

**Wagner Fernandes De Oliveira**

**Análise da participação da porção rostralateral  
da substância cinzenta periaquedutal (PAGrl)  
no comportamento de busca por droga.**

Tese apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em  
Ciências Morfofuncionais do  
Instituto de Ciências  
Biomédicas da Universidade de  
São Paulo, para obtenção do  
Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Ciências  
Morfofuncionais

Orientador: Prof. Dr. Newton  
Sabino Canteras

Versão original

São Paulo  
2015

## RESUMO

OLIVEIRA, W. F. **Análise da participação da porção rostralateral da substância cinzenta periaquedutal (PAGrl) no comportamento de busca por droga.** 2015. 86 f. Tese (Doutorado em Ciências Morfofuncionais) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

O córtex pré-frontal medial (mPFC) é uma estrutura sabidamente envolvida no planejamento de respostas comportamentais associadas a elementos que oferecem recompensa como o comportamento de busca por droga. Esta região cortical se projeta para a coluna rostralateral da substância cinzenta periaquedutal (PAGrl) e, de acordo com estudos recentes esta região mesencefálica, por meio de projeções para o sistema orexinérgico da área hipotalâmica lateral (LHA), participa do controle de comportamentos que oferecem recompensa como a busca alimentar. A LHA além de estar envolvida no comportamento de busca alimentar, também tem participação fundamental no controle do comportamento de busca por droga através de projeções para estruturas do sistema dopaminérgico mesolímbico. Sendo assim, o objetivo do trabalho é investigar a participação PAGrl e a sua relação com o mPFC e com o sistema orexinérgico da LHA na expressão do comportamento de busca por droga. Para isso submetemos ratos Wistar ao condicionamento de preferência por lugar (CPP) associado a sulfato de morfina e notamos que o mPFC (parte dorsal do córtex do cíngulo anterior – ACA<sub>d</sub>; região pré-límbica – PL; região infralímbica – ILA), a PAGrl e a LHA se encontram ativados em animais que expressaram o comportamento de busca por droga durante este paradigma experimental. Em seguida realizamos lesões neuroquímicas bilaterais por NMDA restritas ao mPFC (ACA<sub>d</sub>, PL e ILA) e notamos a ausência da busca pela droga em animais submetidos ao CPP para sulfato de morfina, além da diminuição da ativação neuronal da PAGrl e do sistema orexinérgico da LHA. Após realizarmos lesões neuroquímicas bilaterais por NMDA centradas na PAGrl e observamos também a ausência do comportamento de busca por droga, bem como a diminuição de duplas marcações para Fos e orexina na LHA. Portanto, os resultados nos permitem inferir que a PAGrl exerceria um papel crítico para a promoção do comportamento de busca por droga durante o CPP para sulfato de morfina, integrando aferências provenientes do mPFC (ACA<sub>d</sub>, PL e ILA) para então modular os neurônios orexinérgicos da LHA que se projetam para o sistema dopaminérgico mesolímbico.

**Palavras-chave:** Busca por droga. Substância cinzenta periaquedutal. Área hipotalâmica lateral. Córtex pré-frontal.

## ABSTRACT

OLIVEIRA, W. F. **Analisis of the participation of rostralateral portion of the periaqueductal gray (PAGrl) in drug seeking behavior.** 2015. 84 p. Ph. D. Thesis (Morfofuncional Sciences). – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, 2015.

The medial prefrontal cortex (mPFC) is involved with planning of the behavioral responses associated to drug seeking. This cortical region projects itself to the rostralateral periaqueductal gray (PAGrl) and, according to recent studies this area, through projections for the orexin neurons in the lateral hypothalamic area (LHA), participates in the control of behavior that offer rewards such as food seeking. The LHA is known to influence both food and drug reward by means of projections for the mesolimbic dopaminergic system. Thereby, this study aims to investigate the relationship between the mPFC, PAGrl and orexin neurons in the LHA in drug seeking behavior. To conduct this research we performed a morphine conditioned place preference (CPP) procedure in intact, bilateral PAGrl-lesioned and bilateral mPFC-lesioned Wistar rats and investigated the pattern of Fos expression in the mPFC, rIPAG and the LHA orexinergic cell region in these three groups. The intact animals treated with morphine displayed a clear preference for the compartment where they had received the morphine injections. Additionally, they presented a significant increase in Fos activation in the mPFC (dorsal part of the anterior cingulate area – ACAd; prelimbic area – PL; infralimbic area – ILA), rIPAG and LHA orexinergic neurons. Conversely, PAGrl-lesioned and mPFC-lesioned (ACAd, PL and ILA) animals treated with morphine did not display preference for any compartment and reduced the activation of orexin neurons in the lateral part of the LHA. Moreover, PFC-lesioned animals also presented a clear reduction of the Fos activation in the rIPAG. Overall, the present results suggest a putative pathway involving the mPFC, PAGrl and LHA orexinergic cell group underlying the CCP to morphine, where the rIPAG would exert a critical role integrating inputs from the mPFC to control the LHA orexinergic cell group.

**Keywords:** Drug seeking. Periaqueductal gray. Hypothalamic area. Prefrontal cortex.

# 1 INTRODUÇÃO

De acordo com o DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais), a dependência é um padrão desadaptado de uso de drogas psicoativas, que causa perturbações clinicamente importantes associadas à dificuldade de controlar o comportamento de autoadministração da substância, sintomas de retirada e existência de tolerância (quando se torna necessário uma dose maior para produzir o mesmo efeito) aos efeitos da droga.

As drogas que provocam dependência são aquelas que estimulam mecanismos cerebrais responsáveis pelo reforço positivo, ou seja, quando um comportamento é seguido regularmente por um estímulo apetitivo, neste caso, o comportamento de ingestão de uma droga de abuso é reforçado pela própria droga. Todas as drogas responsáveis por este processo estimulam a liberação de dopamina no núcleo acumbens, a partir da ativação do sistema dopaminérgico mesolímbico, que compreende a área tegmental ventral (VTA) e o núcleo acumbens (PHILLIPS et al., 2008; WHEELER; CARELLI, 2009). Sendo assim, a busca pela droga depende da ativação deste sistema dopaminérgico que também se apresenta mobilizado na busca por outras fontes de recompensa conhecidas como naturais, a comida pode ser um exemplo (DEADWYLER, 2010).

Diversos trabalhos mostram que estruturas do córtex pré-frontal medial (mPFC) como o córtex do cíngulo anterior (ACAd) e as regiões pré límbica (PL) e infra límbica (ILA), participam de forma importante no comportamento de busca por droga atuando principalmente no planejamento de respostas comportamentais associadas a elementos que oferecem recompensa (SHOENBAUM e ROESCH, 2005).

Além de participar das respostas comportamentais associadas à recompensa o mPFC regula uma gama de processos cognitivos e emocionais importantes para o controle comportamental como a atenção, a resposta inibitória, o planejamento e a tomada de decisão (BELLEINE; DICKINSON, 1998; DALLEY et al., 2004; EUSTON et al., 2012; MILLER; COHEN, 2001;), e o descontrole destas funções resulta na dependência que está intimamente relacionada ao equilíbrio entre a inibição e a execução do comportamento (GOLDSTEIN; VOLKOW, 2011).

De acordo com a literatura durante a autoadministração da droga a VTA libera dopamina no núcleo acumbens e no mPFC ao mesmo tempo, estimulando

a busca e o consumo da droga (KALIVAS; VOLKOW, 2005). Nesta situação, a liberação de dopamina da VTA no núcleo acumbens seria importante para a associação da droga com o contexto no qual ela foi utilizada, enquanto que a liberação de dopamina no mPFC estimularia a liberação de glutamato a partir desta estrutura no núcleo acumbens resultando nas respostas motoras de busca pela droga (Mc FARLAND et al., 2003, 2004), uma vez que o uso repetido recruta o mPFC e suas eferências para o núcleo accumbens (KALIVAS; VOLKOW, 2005). Sendo assim, o mPFC exerceria um controle executivo sobre a seleção e iniciação dos comportamentos relacionados a busca pela droga via projeções para o núcleo acumbens, que por sua vez envolve estruturas motoras como o estriado dorsal e o pálido ventral (VERTES, 2004; LASSETER et al., 2010; KALIVAS, 2009).

Estudos mostram que pacientes usuários de cocaína, metanfetamina e heroína apresentam um aumento de atividade neuronal do mPFC, particularmente no ACAd, quando colocados diante de pistas previamente associadas à droga (BOLLA et al., 2003; CHILDRESS et al., 1999; GALLINAT, 2011; KILTS et al., 2004; MARHE et al., 2013; VOLKOW; FOWLER, 2000; WEXLER et al., 2001), e a inativação desta região pré-frontal seria capaz de impedir a recaída durante a autoadministração (Mc FARLAND et al., 2004; Mc LAUGHLIN e SEE, 2003; Mc FARLAND e KALIVAS, 2001).

Diversos trabalhos também apontam para o envolvimento da região PL do mPFC no comportamento de busca por droga. De acordo com estes estudos a inativação farmacológica ou lesões deste sítio encefálico foram capazes de diminuir o condicionamento ou a busca pela cocaína (CAPRILES et al., 2003; FUCHS et al., 2005; GIPSON et al., 2013; Mc FARLAND et al., 2004; Mc FARLAND; KALIVAS, 2001).

Estes dados demonstram que o mPFC é uma estrutura chave para o controle do comportamento de busca por droga, sendo responsável por diversos aspectos envolvidos no abuso de drogas e na conseqüente dependência, controlando assim a expressão da motivação e execução do plano comportamental relacionado a busca pela droga.

De acordo com Mota-Ortiz e colaboradores (2009), estas regiões do mPFC aferentam a coluna rostralateral da substância cinzenta periaquedutal (PAGrl), e esta por sua vez seria peça fundamental nos mecanismos neurais do controle motivacional para a busca alimentar (MOTA-ORTIZ et al., 2012).

Mota-Ortiz e colaboradores, 2012 mostraram em seu trabalho após a injeção do traçador anterógrado da leucoaglutinina do *Phaseolus vulgaris* (PHA-L) na PAGrl, um contingente particularmente grande de fibras anterogradamente marcadas no setor da área hipotalâmica lateral (LHA) que contém neurônios orexinérgicos, indicando a possível existência de um grande número de aposições sinápticas entre essas fibras marcadas anterogradamente com PHA-L e os corpos celulares imunorreativos à orexina. Associado a estes dados, o mesmo trabalho mostrou que a motivação para perseguir as presas durante a caça predatória depende da integridade da PAGrl, e que animais que desempenham este comportamento apresentam um aumento dos neurônios duplamente marcados para Fos e orexina na LHA. Desta forma, animais portadores de lesões citotóxicas nesta região perdem o interesse em buscar a presa durante a caça predatória, sem apresentar um déficit alimentar patente quando colocados com oferta alimentar *ad libitum*, além de apresentarem uma diminuição dos neurônios duplamente marcados para Fos e orexina na região lateral da LHA, quando comparados aos animais intactos. Desta forma, estes achados permitiram inferir a possível existência de uma via entre a PAGrl e os neurônios orexinérgicos da LHA, que pode estar criticamente envolvida nos processos motivacionais de busca alimentar durante a caça predatória e que poderia intermediar as ações da PAGrl no controle da busca por recompensa durante este comportamento.

Recentemente, uma série de trabalhos do grupo coordenado pelo pesquisador Gary Aston-Jones têm mostrado que o sistema orexinérgico localizado no hipotálamo lateral, mais precisamente no grupamento de neurônios localizados na região lateral, desempenha um papel chave nos mecanismos de recompensa envolvidos na busca por droga e por comida durante a preferência condicionada por lugar (CPP). A orexina é um neuropeptídeo sintetizado na LHA e que está fortemente associado ao comportamento alimentar e manutenção do alerta (CHEMELLI et al., 1999; LIN et al., 1999; SAKURAI et al., 1998; THORPE e KOTZ, 2005; WINSKY-SOMMERER et al., 2005), além de processos relacionados a mecanismos de recompensa e comportamentos aditivos (ASTON-JONES et al., 2009, 2010; BORGLAND et al., 2006; BOUTREL et al., 2005; GEORGESCU et al., 2003; HARRIS et al., 2005; KELLEY et al., 2005; LAWRENCE et al., 2006; NARITA et al., 2006; HARRIS et al., 2007<sup>a,b</sup>). Especificamente, neurônios orexinérgicos localizados na porção lateral da LHA estariam envolvidos nos mecanismos de

recompensa associados ao comportamento de busca por droga e comida, através de uma importante ligação com o sistema mesolímbico, via projeções para a VTA e núcleo acumbens (ASTON-JONES et al., 2010; HARRIS; ASTON-JONES, 2006) enquanto os neurônios orexinérgicos localizados na região perifornical estariam relacionados à manutenção dos níveis de alerta por intermédio de projeções para o lócus cerúleos (LC) e para os núcleos tuberomamilar (TM), pedúnculo pontinho (PPT) e tegmental latero dorsal (LDT) (HARRIS; ASTON-JONES, 2006; SAKURAI, 2007).

Dessa forma, baseados nos dados descritos acima, poderíamos inferir que a PAGrl atuaria como um relé para a modulação do mPFC na atividade dos neurônios orexinérgicos, participando também dos aspectos motivacionais relacionados à busca por outras fontes de recompensa, como uma droga de abuso, exercendo assim um importante papel na integração de aferências provenientes do mPFC para controlar os neurônios orexinérgicos da LHA.

## 6 CONCLUSÃO

- Tanto o mPFC (ACAd, PL e ILA) quanto a PAGrl estariam envolvidos na modulação do comportamento de busca por droga durante o CPP para sulfato de morfina, uma vez que os neurônios destes sítios encefálicos se encontram ativados nos animais submetidos ao CPP e que apresentaram clara preferência pelo compartimento previamente pareado com a droga, salientando a participação da PAGrl nos mecanismos neurais relacionados à recompensa;
- O aumento de neurônios duplamente marcados Fos + orexina na LHA pode indicar que além desse sistema participar dos processos de busca por droga como já descrito na literatura, a PAG, em particular, a PAGrl mobilizada poderia estar modulando este comportamento via LHA, assim como ocorre no comportamento de busca pela presa durante a caça predatória.
- Tanto a lesão neuroquímica bilateral da ACAd quanto à lesão neuroquímica bilateral casada das áreas PL e ILA do mPFC foram capazes de inibir a preferência pelo compartimento previamente pareado com a droga, além de causar uma grande diminuição da ativação dos neurônios da PAGrl e do número de duplas marcações para Fos e orexina na LHA. Sendo assim, este dado reforça a ideia de que a PAGrl exerceria um papel crítico nesta via, integrando aferências provenientes do mPFC (ACAd, PL e ILA) para modular os neurônios orexinérgicos da LHA que se projetam para o sistema dopaminérgico mesolímbico.
- A lesão neuroquímica bilateral da PAGrl foi capaz de inibir a preferência pelo compartimento previamente pareado com a droga, além de causar uma grande diminuição do número de duplas marcações para Fos e orexina na LHA. Sendo assim, esse dado reforça a ideia de que os neurônios da PAGrl integrariam aferências do mPFC (ACAd, PL e ILA) e conseqüentemente exerceriam uma ação modulatória sobre os neurônios orexinérgicos da LHA que por sua vez se comunicam com estruturas do Sistema Dopaminérgico



Mesolímbico, controlando assim a expressão do comportamento de busca por droga.

- A lesão neuroquímica bilateral da PAGvl não causou grandes déficits comportamentais nos animais tratados com sulfato de morfina e submetidos ao CPP e tão pouco causou diminuição da ativação dos neurônios orexinérgicos da LHA, indicando assim que a promoção do comportamento de busca por droga durante o CPP para sulfato de morfina dependeria da integridade da PAGrl e não da PAG como um todo.

## REFERÊNCIAS\*

ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE PSIQUIATRIA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 5. ed. São Paulo: **Artmed**, 2014. 992 p.

ASTON-JONES, G.; SMITH, R. J.; MOORMAN, D.E.; RICHARDSON, K .A. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction. **Neuropharmacology**, v.56, s.1, p.112-121, 2009.

ASTON-JONES, G.; SMITH, R. J.; SARTOR, G. C.; MOORMAN, D. E.; MASSI, L.; TAHSILI-FAHADAN, P.; RICHARDSON, K. A. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: a role in reward seeking and addiction. **Brain. Res.**, v.1314, p.74-90, 2010.

BANDLER, R.; CARRIVE, P.; ZHANG, S. P. Integration of somatic and autonomic reactions within the midbrain periaqueductal grey: viscerotopic, somatotopic and functional organization. **Prog. Brain. Res.**, v.87, p.269-305, 1991.

BANDLER, R.; SHIPLEY, M. T. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? **Trends Neurosci.**, v.17, n.9, p.379-389, 1994.

BOLLA, K. I.; ELDTRETH, D. A.; LONDON, E. D.; KIEHL, K. A.; MOURATIDIS, M.; CONTOREGGI, C.; MATOCHIK, J. A.; KURIAN, V.; CADET, J. L.; KIMES, A. S.; FUNDERBURK, F. R.; ERNST, M. Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task. **Neuroimage**, v.19, n.3, p. 1085-1094, 2003.

BORGLAND, S. L.; TAHA, S. A.; SARTI, F.; FIELDS, H. L.; BONCI, A. Orexin A in the VTA is critical for the induction of synaptic plasticity and behavioral sensitization to cocaine. **Neuron.**, v.49, n.4, p.589-601, 2006.

BOUTREL, B.; KENNY, P. J.; SPECIO, S. E.; MARTIN-FARDON, R.; MARKOU, A.; KOOB, G. F.; DE LECEA, L. Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. **Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.**, v.102, n.52, p.19168-19173, 2005.

CAPRILES, N.; RODAROS, D.; SORGE, R. E.; STEWART, J. A role for the prefrontal cortex in stress- and cocaine-induced reinstatement of cocaine seeking in rats. **Psychopharmacology**, v.168, n.1-2, p. 66-74, 2003.

CARRIVE, P.; LEUNG, P.; HARRIS, J.; PAXINOS, G. Conditioned fear to context is associated with increased Fos expression in the caudal ventrolateral region of the midbrain periaqueductal gray. **Neuroscience**, v.78, n.1, p.165-177, 1997.

\*De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

CHEMELLI, R. M.; WILLIE, J. T.; SINTON, C. M.; ELMQUIST, J. K.; SCAMMELL, T.; LEE, C.; RICHARDSON, J. A.; WILLIAMS, S. C.; XIONG, Y.; KISANUKI, Y.; FITCH, T. E.; NAKAZATO, M.; HAMMER, R. E.; SAPER, C. B.; YANAGISAWA, M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. **Cell**, v.98, n.4, p.437-451, 1999.

CHILDRESS, A. R.; MOZLEY, P. D.; MCELGIN, W.; FITZGERALD, J.; REIVICH, M.; O'BRIEN, C.P. Limbic activation during cue-induced cocaine craving. **Am.J. Psychiatry**, v.156, n.1, p.11-8, 1999.

COMOLI, E.; RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; NEGRÃO, N.; GOTO, M.; CANTERAS, N. S. Functional mapping of the prosencephalic systems involved in organizing predatory behavior in rats. **Neuroscience**, v.130, n.4, p.1055-67, 2005.

COMOLI, E.; RIBEIRO-BARBOSA, E. R.; CANTERAS, N. S. Predatory hunting and exposure to a live predator induce opposite patterns of Fos immunoreactivity in the PAG. **Behav. Brain. Res.**, v.138, n.1, p.17-28, 2003.

DALLEY, J. W.; CARDINAL, R. N.; ROBBINS, T. W. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. **Neurosci. Biobehav. Rev.**, v. 28, p.771-784, 2004.

DEADWYLER, S. A. Electrophysiological correlates of abused drugs: relation to natural rewards. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v.1187,p.140-147, 2010.

EUSTON, D. R.; GRUBER, A. J.; McNAUGHTON, B .L. The role of medial prefrontal cortex in memoru and decision making. **Neuron**, v. 76, p. 1057-1070, 2012.

FADEL, J.; DEUTCH, A. Y. Anatomical substrates of orexin-dopamine interactions: lateral hypothalamic projections to the ventral tegmental area. **Neuroscience**, v.111, n.2, p.379-387, 2002.

FUSTER, J. M. Executive frontal functions. **Exp. Brain Res.**, v.422, p.556-578, 2000.

FUCHS, R. A.; BRANHAM, R. K.; SEE, R. E. Different neural substrates mediate cocaine seeking after abstinence versus extinction training: critical role for the dorsolateral caudate-putamen. **J. Neurosci.**, v. 26, p.3584-3588.

GEORGESCU, D.; ZACHARIOU, V.; BARROT, M.; MIEDA, M.; WILLIE, J. T.; EISCH, A. J.; YANAGISAWA, M.; NESTLER, E. J.; DILEONE, R. J. Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine dependence and withdrawal. **J. Neurosci.**, v.15, n.8, p.3106-311, 2003.

GIPSON, C. D.; KUPCHIK, Y. M.; SHEN, H.; REISSNER, K. J.; THOMAS, C. A; KALIVAS, P. W. Relapse induced by cues predicting cocaine depends on rapid, transient synaptic potentiation. **Neuron**, v. 77, p.867-872, 2013.

GOLDSTEIN, R. Z.; VOLKOW, N. D., 2011. Dysfunction of the prefrontal cortex in addiction: neuroimaging findings and clinical implications. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 12, p.652-669, 2011.

HAO, Y.; YANG, J.; SUN, J.; QI, J.; DONG, Y.; WU, C. F. Lesions of the medial prefrontal cortex prevent the acquisition but not reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. **Neurosci. Letters.**, v. 433, p. 48-53, 2008.

HARRIS, G. C.; ASTON-JONES, G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. **Trends Neurosci.**, v.29, n.10, p.571-577, 2006.

HARRIS, G. C.; HUMMEL, M.; WIMMER, M.; MAGUE, S. D.; ASTON-JONES, G. Elevations of FosB in the nucleus accumbens during forced cocaine abstinence correlate with divergent changes in reward function. **Neuroscience**, v.147, n.3, p.583-591, 2007.

HARRIS, G. C.; WIMMER, M.; ASTON-JONES, G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. **Nature**, v.437, n.7085, p.556-559, 2005.

HARRIS, G. C.; WIMMER, M.; RANDALL-THOMPSON, J. F.; ASTON-JONES, G. Lateral hypothalamic orexin neurons are critically involved in learning to associate an environment with morphine reward. **Behav. Brain Res.**, v.183, n.1, p.43-51, 2007.

ITOH, K.; KONISHI, A.; NOMURA, S.; MIZUNO, N.; NAKAMURA, Y.; SUGUIMOTO, T. Application of coupled oxidation reaction to electron microscopic demonstration of the horseradish peroxidase: cobalt-glucose oxidase method. **Brain Res.**, v.175, p.341-346, 1979.

KALIVAS, P. W.; VOLKOW. The neural basis of addiction: A pathology of motivation and choice. **Am. J. Psychiatry.**, v.162, n.8, p.1403-1413, 2005.

KELLEY, A. E.; BALDO, B. A., PRATT, W. E. A proposed hypothalamic-thalamic-striatal axis for the integration of energy balance, arousal, and food reward. **J. Comp. Neurol.**, v.493, n.1, p.72-85, 2005.

KILTS, C. D.; GROSS, R. E.; ELY, T. D.; DREXLER, K. P. The neural correlates of cue-induced craving in cocaine-dependent women. **Am. J. Psychiatry.**, v. 161, p.233-241, 2004.

KOLB, B. Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review. **Brain Res. Rev.**, v.8, p.65-98, 1984.

KUHN, S.; GALLINAT, J.; Common biology of craving across legal and illegal drugs – a quantitative meta-analysis of cue-reactivity brain response. **Eur. J. Neurosci.**, v. 33, p. 1318-1326, 2011.

LAWRENCE, A. J.; COWEN, M. S.; YANG, H. J.; CHEN, F.; OLDFIELD, B. The orexin system regulates alcohol-seeking in rats. **Br. J. Pharmacol.**, v.148, n.6, p.752-759, 2006.

LIN, L.; FARACO, J.; LI, R.; KADOTANI, H.; ROGERS, W.; LIN, X.; QIU, X.; DE JONG, P. J.; NISHINO, S.; MIGNOT, E. The sleep disorder canine narcolepsy is

caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. **Cell**, v.98, n.3, p.365-76, 1999.

McFARLAND, K.; KALIVAS, P. W. The circuitry mediating cocaine-induced reinstatement of drug-seeking behavior. **J. Neurosci.** v. 1, n.21 p. 8655-8663, 2001.

McFARLAND, K.; DAVIDGE, S. B.; LAPISH, C. C.; KALIVAS, P. W. Limbic and motor circuitry underlying footshock-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. **J. Neurosci.** v.18, n.24(7), p.1551-1560, 2004.

MOTA-ORTIZ, S. R.; SUKIKARA, M. H.; FELICIO, L. F.; CANTERAS, N. S. Afferent connections to the rostromedial part of the periaqueductal gray: a critical region influencing the motivation drive to hunt and forage. **Neural Plast.**, v.2009, p. 1-11, 2009.

MOTA-ORTIZ, S. R.; SUKIKARA, M. H.; BITTENCOURT, J. C.; ELIAS, C. F.; BALDO, M. V.; FELICIO, L. F.; CANTERAS, N. S. The periaqueductal gray as a critical site to mediate reward seeking during predatory hunting. **Behav. Brain. Res.** , v.226, n.1, p.32-40, 2012.

NAKAMURA, T.; URAMURA, K.; NAMBU, T.; YADA, T.; GOTO, K.; YANAGISAWA, M.; SAKURAI, T. Orexin-induced hyperlocomotion and stereotypy are mediated by the dopaminergic system. **Brain Res.**, v.873, n.1, p.181-187, 2000.

NARITA, M.; NAGUMO, Y.; HASHIMOTO, S.; NARITA, M.; KHOTIB, J.; MIYATAKE, M.; SAKURAI, T.; YANAGISAWA, M.; NAKAMACHI, T.; SHIODA, S.; SUZUKI, T. Direct involvement of orexinergic systems in the activation of the mesolimbic dopamine pathway and related behaviors induced by morphine. **J. Neurosci.**, v.26, n.2, p.398-405, 2006.

ONGÜR, D.; NA, X.; PRICE, J. L. Prefrontal cortical projections to the hypothalamus in macaque monkeys. **J. Comp. Neurol.**, v.30, p.480-505, 1998.

PHILLIPS, A.G.; VACA, G.; AHN, S. A top-down perspective on dopamine, motivation and memory. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v.58, p.322-339, 2008.

SAKUMA, Y.; PAFF, D. W. Facilitation of female reproductive behavior from mesencephalic central gray in the rat. **Am. J. Physiol**, v.237, p.278-84, 1979.

SAKOORI, K.; MURPHY, N. P. Maintenance of conditioned place preferences and aversion in C57BL6 mice: effects of repeated and drug state testing. **Behav. Brain Res.**, V.160, p. 34-43, 2005.

SAKURAI, T.; AMEMIYA, A.; ISHII, M.; MATSUZAKI, I.; CHEMELLI, R. M.; TANAKA, H.; WILLIAMS, S. C.; RICHARDSON, J. A.; KOZLOWSKI, G. P.; WILSON, S.; ARCH, J. R.; BUCKINGHAM, R. E.; HAYNES, A. C.; CARR, S. A.; ANNAN, R. S.; MCNULTY, D. E.; LIU, W. S.; TERRETT, J. A.; ELSHOURBAGY, N. A.; BERGSMA, D. J.; YANAGISAWA, M. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. **Cell**, v.92, n.4, p.573-585, 1998.

SAKURAI, T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness. **Nat. Rev. Neurosci.**, v.8, p.171-181, 2010.

SCHOENBAUM, G.; ROESCH, M. Orbitofrontal cortex, associative learning, and expectancies. **Neuron.**, v.47, n.5, p.633-636, 2005.

SUKIKARA, M. H.; MOTA-ORTIZ, S. R.; BALDO, M. V.; FELÍCIO, L. F.; CANTERAS, N. S. A role for the periaqueductal gray in switching adaptive behavioral responses. **J. Neurosci.**, v.26, n.9, p.2583-2589, 2006.

SUKIKARA, M. H.; MOTA-ORTIZ, S. R.; BALDO, M. V.; FELICIO, L. F.; CANTERAS, N. S. The periaqueductal gray and its potential role in maternal behavior inhibition in response to predatory threats. **Behav. Brain Res.**, v.209, n.2, p.226-233, 2010.

SWASON, L. W. Brain Maps. Structure of the rat brain. 3. Ed. Amsterdam: **Elsevier**, 2004. 215 p.

SWANSON, L. W.; WATTS, G. C.; WATTS, A. G. Comparison of melanin-concentrating hormone and hypocretin/ orexin mRNA expression patterns in a new parceling scheme of the lateral hypothalamic zone. **Neurosci. Letters.**, v.387, p.80-84, 2005.

THORPE, A. J.; KOTZ, C. M. **Orexin A in the nucleus accumbens stimulates feeding and locomotor activity.** Brain Res., v.1050, n.1-2, p.156-162, 2005.

TZSCHENTKE, T. M.; SCHMIDT, W. J. Discrete quinolinic acid lesions of the rat prelimbic medial prefrontal cortex affect cocaine- and MK-801-, but not morphine- and amphetamine-induced reward and psychomotor activation as measured with the place preference conditioning paradigm. **Behav. Brain. Res.** v.97(1-2), p. 115-127, 1998.

TZSCHENTKE, T. M.; SCHMIDT, W. J. Functional heterogeneity of the rat medial prefrontal cortex: effects of discrete subarea-specific lesions on drug-induced conditioned place preference and behavioural sensitization. **Eur. J. Neurosci.**, v. 11(11), p. 4099-4109, 1999.

VOLKOW, N. D.; FOWLER, J. S. Addiction, a disease of compulsion and drive: involvement of the orbitofrontal cortex. **Cereb. Cortex.**, v.10, n.3, p.318-325, 2000.

WHEELER, R. A.; CARELLI, R. M. Dissecting motivational circuitry to understand substance abuse. **Neuropharmacology**, v.56, s.1, p.149-159, 2009.

WINSKY-SOMMERER, R.; YAMANAKA, A.; DIANO, S.; BOROK, E.; ROBERTS, A.J.; SAKURAI, T.; KILDUFF, T.S.; HORVATH, T.L.; DE LECEA, L. Interaction between the corticotropin-releasing factor system and hypocretins (orexins): a novel circuit mediating stress response. **J. Neurosci.**, v.24, n.50, p.11439-11448, 2004.