêmeas apresentaram evidências de aprendizagem da relação CS-US, uma vez que o tempo de congelamento durante o teste e reteste foi maior quando comparados ao início do treino. Ao final da sessão do teste, observou-se diminuição do congelamento em relação ao começo da sessão, indicando aprendizagem da extinção. No reteste, a diminuição do congelamento se mantém, indicando retenção da extinção. Esses resultados estão de acordo com aqueles observados em outros estudos que utilizaram este mesmo protocolo (DE SOUZA CAETANO et al., 2013; DE VITA, 2021; ALVES et al., 2022).

A literatura descreve a presença de dopamina no IC, e estudos indicam um papel predominante dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 nessa estrutura na modulação de estados aversivos em roedores (SATAKE et al., 2012; DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014; HOYT et al., 2019). Os achados do presente estudo alinham-se parcialmente à literatura sobre o papel dos receptores dopaminérgicos D2 no IC e em outras estruturas mesencefálicas no controle de respostas defensivas, uma vez que a administração intra-IC de sulpirida produziu efeito pró-aversivo apenas em fêmeas em metaestro/diestro. Na revisão sistemática realizada, verificou-se que, entre os estudos com administração sistêmica

de antagonistas D2, apenas 6 de 31 apresentaram efeitos pró-aversivos, enquanto a maioria (25) não encontrou diferenças estatísticas relevantes em comparação aos grupos controle. Por outro lado, estudos com microinjeções locais no IC e no colículo superior relataram efeitos pró-aversivos consistentes (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014, 2016). De forma compatível, no presente estudo, a administração de sulpirida intra-IC em fêmeas em metaestro/diestro resultou na redução significativa do tempo de permanência, do número de entradas e da exploração da extremidade dos braços abertos, indicando um efeito pró-aversivo. No entanto, ao se considerar os resultados em machos, observou-se uma divergência em relação aos estudos anteriores. Tal diferença pode estar associada a variações metodológicas, como o intervalo entre a administração da sulpirida e o início do teste, que foi de 15 minutos em de Oliveira et al. (2014) e 10 minutos no presente estudo. Outra variação, potencialmente importante, foi a localização dos sítios de injeção no IC. Nos estudos anteriores (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014), os registros histológicos mostraram concentrações nas porções mais ventrais/centrais do IC, enquanto, no presente trabalho, as injeções distribuíram-se ao longo de toda a extensão dorso-ventral. Por isso, para verificar a relevância da localização das injeções no IC, realizamos análises estatísticas adicionais separando os animais com microinjeções concentradas no núcleo central do IC (ver Apêndice D) ou em regiões ventrais do IC (ver Apêndice E). Nos machos com injeções ventrais, a dose menor de sulpirida (Sul 2) mostrou tendência a efeito pró-aversivo, diminuindo as entradas nos braços abertos ( $p = 0,05$ , teste post hoc de *Tukey*); já nas fêmeas em metaestro/diestro, o efeito pró-aversivo observado na análise geral com todos os animais permaneceu e, nas fêmeas em proestro/estro, permaneceu a ausência de qualquer efeito significativo. Para a análise considerando apenas injeções no núcleo central do IC, observamos a manutenção do efeito pró-aversivo em fêmeas metaestro/diestro e ausência de efeito em machos e fêmeas em proestro/estro. Esses dados sugerem que o local preciso da microinjeção no IC não influenciou

a expressão comportamental dos efeitos dos antagonistas D2 de forma significativa no presente estudo. Em conjunto, os achados indicam que a redução da atividade dopaminérgica no IC pode aumentar o medo inato; contudo, ainda são escassos os estudos que exploram a relação entre IC, dopamina e medo inato.

No medo condicionado, nossos resultados mostraram que a injeção intra-IC de sulpirida reduziu o congelamento no teste e no reteste tanto em machos quanto em fêmeas, independentemente da fase do ciclo estral. Esse efeito foi mantido quando as análises consideraram apenas os animais com sítio de microinjeção localizado no núcleo central ou nos aspectos ventrais do IC. O efeito antiaversivo observado sugere a participação funcional dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 do IC na expressão e extinção da memória aversiva contextual. Esses achados contrastam com estudos que não encontraram efeitos da sulpirida intra-IC sobre o medo condicionado à luz-CS (DE OLIVEIRA et al., 2014; MUTHURAJU et al., 2014), possivelmente em função de diferenças metodológicas, como o uso de paradigmas diferentes (por exemplo, sobressalto potencializado pelo medo com luz como CS, em vez do condicionamento contextual) ou de outras drogas e doses (por exemplo, haloperidol). Nossos achados reforçam o papel mediador da dopamina no IC sobre memórias aversivas contextuais e indicam que essa via pode ser menos sensível às variações sexuais e hormonais cíclicas, diferentemente do observado com a administração sistêmica, na qual apenas machos (DE VITA et al., 2021) e fêmeas em proestro/estro (ALVES et al., 2022) apresentaram diminuição do congelamento com sulpirida. Em conjunto, os dados sugerem que uma redução da atividade dopaminérgica no IC diminui o medo condicionado contextual, mas não afeta o medo condicionado à luz-CS (DE VITA et al., 2021); entretanto, a relação entre dopamina, IC e medo condicionado ainda é pouco explorada na literatura.

Na literatura, a relação entre a BLA e a dopamina é bem estabelecida, uma vez que essa estrutura integra uma das principais vias dopaminérgicas, a mesolímbica, associada aos

efeitos reforçadores de diversos estímulos (LEDOUX, 2000). No presente estudo, as microinjeções de sulpirida na BLA produziram efeito pró-aversivo nos machos e nas fêmeas em proestro/estro, evidenciado nos machos pela diminuição do tempo de exploração dos braços abertos e em ambos pela diminuição do número de mergulhos de cabeça. Além disso, a sulpirida reduziu a exploração vertical tanto em machos quanto em fêmeas na fase de proestro/estro, diminuindo o número de levantamentos. Esse padrão de resultados foi inesperado, considerando que apenas três estudos avaliaram a microinjeção de sulpirida na BLA em comportamentos defensivos no LCE: dois relatando efeitos antiaversivos, com aumento do tempo e das entradas nos braços abertos (ZARRINDAST et al., 2011; BANANEJ et al., 2012), enquanto o terceiro não encontrou efeitos significativos (WU et al., 2022). Ressalta-se que nenhum desses trabalhos incluiu fêmeas, o que limita comparações diretas, tampouco investigou os comportamentos específicos analisados neste estudo (mergulho de cabeça e levantamento). Adicionalmente, trabalhos que utilizaram outros antagonistas dopaminérgicos do tipo D2 na BLA também relataram efeitos antiaversivos ou ausência de efeitos no LCE (DIAZ et al., 2011; PAVLOVA et al., 2016), bem como em outros testes de medo incondicionado (DIAZ et al., 2011; WU et al., 2022). A divergência entre os resultados observados no presente estudo e aqueles descritos na literatura pode ser atribuída, em parte, às diferenças nas doses do fármaco empregadas nos trabalhos anteriores. No estudo de Bananej et al. (2012), os efeitos antiaversivos foram observados com doses de 0,3 e 0,5 µg/0,5 µl/sítio, enquanto Zarrindast et al. (2011) relataram efeito antiaversivo com a dose de 5 µg/0,5 µl/sítio. Essas variações dificultam uma comparação direta com os achados do presente estudo, uma vez que o efeito pró-aversivo foi observado com a dose de 2 µg/0,2 µl/sítio. Assim, além das diferenças nas doses administradas — sendo uma inferior e outra superior à utilizada neste trabalho —, os volumes de injeção empregados em ambos os estudos prévios foram maiores do que o adotado na presente investigação. Ademais, a localização precisa das microinjeções

nesses estudos não está claramente estabelecida, não sendo possível determinar se o fármaco foi administrado especificamente no núcleo basolateral da amígdala (BLA) ou no complexo BLA como um todo, conforme realizado neste estudo, o que pode ter contribuído adicionalmente para as discrepâncias observadas entre os resultados. Nossos achados sugerem que uma redução da atividade dopaminérgica na BLA pode aumentar o medo inato; porém, as divergências entre os resultados indicam que o papel dessa via dopaminérgica no medo incondicionado ainda precisa ser mais explorado.

O presente estudo também contribui para a literatura ao demonstrar que injeções de sulpirida intra-BLA reduziram o congelamento no teste e no reteste do medo condicionado ao contexto em machos e fêmeas, independentemente da fase do ciclo estral. Esse efeito antiaversivo sugere a participação funcional dos receptores dopaminérgicos do tipo D2 da BLA na expressão e na extinção da memória aversiva contextual. Esses achados estão de acordo com estudos anteriores que utilizaram antagonistas do tipo D2, incluindo a sulpirida, e observaram efeitos antiaversivos em machos avaliados em paradigmas de medo condicionado (GREBA et al., 2001; LALUMIERE et al., 2004; DE OLIVEIRA et al., 2011; DE SOUZA CAETANO et al., 2013; DE OLIVEIRA et al., 2017). Assim, além de corroborar os achados prévios em machos, o presente estudo amplia esses resultados ao demonstrar que o efeito antiaversivo do bloqueio dopaminérgico D2 na BLA também se estende a fêmeas, tanto em proestro/estro quanto em metaestro/diestro. Em conjunto, os achados sugerem que a redução da atividade dopaminérgica na BLA atenua de forma consistente a expressão do medo condicionado.

Considerando que antagonistas dopaminérgicos do tipo D2 podem produzir efeitos motores em roedores (CREESE et al., 1976; WADENBERG et al. 2001; WAKU et al., 2021), estudos prévios do nosso laboratório mostraram que a administração sistêmica de sulpirida não compromete a função motora de machos e de fêmeas em diferentes fases do ciclo estral

(DE VITA et al., 2021, ALVES et al., 2022). No presente estudo, os animais que receberam administração de sulpirida intra-IC apresentaram número de entradas nos braços fechados e número de levantamentos semelhantes aos do grupo controle, sugerindo ausência de comprometimento motor geral. Em contraste, os animais que receberam administração de sulpirida intra-BLA apresentaram diminuição de levantamento comparados ao grupo controle, o que pode sugerir que o bloqueio D2 na BLA pode afetar especificamente a atividade motora vertical. Por outro lado, a avaliação do comportamento de imobilidade no LCE fornece suporte adicional para uma ausência de efeitos motores globais, uma vez que esse comportamento foi praticamente inexistente tanto após injeções no IC quanto na BLA. Diante disso, optamos por não apresentar estes dados.

Destaca-se como característica relevante de nosso estudo a inclusão de fêmeas e separação dos grupos com base nas fases do ciclo estral, proestro/estro e metaestro/diestro. Esse agrupamento foi realizado pelo perfil hormonal semelhante das fases do ciclo, morfologia semelhante (presença ou ausência de leucócitos) e separação da fase folicular (proestro/estro) e lútea (metaestro/diestro) do ciclo estral (PESTANA & GRAHAM, 2024). Alguns estudos realizaram esse tipo de agrupamento anteriormente e obtiveram diferentes resultados de acordo com a fase do ciclo, reforçando a adequação desse tipo de estratégia experimental (REIMER et al., 2018; ALVES et al., 2022; ALMEIDA-SOUZA et al., 2025). Além disso, estudar os efeitos do ciclo estral no comportamento de roedores pode ter implicações importantes para o desenvolvimento e a dosagem de tratamentos farmacológicos, dado que pode influenciar a responsividade a medicamentos ansiolíticos (PESTANA & GRAHAM, 2024).

Não foi possível, entretanto, realizar comparações diretas com estudos anteriores quanto aos efeitos pró-aversivos da administração intra-IC de sulpirida no LCE durante o metaestro/diestro, ou quanto aos efeitos das injeções intra-BLA no LCE nas fêmeas em

proestro/diestro, uma vez que este é o primeiro estudo a utilizar essa abordagem. Ainda assim, a literatura aponta que o comportamento do tipo ansioso em fêmeas pode variar ao longo do ciclo estral, com menor ansiedade no proestro e maior no metaestro/diestro (FRYE et al., 2000; MARCONDES et al., 2001; PESTANA & GRAHAM 2024). Estudos com antagonistas D2 administrados de forma sistêmica também demonstraram efeitos pró-aversivos no LCE, embora sem explorar as variações entre as fases do ciclo (YANG et al., 2015; NIE et al., 2018). Nesse contexto, nossos dados indicam efeitos pró-aversivos da sulpirida no IC na fase de metaestro/diestro, corroborando a ideia de que a baixa concentração de estrógenos nesta fase pode aumentar a vulnerabilidade a estímulos aversivos, reforçando a importância de considerar o ciclo estral na investigação farmacológica do comportamento emocional. Por outro lado, os efeitos observados para a BLA em proestro/estro, caracterizados pela diminuição de mergulho de cabeça e de levantamento, requerem, mais investigações, uma vez que, além de a maioria dos estudos não considerar o fator ciclo estral, esses parâmetros comportamentais são menos explorados na literatura. Ademais, evidências indicam diferenças sexuais na modulação dopaminérgica, uma vez que a depleção de dopamina na amígdala direita, particularmente direcionada à BLA, induz perfis comportamentais opostos no LCE em ratos machos e fêmeas, tanto na exposição inicial quanto na reexposição ao labirinto (SULLIVAN et al., 2009).

No caso do medo condicionado, é importante considerar, adicionalmente, que paradigmas que envolvem aprendizagem normalmente são conduzidos em vários dias e envolvem duas ou mais sessões. Isso significa que as fêmeas podem ser condicionadas em uma fase do ciclo estral, mas testadas em outra. Existe a possibilidade de que a fase do ciclo durante o condicionamento (treino) possa impactar a capacidade de resposta durante a sessão de teste (LOVICK & ZANGROSSI et al., 2021). Além da flutuação hormonal durante as fases do ciclo poder alterar as respostas emocionais (LOVICK, 2014), os hormônios gonadais são

moduladores endógenos da transmissão dopaminérgica, podendo agir melhorando ou reduzindo a eficácia das drogas (BECKER, 1999; BECKER & HU, 2008; REY et al., 2014; DIEKHOF & KATNAYAKE, 2016; BECKER et al., 2017).

Embora as injeções intra-IC e intra-BLA de sulpirida tenham produzido diversos efeitos comportamentais, ainda não podemos afirmar com precisão quais populações neuronais estão sendo diretamente moduladas — se neurônios GABAérgicos, glutamatérgicos ou ambos. A literatura indica uma complexa dinâmica neuroquímica nessas regiões. Evidências indicam que a atividade neuronal na amígdala varia ao longo do ciclo estral de maneira dependente da sub-região. Por exemplo, ao longo do ciclo estral de quatro dias, a atividade na amígdala lateral aumenta no diestro, enquanto a BLA apresenta maior atividade no proestro; porém, nenhuma alteração isolada nos sistemas glutamatérgico e GABAérgico foi suficiente para explicar esse padrão (BLUME et al., 2017). Em contraste, em nosso estudo, os efeitos das injeções de sulpirida na BLA e no IC no medo condicionado não dependeram do sexo ou da fase do ciclo estral, sugerindo que a modulação hormonal sobre a neurotransmissão dopaminérgica pode estar mais relacionada ao medo incondicionado do que ao condicionado. Além disso, evidências indicam que o congelamento contextual condicionado pode ser reduzido por injeções de muscimol, um agonista GABA-A, na BLA de machos (MARTINEZ et al., 2006), o que levanta a possibilidade de que antagonistas D2 apresentem preferência funcional por circuitos GABAérgicos locais. Complementando esse cenário, estímulos sonoros aversivos parecem recrutar vias glutamatérgicas provenientes do IC que sinalizam para neurônios GABAérgicos da VTA via núcleo cuneiforme, contribuindo para a codificação de estados emocionais negativos em camundongos (ZHOU et al., 2025). Dessa forma, investigações futuras devem examinar mais diretamente as interações dopamina-GABA e dopamina-glutamato tanto no medo condicionado quanto no medo incondicionado, em machos e fêmeas ao longo das diferentes fases do ciclo estral.

Evidências também apontam a existência de uma relação IC-BLA: estudos demonstraram que a estimulação aversiva do IC modula de forma robusta sistemas monoaminérgicos em regiões corticais e límbicas, incluindo a BLA. A estimulação do IC aumenta significativamente as concentrações extracelulares de dopamina no córtex frontal e também eleva serotonina ( $\approx 70\%$ ) e dopamina ( $\approx 60\%$ ) na BLA (MACEDO et al., 2005a; MACEDO et al., 2005b). Além disso, a inativação da BLA intensifica a aversividade da estimulação do IC e reduz o aumento de dopamina observado no córtex frontal, indicando que a BLA atua como um filtro crítico para a informação aversiva que ascende do IC para estruturas superiores (MACEDO et al., 2005a). Esses achados reforçam o papel integrado entre IC e BLA na modulação monoaminérgica envolvida na geração e regulação de estados aversivos.

## **5. CONCLUSÕES**

A administração de sulpirida no IC diminuiu a exploração dos braços abertos do LCE, evidenciando um efeito pró-aversivo no medo incondicionado restrito às fêmeas em metaestro/diestro. No medo condicionado ao contexto, a sulpirida intra-IC reduziu o congelamento em machos e em fêmeas em proestro/estro e metaestro/diestro, caracterizando um efeito antiaversivo independente do sexo e da fase do ciclo estral. A sulpirida intra-BLA diminuiu a exploração dos braços abertos do LCE em machos e o número de mergulhos de cabeça em machos e em fêmeas em proestro/estro, produzindo efeito pró-aversivo no medo incondicionado, além de reduzir o número de levantamentos em machos e fêmeas em proestro/estro. No medo condicionado, a sulpirida intra-BLA reduziu o congelamento em machos, fêmeas proestro/estro e metaestro/diestro, evidenciando efeito antiaversivo independente do sexo e do ciclo. Em conjunto, os resultados indicam que a neurotransmissão dopaminérgica mediada por receptores tipo D2 no IC e na BLA participa tanto do medo

incondicionado quanto do medo condicionado, mas de forma distinta. Esses achados reforçam a ideia de um papel dual da dopamina em estados aversivos, com os receptores tipo D2 modulando o medo incondicionado e mediando a expressão do medo condicionado. Embora a literatura sugira maior envolvimento dopaminérgico em regiões mais caudais, como o teto mesencefálico, no medo incondicionado, e de regiões mais rostrais, como amígdala, no medo condicionado, os resultados do presente estudo ampliam essa perspectiva ao demonstrar a relevância da dopamina no IC e na BLA em ambos os tipos de medo. Ademais, o estudo evidencia diferenças sexuais e ciclo-dependentes, indicando que hormônios gonadais femininos modulam a influência dopaminérgica sobre o medo incondicionado. Esses dados ressaltam a importância da inclusão de fêmeas na pesquisa em neurociência e destacam o caráter pioneiro do presente trabalho ao investigar o papel da dopamina no IC e na BLA considerando sexo e diferentes fases do ciclo estral.

## 6. REFERÊNCIAS

- AHMADI, H., NASEHI, M., ROSTAMI, P. & ZARRINDAST, M.R. Involvement of the nucleus accumbens shell dopaminergic system in prelimbic NMDA-induced anxiolytic-like behaviors. *Neuropharmacology*, v. 71, p. 112–123, 2013.
- ALBANESE, A. & MINCIACCHI, D. Organization of the ascending projections from the ventral tegmental area: a multiple fluorescent retrograde tracer study in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, v. 216, p. 406–420, 1983.
- ALMEIDA-SOUZA, T., CAMPOS, A.C.P., RABELO, T.K., EMTYAZI, D., MCCANN, E., BRANDÃO-LIMA, P., DIWAN, M., LIPSMAN, N. & HAMANI, C. Sex differences in long-term fear and anxiety-like responses to deep brain stimulation in a preclinical model of PTSD. *Journal of psychiatric research*, v. 184, p. 198–209, 2025.
- ALVES, C.O., REIMER, A.E. & DE OLIVEIRA, A.R. Involvement of D2-like dopaminergic receptors in contextual fear conditioning in female rats: influence of estrous cycle. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 16, 1033649, 2022.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- AN, X.L., ZHENG, X.G., LIANG, J. & BAI, Y.J. Corticosterone combined with intramedial prefrontal cortex infusion of SCH 23390 impairs the strong fear response in high-fear-reactivity rats. *PsyCh Journal*, v. 2, n. 1, p. 1–10, 2013.
- ANDREATTA, M., GLOTZBACH-SCHOON, E., MUHLBERGER, A., SCHULZ, S.M., WIEMER, J. & PAULI, P. Initial and sustained brain responses to contextual conditioned anxiety in humans. *Cortex*, v. 63, p. 352–363, 2015.
- ANTUNES, G.F., GOUVEIA, F.V., REZENDE, F.S., SENO, M.D. de J., DE CARVALHO, M.C., DE OLIVEIRA, C.C., DOS SANTOS, L.C.T., DE CASTRO, M.C., KUROKI, M.A., TEIXEIRA, M.J., OTOCH, J.P., BRANDÃO, M.L., FONOFF, E.T. & MARTINEZ, R.C.R. Dopamine modulates individual differences in avoidance behavior: A pharmacological, immunohistochemical, neurochemical and volumetric investigation. *Neurobiology of Stress*, v. 12, 100219, 2020.
- AVILA, G., PICAZO, O., CHUC-MEZA, E. & GARCÍA-RAMÍREZ, M. Reduction of dopaminergic transmission in the globus pallidus increases anxiety-like behavior without altering motor activity. *Behavioural Brain Research*, 27, 2020.
- BAAS, J.M., MILSTEIN, J., DONLEVY, M. & GRILLON, C. Brainstem correlates of defensive states in humans. *Biological psychiatry*, v. 59, n. 7, p. 588–593, 2006.
- BANANEJ, M., KARIMI-SORI, A., ZARRINDAST, M.R. & AHMADI, S. D1 and D2 dopaminergic systems in the rat basolateral amygdala are involved in anxiogenic-like effects induced by histamine. *Journal of Psychopharmacology*, v. 26, n. 4, p. 564–574, 2012.
- BARRETO, T.R., COSTOLA-DE-SOUZA, C., MARGATHO, R.O., QUEIROZ-HAZARBASSANOV, N., RODRIGUES, S.C., FELÍCIO, L.F., PALERMO-NETO, J. & ZAGER, A. Repeated Domperidone treatment modulates pulmonary cytokines in LPS-induced acute lung injury in mice. *International Immunopharmacology*, v. 56, p. 43–50, 2018.
- BARTOSZK, G.D. Anxiolytic effects of dopamine receptor ligands: I. Involvement of dopamine autoreceptors. *Life Sciences*, v. 62, n. 7, p. 649–663, 1998.
- BATTON, A.D., BLAHA, C.D., BIEBER, A., LEE, K.H. & BOSCHEN, S.L. Stimulation of the subparafascicular thalamic nucleus modulates dopamine release in the inferior colliculus of rats. *Synapse*, e22073, 2018.
- BEAULIEU, J.M. & GAINETDINOV, R.R. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacological Reviews*, v. 63, n. 1, p. 182–217, 2011.
- BECKER, J.B. Gender differences in dopaminergic function in striatum and nucleus accumbens. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 64, p. 803–812, 1999.
- BECKER, J.B., ARNOLD, A.P., BERKLEY, K.J., BLAUSTEIN, J.D., ECKEL, L.A., HAMPSON E., et al. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology*, v. 146, p. 1650–1673, 2005.
- BECKER, J.B. & HU, M. Sex differences in drug abuse. *Frontiers Neuroendocrinology*, v. 29, p. 36–47, 2008.
- BECKER, J.B., PERRY, A.N. & WESTENBROEK, C. Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: a new synthesis and hypothesis. *Biology of sex differences*, v. 3, n. 1, p. 14, 2012.
- BECKER, J.B., MCCLELLAN, M.L. & REED, B.G. Sex differences, gender and addiction. *Journal of Neuroscience Research*, v. 95, p. 136–147, 2017.
- BEEBE, N.L., YOUNG, J.W., MELLOTT, J.G.B. & SHOFIELD. Extracellular molecular markers and soma size of inhibitory neurons: evidence for four subtypes of GABAergic cells in the inferior colliculus. *The Journal of Neuroscience*, v. 36, n. 34, p. 3988–3999, 2016.

- BELZUNG, C., CABIB, S., FABIANI, L., TOLENTINO, P. & PUGLISI-ALLEGRA, S. LY 171555-induced hyper defensiveness in the mouse does not implicate benzodiazepine receptors. *Psychopharmacology*, v. 103, n. 4, p. 449–454, 1991.
- BELZUNG, C. & BERTON, F. Further pharmacological validation of the BALB/c neophobia in the free exploratory paradigm as an animal model of trait anxiety. *Behavioural Pharmacology*, v. 8, 1997.
- BELZUNG, C., LE GUIQUET, A.M., BARREAU, S. & CALATAYUD, F. An investigation of the mechanisms responsible for acute fluoxetine-induced anxiogenic-like effects in mice. *Behavioural Pharmacology*, v. 12, n. 3, p. 151–162, 2001.
- BENDIS, P.C., ZIMMERMAN, S., ONISIFOROU, A., ZANOS, P., & GEORGIU, P. The impact of estradiol on serotonin, glutamate, and dopamine systems. *Frontiers in neuroscience*, 18, 1348551, 2024.
- BLAIR, R.S., ACCA, G.M., TSAO, B., STEVENS, N., MAREN, S. & NAGAYA, N. Estrous cycle contributes to state-dependent contextual fear in female rats. *Psychoneuroendocrinology*, v. 141, 105776, 2022.
- BLANCHARD, D.C., & BLANCHARD, R.J. Ethoexperimental approaches to the biology of emotion. *Annual review of psychology*, 39, 43–68, 1988.
- BLANCHARD, D.C. Translating dynamic defense patterns from rodents to people. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 76, 22–28, 2017.
- BLUME, S.R., FREEDBERG, M., VANTREASE, J.E., CHAN, R., PADIVAL, M., RECORD, M.J., DEJOSEPH, M.R., URBAN, J.H. & ROSENKRANZ, J.A. Sex- and Estrus-Dependent Differences in Rat Basolateral Amygdala. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 37, n. 44, p. 10567–10586, 2017.
- BOLEA-ALAMANAC, B., BAILEY, S.J., LOVICK, T.A., SCHEELE, D. & VALENTINO, R. Female psychopharmacology matters! Towards a sex-specific psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, v. 32, n. 2, p. 125–133, 2018.
- BOLLES, R.C. & COLLIER, A.C. The effect of predictive cues on freezing in rats. *Animal Learning & Behavior*, v. 4, n. 1, p. 6–8, 1976.
- BONASERA, S.J., SCHENK, A.K., LUXENBERG, E.J., WANG, X., BASBAUM, A. & TECOTT, L.H. Mice lacking serotonin 2C receptors have increased affective responses to aversive stimuli. *PLoS ONE*, n. 12, 2015.
- BOROWSKI, T.B. & KOKKINIDIS, L. Contribution of ventral tegmental area dopamine neurons to expression of conditional fear: Effects of electrical stimulation, excitotoxin lesions, and quinpirole infusion on potentiated startle in rats. *Behavioral Neuroscience*, v. 110, n. 6, p. 1349–1364, 1996.
- BOULAY, D., DEPOORTERE, R., LOUIS, C., LACAVE, M., LUCAS, M.T. & GRIEBEL, G. SSR181507, a dopamine D<sub>2</sub> receptor and 5-HT(1A) receptor ligand: evidence for mixed anxiolytic- and antidepressant-like activities. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 97, n. 3, p. 428–435, 2011.
- BOUTON, M.E. Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of Pavlovian learning. *Psychological Bulletin*, v. 114, p. 80–99, 1993.
- BRANDÃO, M.L., TOMAZ, C., BORGES, P.C., COIMBRA, N.C., BAGRI, A. & TOMAZ, C. Defense reaction induced by microinjections of bicuculline into the inferior colliculus. *Physiology & Behavior*, v. 44, p. 361–365, 1988.
- BRANDÃO, M.L. *Bases Psicofisiológicas do Comportamento*. Espanha: EPU Pedagógica e Universitária, 1991.
- BRANDÃO, M.L., MELO, L.L. & CARDOSO, S.H. Mechanisms of defense in the inferior colliculus. *Behavioral Brain Research*, v. 58, p. 49–55, 1993.
- BRANDÃO, M.L., CARDOSO, S.H., MELO, L.L., MOTTA, V. & COIMBRA, N.C. The neural substrate of defensive behavior in the midbrain tectum. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 18, p. 339–346, 1994.
- BRANDÃO, M.L., COIMBRA, N.C. & OSAKI, M.Y. Changes in the Auditory-evoked potentials induced by fear-evoking stimulations. *Physiology & behavior*, v. 72, n. 3, p. 365–372, 2001.
- BRANDÃO, M.L., TRONCOSO, A.C., DE SOUZA SILVA, M.A. & HUSTON, J.P. The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. *European Journal of Pharmacology*, v. 463, n. 1-3, p. 225–233, 2003.
- BRANDÃO, M. L., BORELLI, K. G. & FERREIRA-NETTO, C. Neural segregation of fos-protein distribution in the brain following freezing and escape behaviors induced by injections of either glutamate or NMDA into the dorsal periaqueductal gray of rats. *Brain Research*, v. 1031, p. 151–163, 2005.
- BRANDÃO, M.L., ZANOVELI, J.M., RUIZ-MARTINEZ, R.C., OLIVEIRA, L.C. & LANDEIRA-FERNANDEZ J. Different patterns of freezing behavior organized in the periaqueductal gray of rats: association with different types of anxiety. *Behavior Brain Research*, v. 188, n. 1, p. 1–13, 2008.
- BRANDÃO, M.L., DE OLIVEIRA, A.R., MUTHURAJU, S., COLOMBO, A.C., SAITO, V.M. & TALBOT T. Dual role of dopamine D<sub>2</sub>-like receptors in the mediation of conditioned and unconditioned fear. *FEBS Letters*, v. 589, p. 3433–3437, 2015.

- BRANDÃO, M.L. & COIMBRA, N.C. Understanding the role of dopamine in conditioned and unconditioned fear. *Reviews in the Neurosciences*, v. 30, p. 325-337, 2019.
- BRASZKO, J.J. D2 dopamine receptor blockade prevents cognitive effects of Ang IV and des-Phe6 Ang IV. *Physiology & behavior*, v. 88, n. 1-2, p. 152-9, 2006.
- BRASZKO, J.J. Dopamine D4 receptor antagonist L745,870 abolishes cognitive effects of intracerebroventricular angiotensin IV and des-Phe (6)-Ang IV in rats. *European Neuropsychopharmacology*, v. 19, n. 2, p. 85–91, 2009.
- BROMET, E., ANDRADE, L.H., HWANG, I., SAMPSON, N.A., ALONSO, J., DE GIROLAMO, G., DE GRAAF, R., DEMYTTENAERE, K., HU, C., IWATA, N., KARAM, A.N., KAUR, J., KOSTYUCHENKO, S., LÉPINE, J.P., LEVINSON, D., MATSCHINGER, H., MORA, M.E., BROWNE, M.O., POSADA-VILLA, J., VIANA, M.C., WILLIAMS, D.R. & KESSLER, R.C. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Medicine*, v. 9, n. 90, p. 1–16, 2011.
- BUENO, L., GUE, M., FABRE, C. & JUNIEN, J.L. Involvement of central dopamine and D1 receptors in stress-induced colonic motor alterations in rats. *Brain Research Bulletin*, v. 29, n. 2, p. 135–140, 1992.
- BUTCHER, R.L., COLLINS, W.E. & FUGO, N.W. Plasma concentration of LH, FSH, prolactin, progesterone and estradiol-17beta throughout the 4-day estrous cycle of the rat. *Endocrinology*, v. 94, p. 1704–8, 1974.
- CAO, B.J. & RODGERS, R.J. Dopamine D4 receptor and anxiety: behavioral profiles of clozapine, L-745,870 and L-741,742 in the mouse plus-maze. *European Journal of Pharmacology*, v. 335, n. 2–3, p. 117–125, 1997.
- CALEY, C.F. & WEBER, S.S. Sulpiride: an antipsychotic with selective dopaminergic antagonist properties. *The Annals of pharmacotherapy*, v. 29, n. 2, p. 152–160, 1995.
- CALIPARI, E.S., JUAREZ, B., MOREL, C., WALKER, D.M., CAHILL, M.E., RIBEIRO, E., ROMAN-ORTIZ, C., RAMAKRISHNAN, C., DEISSEROTH, K., HAN, M.H. & NESTLER, E. J. Dopaminergic dynamics underlying sex-specific cocaine reward. *Nature communications*, 8, 13877, 2017.
- CARNICELLA, S., DRUI, G., BOULET, S., CARCENAC, C., FAVIER, M., DURAN, T. & SAVASTA, M. Implication of dopamine D3 receptor activation in the reversion of Parkinson's disease-related motivational deficits. *Translational Psychiatry*, v. 4, n. 6, e401, 2014.
- CAROBREZ, A.P. & BERTOGLIO, L.J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 29, n. 8, p. 1193-205, 2005.
- CARVALHO, J.D.M., DE OLIVEIRA, A.R., DA SILVA, R.C.B. & BRANDÃO, M.L. A comparative study on the effects of the benzodiazepine midazolam and the dopamine agents, apomorphine and sulpiride, on rat behavior in the two-way avoidance test. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 92, n. 2, p. 351–356, 2009.
- CARVALHO, M.C., FIGUEIREDO, R.M., COIMBRA, N.C., LEITE-PANISSI, C.R.A., DE SOUZA SILVA, M.A., HUSTON, J.P., MATTERN, C. & BRANDÃO, M.L. Intranasal dopamine attenuates fear responses induced by electric shock to the foot and by electrical stimulation of the dorsal periaqueductal gray matter. *Journal of Psychopharmacology*, v. 33, n. 12, p. 1524-1532, 2019.
- CARVALHO, M.C., GENARO, K., LEITE-PANISSI, C.R.A. & LOVICK, T.A. Influence of estrous cycle stage on acquisition and expression of fear conditioning in female rats. *Physiology Behavior*, v. 234, 113372, 2021.
- CHAN, J., NI, Y., ZHANG, P., ZHANG, J. & CHEN, Y. D1-like dopamine receptor dysfunction in the lateral habenula nucleus increased anxiety-like behavior in rat. *Neuroscience*, v. 340, p. 542–550, 2017.
- CHEN, C., CHENG, M., ITO, T. & SONG, S. Neuronal Organization in the Inferior Colliculus Revisited with Cell-Type-Dependent Monosynaptic Tracing. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 38, n. 13, p. 3318–3332, 2018
- CHIBA, S., NUMAKAWA, T., NINOMIYA, M., YOON, H.S. & KUNUGI, H. Cabergoline, a dopamine receptor agonist, has an antidepressant-like property and enhances brain-derived neurotrophic factor signaling. *Psychopharmacology*, v. 211, n. 3, p. 291–301, 2010.
- COLE, J.C. & RODGERS, R.J. Ethological evaluation of the effects of acute and chronic buspirone treatment in the murine elevated plus-maze test: comparison with haloperidol. *Psychopharmacology*, v. 114, n. 2, p. 288–296, 1994.
- COLOMBO, A.C., DE OLIVEIRA, A.R., REIMER, A.E. & BRANDÃO, M.L. Dopaminergic mechanisms underlying catalepsy, fear and anxiety: Do they interact? *Behavioural Brain Research*, v. 257, p. 201–207, 2013.
- COSSIO, R., CARREIRA, M.B., VÁSQUEZ, C.E. & BRITTON, G.B. Sex differences and estrous cycle effects on foreground contextual fear conditioning. *Physiology & Behavior*, v. 163, p. 305–311, 2016.
- CORA, M.C., KOOISTRA, L. & TRAVLOS, G. Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicologic Pathology*, v. 43, n. 6, p. 776-793, 2015.

- CRANSAC, H., COTTET-EMARD, J.M., PEQUIGNOT, J.M. & PEYRIN, L. Monoamines (norepinephrine, dopamine, serotonin) in the rat medial vestibular nucleus: endogenous levels and turnover. *Journal of Neural Transmission*, v. 103, p. 391–401, 1996.
- CRASKE, M.G., STEIN, M.B., ELEY, T.C., MILAD, M.R., HOLMES, A., RAPEE, R.M. & WITTCHEN, H.U. Anxiety disorders. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 3, 17100, 2017.
- CREESE, I., BURT, D.R. & SNYDER, S. H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science*, v. 192, p. 481–483, 1976.
- CRUZ, A.P., FREI, F. & GRAEFF, F.G. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 49, n. 1, p. 171–176, 1994.
- CRYAN, J.F. & HOLMES, A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 4, n. 9, p. 775–790, 2005.
- DADKHAH, M., ABDULLAHI, P.R., RASHIDY-POUR, A., SAMENI, H.R. & VAFAEI, A.A. Infralimbic dopamine D2 receptors mediate glucocorticoid-induced facilitation of auditory fear memory extinction in rats. *Brain Research*, v. 1682, p. 84–92, 2018.
- DADKHAH, M., RASHIDY-POUR, A. & VAFAEI, A.A. Temporary inactivation of the infralimbic cortex impairs while the blockade of its dopamine D2 receptors enhances auditory fear extinction in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 203, 2021.
- DALMAGRO, A.P., CAMARGO, A., ZIMATH, P.L., BONOMINI, T.J., ZENI, A.L.B., MALHEIROS, A. & DE SOUZA, M.M. Plumieride exerts anxiolytic-like effect mediated by GABAergic and monoaminergic systems. *Natural product research*, v. 35, n. 22, p. 4849–4852, 2021.
- DAVIS, M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual Reviews Neuroscience*, v. 15, p. 353-375, 1992.
- DARWIN, C. *The expression of the emotions in man and animals*. 1<sup>a</sup> Edition. London: John Murray, 1872.
- DELGADO, M.R., OLSSON, A. & PHELPS, E.A. Extending animals models of fear conditioning to humans. *Biological Psychology*, v.73, p. 39-48, 2006.
- DENG, S., ZHANG, L., ZHU, T., LIU, Y.M., ZHANG, H., SHEN, Y., LI, W.G. & LI, F. A behavioral defect of temporal association memory in mice that partly lack dopamine reuptake transporter. *Scientific Reports*, v. 5, 2015.
- DE ALMEIDA SILVA, M., DE TOLEDO, T.S., DE FIGUEIREDO, R.M., LEITE-PANISSI, C.R.A., HUSTON, J.P., COIMBRA, N.C., MATTERN, C. & DE CARVALHO, M.C. The activation of D2-like receptors by intranasal dopamine facilitates the extinction of contextual fear and prevents conditioned fear-induced antinociception. *Behavioral Brain Research*, v. 417, 113611, 2022.
- DE ARAUJO, J.E., SILVA, R.C., HUSTON, J.P. & BRANDÃO, M.L. Anxiogenic effects of substance P and its 7–11 C terminal, but not the 1–7 N terminal, injected into the dorsal periaqueductal gray. *Peptides*, v. 20, p. 1437–1443, 1999.
- DE BUNDEL, D., ZUSSY, C., ESPALLERGUES, J., GERFEN, C.R., GIRAULT, J.A. & VALJENT, E. Dopamine D2 receptors gate generalization of conditioned threat responses through mTORC1 signaling in the extended amygdala. *Molecular Psychiatry*, v. 21, n. 11, p. 1545–1553, 2016.
- DE FIGUEIREDO, R.M., FALCONI-SOBRINHO, L.L., LEITE-PANISSI, C.R.A., HUSTON, J.P., MATTERN, C., DE CARVALHO, M.C. & COIMBRA, N.C. D2-like receptor activation by intranasal dopamine attenuates fear responses induced by electrical stimulation of the dorsal periaqueductal grey matter, but fails to reduce aversion to pit vipers and T-maze performance. *Journal of Psychopharmacology*, v. 36, n. 11, p. 1257–1272, 2022.
- DE LA MORA, M.P., GALLEGOS-CARI, A., CRESPO-RAMIREZ, M., MARCELLINO, D., HANSSON, A. C. & FUXE, K. Distribution of dopamine D(2)-like receptors in the rat amygdala and their role in the modulation of unconditioned fear and anxiety. *Neuroscience*, v. 201, p. 252–266, 2012.
- DE OLIVEIRA, A.R., REIMER, A.E. & BRANDÃO, M.L. Dopamine D2 receptor mechanisms in the expression of conditioned fear. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 84, n. 1, p. 102-111, 2006.
- DE OLIVEIRA, A.R., REIMER, A.E. & BRANDÃO, M.L. Role of dopamine receptors in the ventral tegmental area in conditioned fear. *Behavior Brain Research*, v. 199, n. 2, p. 271-277, 2009.
- DE OLIVEIRA, A.R., REIMER, A.E., DE MACEDO, C.E., DE CARVALHO, M.C., SILVA, M.A. & BRANDÃO, M.L. Conditioned fear is modulated by D2 receptor pathway connecting the ventral tegmental area and basolateral amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 95, p. 37 – 45, 2011.
- DE OLIVEIRA, A.R., REIMER, A.E., REIS, F.M. & BRANDÃO, M.L. Conditioned fear response is modulated by a combined action of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis and dopamine activity in the basolateral amygdala. *European Neuropsychopharmacology*, v. 23, p. 379-389, 2013.
- DE OLIVEIRA, A.R., COLOMBO, A.C., MUTHURAJU, S., ALMADA, R.C. & BRANDÃO, M.L. Dopamine D2-Like Receptors Modulate Unconditioned Fear: Role of the Inferior Colliculus. *Plos One*, v. 9, p. e104228, 2014.

- DE OLIVEIRA, A.R., REIMER, A.E., REIS, F.M. & BRANDÃO, M.L. Dopamine D2-like receptors modulate freezing response, but not the activation of HPA axis, during the expression of conditioned fear. *Experimental Brain Research*, v. 235, n. 2, p. 429 – 436, 2017.
- DE SANTIS, M., PAN, B., LIAN, J., HUANG, X.F. & DENG, C. Different effects of bifeprunox, aripiprazole, and haloperidol on body weight gain, food and water intake, and locomotor activity in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 124, p. 167–173, 2014.
- DE SOUZA CAETANO, K.A., DE OLIVEIRA, A.R. & BRANDÃO, M.L. Dopamine D2 receptors modulate the expression of contextual conditioned fear: role of the ventral tegmental area and the basolateral amygdala. *Behavioral Pharmacology*, v. 24, n. 4, p. 264-274, 2013.
- DE VITA, V.M., ZAPPAROLI, H.R., REIMER, A.E., BRANDÃO, M.L. & DE OLIVEIRA, A.R. Dopamine D2 receptors in the expression and extinction of contextual and cued conditioned fear in rats. *Experimental Brain Research*, v. 239, n. 6, p. 1963–1974, 2021.
- DIAS, G.P., BEVILAQUA, M.C.N., LUZ, A.C.D.S., FLEMING, R.L., CARVALHO, L.A., COCKS, G., BECKMAN, D., HOSKEN, L.C., DE SANT'ANNA MACHADO, W., CORRÊA-E-CASTRO, A.C., MOUSOVICH-NETO, F., DE CASTRO GOMES, V., BASTOS, G.N., KUBRUSLY, R.C., DA COSTA, V.M., SRIVASTAVA, D., LANDEIRA-FERNANDEZ, J., NARDI, A.E., THURET, S. & GARDINO, P.F. Hippocampal biomarkers of fear memory in an animal model of generalized anxiety disorder. *Behavioural Brain Research*, v. 263, p. 34–45, 2014.
- DIAZ, M.R., CHAPPELL, A.M., CHRISTIAN, D.T., ANDERSON, N.J. & MCCOOL, B.A. Dopamine D3-like receptors modulate anxiety-like behavior and regulate GABAergic transmission in the rat lateral/basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, n. 5, p. 1090–1103, 2011.
- DICARLO, G.E., & WALLACE, M.T. Modeling dopamine dysfunction in autism spectrum disorder: From invertebrates to vertebrates. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 133, 104494, 2022.
- DIEKHOF, E.K. & RATNAYAKE, M. Menstrual cycle phase modulates reward sensitivity and performance monitoring in young women: Preliminary fMRI evidence. *Neuropsychology*, v. 84, p. 70-80, 2016.
- DREHER, J.C., SCHMIDT, P.J., KOHN, P., FURMAN, D., RUBINOW, D., BERMAN, K.F. Menstrual cycle phase modulates reward-related neural function in women. *Proc. Natl. Acad. Sci.* v. 104, p. 2465–2470, 2007.
- DRINGENBERG, H.C., WIGHTMAN, M. & BENINGER, R.J. The effects of amphetamine and raclopride on food transport: possible relation to defensive behavior in rats. *Behavioural Pharmacology*, v. 11, n. 6, p. 447–454, 2000.
- DUBROVINA, N.I. & ZINOV'EVA, D.V. Effects of activation and blockade of dopamine receptors on the extinction of a passive avoidance reaction in mice with a depressive-like state. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, v. 40, n. 1, p. 55–59, 2010.
- EBADA, M.E., KENDALL, D.A. & PARDON, M.C. Corticosterone and dopamine D2/D3 receptors mediate the motivation for voluntary wheel running in C57BL/6J mice. *Behavioural Brain Research*, v. 311, p. 228–238, 2016.
- EBRAHIMI-GHIRI, M., NASEHI, M. & ZARRINDAST, M.R. The modulatory role of accumbens and hippocampus D2 receptors in anxiety and memory. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 391, n. 10, p. 1107–1118, 2018.
- EISSA, N., VENKATACHALAM, K., JAYAPRAKASH, P., FALKENSTEIN, M., DUBIEL, M., FRANK, A., REINER-LINK, D., STARK, H. & SADEK, B. The Multi-Targeting Ligand ST-2223 with Histamine H(3) Receptor and Dopamine D(2)/D(3) Receptor Antagonist Properties Mitigates Autism-Like Repetitive Behaviors and Brain Oxidative Stress in Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 22, n. 4, 2021.
- FABRIS, D., CARVALHO, M.C., BRANDÃO, M.L., PRADO, W.A., ZUARDI, A.W., CRIPPA, J.A., DE OLIVEIRA, A.R., LOVICK, T.A. & GENARO, K. Sex-dependent differences in the anxiolytic-like effect of cannabidiol in the elevated plus-maze. *Journal of Psychopharmacology*, v. 36, n. 12, p. 1371-1383, 2022.
- FAHN, S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, p.497–508, 2008.
- FARHANE-MEDINA, N.Z., LUQUE, B., TABERNERO, C. & CASTILLO-MAYEN, R. Factors associated with gender and sex differences in anxiety prevalence and comorbidity: A systematic review. *Science progress*, v. 105, n. 4, 2002.
- FEDOTOVA, J. Anxiolytic-like effect of quinpirole in combination with a low dose of 17β-estradiol in ovariectomized rats. *Acta Physiologica Hungarica*, v. 100, n. 2, p. 211–223, 2013.
- FENDT, M. & FANSELOW, M.S. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 23, n. 5, p. 743-760, 1999.
- FERRARI, F., PELLONI, F. & GIULIANI, D. B-HT 920 stimulates feeding and antagonizes anorexia induced by ACTH and immobilisation. *European journal of pharmacology*, v. 210, n. 1, p. 17–22, 1992.

- FRYE, C.A., PETRALIA, S.M. & RHODES, M.E. Estrous cycle and sex differences in performance on anxiety tasks coincide with increases in hippocampal progesterone and 3alpha,5alpha-THP. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 67, n. 3, p. 587-596, 2000.
- FYK-KOLODZIEJ, B.E., SHIMANO, T., GAFOOR, D., MIRZA, N., GRIFFITH, R.D., GONG, T.W. & HOLT, A.G. Dopamine in the auditory brainstem and midbrain: co-localization with amino acid neurotransmitters and gene expression following cochlear trauma. *Frontiers in Neuroanatomy*, v. 9, n. 88, 2015.
- GAO, B. & CUTLER, M.G. Effects of quinpirole on the behaviour shown by mice in the light-dark box and during social interactions. *Neuropharmacology*, v. 32, n. 1, p. 93-100, 1993.
- GARCIA, A.M., MARTINEZ, R., BRANDÃO, M.L. & MORATO, S. Effects of apomorphine on rat behavior in the elevated plus maze. *Physiology Behavior*, v. 85, p. 440-447, 2005.
- GARCIA, R. Neurobiology of fear and specific phobias. *Learning & Memory*, v. 24, n. 9, p. 462-471, 2017.
- GENDREAU, P.L., PETITTO, J.M., GARIÉPY, J.L. & LEWIS, M.H. D2-Like dopamine receptor mediation of social-emotional reactivity in a mouse model of anxiety: Strain and experience effects. *Neuropsychopharmacology*, v. 18, n. 3, p. 210-221, 1997.
- GHANBARI, A., MORADI KOR, N. & RASHIDY-POUR, A. Bombesin-induced enhancement of memory consolidation in male and female rat pups: Role of glutamatergic and dopaminergic systems. *Neuropeptides*, v. 70, p. 101-106, 2018.
- GIFKINS, A., GREBA, Q. & KOKKINIDIS, L. Ventral tegmental area dopamine neurons mediate the shock sensitization of acoustic startle: A potential site of action for benzodiazepine anxiolytics. *Behavioral Neuroscience*, v. 116, n. 5, p. 785-794, 2002.
- GITTELMAN, J.X., PERKEL, D.J. & PORTFORS, C.V. Dopamine modulates auditory responses in the inferior colliculus in a heterogeneous manner. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology: JARO*, v. 14, n. 5, p. 719-729, 2013.
- GREBA, Q., GIFKINS, A. & KOKKINIDIS, L. Inhibition of amygdaloid dopamine D2 receptors impairs emotional learning measured with fear-potentiated startle. *Brain Research*, v. 899, n. 1-2, p. 218-226, 2001.
- GROSS, C.T. & CANTERAS, N.S. The many paths to fear. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 13, n. 9, p. 651-658, 2012.
- GUARRACI, F.A., FROHARDT, R.J., FALLS, W.A. & KAPP, B.S. The effects of intra-amygdaloid infusions of a D2 dopamine receptor antagonist on Pavlovian fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, v. 114, n. 3, p. 647-651, 2000.
- HANDLEY, S.L. & MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear'- motivated behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 327, p. 1-5, 1984.
- HANNIGAN, J.H., HACKETT, J.A., TILAK, J. & SUBRAMANIAN, M.G. Sulpiride-induced increases in serum prolactin levels in female rats exposed prenatally to alcohol. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, v. 14, n. 6, p. 585-592, 1997.
- HARRIS, S., AFRAM, R., SHIMANO, T., FYK-KOLODZIEJ, B., WALKER, P.D., BRAUN, R.D. & HOLT, A.G. Dopamine in Auditory Nuclei and Lemniscal Projections is Poised to Influence Acoustic Integration in the Inferior Colliculus. *Frontiers in Neural Circuits*, v. 15, 624563, 2021.
- HARP, S.J., MARTINI, M., LYNCH, W.J., RISSMAN, E.F. Sexual differentiation and substance use: a Mini-review. *Endocrinology*, v. 161, 2020.
- HIRATA, H., SONODA, S., AGUI, S., YOSHIDA, M., OHINATA, K. & YOSHIKAWA, M. Rubiscolin-6, a delta opioid peptide derived from spinach Rubisco, has anxiolytic effect via activating sigma1 and dopamine D1 receptors. *Peptides*, v. 28, n. 10, p. 1998-2003, 2007.
- HOLTZMAN-ASSIF, O., LAURENT, V. & WESTBROOK, R.F. Blockade of dopamine activity in the nucleus accumbens impairs learning extinction of conditioned fear. *Learning & memory*, v. 17, n. 2, p. 71-75, 2010.
- HOYT, J.M., PERKEL, D.J. & PORTFORS, C.V. Dopamine Acts via D2-Like Receptors to Modulate Auditory Responses in the Inferior Colliculus. *eNeuro*, v. 6, n. 5, 2019.
- 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.
- HURD, Y.L., SUZUKI, M., & SEDVALL, G.C. D1 and D2 dopamine receptor mRNA expression in whole hemisphere sections of the human brain. *Journal of chemical neuroanatomy*, v. 22, n. 1-2, p. 127-137, 2001.
- INOUE, T., TSUCHIYA, K. & KOYAMA, T. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on freezing behavior induced by conditioned fear. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 55, n. 2, p. 195-201, 1996.
- INOUE, T., IZUMI, T., XIAO, B.L., KITAICHI, Y., NAKAGAWA, S. & KOYAMA, T. Effect of a dopamine D1/5 receptor antagonist on haloperidol-induced inhibition of the acquisition of conditioned fear. *European Journal of Pharmacology*, v. 519, n. 3, p. 253-258, 2005.

- IORANOVA, M.D., WESTBROOK, R.F. & KILLCROSS, A.S. Dopamine activity in the nucleus accumbens modulates blocking in fear conditioning. *European Journal of Neuroscience*, v. 24, n. 11, p. 3265–3270, 2006.
- ISHIDA-TOKUDA, K., OHNO, Y., SAKAMOTO, H., ISHIBASHI, T., WAKABAYASHI, J., TOJIMA, R., MORITA, T. & NAKAMURA, M. Evaluation of perospirone (SM-9018), a novel serotonin-2 and dopamine-2 receptor antagonist, and other antipsychotics in the conditioned fear stress-induced freezing behavior model in rats. *Japanese Journal of Pharmacology*, v. 72, n. 2, p. 119–126, 1996.
- JING LI, J., SZKUDLAREK, H., RENARD, J., HUDSON, R., RUSHLOW, W. & LAVIOLETTE, S.R. Fear Memory Recall Potentiates Opiate Reward Sensitivity through Dissociable Dopamine D1 versus D4 Receptor-Dependent Memory Mechanisms in the Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, v. 38, n. 19, p. 4543–4555, 2018.
- JOHNSTON, A.L. & FILE, S.E. Yohimbine's anxiogenic action: evidence for noradrenergic and dopaminergic sites. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 32, n. 1, p. 151–156, 1989.
- KAMEI, H., KAMEYAMA, T. & NABESHIMA, T. Activation of both dopamine D1 and D2 receptors necessary for amelioration of conditioned fear stress. *European Journal of Pharmacology*, v. 273, n. 3, p. 229–233, 1995.
- KAMEI, H., KAMEYAMA, T. & NABESHIMA, T. (+)-SKF-10,047 and dextromethorphan ameliorate conditioned fear stress via dopaminergic systems linked to phenytoin-regulated sigma 1 sites. *European Journal of Pharmacology*, v. 309, n. 2, p. 149–158, 1996.
- KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H. & JESSELL, T.M. *Princípios de neurociência*. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- KARL, T., DUFFY, L., O'BRIEN, E., MATSUMOTO, I. & DEDOVA, I. Behavioural effects of chronic haloperidol and risperidone treatment in rats. *Behavioural Brain Research*, v. 171, n. 2, p. 286–294, 2006.
- KEISER, A.A., TURNBULL, L.M., DARIAN, M.A., FELDMAN, D.E., SONG, I. & TRONSON, N.C. Sex Differences in Context Fear Generalization and Recruitment of Hippocampus and Amygdala during Retrieval. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 42, n. 2, p. 397–407, 2017.
- KHALIFEH, S., KHODAGHOLI, F., ZARRINDAST, M.R., ALIZADEH, R., ASADI, S., MOHAMMADI KAMSORKH, H., NASEHI, M., GHADAMI, A. & SADAT-SHIRAZI, M.S. Altered D2 receptor and transcription factor EB expression in offspring of aggressive male rats, along with having depressive and anxiety-like behaviors. *International Journal of Neuroscience*, v. 131, n. 8, p. 789–799, 2021.
- KOKANE, S.S. & PERROTTI, L.I. Sex Differences and the Role of Estradiol in Mesolimbic Reward Circuits and Vulnerability to Cocaine and Opiate Addiction. *Frontiers in behavioral neuroscience*, v. 14, n. 74, 2020.
- KNIGHT, P., CHELLIAN, R., WILSON, R., BEHNOOD-ROD, A., PANUNZIO, S. & BRUIJNZELL, A.W. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 204, 173168, 2021.
- KWON, O.B., LEE, J.H., KIM, H.J., LEE, S., LEE, S., JEONG, M.J., KIM, S.J., JO, H.J., KO, B., CHANG, S., PARK, S.K., CHOI, Y.B., BAILEY, C.H., KANDEL, E.R. & KIM, J.H. Dopamine Regulation of Amygdala Inhibitory Circuits for Expression of Learned Fear. *Neuron*, v. 88, n. 2, p. 378–389, 2015.
- LALUMIERE, R.T., NGUYEN, L.T. & MCGAUGH, J.L. Post-training intra basolateral amygdala infusions of dopamine modulate consolidation of inhibitory avoidance memory: involvement of noradrenergic and cholinergic systems. *The European journal of neuroscience*, v. 20, n. 10, p. 2804–2810, 2004.
- LÁSZLÓ, K., PÉCZELY, L., GÉCZI, F., KOVÁCS, A., ZAGORACZ, O., OLLMANN, T., KERTES, E., KÁLLAI, V., LÁSZLÓ, B., BERTA, B., KARÁDI, Z. & LÉNÁRD, L. The role of D2 dopamine receptors in oxytocin induced place preference and anxiolytic effect. *Hormones and Behavior*, v. 124, 2020.
- LAUZON, N.M., BISHOP, S.F. & LAVIOLETTE, S.R. Dopamine D1 versus D4 receptors differentially modulate the encoding of salient versus nonsalient emotional information in the medial prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, v. 29, n. 15, p. 4836–4845, 2009.
- LAUZON, N.M., AHMAD, T. & LAVIOLETTE, S.R. Dopamine D4 receptor transmission in the prefrontal cortex controls the salience of emotional memory via modulation of calcium calmodulin-dependent kinase II. *Cerebral Cortex*, v. 22, n. 11, p. 2486–2494, 2012.
- LAUZON, N.M., BECHARD, M., AHMAD, T. & LAVIOLETTE, S.R. Supra-normal stimulation of dopamine D1 receptors in the prelimbic cortex blocks behavioral expression of both aversive and rewarding associative memories through a cyclic-AMP-dependent signaling pathway. *Neuropharmacology*, v. 67, p. 104–114, 2013.
- LAVIOLETTE, S.R., LIPSKI, W.J. & GRACE, A.A. A subpopulation of neurons in the medial prefrontal cortex encodes emotional learning with burst and frequency codes through a dopamine D4 receptor-dependent basolateral amygdala input. *The Journal of Neuroscience*, v. 25, n. 26, p. 6066–6075, 2005.
- LEBRON-MILAD, K. & MILAD, M. R. Sex differences, gonadal hormones and the fear extinction network: implications for anxiety disorders. *Biology of Mood & Anxiety Disorders*, v. 2, p. 3, 2012.

- LEDOUX, J.E., CICCETTI, P. & REIS, D.J. Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *Journal Neuroscience*, v. 8, p. 2517-2529, 1988.
- LEDOUX, J.E. Rethinking the emotional brain. *Neuron*, v. 73, n. 4, p. 653-676, 2012.
- LEDOUX, J.E. Emotion circuits in the brain. *Annu Revist Neuroscience*, v. 23, p. 155-184, 2000.
- LEGGIO, G.M., MICALE, V., LE FOLL, B., MAZZOLA, C., NOBREGA, J.N. & DRAGO, F. Dopamine D3 receptor knock-out mice exhibit increased behavioral sensitivity to the anxiolytic drug diazepam. *European Neuropsychopharmacology*, v. 21, n. 4, p. 325-332, 2011.
- LI, M., XU, H., CHEN, G., SUN, S., WANG, Q., LIU, B., WU, X., ZHOU, L., CHAI, Z., SUN, X., LU, Y., YOUNUS, M., ZHENG, L., ZHU, F., JIA, H., CHEN, X., WANG, C. & ZHOU, Z. Impaired D2 receptor-dependent dopaminergic transmission in prefrontal cortex of awake mouse model of Parkinson's disease. *Brain*, v. 142, n. 10, 3099-3115, 2019.
- LIAO, Y., SHI, Y.W., LIU, Q.L. & ZHAO, H. Glucocorticoid-induced enhancement of contextual fear memory consolidation in rats: Involvement of D1 receptor activity of hippocampal area CA1. *Brain Research*, v. 1524, p. 26-33, 2013.
- LIBERATI, A., ALTMAN, D.G., TETZLAFF, J., MULROW, C., GOTZSCHE, P.C., IOANNIDIS, J.P., CLARKE, M., DEVEREAUX, P.J., KLEIJNEN, J. & MOHER, D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, v. 6, n. 7, e1000100, 2009.
- LIU, M., WANG, Y., JIANG, L., ZHANG, X., WANG, C. & ZHANG, T. Research progress of the inferior colliculus: from Neuron, neural circuit to auditory disease. *Brain research*, 1828, 148775, 2024.
- LISTER, R.G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. *Pharmacology & therapeutics*, v. 46, n. 3, p. 321-340, 1990.
- LOPACHEV, A., VOLNOVA, A., EVDOKIMENKO, A., ABAIMOV, D., TIMOSHINA, Y., KAZANSKAYA, R., LOPACHEVA, O., DEAL, A., BUDYGIN, E., FEDOROVA, T. & GAINETDINOV, R. Intracerebroventricular injection of ouabain causes mania-like behavior in mice through D2 receptor activation. *Scientific Reports*, v. 9, 15627, 2019.
- LOVICK, T.A. Sex determinants of experimental panic attacks. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 46, n. 3, p. 465-471, 2014.
- LOVICK, T.A. & ZANGROSSI, H.J.R. Effect of Estrous Cycle on Behavior of Females in Rodent Tests of Anxiety. *Frontiers in Psychiatry*, v. 31, n. 12, 711065, 2021.
- MACEDO, C.E., CUADRA, G., MOLINA, V. & BRANDÃO, M.L. Aversive stimulation of the inferior colliculus changes dopamine and serotonin extracellular levels in the frontal cortex: modulation by the basolateral nucleus of amygdala. *Synapse*, v. 55, n. 1, p. 58-66, 2005a.
- MACEDO, C.E., MARTINEZ, R.C., DE SOUZA SILVA, M.A. & BRANDÃO, M. L. Increases in extracellular levels of 5-HT and dopamine in the basolateral, but not in the central, nucleus of amygdala induced by aversive stimulation of the inferior colliculus. *European Journal of Neuroscience*, v. 21, n. 4, p. 1131-1138, 2005b.
- MAGDALENO-MADRIGAL, V.M., MORALES-MULIA, S., NICOLINI, H., GENIS-MENDOZA, A., CÁZARES-MARTÍNEZ, C.E., PÉREZ-LUNA, J.M. & MORALES-MULIA, M. Orexin-A promotes EEG changes but fails to induce anxiety in rats. *Behavioural Brain Research*, v. 361, p. 26-31, 2019.
- MALIKOWSKA-RACIA, N., SALAT, K., NOWACZYK, A., FIJALKOWSKI, L. & POPIK, P. Dopamine D2/D3 receptor agonists attenuate PTSD-like symptoms in mice exposed to single prolonged stress. *Neuropharmacology*, v. 155, p. 1-9, 2019.
- MARCONDES, F.K., MIGUEL, K.J., MELO, L.L. & SPADARI-BRATFISCH, R.C. Estrous cycle influences the response of female rats in the elevated plus-maze test. *Physiology & Behavior*, v. 74, n. 4-5, p. 435-440, 2001.
- MAREN, S. & QUIRK, G. J. Neuronal signalling of fear memory. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 5, n. 11, p. 844-852, 2004.
- MARTINEZ, R.C., DE OLIVEIRA, A.R. & BRANDÃO, M.L. Conditioned and unconditioned fear organized in the periaqueductal gray are differentially sensitive to injections of muscimol into amygdaloid nuclei. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 85, n. 1, p. 58-65, 2006.
- MARTINS, C.P., PAES, R.S., BALDASSO, G.M., FERRARINI, E.G., SCUSSEL, R., ZACCARON, R.P., MACHADO-DE-ÁVILA, R.A., LOCK SILVEIRA, P.C. & DUTRA, R.C. Pramipexole, a dopamine D3/D2 receptor-preferring agonist, attenuates reserpine-induced fibromyalgia-like model in mice. *Neural Regeneration Research*, v. 17, n. 2, p. 450-458, 2022.
- MAVRIKAKI, M., SCHINTU, N., NOMIKOS, G.G., PANAGIS, G. & SVENNINGSSON, P. Ropinirole regulates emotionality and neuronal activity markers in the limbic forebrain. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 17, n. 12, p. 1981-1993, 2014.
- MCLEAN, C.P., ASNAANI, A., LITZ, B.T. & HOFMANN, S.G. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *Journal of Psychiatric Research*, v. 45,

- p. 1027–1035, 2011.
- MCNAUGHTON, N. & CORR, P.J. A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 28, n. 3, p. 285-305, 2004.
- MEAD, A., LI, M. & KAPUR, S. Clozapine and olanzapine exhibit an intrinsic anxiolytic property in two conditioned fear paradigms: Contrast with haloperidol and chlordiazepoxide. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 90, n. 4, p. 551–562, 2008.
- MELLOTT, J.G., FOSTER, N.L., OHL, A.P. & SCHOFIELD, B.R. Excitatory and inhibitory projections in parallel pathways from the inferior colliculus to the auditory thalamus. *Frontiers in Neuroanatomy*, v. 8, 2014.
- MILLAN, M.J. The neurobiology and control of anxious states. *Progress in Neurobiology*, v. 70, p. 83 - 244, 2003.
- MILLAN, M.J., BROCCO, M., PAPP, M., SERRES, F., LA ROCHELLE, C.D., SHARP, T., PEGLION, J.L. & DEKEYNE, A. S32504, a novel naphthoxazine agonist at dopamine D3/D2 receptors: III. Actions in models of potential antidepressive and anxiolytic activity in comparison with ropinirole. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v. 309, n. 3, p. 936–950, 2004.
- MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J. & ALTMAN, D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Journal of Clinical Epidemiology*, v. 62, n. 10, p. 1006-1012, 2009.
- MOHER, D., SHAMSEER, L., CLARKE, M., GHERSI, D., LIBERATI, A., PETTICREW, M., SHEKELLE, P. & STEWART, L.A. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews*, v. 4, n. 1, 2015.
- MOLEWIJK, H.E., VAN DER POEL, A. M., MOS, J., VAN DER HEYDEN, J.A. & OLIVIER, B. Conditioned ultrasonic distress vocalizations in adult male rats as a behavioural paradigm for screening anti-panic drugs. *Psychopharmacology*, v. 117, n. 1, p. 32–40, 1995a.
- MOLEWIJK, H.E., VAN DER POEL, A.M. & OLIVIER, B. The ambivalent behaviour “stretched approach posture” in the rat as a paradigm to characterize anxiolytic drugs. *Psychopharmacology*, v. 121, n. 1, p. 81–90, 1995b.
- MONTARDY, Q., ZHOU, Z., LI, L., YANG, Q., LEI, Z., FENG, X., CHEN, S., SHI, Q., ZHANG, H., CHEN, S., ZHANG, Z., ZHAO, B., XU, F., LU, Z. & WANG, L. Dopamine modulates visual threat processing in the superior colliculus via D2 receptors. *Science*, v. 25, n. 6, 2022.
- MONTGOMERY, K.C. The relation between fear induced by novelty stimulation and exploratory behavior. *Journal Comparative Neurology*, v. 48, p. 254-260, 1955.
- MOSTAFAPOUR, S., ZARE, S., SADRKHANLOU, R.A., AHMADI, A. & RAZI, M. Sulpiride-induced hyperprolactinemia in mature female rats: evidence for alterations in the reproductive system, pituitary and ovarian hormones. *International Journal of Fertility & Sterility*, v. 8, n. 2, p. 193–206, 2014.
- MUELLER, D., BRAVO-RIVERA, C. & QUIRK, G. J. Infralimbic D2 receptors are necessary for fear extinction and extinction-related tone responses. *Biological Psychiatry*, v. 68, n. 11, p. 1055–1060, 2010.
- MUNRO, L.J. & KOKKINIDIS, L. Infusion of quinpirole and muscimol into the ventral tegmental area inhibits fear-potentiated startle: Implications for the role of dopamine in fear expression. *Brain Research*, v. 746, n. 1–2, p. 231–238, 1997.
- MUTHURAJU, S., NOBRE, M.J., SAITO, V.M.N. & BRANDÃO, M.L. Distinct effects of haloperidol in the mediation of conditioned fear in the mesolimbic system and processing of unconditioned aversive information in the inferior colliculus. *Neuroscience*, v. 261, p. 195–206, 2014.
- MUTHURAJU, S., TALBOT, T., & BRANDÃO, M.L. Dopamine D2 receptors regulate unconditioned fear in deep layers of the superior colliculus and dorsal periaqueductal gray. *Behavioural Brain Research*, v. 297, p. 116–123, 2016.
- NADER, K. & LEDOUX, J. The dopaminergic modulation of fear: quinpirole impairs the recall of emotional memories in rats. *Behavioral neuroscience*, v. 113, n. 1, p. 152–165, 1999a.
- NADER, K. & LEDOUX, J. Inhibition of the mesoamygdala dopaminergic pathway impairs the retrieval of conditioned fear associations. *Behavioral Neuroscience*, v. 113, n. 5, p. 891–901, 1999b.
- NAKAMURA, K. & KURASAWA, M. Anxiolytic effects of aniracetam in three different mouse models of anxiety and the underlying mechanism. *European Journal of Pharmacology*, v. 420, n. 1, p. 33–43, 2001.
- NASEHI, M., PIRI, M., NOURI, M., FARZIN, D., NAYER-NOURI, T. & ZARRINDAST, M.R. Involvement of dopamine D1/D2 receptors on harmaline-induced amnesia in the step-down passive avoidance test. *European Journal of Pharmacology*, v. 634, n. 1–3, p. 77–83, 2010.
- NASEHI, M., MAFI, F., ORYAN, S., NASRI, S. & ZARRINDAST, M.R. The effects of dopaminergic drugs in the dorsal hippocampus of mice in the nicotine-induced anxiogenic-like response. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 98, n. 3, p. 468–473, 2011.

- NASEHI, M., KAFI, F. & ZARRINDAST, M.R. Differential mechanisms of opioidergic and dopaminergic systems of the ventral hippocampus (CA3) in anxiolytic-like behaviors induced by cholestasis in mice. *European Journal of Pharmacology*, v. 714, n. 1–3, p. 352–358, 2013.
- NASEHI, M., HAJIAN, M., EBRAHIMI-GHIRI, M. & ZARRINDAST, M.R. Role of the basolateral amygdala dopamine receptors in arachidonyl cyclopropylamine-induced fear learning deficits. *Psychopharmacology*, v. 233, n. 2, p. 213–224, 2016.
- NAVARRO, J.F., LUNA, G., GARCÍA, F. & PEDRAZA, C. Effects of L-741,741, a selective dopamine receptor antagonist, on anxiety tested in the elevated plus-maze in mice. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, v. 25, n. 1, p. 45–47, 2003a.
- NAVARRO, J.F., LUNA, G. & PEDRAZA, C. Behavioral profile of L-741,741, a selective D4 dopamine receptor antagonist, in social encounters between male mice. *Aggressive Behavior*, v. 29, n. 6, p. 552–557, 2003b.
- NEVUE, A.A., ELDE, C.J., PERKEL, D.J. & PORTFORS, C.V. Dopaminergic Input to the Inferior Colliculus in Mice. *Frontiers in Neuroanatomy*, v. 9, 2016.
- NGUYEN, D., FUGARIU, V., ERB, S. & ITO, R. Dissociable roles of the nucleus accumbens D1 and D2 receptors in regulating cue-elicited approach-avoidance conflict decision-making. *Psychopharmacology*, v. 235, n. 8, p. 2233–2244, 2018.
- NGUYEN, D., ALUSHAJ, E., ERB, S. & ITO, R. Dissociative effects of dorsomedial striatum D1 and D2 receptor antagonism in the regulation of anxiety and learned approach-avoidance conflict decision-making. *Neuropharmacology*, v. 146, p. 222–230, 2019.
- NIE, L., DI, T., LI, Y., CHENG, P., LI, M. & GAO, J. Blockade of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors potentiates dopamine D<sub>2</sub> activation-induced disruption of pup retrieval on an elevated plus maze, but has no effect on D<sub>2</sub> blockade-induced one. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 171, p. 74–84, 2018.
- OLLMANN, T., LENARD, L., PECZELY, L., BERTA, B., KERTES, E., ZAGORACZ, O., HORMAY, E., LASZLO, K., SZABO, A., GALOSI, R., KARADI, Z. & KALLAI, V. Effect of D1- and D2-like Dopamine Receptor Antagonists on the Rewarding and Anxiolytic Effects of Neurotensin in the Ventral Pallidum. *Biomedicines*, v. 10, n. 9, 2022.
- OSHIBUCHI, H., INADA, K., SUGAWARA, H. & ISHIGOOKA, J. Aripiprazole and haloperidol suppress excessive dopamine release in the amygdala in response to conditioned fear stress, but show contrasting effects on basal dopamine release in methamphetamine-sensitized rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 615, n. 1–3, p. 83–90, 2009.
- PANDOSSIO, J.E., MOLINA, VA. & BRANDÃO, M.L. Prior electrical stimulation of the inferior colliculus sensitizes rats to the stress of the elevated plus-maze test. *Behavioural Brain Research*, v. 109, n. 1, p. 19–25, 2000.
- PALOTAI, M., ADAMIK, A. & TELEGDY, G. Involvement of neurotransmitters in the action of the nociceptin/orphanin FQ peptide-receptor system on passive avoidance learning in rats. *Neurochemical Research*, v. 39, n. 8, p. 1477–1483, 2014a.
- PALOTAI, M., TELEGDY, G. & JASZBERENYI, M. Orexin A-induced anxiety-like behavior is mediated through GABA-ergic, alpha- and beta-adrenergic neurotransmissions in mice. *Peptides*, v. 57, p. 129–134, 2014b.
- PALOTAI, M. & TELEGDY, G. Anxiolytic effect of the GPR103 receptor agonist peptide P550 (homolog of neuropeptide 26RFa) in mice. Involvement of neurotransmitters. *Peptides*, v. 82, p. 20–25, 2016.
- PAVLOV, I.P. *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford: Oxford University Press, 1927.
- PAVLOVA, I.V., RYSAKOVA, M.P. & SERGEEVA, M.I. Effects of Blockade of D1 and D2 Receptors in the Basolateral Amygdala on the Behavior of Rats with High and Low Levels of Anxiety and Fear. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, v. 46, n. 9, p. 1059–1069, 2016.
- PAXINOS, G. & WATSON, C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6th ed. San Diego: Academic Press, 2007.
- PELLOW, S., CHOPIN, P., FILE, S.E. & BRILEY, M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, v. 14, p. 149–167, 1985.
- PELLOW, S. & FILE, S.E. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in elevated plus-maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 24, p. 525–529, 1986.
- PENG, B., XU, Q., LIU, J., GUO, S., BORGLAND, S.L. & LIU, S. Corticosterone Attenuates Reward-Seeking Behavior and Increases Anxiety via D2 Receptor Signaling in Ventral Tegmental Area Dopamine Neurons. *The Journal of Neuroscience*, v. 41, n. 7, p. 1566–1581, 2021.
- PERRY, C.J., GANELLA, D.E., NGUYEN, L.D., DU, X., DRUMMOND, K.D., WHITTLE, S., PANG, T.Y. & KIM, J.H. Assessment of conditioned fear extinction in male and female adolescent rats. *Psychoneuroendocrinology*, v. 116, p. 104670, 2020.

- PÉRTILE, R.A.N., CORVINO, M.E., MARCHETTE, R.C.N., PAVESI, E., CAVALLI, J., RAMOS, A. & IZÍDIO, G.S. The Quinpirole Hypolocomotive Effects are Strain and Route of Administration Dependent in SHR and SLA16 Isogenic Rats. *Behavior Genetics*, v. 47, n. 5, p. 552–563, 2017.
- PESTANA, J.E. & GRAHAM, B.M. The impact of estrous cycle on anxiety-like behaviour during unlearned fear tests in female rats and mice: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, v. 164, 105789, 2024.
- PEZZE, M.A. & FELDON, J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Progress Neurobiology*, v. 74, n. 5, p. 301-320, 2004.
- PFEIFFER, U.J. & FENDT, M. Prefrontal dopamine D4 receptors are involved in encoding fear extinction. *Neuroreport*, v. 17, n. 8, p. 847–850, 2006.
- HELPS, E. A. & LEDOUX, J. E. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron*, v. 48, n. 2, p. 175–187, 2005.
- PIRI, M., AYAZI, E. & ZARRINDAST, M.R. Involvement of the dorsal hippocampal dopamine D2 receptors in histamine-induced anxiogenic-like effects in mice. *Neuroscience Letters*, v. 550, p. 139–144, 2013.
- PONNUSAMY, R., NISSIM, H.A. & BARAD, M. Systemic blockade of D2-like dopamine receptors facilitates extinction of conditioned fear in mice. *Learning and Memory*, v. 12, n. 4, p. 399–406, 2005.
- QUIRK, G.J. Memory for extinction of conditioned fear is long-lasting and persists following spontaneous recovery. *Learning & Memory*, v. 9, p. 402-409, 2002.
- RADKE, A.K. & GEWIRTZ, J.C. Increased dopamine receptor activity in the nucleus accumbens shell ameliorates anxiety during drug withdrawal. *Neuropsychopharmacology*, v. 37, n. 11, 2405–2415, 2012.
- RADULOVIC, J., FISCHER, A., KATERKAMP, U. & SPIESS, J. Role of regional neurotransmitter receptors in corticotropin-releasing factor (CRF)-mediated modulation of fear conditioning. *Neuropharmacology*, v. 39, n. 4, p. 707–710, 2000.
- RAZAVI, S., HAERI-ROHANI, A., EIDI, A. & ZARRINDAST, M.R. Involvement of D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> dopamine antagonists upon open-arms exploratory behaviours induced by intra-nucleus accumbens shell administration of N-methyl-D-aspartate. *Folia Neuropathologica*, v. 52, n. 2, p. 164–178, 2014.
- REICHARD, R.A., PARSLEY, K.P., SUBRAMANIAN, S., STEVENSON, H.S., SCHWARTZ, Z.M., SURA, T. & ZAHM, D.S. The lateral preoptic area and ventral pallidum embolden behavior. *Brain Structure & Function*, v. 224, n. 3, p. 1245–1265, 2019.
- REIMER, A.E., DE OLIVEIRA, A.R., DINIZ, J.B., HOEXTER, M.Q., MIGUEL, E.C., MILAD, M.R. & BRANDÃO, M.L. Fear extinction in an obsessive-compulsive disorder animal model: influence of sex and estrous cycle. *Neuropharmacology*, v. 131, p. 104–115, 2018.
- REIS, F.L.V., MASSON, S., DE OLIVEIRA, A.R. & BRANDÃO, M.L. Dopaminergic mechanisms in the conditioned and unconditioned fear as assessed by the two-way avoidance and light switch-off tests. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 79, p. 359-365, 2004.
- REY, C.D., LIPPS, J. & SHANSKY, R.M. Dopamine D1 receptor activation rescues extinction impairments in low-estrogen female rats and induces cortical layer-specific activation changes in prefrontal-amygdala circuits. *Neuropsychopharmacology*, v. 39, n. 5, p. 1282-1289, 2014.
- REZAYOF, A., HOSSEINI, S.S. & ZARRINDAST, M.R. Effects of morphine on rat behaviour in the elevated plus maze: the role of central amygdala dopamine receptors. *Behavioural Brain Research*, v. 202, n. 2, p. 171–178, 2009.
- RICCARDI, E., MANCINI, G.F., PISANESCHI, A., MORENA, M. & CAMPOLONGO, P. Sex differences in fear expression and persistence in an animal model of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuroscience*, v. 560, p. 371–380, 2024.
- RICE, M.E., PATEL, J.C. & CRAGG, S.J. Dopamine release in the basal ganglia. *Neuroscience*, v. 15, n. 198, p. 112-37, 2011.
- RICE, O.V., ASHBY, C.R.J., DIXON, C., LAURENZO, W., HAYDEN, J., SONG, R., LI, J., TIWARI, A.K. & GARDNER, E.L. Selective dopamine D(3) receptor antagonism significantly attenuates stress-induced immobility in a rat model of post-traumatic stress disorder. *Synapse*, v. 72, n. 8, e22035, 2018.
- RIGDON, G.C., NORMAN, M.H., COOPER, B.R., HOWARD, J.L., BONCEK, V.M., FAISON, W.L., NANRY, K.P. & POLLARD, G.T. 1192U90 in animal tests that predict antipsychotic efficacy, anxiolysis, and extrapyramidal side effects. *Neuropsychopharmacology*, v. 15, n. 3, 231–242, 1996.
- RODGERS, R.J., NIKULINA, E.M. & COLE, J.C. Dopamine D1 and D2 receptor ligands modulate the behaviour of mice in the elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 49, n. 4, p. 985–995, 1994.
- RODGERS, R.J. & JOHNSON, N.J. Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 52, n. 2, p. 297-303, 1995.

- RODGERS, R.J., JOHNSON, N.J., CHAMPION, A.J. & MILLS, S. Modulation of plus-maze behaviour in mice by the preferential D3-receptor agonist 7-OH-DPAT. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 54, n. 1, p. 79–84, 1996.
- ROGERS, D.C., COSTALL, B., DOMENEY, A.M., GERRARD, P.A., GREENER, M., KELLY, M.E., HAGAN, J.J. & HUNTER, A.J. Anxiolytic profile of ropinirole in the rat, mouse and common marmoset. *Psychopharmacology*, v. 151, n. 1, p. 91–97, 2000.
- ROGÓZ, Z., SKUZA, G. & KŁODZIŃSKA, A. Anxiolytic-like effects of preferential dopamine D3 receptor agonists in an animal model. *Polish Journal of Pharmacology*, v. 55, n. 3, p. 449–454, 2003.
- ROGÓZ, Z., SKUZA, G. & KŁODZIŃSKA, A. Anxiolytic- and antidepressant-like effects of 7-OH-DPAT, preferential dopamine D3 receptor agonist, in rats. *Polish Journal of Pharmacology*, v. 56, n. 5, p. 519–526, 2004.
- SALUM, C., ROQUE DA SILVA, A.C. & MORATO, S. Conflict as a determinant of rat behavior in three types of elevated plus-maze. *Behavioural Processes*, v. 63, p. 87–93, 2003.
- SARKISOVA, K.Y., KULIKOV, M.A., MIDZYANOVSKAYA, I.S. & FOLOMKINA, A.A. Dopamine-dependent nature of depression-like behavior in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, v. 38, n. 2, p. 119–128, 2008.
- SATAKE, S., YAMADA, K., MELO, L.L. & SILVA, R.B. Effects of microinjections of apomorphine and haloperidol into the inferior colliculus on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in rat. *Neuroscience Letters*, v. 509, p. 60–63, 2012.
- SAUL'SKAYA, N.B., FOFONOVA, N.V. & SUDORGINA, P.V. Effects of blockade of dopamine D2 receptors on extracellular citrulline levels in the nucleus accumbens during performance of a conditioned reflex fear response. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, v. 40, n. 1, p. 47–54, 2010.
- SAUL'SKAYA, N.B. & SUDORGINA, P.V. Dopamine-NO Interactions in the Nucleus Accumbens during Stress-Induced Inhibition of Exploratory Behavior. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, v. 45, n. 4, p. 458–464, 2015.
- SCHMITT, P., CARRIVE, P., DI SCALA, G., JENCK, F., BRANDÃO, M., BAGRI, A., MOREAU, J.L. & SANDNER, G.A. A neuropharmacological study of the periventricular neural substrate involved in flight. *Behavioral Brain Research*, v. 22, p. 181–190, 1986.
- SCHOLL, J.L., AFZAL, A., FOX, L.C., WATT, M.J. & FORSTER, G.L. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiology & Behavior*, v. 211, p. 112670, 2019.
- SEEMAN, P. & ULPIAN, C. Dopamine D1 and D2 receptor selectivities of agonists and antagonists. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 235, p. 55–63, 1988.
- SEEMAN, P. & VAN TOL, H.H. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacological Sciences*, v. 15, n. 7, p. 264–270., 1994.
- SHAH, A.A., SJOVOLD, T. & TREIT, D. Selective antagonism of medial prefrontal cortex D4 receptors decreases fear-related behavior in rats. *European Journal of Neuroscience*, v. 19, n. 12, p. 3393–3397, 2004.
- SHANSKY, R. M. Sex differences in PTSD resilience and susceptibility: challenges for animal models of fear learning. *Neurobiology of Stress*, v. 1, p. 60–65, 2015.
- SHI, Y.W., FAN, B.F., XUE, L., WEN, J.L. & ZHAO, H. Regulation of fear extinction in the basolateral amygdala by dopamine D2 receptors accompanied by altered GluR1, GluR1-ser845 and NR2B levels. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, v. 11, 2017.
- SIEMITKOWSKI, M., SIENKIEWICZ-JAROSZ, H., CZŁONKOWSKA, A.I., SZYNDLER, J., BIDZINSKI, A. & PLAZNIK, A. The effects of dopamine D2 receptor ligands on novelty-induced behavior in the rat open field test. *Neuroscience Research Communications*, v. 27, n. 3, p. 155–163, 2000.
- SILVA, M.A., DE TOLEDO, T.S., DE FIGUEIREDO, R.M., ANDRADE LEITE-PANISSI, C.R., HUSTON, J. P., COIMBRA, N.C., MATTERN, C., DE CARVALHO, M.C., DE ALMEIDA SILVA, M., DE TOLEDO, T.S., DE FIGUEIREDO, R.M., LEITE-PANISSI, C.R.A., HUSTON, J.P., COIMBRA, N.C., MATTERN, C. & DE CARVALHO, M.C. The activation of D2-like receptors by intranasal dopamine facilitates the extinction of contextual fear and prevents conditioned fear-induced antinociception. *Behavioural Brain Research*, v. 417, 2022.
- SILVEIRA, M.C., SANDNER, G. & GRAEFF, F.G. Induction of Fos immunoreactivity in the brain by exposure to the elevated plus-maze. *Behavioral Brain Research*, v. 56, n. 1, p. 115–118, 1993.
- SIMON, P., PANISSAUD, C. & COSTENTIN, J. Sulpiride anxiogenic-like effect inhibition by a D1 dopamine receptor antagonist. *Neuroreport*, v. 3, n. 10, p. 941–942, 1992.
- SIMON, P., PANISSAUD, C. & COSTENTIN, J. Anxiogenic-like effects induced by stimulation of dopamine receptors. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 45, n. 3, p. 685–690, 1993.
- SIMON, P., DUPUIS, R. & COSTENTIN, J. Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. *Behavioural Brain Research*, v. 61, n. 1, p. 59–64, 1994.
- SKINNER, B. F. *Ciência e Comportamento humano*. São Paulo: Martins Fontes, 2003.

- SPORNITZ, U.M., SOCIN, C.D. & DRAVID, A.A. Estrous stage determination in rats by means of scanning electron microscopic images of uterine surface epithelium. *The Anatomical Record*, v. 254, n. 1, p. 116-126, 1999.
- STEVENSON, C.W. & GRATTON, A. Basolateral amygdala dopamine receptor antagonism modulates initial reactivity to but not habituation of the acoustic startle response. *Behavioural brain research*, v. 153, n. 2, p. 383-387, 2004.
- SULLIVAN, R.M., DUCHESNE, A., HUSSAIN, D., WALDRON, J. & LAPLANTE, F. Effects of unilateral amygdala dopamine depletion on behaviour in the elevated plus maze: role of sex, hemisphere and retesting. *Behavioural Brain Research*, v. 205, n. 1, p. 115-122, 2009.
- SWAIN, S.N., BEUK, J., HEIDBREDER, C.A. & BENINGER, R.J. Role of dopamine D3 receptors in the expression of conditioned fear in rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 579, n. 1-3, p. 167-176, 2008.
- TALALAENKO, A.N., ABRAMETS, I.A., YUV, S., SHEKHOVTSOV, A.A., CHERNIKOV, A.V. & SHEVCHENKO, S.L. The role of dopaminergic mechanisms on the brain in various models of anxious states. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, v. 24, n. 3, p. 284-288, 1994.
- TAN, S.Z.K., POON, C.H., CHAN, Y.S. & LIM, L.W. Prelimbic cortical stimulation disrupts fear memory consolidation through ventral hippocampal dopamine D2 receptors. *British Journal of Pharmacology*, v. 178, n. 17, p. 3587-3601, 2021.
- TARAZI, F.I. Neuropharmacology of dopamine receptors: Implications in neuropsychiatric diseases. *Journal for Scientific Research Medical Sciences*, v. 3, n. 2, p. 93-104, 2001.
- TELEGDY, G. & ADAMIK, A. Anxiolytic action of neuromedin-U and neurotransmitters involved in mice. *Regulatory Peptides*, v. 186, p. 137-140, 2013.
- TELEGDY, G. & JÁSZBERÉNYI, M. Transmitter mediation of the anxiolytic action of apelin-13 in male mice. *Behavioural Brain Research*, v. 263, p. 198-202, 2014.
- TELEGDY, G., FORIS, L. & JÁSZBERÉNYI, M. Urocortin 3 administration impairs fear motivated learning in mice is mediated by transmitters. *Behavioural Brain Research*, v. 270, p. 326-329, 2014.
- TIMOTHY, C., COSTALL, B. & SMYTHE, J.W. Effects of SCH23390 and raclopride on anxiety-like behavior in rats tested in the black-white box. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 62, n. 2, 323-327, 1999.
- TOVOTE, P., FADOK, J.P. & LÜTHI, A. Neuronal circuits for fear and anxiety. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 16, n. 6, p. 317-331, 2015.
- TONG L., ALTSCHULER R.A. & HOLT A.G. Tyrosine hydroxylase in rat auditory midbrain: distribution and changes following deafness. *Hearing Research*, v. 206, p. 28-41, 2005.
- TREIT, D., MENARD, J. & ROYAL, C. Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, v. 44, p. 463-469, 1993.
- TSUCHIYA, K., INOUE, T. & KOYAMA, T. Effect of repeated methamphetamine pretreatment on freezing behavior induced by conditioned fear stress. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 54, n. 4, p. 687-691, 1996.
- VERGARA, M.D., KELLER, V.N., FUENTEALBA, J.A. & GYSLING, K. Activation of type 4 dopaminergic receptors in the prelimbic area of medial prefrontal cortex is necessary for the expression of innate fear behavior. *Behavioural Brain Research*, v. 324, p. 130-137, 2017.
- VIANNA, D.M.L., LANDEIRA-FERNANDEZ, J. & BRANDÃO, M.L. Dorsolateral and ventral regions of the periaqueductal gray matter are involved in distinct types of fear. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 25, p. 711-719, 2001.
- VORHEES, C.V., JOHNSON, H.L., BURNS, L.N. & WILLIAMS, M.T. Developmental treatment with the dopamine D2/3 agonist quinpirole selectively impairs spatial learning in the Morris water maze. *Neurotoxicology and Teratology*, v. 31, n. 1, p. 1-10, 2009.
- WADENBERG, M.L., SOLIMAN, A., VANDERSPEK, S.C. & KAPUR, S. Dopamine D(2) receptor occupancy is a common mechanism underlying animal models of antipsychotics and their clinical effects. *Neuropsychopharmacology*, v. 25, p. 633-641, 2001.
- WALL, P.M., BLANCHARD, R.J., YANG, M. & BLANCHARD, D.C. Infralimbic D2 receptor influences on anxiety-like behavior and active memory/attention in CD-1 mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 27, n. 3, p. 395-410, 2003.
- WAKU, I., MAGALHÃES, M.S., ALVES, C.O. & DE OLIVEIRA, A.R. Haloperidol-induced catalepsy as an animal model for parkinsonism: A systematic review of experimental studies. *European Journal Neuroscience*, v. 53, n. 11, p. 3743-3767, 2021.
- WAMSLEY, J.K., GEHLERT, D.R., FILLOUX, F.M. & DAWSON, T.M. Comparison of the distribution of D-1 and D-2 dopamine receptors in the rat brain. *Journal of chemical neuroanatomy*, v. 2, n. 3, p. 119-137, 1989.

- WANG, D., NODA, Y., ZHOU, Y., MOURI, A., MIZOGUCHI, H., NITTA, A., CHEN, W. & NABESHIMA, T. The allosteric potentiation of nicotinic acetylcholine receptors by galantamine ameliorates the cognitive dysfunction in beta amyloid25-35 i.c.v.-injected mice: involvement of dopaminergic systems. *Neuropsychopharmacology*, v. 32, n. 6, p. 1261–1271, 2006.
- WATSON, J. B. & RAYNER, R. Conditioned emotional reactions. *Journal of Experimental Psychology*, v. 3, n. 1, p. 1–14, 1920.
- WEN, J.L., XUE, L., WANG, R.H., CHEN, Z.X., SHI, Y.W. & ZHAO, H. Involvement of the dopaminergic system in the consolidation of fear conditioning in hippocampal CA3 subregion. *Behavioural Brain Research*, v. 278, p. 527–534, 2015.
- WHITE, N.M. & VIAUD, M. Localized intracaudate dopamine D2 receptor activation during the post-training period improves memory for visual or olfactory conditioned emotional responses in rats. *Behavioral and Neural Biology*, v. 55, n. 3, p. 255–269, 1991.
- WIERS, C.E., SHOKRI-KOJORI, E., WONG, C.T., ABI-DARGHAM, A., DEMIRAL, S.B., TOMASI, D., WANG, G.J. & VOLKOW, N.D. Cannabis abusers show hypofrontality and blunted brain responses to a stimulant challenge in females but not in males. *Neuropsychopharmacology*, v. 41, n. 10, p. 2596–2605, 2016.
- WITTCHEN, H.U., JACOBI, F., REHM, J., GUSTAVSSON, A., SVENSSON, M., JÖNSSON, B., OLESEN, J., ALLGULANDER, C., ALONSO, J., FARAVELLI, C., FRATIGLIONI, L., JENNUM, P., LIEB, R., MAERCKER, A., VAN OS, J., PREISIG, M., SALVADOR-CARULLA, L., SIMON, R. & STEINHAUSEN, H.C. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*, v. 21, p. 655–679, 2011.
- WU, M., CHEN, Y., SHEN, Z., ZHU, Y., XIAO, S., ZHU, X., WU, Z., LIU, J., XU, C., YAO, P., XU, W., LIANG, Y., LIU, B., DU, J., HE, X., LIU, B., JIN, X., FANG, J. & SHAO, X. Electroacupuncture Alleviates Anxiety-Like Behaviors Induced by Chronic Neuropathic Pain via Regulating Different Dopamine Receptors of the Basolateral Amygdala. *Molecular Neurobiology*, v. 59, n. 9, p. 5299–5311, 2022.
- YANG, Y., QIN, J., CHEN, W., SUI, N., CHEN, H. & LI, M. Behavioral and pharmacological investigation of anxiety and maternal responsiveness of postpartum female rats in a pup elevated plus maze. *Behavioural Brain Research*, v. 292, p. 414–427, 2015.
- YOEST, K.E., QUIGLEY, J.A., BECKER, J.B. Rapid effects of ovarian hormones in dorsal striatum and nucleus Accumbens. *Horm. Behav.* v. 104, p. 119–129, 2018.
- ZARRABIAN, S., JAMALI, S., FAZLI-TABAEI, S. & HAGHPARAST, A. The cross-talk between dopaminergic and nitric oxide systems in the medial septal nucleus, and their distinct effects on anxiety-like behaviors in male rats. *Journal of Psychiatric Research*, v. 141, p. 124–135, 2021.
- ZARRINDAST, M.R., MAHBOOBI, S., SADAT-SHIRAZI, M.S. & AHMADI, S. Anxiolytic-like effect induced by the cannabinoid CB1 receptor agonist, arachidonic cyclopropylamine (ACPA), in the rat amygdala is mediated through the D1 and D2 dopaminergic systems. *Journal of Psychopharmacology*, v. 25, n. 1, p. 131–140, 2010a.
- ZARRINDAST, M.R., NAGHDI-SEDEH, N., NASEHI, M., SAHRAEI, H., BAHRAMI, F. & ASADI, F. The effects of dopaminergic drugs in the ventral hippocampus of rats in the nicotine-induced anxiogenic-like response. *Neuroscience Letters*, v. 475, n. 3, p. 156–160, 2010b.
- ZARRINDAST, M.R., SROUSHI, A., BANANEJ, M., VOUSOOGHI, N. & HAMIDKHANIHA, S. Involvement of the dopaminergic receptors of the rat basolateral amygdala in anxiolytic-like effects of the cholinergic system. *European Journal of Pharmacology*, v. 672, n. 1–3, p. 106–112, 2011.
- ZARRINDAST, M.R., KHALIFEH, S., REZAYOF, A., ROSTAMI, P., AGHAMOHAMMADI SERESHKI, A., & ZAHMATKESH, M. Involvement of rat dopaminergic system of nucleus accumbens in nicotine-induced anxiogenic-like behaviors. *Brain Research*, v. 1460, p. 25–32, 2012a.
- ZARRINDAST, M.R., NASEHI, M., POURNAGHSHBAND, M. & YEKTA, B.G. Dopaminergic system in CA1 modulates MK-801 induced anxiolytic-like responses. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, v. 103, n. 1, p. 102–110, 2012b.
- ZARRINDAST, M.R., ESLIMI ESFAHANI, D., ORYAN, S., NASEHI, M. & TORABI NAMI, M. Effects of dopamine receptor agonist and antagonists on cholestasis-induced anxiolytic-like behaviors in rats. *European Journal of Pharmacology*, v. 702, n. 1–3, p. 25–31, 2013a.
- ZARRINDAST, M.R., ESLAHI, N., REZAYOF, A., ROSTAMI, P. & ZAHMATKESH, M. Modulation of ventral tegmental area dopamine receptors inhibit nicotine-induced anxiogenic-like behavior in the central amygdala. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 41, p. 11–17, 2013b.
- ZARRINDAST, M.R., FAZLI-TABAEI, S. & KHAKPAI, F. Synergistic effect between quinpirole and L-NAME as well as sulpiride and L-arginine on the modulation of anxiety and memory processes in the 6-OHDA mouse model of Parkinson's disease: An isobologram analysis. *Neurobiology of Learning and Memory*, v. 186, 107538, 2021.

- ZENKO, M., ZHU, Y., DREMENCOV, E., REN, W., XU, L. & ZHANG, X. Requirement for the endocannabinoid system in social interaction impairment induced by coactivation of dopamine D1 and D2 receptors in the piriform cortex. *Journal of neuroscience research*, v. 89, n. 8, p. 1245–1258, 2011.
- ZHANG, D., YANG, S., YANG, C., JIN, G. & ZHEN, X. Estrogen regulates responses of dopamine neurons in the ventral tegmental area to cocaine. *Psychopharmacology*, v. 199, p. 625–635, 2008.
- ZHANG, K., LU, J. & YAO, L. Involvement of the dopamine D(1) receptor system in the anxiolytic effect of cedrol in the elevated plus maze and light-dark box tests. *Journal of Pharmacological Sciences*, v. 142, n. 1, p. 26–33, 2019.
- ZHOU, S., ZHU, Y., DU, A., NIU, S., DU, Y., YANG, Y., CHEN, W., DU, S., SUN, L., LIU, Y., WU, H., LOU, H., LI, X.M., DUAN, S. & YANG, H. A midbrain circuit mechanism for noise-induced negative valence coding. *Nature Communications*, v. 16, n. 1, p. 4610, 2025.

## ANEXO A – Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFSCar

Pró Reitoria  
Pesquisa

Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de São Carlos



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Envolvimento de receptores dopaminérgicos do tipo D2 do colículo inferior e do complexo basolateral da amígdala na expressão do medo condicionado e incondicionado em ratos machos e fêmeas.", protocolada sob o CEUA nº 8014150921 (ID 001584), sob a responsabilidade de **Amanda Ribeiro de Oliveira e equipe; Camila de Oliveira Alves** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de São Carlos (CEUA/UFSCAR) na reunião de 27/09/2021.

We certify that the proposal "Involvement of D2-like dopaminergic receptors of the inferior colliculus and the basolateral amygdala in the expression of conditioned and unconditioned fear in male and female rats", utilizing 540 Heterogenics rats (180 males and 360 females), protocol number CEUA 8014150921 (ID 001584), under the responsibility of **Amanda Ribeiro de Oliveira and team; Camila de Oliveira Alves** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of São Carlos (CEUA/UFSCAR) in the meeting of 09/27/2021.

Finalidade da Proposta: [Pesquisa](#)

Vigência da Proposta: de [11/2021](#) a [10/2025](#)

Área: [Psicologia](#)

Origem: [Biotério Central da UFSCar](#)

Espécie: [Ratos heterogênicos](#)

sexo: [Machos](#)

idade: [60 a 90 dias](#)

N: [180](#)

Linhagem: [Wistar](#)

Peso: [250 a 300 g](#)

Origem: [Biotério Central da UFSCar](#)

Espécie: [Ratos heterogênicos](#)

sexo: [Fêmeas](#)

idade: [60 a 90 dias](#)

N: [360](#)

Linhagem: [Wistar](#)

Peso: [200 a 250 g](#)

Local do experimento: Laboratório de Psicologia da Aprendizagem (LPA) - DPsi

São Carlos, 28 de setembro de 2021

Profa. Dra. Luciana Thie Seki Dias  
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de São Carlos

Profa. Dra. Cleoni dos Santos Carvalho  
Vice-presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais  
Universidade Federal de São Carlos

**APÊNDICE A** – Características dos roedores.

Article	Species	Strain	Sex	Estrous Stage	Age (weeks)	Bodyweight (g)
Ahmadi et al., 2013	Rats	Wistar	Male	NA	8	240-280
Alves et al., 2022	Rats	Wistar	Female	P/E and M/D	8-12	220-310
An et al., 2013	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	280-390
Antunes et al., 2020	Rats	Wistar	Male	NA	NR	200-300
Avila et al., 2020	Rats	Wistar	Male	NA	NR	200-240
Bananej et al., 2012	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-280
Barreto et al., 2018	Mice	C57BL/6	Male	NA	8	20-30
Bartoszyk, 1998	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	220-410
Belzung et al., 1991	Mice	C57BL/6	Male	NA	NR	23-24
Belzung and Berton, 1997	Mice	BALB/c	Male	NA	10	22-26
Belzung et al., 2001	Mice	BALB/c	Male	NA	8	NR
Bonasera et al., 2015	Mice	C57BL/6J	Male	NA	8-12	NR
Borowski and Kokkinidis, 1996	Rats	Wistar	Male	NA	NR	NR
Boulay et al., 2011	Rats	Wistar and Sprague-Dawley	Male	NA	NR	175-220
Braszko, 2006	Rats	Wistar	Male	NA	8	160-180
Braszko, 2009	Rats	Wistar	Male	NA	NR	180-200
Bueno et al., 1992	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-300
Cao and Rodgers, 1997	Mice	Swiss-Webster	Male	NA	8-10	NR
Carnicella et al., 2014	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	6	200
Carvalho et al., 2009	Rats	Wistar	Male	NA	NR	230-260
Chan et al., 2017	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	Adult	250-350
Chiba et al., 2010	Rats	Wistar and Wistar-Kyoto	Male	NA	7	NR
Cole and Rodgers, 1994	Mice	DBA/2	Male	NA	10-14	NR
Colombo et al., 2013	Rats	Wistar	Male	NA	NR	200-250

Dadkhah et al., 2018	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-280
Dadkhah et al., 2021	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-300
Dalmagro et al., 2021	Mice	Swiss	Male	NA	8-12	25-30
de Bundel et al., 2016	Mice	C57BL/6J and C57BL/6N (Drd2::EGFP)	Male	NA	8-12	NR
de Figueiredo et al., 2022	Rats	Wistar	Male	NA	10-12	NR
de la Mora et al., 2012	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-270
de Oliveira et al., 2006	Rats	Wistar	Male	NA	NR	220-280
de Oliveira et al., 2009	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-270
de Oliveira et al., 2011	Rats	Wistar	Male	NA	NR	260-280
de Oliveira et al., 2013	Rats	Wistar	Male	NA	NR	270-290
de Oliveira et al., 2014	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-300
de Oliveira et al., 2017	Rats	Wistar	Male	NA	NR	270-290
de Santis et al., 2014	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	8	NR
de Souza Caetano et al., 2013	Rats	Wistar	Male	NA	NR	260-300
de Vita et al., 2021	Rats	Wistar	Male	NA	NR	260-320
Deng et al., 2015	Mice	DAT+/- knockdown	NR	NA	NR	NR
Diaz et al., 2011	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	NR
Dringenberg et al., 2000	Rats	Long-Evans	Male	NA	Adult	300-450
Dubrovina and Zinov'eva, 2010	Mice	C57BL/6J	Male	NA	12-15	22-25
Ebada et al., 2016	Mice	C57BL/6J	Male	NA	6-8	NR
Ebrahimi-Ghiri et al., 2018	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-300
Eissa et al., 2021	Mice	C57BL/6J and BTBR	Male	NA	8-10	25-35
Fedotova, 2013	Rats	Wistar	Female	OVX	Adult	180-200
Ferrari et al., 1992	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-280
Gao and Cutler, 1993	Mice	DBA/2	Male	NA	Adult	31-34
Garcia et al., 2005	Rats	Wistar	Male	NA	NR	230-250
Gendreau et al., 1997	Mice	C57BL/6J	Male	NA	8	NR

Ghanbari et al., 2018	Rats	Wistar	Male	NA	4	60-70
	Rats	Wistar	Female	NR	4	60-70
Gifkins et al., 2002	Rats	Wistar	Male	NA	NR	500
Greba et al., 2001	Rats	Wistar	Male	NA	NR	350
Guarraci et al., 2000	Rats	Long-Evans	Female	NR	NR	200-250
Hirata et al., 2007	Mice	ddY	Male	NA	4	NR
Holtzman-Assif et al., 2010	Rats	Wistar	Male	NA	NR	NR
Inoue et al., 1996	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	250-300
Inoue et al., 2005	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	230-250
Iordanova et al., 2006	Rats	Lister-Hooded and Australian Albino Wistar	Male	NA	NR	250-380
Ishida-Tokuda et al., 1996	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	175-255
Jing Li et al., 2018	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	Adult	350-400
Johnston and File, 1989	Rats	Lister-Hooded	Male	NA	NR	250-350
Kamei et al., 1995	Mice	ddY	Male	NA	7	NR
Kamei et al., 1996	Mice	ddY	Male	NA	7-8	NR
Karl et al., 2006	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	9-10	282-432
Khalifeh et al., 2021	Rats	Wistar	Male	NA	Adult	NR
Kwon et al., 2015	Mice	C57BL/6J, D4R-KO and Dlx5/6-Cre	Male	NA	8-10	NR
LaLumiere et al., 2004	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	300
László et al., 2020	Rats	Wistar	Male	NA	Adult	280-320
Lauzon et al., 2009	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	300-350
Lauzon et al., 2012	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	300-350
Lauzon et al., 2013	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	300-350
Laviolette et al., 2005	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	275-350
Leggio et al., 2011	Mice	C57BL/6J	Male	NA	8-12	NR
Li et al., 2019	Mice	Sprague-Dawley	Male	NA	13-21	NR
Liao et al., 2013	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	Young adult	250-300

Lopachev et al., 2019	Mice	C57BL/6	Male	NA	17-26	NR
Magdaleno-Madrigal et al., 2019	Rats	Wistar	Male	NA	12	NR
Malikowska-Racia et al., 2019	Mice	Swiss	Male	NA	Adult	18-22
Martins et al., 2022	Mice	Swiss	Female	NR	6-17	30-50
Mavrikaki et al., 2014	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	220-350
Mead et al., 2008	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	250-325
Millan et al., 2004	Rats	Wistar	Male	NA	NR	180-250
	Mice	NMRI	Male	NA	NR	22-25
Molewijk et al., 1995a	Rats	Wistar	Male	NA	NR	180-280
Molewijk et al., 1995b	Rats	Wistar	Male	NA	NR	180-220
Montardy et al., 2022	Mice	C57BL/6J	Male	NA	6-8	NR
Mueller et al., 2010	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	270-320
Munro and Kokkinidis, 1997	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-300
Muthuraju et al., 2014	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-300
Muthuraju et al., 2016	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-300
Nader and LeDoux, 1999a	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	Adult	275-300
Nader and LeDoux, 1999b	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	Adult	275-300
Nakamura and Kurasawa, 2001	Mice	ddY	Male	NA	5-7	NR
Nasehi et al., 2010	Mice	NMRI	Male	NA	NR	25-30
Nasehi et al., 2011	Mice	NMRI	Male	NA	NR	25-30
Nasehi et al., 2013	Mice	NMRI	Male	NA	NR	25-30
Nasehi et al., 2016	Mice	NMRI	Male	NA	NR	28-32
Navarro et al., 2003a	Mice	Albino OF.1	Male	NA	Adult	25-30
Navarro et al., 2003b	Mice	Albino OF.1	Male	NA	NR	25-30
Nguyen et al., 2018	Rats	Long-Evans	Male	NA	NR	350
Nguyen et al., 2019	Rats	Long-Evans	Male	NA	NR	350-400
Nie et al., 2018	Rats	Sprague-Dawley	Female	Postpartum	Adult	220-260

Ollmann et al., 2022	Rats	Wistar	Male	NA	NR	280-320
Oshibuchi et al., 2009	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	180-190
Palotai et al., 2014a	Rats	Wistar	Male	NA	NR	150-250
Palotai et al., 2014b	Mice	CFLP	Female	NR	NR	25-28
Palotai and Telegdy, 2016	Mice	CFLP	Male	NA	NR	25-28
Pavlova et al., 2016	Rats	Wistar	Male	NA	NR	350-450
Peng et al., 2021	Mice	C57BL/6	Male	NA	4-5	NR
Pértille et al., 2017	Rats	SHR/NCrIAAnra (SHR) and SLA16 (LEWIS+SHR)	Male	NA	11-13	NR
Pfeiffer and Fendt, 2006	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	245-445
Piri et al., 2013	Mice	NMRI	Male	NA	NR	25-30
Ponnusamy et al., 2005	Mice	C57BL/6	Male	NA	15-22	NR
Radke and Gewirtz, 2012	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	225-400
Radulovic et al., 2000	Mice	BALB/c	Male	NA	9	NR
Razavi et al., 2014	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-280
Reichard et al., 2019	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	250-320
Reis et al., 2004	Rats	Wistar	Male	NA	NR	230-250
Rezayof et al., 2009	Rats	Wistar	Male	NA	NR	220-250
Rice et al., 2018	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	200
Rigdon et al., 1996	Rats	Wistar	Male	NA	NR	200-300
	Rats	Long-Evans	Female	OVX	NR	200-300
Rodgers et al., 1994	Mice	DBA/2	Male	NA	12-15	NR
Rodgers et al., 1996	Mice	DBA/2	Male	NA	10-12	NR
Rogers et al., 2000	Rats	Lister-Hooded	Male	NA	NR	250-350
	Mice	Albino BKW	Male	NA	NR	25-30
Rogóz et al., 2003	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-270
Rogóz et al., 2004	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-270
Sarkisova et al., 2008	Rats	Wistar and WAG/Rij	Male	NA	NR	NR

Saul'skaya et al., 2010	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	270-350
Saul'skaya and Sudorgina, 2015	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	270-350
Shah et al., 2004	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	250-430
Shi et al., 2017	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	220-250
Siemitkowski et al., 2000	Rats	Wistar	Male	NA	NR	180-220
Silva et al., 2022	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-300
Simon et al., 1992	Mice	Swiss	Male	NA	NR	20-25
Simon et al., 1993	Mice	Swiss	Male	NA	NR	20-25
Simon et al., 1994	Mice	Swiss	Male	NA	NR	20-25
Stevenson and Gratton, 2004	Rats	Long-Evans	Male	NA	NR	300-350
Swain et al., 2008	Rats	Wistar	Male	NA	NR	NR
Talalaenko et al., 1994	Rats	Mongrel	Male	NA	Adult	270-330
Tan et al., 2021	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	7-8	NR
Telegdy et al., 2014	Mice	CFLP	Male	NA	NR	25-28
Telegdy and Adamik, 2013	Mice	CFLP	Male	NA	NR	25-28
Telegdy and Jászberényi, 2014	Mice	CFLP	Male	NA	NR	25-28
Timothy et al., 1999	Rats	Lister-Hooded	Male	NA	NR	350-450
Tsuchiya et al., 1996	Rats	Wistar-King	Male	NA	NR	200-250
Vergara et al., 2017	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	Adult	250-300
Vorhees et al., 2009	Rats	Sprague-Dawley CD, IGS	Male	NA	8	369-376
	Rats	Sprague-Dawley CD, IGS	Female	NR	8	239-251
Wall et al., 2003	Mice	CD-1	Male	NA	6-8	32-45
Wang et al., 2006	Mice	ICR	Male	NA	5	NR
Wen et al., 2015	Rats	Sprague-Dawley	Male	NA	NR	220-250
White and Viaud, 1991	Rats	Lister-Hooded	Male	NA	NR	300-325
Wu et al., 2022	Mice	C57BL/6	Male	NA	8-10	NR
Yang et al., 2015	Rats	Sprague-Dawley	Female	Postpartum	8-10	200-250

Zarrabian et al., 2021	Rats	Wistar	Male	NA	NR	220-250
Zarrindast et al., 2010a	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-280
Zarrindast et al., 2010b	Rats	Wistar	Male	NA	NR	220-270
Zarrindast et al., 2011	Rats	Wistar	Male	NA	NR	250-280
Zarrindast et al., 2012a	Rats	Wistar	Male	NA	NR	230-280
Zarrindast et al., 2012b	Rats	Wistar	Male	NA	NR	220-270
Zarrindast et al., 2013a	Rats	Wistar	Male	NA	NR	220-240
Zarrindast et al., 2013b	Rats	Wistar	Male	NA	NR	220-250
Zarrindast et al., 2021	Mice	NMRI	Male	NA	Adult	25-30
Zenko et al., 2011	Rats	Fisher and Sprague-Dawley	Male	NA	Adult	225-250
Zhang et al., 2019	Mice	ICR	Male	NA	5	NR

NA = not applicable; NR = not reported; P/E = proestrus/estrus; M/D = metestrus/diestrus; OVX = ovariectomized.

**APÊNDICE B** – Características das drogas do tipo D2.

Article	Drug	Class	Route	Dose	Frequency
Ahmadi et al., 2013	Sulpiride	Antagonist	Intra-NAc shell (unilateral - left)	0.06; 0.12; 0.18 µg/0.3 µl	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-NAc shell (unilateral - left)	0.04; 0.07; 0.15 µg/0.3 µl	acute
Alves et al., 2022	Sulpiride	Antagonist	ip	20; 40 mg/kg	acute
An et al., 2013	Eticlopride	Antagonist	Intra-mPFC (bilateral)	0.5; 1 µg/0.5 µl/site	acute
Antunes et al., 2020	Sulpiride	Antagonist	ip	20; 40 mg/kg	acute
	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA, CeA or BMA (bilateral)	0.2 µg/0.2 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-BLA, CeA or BMA (bilateral)	0.1 µg/0.1 µl/site	acute
Avila et al., 2020	Haloperidol	Antagonist	Intra-GP (unilateral)	200 µM/0.5 µl	acute
	PD-168,077	Agonist	Intra-GP (unilateral)	200 µM/0.5 µl	acute
Bananej et al., 2012	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	0.05; 0.15; 0.25 µg/0.5 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-BLA (bilateral)	0.005; 0.015; 0.025 µg/0.5 µl/site	acute
Barreto et al., 2018	Domperidone	Antagonist	ip	1.7 mg/kg	3 times per day, during 5 days
Bartoszyk, 1998	Sulpiride	Antagonist	sc	0.03 - 3 mg/kg	acute
	Haloperidol	Antagonist	sc	0.03 - 1 mg/kg	acute
	Raclopride	Antagonist	sc	0.03 - 1 mg/kg	acute
	Remoxipride	Antagonist	sc	0.03 - 3 mg/kg	acute
	Mazapertine	Antagonist	sc	0.03 - 1 mg/kg	acute
	DS121	Antagonist	sc	0.03 - 3 mg/kg	acute
	U99194A	Antagonist	sc	0.1 - 3 mg/kg	acute
	U101958	Antagonist	sc	0.1 - 3 mg/kg	acute
	L745870	Antagonist	sc	0.1 - 3 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	sc	0.01; 0.03; 0.1; 1 mg/kg	acute
	Talipexole	Agonist	sc	0.01; 0.03; 0.055; 0.074; 0.1 mg/kg	acute
	TNPA	Agonist	sc	0.01; 0.03; 0.074; 0.1; 1 mg/kg	acute
	PPHT	Agonist	sc	0.01; 0.017; 0.03; 0.1 mg/kg	acute
	7-OH-DPAT	Agonist	sc	0.03; 0.055; 0.074; 0.1 mg/kg	acute
	Pramipexole	Agonist	sc	0.03; 0.074; 0.1; 0.3 mg/kg	acute
	Quinelorane	Agonist	sc	0.003; 0.01; 0.03; 0.1 mg/kg	acute
	Roxindole	Agonist	sc	0.01; 0.03; 0.1; 0.3; 1 mg/kg	acute
	PD128907	Agonist	sc	0.1; 0.12; 0.14; 0.3; 1 mg/kg	acute
Belzung et al., 1991	LY 171555	Agonist	sc	0.005; 0.01; 0.05; 0.1; 0.5; 1; 5 mg/kg	acute

Belzung and Berton, 1997	Sulpiride	Antagonist	ip	8; 16; 32 mg/kg	acute
Belzung et al., 2001	Haloperidol	Antagonist	ip	0.03; 0.1 mg/kg	acute
	Raclopride	Antagonist	ip	0.03; 0.1 mg/kg	acute
	Quinelorane	Agonist	ip	0.03; 0.3 mg/kg	acute
Bonasera et al., 2015	Raclopride	Antagonist	ip	1; 3 mg/kg	acute
Borowski and Kokkinidis, 1996	Quinpirole	Agonist	Intra-VTA (bilateral)	1 µg/0.5 µl/site	acute
Boulay et al., 2011	Haloperidol	Antagonist	ip	0.1; 0.2; 0.3 mg/kg	acute
Braszko, 2006	Remoxipride	Antagonist	ip	5 µmol/kg	acute
Braszko, 2009	L-745,870	Antagonist	ip	1 mg/kg	acute
Bueno et al., 1992	Sulpiride	Antagonist	ip	1; 10; 100 µg/kg	acute
	Sulpiride	Antagonist	ICV	0.1; 1; 10 µg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	0.5; 5 µg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ICV	0.5; 5 µg/kg	acute
Cao and Rodgers, 1997	L-745,870	Antagonist	ip	0.02; 0.1; 0.5; 1.5 mg/kg	acute
	L-741,742	Antagonist	ip	0.04; 0.2; 1; 5 mg/kg	acute
Carnicella et al., 2014	Sumanirole	Agonist	ip	0.1; 0.15 mg/kg	once per day, during 2 weeks
	PD-128,907	Agonist	ip	0.1; 0.15 mg/kg	once per day, during 2 weeks
Carvalho et al., 2009	Sulpiride	Antagonist	ip	10; 20 mg/kg	acute
Chan et al., 2017	Eticlopride	Antagonist	Intra-LHb (bilateral)	1 µg/1 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-LHb (bilateral)	1 µg/1 µl/site	acute
Chiba et al., 2010	Cabergoline	Agonist	sc	0.25; 1; 4 µmol/kg	acute
	Cabergoline	Agonist	sc	0.5 µmol/kg	once per day, during 2 weeks
Cole and Rodgers, 1994	Haloperidol	Antagonist	ip	0.0125; 0.025; 0.05; 0.1 mg/kg	acute
Colombo et al., 2013	Haloperidol	Antagonist	ip	0.5; 1 mg/kg	acute
Dadkhah et al., 2018	Sulpiride	Antagonist	Intra-IL (bilateral)	0.5 µg/0.3 µl/site	acute
Dadkhah et al., 2021	Sulpiride	Antagonist	Intra-IL (bilateral)	15.125; 31.25; 62.5; 125; 250; 500 ng/0.5 µl/site	acute
Dalmagro et al., 2021	Pimozide	Antagonist	ip	0.5 mg/kg	acute
de Bundel et al., 2016	Raclopride	Antagonist	ip	0.3 mg/kg	acute
	Raclopride	Antagonist	Intra-CeA or BNST (bilateral)	0.5 µg/0.5 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	1 mg/kg	acute
de Figueiredo et al., 2022	Sulpiride	Antagonist	ip	40 mg/kg	acute
de la Mora et al., 2012	Raclopride	Antagonist	Intra-CeA (bilateral)	0.75; 2; 4 µg/0.25 µl/site	acute
de Oliveira et al., 2006	Sulpiride	Antagonist	ip	20; 40 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	0.1; 0.25; 0.5 mg/kg	acute

de Oliveira et al., 2009	Sulpiride	Antagonist	Intra-VTA (bilateral)	1 µg/0.2 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-VTA (bilateral)	1 µg/0.2 µl/site	acute
de Oliveira et al., 2011	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	1; 2 µg/0.2 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-VTA (unilateral - right)	1 µg/0.2 µl	acute
de Oliveira et al., 2013	Sulpiride	Antagonist	ip	40 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	0.25 mg/kg	acute
de Oliveira et al., 2014	Sulpiride	Antagonist	Intra-IC (bilateral)	1; 2; 3; 4 µg/0.2 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-IC (bilateral)	0.5; 1; 2 µg/0.2 µl/site	acute
de Oliveira et al., 2017	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	2 µg/0.2 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-VTA (bilateral)	1 µg/0.2 µl/site	acute
de Santis et al., 2014	Haloperidol	Antagonist	po	0.1 mg/kg	3 times per day, during 10 weeks
de Souza Caetano et al., 2013	Sulpiride	Antagonist	ip	10; 20; 40 mg/kg	acute
	Sulpiride	Antagonist	Intra-VTA or BLA (bilateral)	2 µg/0.2 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	0.1; 0.25 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-VTA or BLA (bilateral)	1 µg/0.2 µl/site	acute
de Vita et al., 2021	Sulpiride	Antagonist	ip	40 mg/kg	acute
	Haloperidol	Antagonist	ip	0.1; 0.25 mg/kg	acute
Deng et al., 2015	Haloperidol	Antagonist	ip	0.002 mg/kg	acute
Diaz et al., 2011	U99194	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	1.5; 5 pmol/0.5 µl/site	acute
	GR103691	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	0.5 pmol/0.5 µl/site	acute
Dringenberg et al., 2000	Raclopride	Antagonist	ip	0.005; 0.01; 0.05; 0.1; 0.2 mg/kg	acute
Dubrovina and Zinov'eva, 2010	Quinpirole	Agonist	ip	1 mg/kg	acute
	Sulpiride	Antagonist	ip	10 mg/kg	acute
Ebada et al., 2016	Sulpiride	Antagonist	ip	25; 50 mg/kg	acute
Ebrahimi-Ghiri et al., 2018	Sulpiride	Antagonist	Intra-NAc core (unilateral - left)	0.125; 0.25; 0.5 µg/0.3 µl	acute
	Sulpiride	Antagonist	Intra-dHIPP (unilateral - left)	0.25; 0.5; 1 µg/0.5 µl	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-NAc core (unilateral - left)	0.0625; 0.125; 0.25 µg/0.3 µl	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-dHIPP (unilateral - left)	0.0625; 0.125; 0.25 µg/0.5 µl	acute
Eissa et al., 2021	ST 2223	Antagonist	ip	2.5; 5; 10 mg/kg	acute
Fedotova, 2013	Sulpiride	Antagonist	ip	10 mg/kg	once per day, during 2 weeks
	Quinpirole	Agonist	ip	0.1 mg/kg	once per day, during 2 weeks
Ferrari et al., 1992	Talipexole (B-HT 920)	Agonist	ip	1; 2 mg/kg	acute
Gao and Cutler, 1993	Quinpirole	Agonist	ip	0.25; 0.5; 1 mg/kg	acute
Garcia et al., 2005	Sulpiride	Antagonist	ip	10; 20; 40 mg/kg	acute

Gendreau et al., 1997	PNU-99,194A	Antagonist	sc	5; 10; 20; 30 mg/kg	acute
Ghanbari et al., 2018	Sulpiride	Antagonist	ip	20 mg/kg	acute
Gifkins et al., 2002	Quinpirole	Agonist	Intra-VTA (bilateral)	0.75; 1.50; 3 µg/0.5 µl/site	acute
Greba et al., 2001	Raclopride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	2; 4; 8 µg/0.5 µl/site	acute
Guarraci et al., 2000	Eticlopride	Antagonist	Intra-CeA (bilateral)	1 µg/0.5 µl/site	acute
Hirata et al., 2007	Raclopride	Antagonist	ip	15 ug/kg	acute
Holtzman-Assif et al., 2010	Haloperidol	Antagonist	ip	0.05; 0.1; 1 mg/kg	acute
	Haloperidol	Antagonist	ICV	2 µg/2 µl	acute
	Haloperidol	Antagonist	Intra-NAc (bilateral)	0.25 µg/0.25 µl/site	acute
Inoue et al., 1996	Haloperidol	Antagonist	sc	0.01; 0.1; 0.25; 1; 3; 10 mg/kg	acute
	Raclopride	Antagonist	sc	3; 30 mg/kg	acute
	Nemonapride	Antagonist	sc	0.1; 1; 2 mg/kg	acute
Inoue et al., 2005	Haloperidol	Antagonist	sc	0.3; 3 mg/kg	acute
Iordanova et al., 2006	Sulpiride	Antagonist	Intra-NAc (unilateral - right)	2.5; 5; 7.5 µg/1 µl	acute
Ishida-Tokuda et al., 1996	Haloperidol	Antagonist	po	0.1; 0.3; 1; 3 mg/kg	acute
	Tiapride	Antagonist	po	30; 100; 300; 1000 mg/kg	acute
	Mosapramine	Antagonist	po	3; 10; 30; 100 mg/kg	acute
	Thioridazine	Antagonist	po	3; 10; 30; 100 mg/kg	acute
Jing Li et al., 2018	PD168077	Agonist	Intra-PFC (bilateral)	5; 50 ng/0.5 µl/site	acute
Johnston and File, 1989	Quinpirole	Agonist	sc	0.5; 1 mg/kg	acute
Kamei et al., 1995	Sulpiride	Antagonist	ip	20 mg/kg	acute
	Sulpiride	Antagonist	sc	20 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	0.25; 0.5; 1; 2 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	sc	0.25; 0.5; 1; 2 mg/kg	acute
Kamei et al., 1996	Sulpiride	Antagonist	ip	10 mg/kg	acute
	Sulpiride	Antagonist	sc	10 mg/kg	acute
Karl et al., 2006	Haloperidol	Antagonist	sc	0.4 mg/kg	continuously per day, during 4 weeks
Khalifeh et al., 2021	Sulpiride	Antagonist	ICV	0.125; 0.25; 0.5 µg/5 µl	acute
Kwon et al., 2015	L745870	Antagonist	Intra-ITC dorsal (bilateral)	500 nM/0.5 µl/site	acute
LaLumiere et al., 2004	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA or CeA (bilateral)	3; 10; 30 ng/0.2 µl/site	acute
László et al., 2020	Sulpiride	Antagonist	Intra-CeA (bilateral)	4 µg/0.4 µl/site	acute
Lauzon et al., 2009	L-741,741	Antagonist	Intra-mPFC (bilateral)	1000 ng/0.5 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-mPFC (bilateral)	100; 1000 ng/0.5 µl/site	acute
	PD168077	Agonist	Intra-mPFC (bilateral)	2.5; 25; 50 ng/0.5 µl/site	acute

Lauzon et al., 2012	PD168077	Agonist	Intra-mPFC (bilateral)	50 ng/0.5 µl/site	acute
Lauzon et al., 2013	Quinpirole	Agonist	Intra-PL (bilateral)	100; 1000 ng/0.5 µl/site	acute
Laviolette et al., 2005	L-741,741	Antagonist	iv	0.08; 0.8 mg/kg	acute
	L-741,741	Antagonist	Intra-mPFC (bilateral)	5; 50 ng/0.5 µl/site	acute
Leggio et al., 2011	PNU-99,194A	Antagonist	ip	10 mg/kg	acute
Li et al., 2019	Quinpirole	Agonist	Intra-FrA (bilateral)	1 mM/0.2 µl/site	acute
Liao et al., 2013	Sulpiride	Antagonist	Intra-CA1 (bilateral)	60 ng/0.5 µl/site	acute
Lopachev et al., 2019	Haloperidol	Antagonist	ip	70 µg/kg	acute
Magdaleno-Madrigal et al., 2019	Sulpiride	Antagonist	ip	20 mg/kg	acute
Malikowska-Racia et al., 2019	Pramipexole	Agonist	sc	1 mg/kg	once per day, during 2 weeks
	Rotigotine	Agonist	ip	10 mg/kg	once per day, during 2 weeks
Martins et al., 2022	Pramipexole	Agonist	ip	0.1; 1; 5 mg/kg	once per day, during 10 days
Mavrikaki et al., 2014	Ropinirole	Agonist	ip	0.1; 1; 10 mg/kg	acute
Mead et al., 2008	Haloperidol	Antagonist	sc	0.05 mg/kg	acute
	Haloperidol	Antagonist	sc	0.05 mg/kg	once per day, during 1 week
Millan et al., 2004	Haloperidol	Antagonist	sc	0.16 mg/kg	acute
	Raclopride	Antagonist	sc	0.16 mg/kg	acute
	S33084	Antagonist	sc	0.63 mg/kg	acute
	L-741,626	Antagonist	sc	2.5; 10 mg/kg	acute
	S32504	Agonist	sc	0.0025; 0.01; 0.04; 0.16; 0.63; 2.5; 5; 10 mg/kg	acute
	Ropinirole	Agonist	sc	0.01; 0.04; 0.16; 0.63; 2.5; 5; 10 mg/kg	acute
	S32601	Agonist	sc	0.0025; 0.01; 0.04; 0.16; 5 mg/kg	acute
Molewijk et al., 1995a	Haloperidol	Antagonist	ip	0.3; 1; 3 mg/kg	acute
Molewijk et al., 1995b	Haloperidol	Antagonist	ip	0.01; 0.03; 0.1 mg/kg	acute
Montardy et al., 2022	Quinpirole	Agonist	Intra-SC (bilateral)	0.25 µg/0.2 µl/site	acute
Mueller et al., 2010	Raclopride	Antagonist	ip	0.1; 0.3 mg/kg	acute
	Raclopride	Antagonist	Intra-IL (unilateral)	5 µg/0.5 µl/site	acute
Munro and Kokkinidis, 1997	Quinpirole	Agonist	Intra-VTA (bilateral)	1 µg/0.5 µl/site	acute
Muthuraju et al., 2014	Haloperidol	Antagonist	ip	0.1; 0.5; 1 mg/kg	acute
	Haloperidol	Antagonist	Intra-IC (unilateral)	0.1; 0.5; 1 µg/0.5 µl	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-IC (unilateral)	0.1; 1; 2 µg/0.2 µl	acute

Muthuraju et al., 2016	Sulpiride	Antagonist	Intra-dPAG or dlSC (unilateral)	0.125; 0.25; 0.5 µg/5 µl	acute
Nader and LeDoux, 1999a	Quinpirole	Agonist	ip	0.05; 0.5; 5 mg/kg	acute
Nader and LeDoux, 1999b	Quinpirole	Agonist	Intra-VTA (bilateral)	0.1; 1 µg/0.5 µl/site	acute
Nakamura and Kurasawa, 2001	Haloperidol	Antagonist	ip	0.03; 0.1 mg/kg	acute
Nasehi et al., 2010	Sulpiride	Antagonist	ip	12.5; 25; 50 mg/kg	acute
Nasehi et al., 2011	Sulpiride	Antagonist	Intra-dHIPP (bilateral)	0.125; 0.25; 0.375 µg/0.5 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-dHIPP (bilateral)	0.25 µg/0.5 µl/site	acute
Nasehi et al., 2013	Sulpiride	Antagonist	Intra-CA3 (bilateral)	0.0625; 0.125; 0.25 µg/0.5 µl/site	acute
Nasehi et al., 2016	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	0.005; 0.05; 0.5 µg/0.3 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-BLA (bilateral)	0.0125, 0.025, and 0.05 µg/0.3 µl/site	acute
Navarro et al., 2003a	L-741,741	Antagonist	ip	0.75, 1.5 and 3 mg/kg	acute
Navarro et al., 2003b	L-741,741	Antagonist	ip	0.75, 1.5 and 3 mg/kg	acute
Nguyen et al., 2018	Sulpiride	Antagonist	Intra-NAc (bilateral)	2 µg/0.5 µl/site	acute
Nguyen et al., 2019	Sulpiride	Antagonist	Intra-DMS	2 µg/0.5 µl/site	acute
Nie et al., 2018	Haloperidol	Antagonist	sc	0.1; 0.2 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	sc	0.1, 0.25, 0.5 mg/kg	acute
Ollmann et al., 2022	Sulpiride	Antagonist	Intra-VP (bilateral)	4 µg/0.4 µl/site	acute
Oshibuchi et al., 2009	Haloperidol	Antagonist	ip	1 mg/kg	acute
Palotai et al., 2014a	Haloperidol	Antagonist	ip	10 µg/kg	acute
Palotai et al., 2014b	Haloperidol	Antagonist	ip	10 µg/kg	acute
Palotai and Telegdy, 2016	Haloperidol	Antagonist	ip	10 µg/kg	acute
Pavlova et al., 2016	Raclopride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	1 µg/0.5 µl/site	acute
Peng et al., 2021	Sulpiride	Antagonist	Intra-VTA (bilateral)	0.15 µg/0.2 µl/site	acute
Périte et al., 2017	Haloperidol	Antagonist	ip	0.25; 0.5 mg/kg	acute
	Haloperidol	Antagonist	Intra-vHIPP (bilateral)	0.5; 1 µg/0.5 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	1.5; 3 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-vHIPP (bilateral)	1; 2 µg/0.5 µl/site	acute
Pfeiffer and Fendt, 2006	L-741,741	Antagonist	Intra-IL (bilateral)	5; 10 ng/1 µl/site	acute
Piri et al., 2013	Sulpiride	Antagonist	Intra-CA1 (bilateral)	0.15; 0.5; 1.5 µg/0.5 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-CA1 (bilateral)	0.25; 1; 2 µg/0.5 µl/site	acute
Ponnusamy et al., 2005	Sulpiride	Antagonist	ip	20 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	1 mg/kg	acute
Radke and Gewirtz, 2012	Quinpirole	Agonist	sc	10; 50 µg/kg	acute
Radulovic et al., 2000	Sulpiride	Antagonist	Intra-HIPP or ISA (bilateral)	7.5 µg/0.25 µl/site	acute
Razavi et al., 2014	Sulpiride	Antagonist	Intra-NAc shell (bilateral)	0.0125; 0.125; 0.25; 0.5 µg/0.3 µl/site	acute

Reichard et al., 2019	Haloperidol	Antagonist	ip	0.1 mg/kg	acute
Reis et al., 2004	Sulpiride	Antagonist	ip	20; 40 mg/kg	acute
Rezayof et al., 2009	Sulpiride	Antagonist	Intra-CeA (bilateral)	0.0625; 0.125; 0.25; 0.5; 0.75 µg/0.5 µl/site	acute
Rice et al., 2018	SB-277,011-A	Antagonist	ip	6 mg/kg	acute
	YQA14	Antagonist	ip	6.25; 12.5; 25 mg/kg	acute
Rigdon et al., 1996	Haloperidol	Antagonist	po	0.1; 0.2; 0.4 mg/kg	acute
Rodgers et al., 1994	Sulpiride	Antagonist	ip	2.5; 5; 10; 20 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	0.0625; 0.13; 0.25; 0.5 mg/kg	acute
Rodgers et al., 1996	7-OH-DPAT	Agonist	ip	0.01; 0.1; 1; 10 mg/kg	acute
Rogers et al., 2000	Ropinirole	Agonist	ip	0.01; 0.1; 1; 10 mg/kg	acute
Rogóz et al., 2003	7-OH-DPAT	Agonist	sc	0.01; 0.05; 0.1 mg/kg	acute
	BP 897	Agonist	ip	0.1; 0.25; 0.5 mg/kg	acute
Rogóz et al., 2004	7-OH-DPAT	Agonist	sc	0.05; 0.1 mg/kg	acute
	BP 897	Agonist	ip	0.25; 0.5 mg/kg	acute
Sarkisova et al., 2008	Raclopride	Antagonist	ip	100 µg/kg	acute
Saul'skaya et al., 2010	Raclopride	Antagonist	Intra-NAc (unilateral - right)	10 µM	acute
Saul'skaya and Sudorgina, 2015	Raclopride	Antagonist	Intra-NAc	10 µM	acute
Shah et al., 2004	Remoxipride	Antagonist	Intra-mPFC (bilateral)	0.2; 1; 10 nmol/0.5 µl/site	acute
	L-745,870	Antagonist	Intra-mPFC (bilateral)	0.2; 1; 10 nmol/0.5 µl/site	acute
Shi et al., 2017	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	0.15; 0.3; 0.6 µg/0.3 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-BLA (bilateral)	0.075; 0.15; 0.3 µg/0.3 µl/site	acute
Siemitkowski et al., 2000	Sulpiride	Antagonist	ip	3.3; 10; 25 mg/kg	acute
	Haloperidol	Antagonist	ip	0.05; 0.2 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	1; 2 mg/kg	acute
	7-OH-DPAT	Agonist	ip	0.025; 0.01; 0.1 mg/kg	acute
Silva et al., 2022	Sulpiride	Antagonist	ip	40 mg/kg	acute
Simon et al., 1992	Sulpiride	Antagonist	ip	5; 10; 20; 40 mg/kg	acute
Simon et al., 1993	Haloperidol	Antagonist	ip	25; 50 µg/kg	acute
	RU 24926	Agonist	sc	125; 250; 500 µg/kg	acute
Simon et al., 1994	RU 24926	Agonist	sc	125; 250; 500; 1000 µg/kg	acute
Stevenson and Gratton, 2004	Raclopride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	2.5; 5 µg/0.5 µl/site	acute
Swain et al., 2008	SB-277,011-A	Antagonist	ip	0.5; 5; 10 mg/kg	acute
	BP 897	Agonist	ip	0.1; 1; 2 mg/kg	acute

Talalaenko et al., 1994	Sulpiride	Antagonist	ip	15; 20 mg/kg	acute
	Haloperidol	Antagonist	ip	0.2; 0.5 mg/kg	acute
Tan et al., 2021	Raclopride	Antagonist	Intra-vHIPP (bilateral)	1.67 µg/2 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-vHIPP (bilateral)	10 µg/2 µl/site	acute
Telegdy and Adamik, 2013	Haloperidol	Antagonist	ip	10 µg/kg	acute
Telegdy and Jászberényi, 2014	Haloperidol	Antagonist	ip	10 µg/kg	acute
Telegdy et al., 2014	Haloperidol	Antagonist	ip	10 µg/kg	acute
Timothy et al., 1999	Raclopride	Antagonist	ip	0.05; 0.10 mg/kg	acute
Tsuchiya et al., 1996	Nemonapride	Antagonist	sc	1 mg/kg	twice per day, on alternate 4 days
Vergara et al., 2017	L-745,870	Antagonist	Intra-PL (bilateral)	5 nmol/0.5 µl/site	acute
Vorhees et al., 2009	Quinpirole	Agonist	sc	1; 2; 4 mg/kg	once per day, during 3 weeks
Wall et al., 2003	Sulpiride	Antagonist	Intra-IL (unilateral - right)	1; 5; 10 nmol/0.5 µl	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-IL (unilateral - right)	1; 5; 10 nmol/0.5 µl	acute
Wang et al., 2006	Sulpiride	Antagonist	sc	12.5 mg/kg	acute
Wen et al., 2015	Sulpiride	Antagonist	Intra-CA3 (bilateral)	2 µg/1 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-CA3 (bilateral)	1.5 µg/1 µl/site	acute
White and Viaud, 1991	LY171555	Agonist	Intra-PV or VL (unilateral)	1 µg/0.3 µl	acute
Wu et al., 2022	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	1.2 µg/0.4 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-BLA (bilateral)	2 µg/0.8 µl/site	acute
Yang et al., 2015	Haloperidol	Antagonist	sc	0.1; 0.2 mg/kg	acute
Zarrabian et al., 2021	Sulpiride	Antagonist	Intra-MSN	0.1; 0.3; 1; 3 µg/1 µl	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-MSN	0.01; 0.03; 0.1; 0.3 µg/1 µl	acute
Zarrindast et al., 2010a	Sulpiride	Antagonist	Intra-AMY (bilateral)	0.5; 0.75; 1; 1.5 µg/0.5 µl/site	acute
Zarrindast et al., 2010b	Sulpiride	Antagonist	Intra-vHIPP (bilateral)	0.5; 1.25; 2.5 µg/0.5 µl/site	acute
Zarrindast et al., 2011	Sulpiride	Antagonist	Intra-BLA (bilateral)	1.5; 2.5 µg/0.5 µl/site	acute
Zarrindast et al., 2012a	Sulpiride	Antagonist	Intra-NAc shell (unilateral - left)	0.25; 0.5; 0.75; 1 µg/0.2 µl	acute
Zarrindast et al., 2012b	Sulpiride	Antagonist	Intra-CA1 (bilateral)	0.125; 0.25; 0.375 µg/0.5 µl/site	acute
Zarrindast et al., 2013a	Sulpiride	Antagonist	ip	0.125; 0.25; 0.5 mg/kg	acute
Zarrindast et al., 2013b	Sulpiride	Antagonist	Intra-VTA (unilateral - left)	0.2; 0.3; 0.5; 0.7; 1 µg/0.2 µl	acute
Zarrindast et al., 2021	Sulpiride	Antagonist	ip	5; 10; 20 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	5; 10; 20 mg/kg	acute
Zenko et al., 2011	Raclopride	Antagonist	ip	1 mg/kg	acute
	GR103691	Antagonist	Intra-PirC (bilateral)	100 nmol/0.5 µl/site	acute
	L-745,870	Antagonist	Intra-PirC (bilateral)	1 µg/0.5 µl/site	acute

	L-741,626	Antagonist	Intra-PirC (bilateral)	5 µg/0.5 µl/site	acute
	Quinpirole	Agonist	ip	2 mg/kg	acute
	Quinpirole	Agonist	Intra-PirC (bilateral)	10 µg/0.5 µl/site; 20 µg/1 µl/site	acute
Zhang et al., 2019	Sulpiride	Antagonist	ip	40 mg/kg	acute

AMY = amygdala; BLA = basolateral amygdala; BMA = basomedial amygdala; BNST = bed nucleus of the stria terminalis; CA1 = hippocampal CA1 region; CA3 = hippocampal CA3 region; CeA = central nucleus of the amygdala; dHIPP = dorsal hippocampus; dlSC = deep layers of the superior colliculus; DMS = dorsomedial striatum; dPAG = dorsal periaqueductal gray; FrA = frontal association cortex; GP = globus pallidus; HIPP = hippocampus; IC = inferior colliculus; ICV = intracerebroventricular; IL = infralimbic cortex; ip = intraperitoneal; ISA = intermediate septal area; ITC = intercalated cell mass of the amygdala; iv = intravenous; LHb = lateral habenula; mPFC = medial prefrontal cortex; MSN = medial septal nucleus; NAc = nucleus accumbens; PFC = prefrontal cortex; PirC = piriform cortex; PL = prelimbic cortex; po = orally; PV = posteroventral area of the caudate nucleus; sc = subcutaneous; SC = superior colliculus; vHIPP = ventral hippocampus; VL = ventrolateral area of the caudate nucleus; VP = ventral pallidum; VTA = ventral tegmental area.

APÊNDICE C – Testes comportamentais.

Behavioral Test		Description	Number of Studies	Study
Unconditioned Fear	Elevated plus maze	The test exploits rodents' innate aversion to open environments. The apparatus consists of a raised plus-shaped maze with two open and two closed arms. Animals are placed at the junction of the arms, and their exploration of the open and closed arms is recorded.	70	Ahmadi et al., 2013; Avila et al., 2020; Bananej et al., 2012; Barreto et al., 2018; Belzung et al., 1991; Braszko, 2006; Braszko, 2009; Cao and Rodgers, 1997; Carnicella et al., 2014; Chan et al., 2017; Chiba et al., 2010; Cole and Rodgers, 1994; Dalmagro et al., 2021; de la Mora et al., 2012; de Oliveira et al., 2014; Diaz et al., 2011; Ebrahimi-Ghiri et al., 2018; Garcia et al., 2005; Gendreau et al., 1997; Hirata et al., 2007; Johnston and File, 1989; Karl et al., 2006; Khalifeh et al., 2021; László et al., 2020; Leggio et al., 2011; Li et al., 2019; Lopachev et al., 2019; Magdaleno-Madrigal et al., 2019; Malikowska-Racia et al., 2019; Martins et al., 2022; Mavrikaki et al., 2014; Millan et al., 2004; Muthuraju et al., 2016; Nakamura and Kurasawa, 2001; Navarro et al., 2003a; Nguyen et al., 2018; Nguyen et al., 2019; Nie et al., 2018; Ollmann et al., 2022; Palotai et al., 2014b; Palotai and Telegdy, 2016; Pavlova et al., 2016; Peng et al., 2021; Pértile et al., 2017; Piri et al., 2013; Razavi et al., 2014; Reichard et al., 2019; Rezaيوف et al., 2009; Rodgers et al., 1994; Rodgers et al., 1996; Rogers et al., 2000; Rogóz et al., 2004; Shah et al., 2004; Telegdy and Adamik, 2013; Telegdy and Jászberényi, 2014; Vergara et al., 2017; Wall et al., 2003; Wu et al., 2022; Yang et al., 2015; Zarrabian et al., 2021; Zarrindast et al., 2010a; Zarrindast et al., 2010b; Zarrindast et al., 2011; Zarrindast et al., 2012a; Zarrindast et al., 2012b; Zarrindast et al., 2013a; Zarrindast et al., 2013b; Zarrindast et al., 2021; Zenko et al., 2011; Zhang et al., 2019.
	Open field	The test exploits rodents' innate aversion to open environments. The apparatus consists of an open arena. The time an animal spends in the center of the arena compared to the edges is observed.	13	Barreto et al., 2018; Chan et al., 2017; Chiba et al., 2010; de Santis et al., 2014; Ebada et al., 2016; Eissa et al., 2021; Karl et al., 2006; Li et al., 2019; Pértile et al., 2017; Sarkisova et al., 2008; Siemitkowski et al., 2000; Simon et al., 1994; Wu et al., 2022.
	Light-dark box	The test exploits rodents' innate aversion to bright places. The apparatus consists of a box divided into two chambers: one dark and one light. The latency to exit the light compartment for the dark one is measured.	10	Diaz et al., 2011; Fedotova, 2013; Gao and Cutler, 1993; Karl et al., 2006; Rogers et al., 2000; Sarkisova et al., 2008; Simon et al., 1992; Simon et al., 1993; Timothy et al., 1999; Zhang et al., 2019.

Social interaction	The test assesses the social behavior of rodents. A pair of rodents is placed in an arena, and the time that they spend in active social interaction is evaluated. Reduced social interaction can indicate anxiety.	8	Avila et al., 2020; Belzung et al., 1991; Boulay et al., 2011; Gao and Cutler, 1993; Gendreau et al., 1997; Nakamura and Kurasawa, 2001; Navarro et al., 2003b; Zenko et al., 2011.
Ultrasonic vocalizations	Ultrasonic vocalizations emitted by rodents are frequently used as measures of animal emotional states. The number and duration of 22 kHz ultrasonic vocalizations are measured over time.	6	Bartoszyk, 1998; Boulay et al., 2011; Colombo et al., 2013; Malikowska-Racia et al., 2019; Millan et al., 2004; Molewijk et al., 1995.
Hole-board	The test relies on the assumption that head-dipping activity is inversely proportional to the anxiety state. It consists of a raised platform with the floor covered by regularly arranged holes. The number of head dippings is measured over time.	4	Karl et al., 2006; Nasehi et al., 2010; Nasehi et al., 2011; Nasehi et al., 2013.
Marble-burying	The test evaluates repetitive and anxiety-related behaviors in rodents. It involves placing marbles on top of bedding material in a cage. The number of marbles that the animal buries over a specific period is measured.	3	Eissa et al., 2021; Millan et al., 2004; Vorhees, et al., 2009.
Shock-probe burying	The test measures the natural behavior of displacing bedding toward a noxious stimulus. Animals are placed in a box with a probe that can deliver electric shocks. The amount of time spent burying the probe is used as an indicator of anxiety.	3	Avila et al., 2020; de la Mora et al., 2012; Shah et al., 2004.
Light switch-off	The test is based on the innate motivation to cease an aversive stimulus (bright light). The animal is placed on a two-compartment box where it can turn off a bright light stimulus by crossing from one compartment to the other. The frequency and latency of escape responses are measured over time.	2	Reis et al., 2004; Muthuraju et al., 2016.
Neophobia	The test is based on the neophobic reactions rodents exhibit when confronted with a novel environment. The apparatus is subdivided into six equal square exploratory units, interconnected by small entrances. The time spent in a novel compartment and novel unit entries are evaluated over time.	2	Belzung and Berton, 1997; Belzung et al., 2001.

Auditory-evoked potentials	The test assesses electrical brain responses to aversive auditory stimuli. Changes in responses can reflect levels of anxiety. The amplitude of auditory-evoked potentials is measured over time.	2	de Oliveira et al., 2014; Muthuraju et al., 2014.
Elevated zero maze	The test exploits rodents' innate aversion to open environments. The apparatus consists of a circular platform with two enclosed and two open sections. The number of zone crossings and time spent in the open and closed sections are measured over time.	1	Vorhees, et al., 2009.
X-maze	The test exploits rodents' aversion to open environments. The apparatus is shaped like an X, with four arms flanked with transparent plexiglass walls (two covered and two open). Each arm contains two food pellets of standard laboratory chow. The number of open- and closed-arm entries and the time spent in each arm are recorded over time.	1	Ferrari et al., 1992.
dPAG electrical stimulation	Stimulation of the dorsal periaqueductal gray can induce defensive behavior in rodents. Brain stimulation is given at pseudorandom intervals, with the current intensity gradually increasing. The thresholds for freezing and escape responses and post-stimulation freezing response are measured over time.	1	de Figueiredo et al., 2022.
Cat odor paradigm	The test investigates the defensive reaction of rodents to the odor of a potential predator. Typically, it involves exposing rodents to the scent of a cat. The total time of freezing during the test is measured over time.	1	Vergara et al., 2017.
Food-carrying test	The test exploits rodents' innate aversion to open environments. Rodents are placed in a covered home cage with access to an exposed hoarding alley or beam that contains pieces of food. The probability of the animal carrying food back to the home cage is measured over time.	1	Dringenberg et al., 2000.
Stretched approach posture paradigm	Stretched approach posture in rodents is elicited after a mild startle reaction due to physical	1	Molewijk et al., 1995b.

		contact with an electrified prod at one end of a straight runway. Stretched approach posture as well as intention movements, prod contact, crossings, rearing, grooming, and immobility are evaluated.		
	Looming-induced defensive behaviors	Instinctive defensive behaviors are elicited by placing rodents in a box with a hiding nest and presenting an overhead looming stimulation. Latency to return to the nest, time spent in the nest, and percentage of flight are obtained as indices of looming-evoked defensive behavior.	1	Montardy et al., 2022.
	Illuminated area avoidance	The test exploits rodents' aversion to illuminated areas. Rodents are placed in a special chamber consisting of one light and one dark sector, connected via a hole 6 cm above the floor. Recorded parameters include the time spent in the light sector, the number of crossed squares, and the motivation to reach the dark sector.	1	Talalaenko et al., 1994.
	Acoustic startle	The test explores the reflexive response to a sudden auditory stimulus. It typically involves exposing rodents to a loud, unexpected auditory stimuli. Acoustic startle amplitudes are measured over time.	1	Radke and Gewirtz, 2012.
<b>Conditioned Fear</b>	Auditory-cued fear conditioning	The test explores the establishment of fear-related associations between a specific auditory cue and an aversive stimulus. It typically involves pairing a neutral tone with an electric footshock. Freezing behavior and other behavioral/physiological indicators are commonly assessed.	33	An et al., 2013; Bonasera et al., 2015; Borowski and Kokkinidis, 1996; Dadkhah et al., 2018; Dadkhah et al., 2021; de Bundel et al., 2016; Deng et al., 2015; Gifkins et al., 2002; Greba et al., 2001; Guarraci et al., 2000; Holtzman-Assif et al., 2010; Iordanova et al., 2006; Kwon et al., 2015; Malikowska-Racia et al., 2019; Mueller et al., 2010; Munro and Kokkinidis, 1997; Nader and LeDoux, 1999a; Nader and LeDoux, 1999b; Nasehi et al., 2016; Oshibuchi et al., 2009; Pavlova et al., 2016; Pfeiffer and Fendt, 2006; Ponnusamy, 2005; Radulovic et al., 2000; Rice et al., 2018; Saul'skaya et al., 2010; Saul'skaya and Sudorgina, 2015; Shi et al., 2017; Swain et al., 2008; Stevenson and Gratton, 2004; Tan et al., 2021; Wang et al., 2006; Wen et al., 2015.
	Contextual fear conditioning	The test explores the establishment of fear-related associations between a specific environment and an aversive stimulus. It typically involves placing rodents in a distinct context and pairing it with	15	Alves et al., 2022; Bueno et al., 1992; Colombo et al., 2013; de Souza Caetano et al., 2013; de Vita et al., 2021; Inoue et al., 1996; Inoue et al., 2005; Ishida-Tokuda et al., 1996; Kamei et al., 1995; Kamei et al., 1996;

	electric footshocks. Freezing behavior and other behavioral/physiological indicators are commonly assessed.		Liao et al., 2013; Nakamura and Kurasawa, 2001; Silva et al., 2022; Tsuchiya et al., 1996; Wang et al., 2006.
Visual-cued fear conditioning	The test explores the formation of fear-related associations between a specific visual cue and an aversive stimulus. It typically involves pairing a neutral light with an electric footshock. Freezing behavior and other behavioral/physiological indicators are commonly assessed.	9	de Oliveira et al., 2006; de Oliveira et al., 2009; de Oliveira et al., 2011; de Oliveira et al., 2013; de Oliveira et al., 2014; de Oliveira et al., 2017; de Vita et al., 2021; Muthuraju et al., 2014; White and Viaud, 1991.
Conditioned passive avoidance	The test exploits the ability of rodents to avoid a previously learned aversive stimulus. After experiencing a mild footshock in one of compartment, rodents associate specific properties of that compartment with the aversive stimulus. The evaluation primarily focuses on measuring the latency to enter the aversive compartment.	8	Braszko, 2006; Braszko, 2009; Dubrovina and Zinov'eva, 2010; Ghanbari et al., 2018; LaLumiere et al., 2004; Mead et al., 2008; Nasehi et al., 2010; Palotai et al., 2014a; Telegdy et al., 2014.
Olfactory-cued fear conditioning	The test explores the formation of fear-related associations between a specific olfactory cue and an aversive stimulus. It typically involves pairing a neutral scent with an electric footshock. Freezing behavior and other behavioral/physiological indicators are commonly assessed.	6	Jing Li et al., 2018; Lauzon et al., 2009; Lauzon et al., 2012; Lauzon et al., 2013; Laviolette et al., 2005; White and Viaud, 1991.
Conditioned active avoidance	The test exploits the ability of rodents to actively avoid a previously learned aversive stimulus, often involving specific responses or actions to prevent exposure to footshocks. Measurements include the number of active avoidance responses, escape ratio, and time spent freezing.	6	Antunes et al., 2020; Braszko, 2006; Carvalho et al., 2009; Mead et al., 2008; Reis et al., 2004; Rigdon et al., 1996.
Vogel conflict test	The test assesses conflict behavior and the balance between consummatory and defensive behaviors in rodents. It employs a test chamber with a spigot releasing water upon licking, which can be programmed to punish drinking behavior with electric shocks. The recorded data typically consists of the number of licks during the session.	3	Millan et al., 2004; Rogóz et al., 2003; Siemitkowski et al., 2000.

	<p>Conditioned taste aversion</p>	<p>The test exploits aversive learning related to a specific taste. It typically exposes rodents to a novel taste (e.g., flavored solution) followed by an aversive stimulus (e.g., nausea-inducing drug). Measurement primarily focuses on the consumption of the solution associated with the aversive stimulus.</p>	<p>1</p>	<p>Chan et al., 2017.</p>
	<p>Modified Elevated Plus Maze</p>	<p>This variation of the traditional elevated plus maze incorporates aversive odors. It includes a container with bobcat urine (aversive odor) placed in one closed arm and a container with rabbit urine (neutral odor) in the opposite closed arm. Measurement entails assessing the time spent in each arm (aversive vs. non-aversive) on the following day, with no odors placed in the two closed arms.</p>	<p>1</p>	<p>Tan et al., 2021.</p>
	<p>Threatening situation avoidance</p>	<p>The test exploits rodents' avoidance of illuminated areas in conditions of pain stimulation of a “victim” animal. Rodents are placed in a special chamber consisting of one light and one dark sector, connected via a hole 6 cm above the floor. The dark sector was separated by a transparent partition from a sector for “victim” rats. Recorded parameters include the time spent in the light sector, the number of crossed squares, and the motivation to reach the dark sector.</p>	<p>1</p>	<p>Talalaenko et al., 1994.</p>

#### APÊNDICE D – Histologia e estatística do grupo IC – Central

Realizamos análises estatísticas adicionais separando os animais com microinjeções concentradas no núcleo central do IC (Fig. 1). A Tabela 1 apresenta os resultados no teste de LCE para machos, fêmeas em proestro/estro e fêmeas em metaestro/diestro. Todos os comportamentos foram avaliados durante 5 min de exploração livre para os grupos veículo, Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$ . A ANOVA de uma via mostrou um efeito significativo no tratamento para fêmeas em metaestro/diestro no número de exploração da extremidade do braço aberto. A análise post hoc de *Tukey* revelou diminuição da exploração na extremidade do braço aberto para Sul 2 ( $p=0,03$ ) e Sul 4 ( $p<0,001$ ) comparados ao grupo veículo. A Tabela 2 apresenta os resultados no teste de medo condicionado ao contexto para machos, fêmeas em proestro/estro e fêmeas em metaestro/diestro. A porcentagem do comportamento de congelamento foi avaliada na sessão testes e reteste (total) para os grupos veículo, Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$ . A ANOVA de duas vias com medidas repetidas mostrou efeito significativo nos fatores sessão e tratamento para machos, fêmeas em proestro/estro e fêmeas em metaestro/diestro. A análise post hoc de *Tukey* revelou diminuição do congelamento para Sul 2 e Sul 4 comparados ao grupo veículo ( $p<0,05$ ) e diminuição do congelamento no Reteste comparados ao Teste ( $p<0,05$ ), independente do tratamento, para todos os grupos de animais.

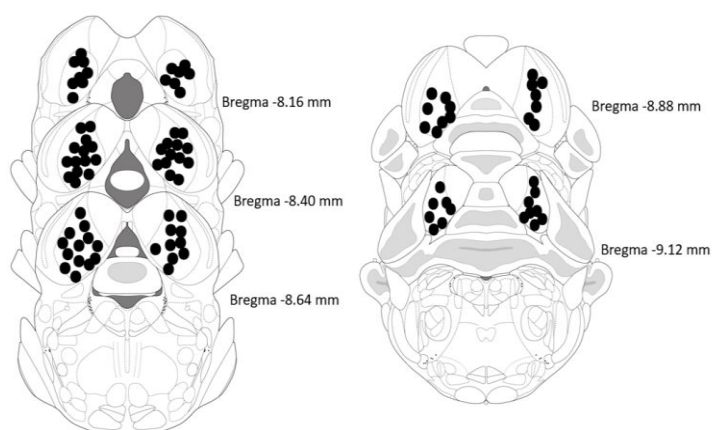


Figura 1. Representação da disposição dos sítios no IC nas diferentes secções transversais do encéfalo de ratos segundo o Atlas de Paxinos e Watson (2007). O número de pontos gerais é menor do que o número de animais utilizados devido a sobreposições.

Tabela 1. Resultados estatísticos do labirinto em cruz elevado para animais com acertos no núcleo central do IC.

<b>ANOVA de uma via – LCE</b>	<b>Machos (n=5-7)</b>	<b>P/E (n=7-8)</b>	<b>M/D (n=5-11)</b>
<b>% Entrada nos braços abertos</b>	F <sub>2,15</sub> =3,03; p =0,08	F <sub>2,20</sub> =2,32; p=0,12	F <sub>2,23</sub> =2,83; p=0,08
<b>% Tempo nos braços abertos</b>	F <sub>2,15</sub> =2,05; p =0,16	F <sub>2,20</sub> =0,60; p =0,55	F <sub>2,23</sub> =2,27; p =0,12
<b>Entrada nos braços fechados</b>	F <sub>2,15</sub> =1,96; p =0,17	F <sub>2,20</sub> =0,14; p =0,87	F <sub>2,23</sub> =0,95; p =0,40
<b>Extremidade nos braços abertos</b>	F <sub>2,15</sub> =1,79; p =0,20	F <sub>2,20</sub> =0,41; p =0,66	F <sub>2,23</sub> =8,97; p =0,001*
<b>Levamento</b>	F <sub>2,15</sub> =1,81; p =0,19	F <sub>2,20</sub> =0,03; p =0,96	F <sub>2,23</sub> =3,35; p =0,053
<b>Mergulho de cabeça</b>	F <sub>2,15</sub> =0,92; p =0,41	F <sub>2,20</sub> =0,34; p =0,71	F <sub>2,23</sub> =0,38; p =0,68

ANOVA de uma via. \* p < 0,05. P/E = proestro/estro; M/D = metaestro/diestro; LCE = labirinto em cruz elevado.

Tabela 2. Resultados estatísticos do medo condicionado ao contexto para animais com acertos no núcleo central do IC.

<b>ANOVA de duas vias Medo Condicionado</b>	<b>Sessão</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Interação</b>
<b>Machos (n=5-8)</b>	F <sub>1,15</sub> =9,53; p =0,008*	F <sub>2,15</sub> =10,2; p =0,002*	F <sub>2,15</sub> =0,57; p =0,57
<b>P/E (n=8)</b>	F <sub>1,21</sub> =38,70; p <0,001*	F <sub>2,21</sub> =19,7; p <0,001*	F <sub>2,21</sub> =1,65; p =0,21
<b>M/D (n=7-9)</b>	F <sub>1,22</sub> =97,17; p <0,001*	F <sub>2,22</sub> =41,2; p <0,001*	F <sub>2,22</sub> =0,81; p =0,45

ANOVA de duas vias com medidas repetidas. \* p < 0,05. P/E = proestro/estro; M/D = metaestro/diestro.

## **APÊNDICE E – Histologia e estatística do grupo IC – Ventral**

Realizamos análises estatísticas adicionais separando os animais com microinjeções concentradas no núcleo ventral do IC (Fig. 1). A Tabela 1 apresenta os resultados no teste de LCE para machos, fêmeas em proestro/estro e fêmeas em metaestro/diestro. Todos os comportamentos foram avaliados durante 5 min de exploração livre para os grupos veículo, Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$ . A ANOVA de uma via mostrou um efeito significativo no tratamento para machos e fêmeas em metaestro/diestro na porcentagem de entrada dos braços abertos. E para as fêmeas em metaestro/diestro no número de exploração da extremidade do braço aberto. A análise post hoc de *Tukey* revelou diminuição da porcentagem de entrada nos braços abertos no grupo Sul 4 para fêmeas em metaestro/diestro ( $p = 0,03$ ) e diminuição da exploração na extremidade do braço aberto para Sul 2 ( $p = 0,04$ ) e Sul 4 ( $p = 0,004$ ) comparados ao grupo veículo. A Tabela 2 apresenta os resultados no teste de medo condicionado ao contexto para machos, fêmeas em proestro/estro e fêmeas em metaestro/diestro. A porcentagem do comportamento de congelamento foi avaliada na sessão testes e reteste (total) para os grupos veículo, Sul 2  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$  e Sul 4  $\mu\text{g}/0,2 \mu\text{L}$ . A ANOVA de duas vias com medidas repetidas mostrou efeito significativo nos fatores sessão e tratamento para machos, fêmeas em proestro/estro e fêmeas em metaestro/diestro. A análise post hoc de *Tukey* revelou diminuição do congelamento para Sul 2 e Sul 4 comparados ao grupo veículo ( $p < 0,05$ ) e diminuição do congelamento no Reteste comparados ao Teste ( $p < 0,05$ ), independente do tratamento, para todos os grupos de animais.

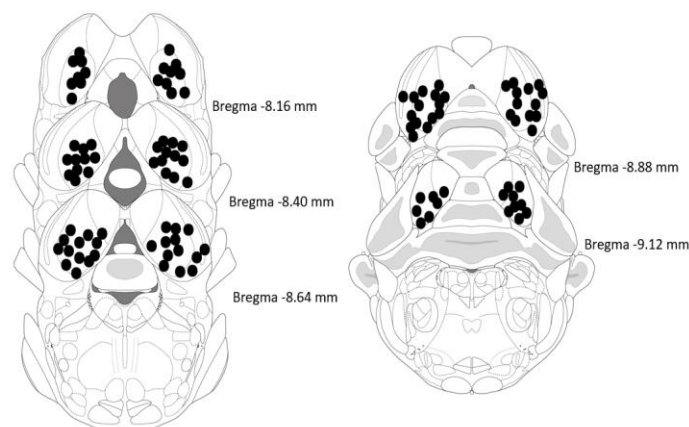


Figura 1. Representação da disposição dos sítios no IC nas diferentes secções transversais do encéfalo de ratos segundo o Atlas de Paxinos e Watson (2007). O número de pontos gerais é menor do que o número de animais utilizados devido a sobreposições.

Tabela 1. Resultados estatísticos do labirinto em cruz elevado para animais com acertos nos aspectos ventrais do IC.

<b>ANOVA de uma via – LCE</b>	<b>Machos (n=7-9)</b>	<b>P/E (n=10-12)</b>	<b>M/D (n=10-12)</b>
<b>% Entrada nos braços abertos</b>	$F_{2,22}=3,56; p=0,046^*$	$F_{2,29}=0,61; p=0,54$	$F_{2,29}=3,38; p=0,048^*$
<b>% Tempo nos braços abertos</b>	$F_{2,22}=1,63; p=0,21$	$F_{2,29}=0,82; p=0,44$	$F_{2,29}=3,18; p=0,056$
<b>Entrada nos braços fechados</b>	$F_{2,22}=1,66; p=0,21$	$F_{2,29}=0,13; p=0,87$	$F_{2,29}=0,27; p=0,75$
<b>Extremidade nos braços abertos</b>	$F_{2,22}=3,16; p=0,06$	$F_{2,29}=0,50; p=0,60$	$F_{2,29}=6,54; p=0,004^*$
<b>Levamento</b>	$F_{2,22}=0,04; p=0,95$	$F_{2,29}=0,02; p=0,97$	$F_{2,29}=1,04; p=0,36$
<b>Mergulho de cabeça</b>	$F_{2,22}=2,83; p=0,08$	$F_{2,29}=0,13; p=0,87$	$F_{2,29}=1,25; p=0,30$

ANOVA de uma via. \* $p < 0,05$ . P/E = proestro/estro; M/D = metaestro/diestro; LCE = labirinto em cruz elevado.

Tabela 2. Resultados estatísticos do medo condicionado ao contexto para animais com acertos nos aspectos ventrais do IC.

<b>ANOVA de duas vias</b>	<b>Sessão</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Interação</b>
<b>Medo Condicionado</b>			
<b>Machos (n=5-9)</b>	$F_{1,19}=20,13; p<0,001^*$	$F_{2,19}=23,8; p<0,001^*$	$F_{2,19}=0,17; p=0,84$
<b>P/E (n=10-14)</b>	$F_{1,32}=56,57; p<0,001^*$	$F_{2,32}=28,60; p<0,001^*$	$F_{2,32}=1,28; p=0,29$
<b>M/D (n=8-13)</b>	$F_{1,27}=80,56; p<0,001^*$	$F_{2,27}=16,1; p<0,001^*$	$F_{2,27}=1,55; p=0,23$

\* $p < 0,05$ . P/E = proestro/estro; M/D = metaestro/diestro.