

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA
CELULAR

GABRIELA SANTOS ALVAREZ SAMPAIO

TOPOGRAFIA DE CÉLULAS GANGLIONARES ALFA NA
RETINA DE ROEDORES DA AMAZÔNIA

BELÉM-PA

2022

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA
CEULAR

GABRIELA SANTOS ALVAREZ SAMPAIO

TOPOGRAFIA DE CÉLULAS GANGLIONARES ALFA NA
RETINA DE ROEDORES DA AMAZÔNIA

Tese de doutorado apresentada ao
Programa de Pós-graduação em
Neurociências e Biologia Celular da
Universidade Federal do Pará como
requisito parcial para a obtenção do
título de Doutor.

Orientador: Givago da Silva Souza

BELÉM-PA

2022

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS E BIOLOGIA
CEULAR

GABRIELA SANTOS ALVAREZ SAMPAIO

TOPOGRAFIA DE CÉLULAS GANGLIONARES ALFA NA
RETINA DE ROEDORES DA AMAZÔNIA

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Neurociências e Biologia Celular da Universidade Federal do Pará como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Banca avaliadora:

Givago da Silva Souza, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Pará
(Orientador)

Fernando Allan de Farias Rocha, Universidade Federal do Pará (membro titular)

Einat Hauzman, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo (membro titular)

Dania Emi Hamassaki, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo
(membro titular)

Anderson Manoel de Oliveira Herculano, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade
Federal do Pará (membro suplente)

BELÉM-PA

2022

Esta tese teve o apoio da CAPES e FAPESPA com o pagamento de bolsas de doutorado nos períodos de 2019 a 2021 (Bolsa CAPES) e 2017 a 2019 (Bolsa FAPESPA).

Dedico este trabalho ao querido Professor Luiz Carlos da Lima Silveira (*in memoriam*), por ter me convidado para trabalhar ao seu lado, por todo ensinamento, ajuda e privilégio de aprender com o grande mestre da morfologia visual.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, meu Senhor e criador.

Aos meus orientadores que ao longo da vida acadêmica contribuíram para a minha formação, em especial aos professores Anderson Manoel Herculano, Elizabeth Sumi Yamada, Luiz Carlos da Lima Silveira (*in memoriam*) e Givago da Silva Souza.

Aos meus familiares, especialmente aos meus pais, Sandra e Nilton, e às minhas irmãs, Marina e Cris. Assim como ao meu esposo e parceiro Judson.

Aos meus amigos de laboratório Alódia Brasil, Flávia Farias, Letícia Miquilini, Patrícia Seixas, Terezinha Gonçalves e Raíson Cruz, e em especial à minha querida Kelly Costa por toda ajuda e amizade ao longo desses anos.

RESUMO

Introdução: O sistema visual de roedores da Amazônia da subordem Hystrichomorpha foi largamente descrito, mas pouco se sabe a respeito da topografia de células ganglionares alfa, as quais apresentam função no processamento da visão de estímulos em movimento. Os roedores cutia (*Dasyprocta aguti*), paca (*Cuniculus paca*) e capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) são três diferentes espécies de Hystrichomorpha que apresentam ciclo circadiano e estilo de vida diferente. **Objetivos:** Quantificar a densidade das células ganglionares alfa e analisar o tamanho do corpo celular de acordo com a excentricidade na retina de cutia, paca e capivara. **Métodos:** Foram utilizadas três retinas de cutia, de paca e de capivara provenientes da coleção histológica de retinas do Laboratório de Neurofisiologia Eduardo Oswaldo Cruz da UFPA. Para a obtenção das retinas, os animais foram anestesiados e sacrificados conforme as normas vigentes na época da coleta. As lâminas da coleção foram coradas pelo método de Nissl e foi realizada a contagem direta ao microscópio óptico Zeiss. Analisou-se a densidade de células ganglionares do tipo alfa-like em diferentes excentricidades da retina, como na faixa visual, area centralis, regiões dorsal e ventral. **Resultado:** Analisando a totalidade da retina, a densidade média das células ganglionares alfa-like da cutia foi de $94,7 \pm 5,05$ células/ μm^2 , da paca foi de $28,7 \pm 2,03$ células/ μm^2 e da capivara foi de $101,03 \pm 24,42$ células/ μm^2 . Foi observada a presença de áreas com alta densidade de células ganglionares alfa na região temporal da retina dos três roedores, sendo que a cutia foi a espécie que apresentou a especialização mais acentuada desse tipo de células ganglionares. A área do corpo celular das células ganglionares alfa que apresentou maior frequência na retina da cutia foi o de $200 \mu\text{m}^2$, na retina da paca foi de 300 a $600 \mu\text{m}^2$ e na capivara foi de 300 a $500 \mu\text{m}^2$. **Conclusão:** Conclui-se que há uma relação

entre a ecologia das espécies e densidade de células ganglionares alfa da retina dos grandes roedores brasileiros, de forma que os que apresentam hábitos diurnos apresentam retinas com maior número dessas células e com maior especialização na região temporal.

Palavras-chave: Grandes roedores brasileiros, cutia, paca, capivara, sistema visual, retina e células ganglionares alfa.

ABSTRACT

Introduction: The visual system of Amazonian rodents of the suborder Hystrichomorpha has been widely described, but little is known about the topography of alpha ganglion cells, which play a role in processing the vision of moving stimuli. Agouti (*Dasyprocta aguti*), paca (*Cuniculus paca*) and capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) rodents are three different species of Hystrichomorpha that have a different circadian cycle and lifestyle. **Objectives:** To quantify alpha ganglion cell density and analyze cell body size according to eccentricity in the retina of agouti, paca and capybara. **Methods:** Three agouti, paca and capybara retinas from the pre-existing retinal collection at the Eduardo Oswaldo Cruz Laboratory of Neurophysiology at UFPA were used. Retinal collection were stained by the Nissl corpuscle staining method and direct counting was performed under a Zeiss optical microscope. The density of alpha-like ganglion cells was analyzed in different retinal eccentricities, such as in the visual range, area centralis, dorsal and ventral regions. **Result:** Analyzing the entire retina, the mean density of alpha-like ganglion cells in the agouti was 94.7 ± 5.05 cells/ μm^2 , in the paca it was 28.7 ± 2.03 cells/ μm^2 and in the capybara it was 28.7 ± 2.03 cells/ μm^2 . of 101.03 ± 24.42 cells/ μm^2 . The presence of areas with high density of alpha ganglion cells was observed in the temporal region of the retina of the three rodents, and the agouti was the species that showed the most accentuated specialization of this type of ganglion cells. The cell body area of alpha ganglion cells that showed the highest frequency in the agouti retina was $200 \mu\text{m}^2$, in the paca retina it was 300 to $600 \mu\text{m}^2$ and in the capybara it was 300 to $500 \mu\text{m}^2$. **Conclusion:** It is concluded that there is a relationship between ecology and density of alpha ganglion cells in the retina of large Brazilian rodents, so that those with diurnal habits have retinas with a greater number of these cells and with greater specialization in the temporal region.

Keywords: Large Brazilian rodents, agouti, paca, capybara, visual system, retina and alpha ganglion cells.

SUMÁRIO

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	13
1.1 ECOLOGIA DOS ROEDORES DA AMAZÔNIA	14
1.2 ESTRUTURA DA RETINA DE MAMÍFEROS	18
1.2.1 Fotorreceptores	21
1.2.2. Células bipolares	22
1.2.4. Células amácrinas	24
1.2.5. Células horizontais	25
1.2.6 Células ganglionares.....	26
1.2.7. Células ganglionares alfa.....	29
1.3. ESPECIALIZAÇÕES DA RETINA	31
1.4. ESTUDOS MORFOLÓGICOS DA RETINA DE ROEDORES AMAZÔNICOS	35
2. OBJETIVOS:.....	38
2.1. OBJETIVO GERAL:.....	38
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	38
3. MATERIAIS/CASUÍSTICA E MÉTODOS:.....	39
3.1. ANIMAIS	39
3.2. MONTAGEM PLANA E PROCEDIMENTOS DE COLORAÇÃO	39
3.3. QUANTIFICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DE CÉLULAS ALFA.....	40
3.4. ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO TAMANHO DO CORPO CELULAR.....	41
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
4. RESULTADOS:	43
6. DISCUSSÃO.....	53
7. CONCLUSÕES.....	56
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	57

1. INTRODUÇÃO

Os roedores (ordem *Rodentia*) representam o grupo mais diverso dos mamíferos no mundo, representando mais de 42% das espécies e 39% dos gêneros. As espécies *Dasyprocta aguti* (cutia), *Hydrochoerus hydrochaeris* (capivara) e *Cuniculus paca* (paca) estão filogeneticamente relacionadas, pertencentes ao clado altamente diversificado Caviomorpha (Figura 1). Esse grupo de roedores apresenta unidade evolucionária, mas possuem estilo de vida e ciclo circadianos diferentes (Carleton & Musser, 2005).

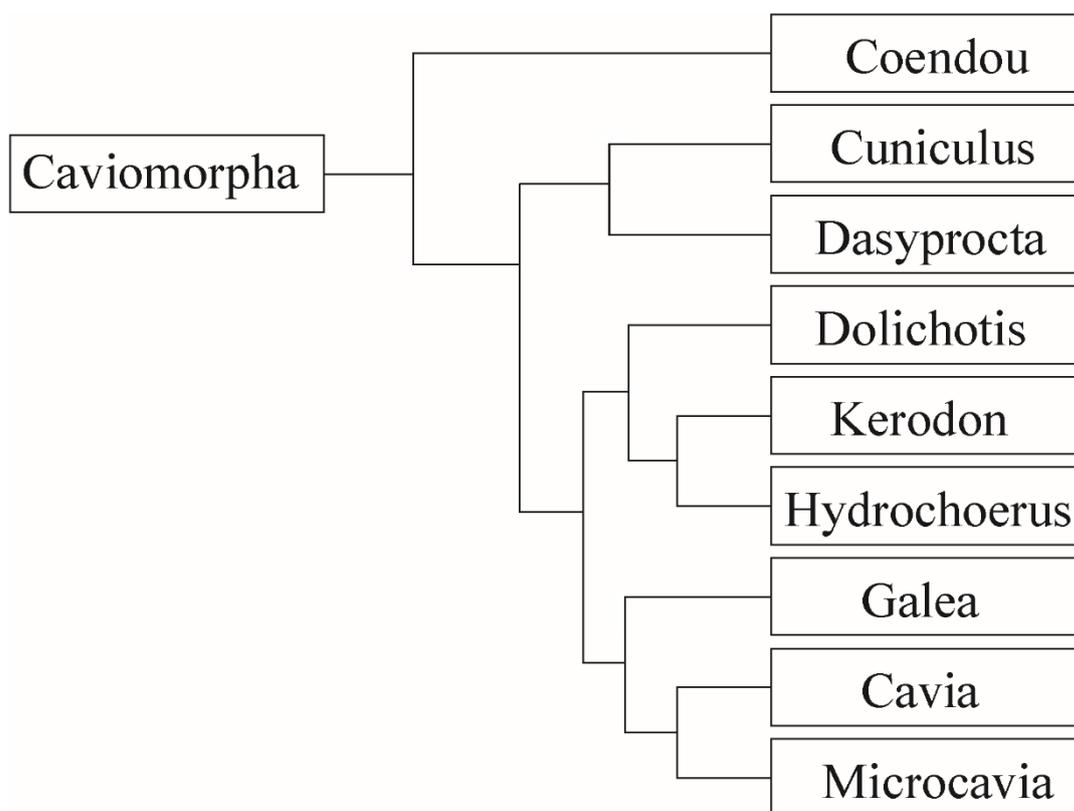


Figura 1: Filogenia simplificada dos Caviomorpha. Modificado de Upham-Patterson-2015.

Considerando os aspectos ecológicos destes três roedores pode-se inferir que uma série de suas funções neurais deve estar em consonância com as condições ambientais nos quais eles estão inseridos. O sistema visual deve ser fundamental para a interação deles com o ambiente, visto que deve participar na geração de comportamentos como fuga de predadores, prática de forrageamento, reprodução, entre outros. Uma variedade de

adaptações retinianas tem sido descrita para as diferentes espécies de roedores (Collin, 2008; Vega-Zuniga *et al.*, 2017).

Os capítulos seguintes discutirão sobre a ecologia dos roedores amazônicos, estrutura da parte inicial do sistema visual de mamíferos e a descrição de estudos morfológicos retinianos dos roedores amazônicos.

1.1 ECOLOGIA DOS ROEDORES DA AMAZÔNIA

A espécie *Dasyprocta aguti* (Illiger 1811) também tem sido citada como *D. leporina* (Husson 1978). A distribuição de *D. aguti* ocorre nas ilhas caribenhas (Cuba, Ilhas Cayman, Porto Rico, Ilhas Virgens, Trinidad e Tobago, Guadalupe, Martinica, Santa Lúcia, São Vicente, Granada, Monteserrat), Guianas, Venezuela, Suriname, Brasil e foi introduzido nas Antilhas (Brown-Uddenberget *al.*, 2004)

Quanto as suas características, a cutia (Figura 2A) é diurna e apresenta o porte de um coelho, variando 40 a 60 cm de comprimento, pesando entre 1,5 - 3,0 Kg. É o principal roedor frugívoro que ocorre em florestas de folhas largas do sul do México até o norte da Argentina (Smythe, 1978; Brown-Uddenberg *et al.*, 2004).

Quando a cutia encontra uma grande fonte de alimento, comumente o animal come um pouco de frutas e sementes e então começa a enterrá-las, tendo o hábito de espalhar comida excedente para uso futuro. São animais que cavam diversos buracos pequenos ao longo da área que habitam e enterra separadamente uma porção de comida em cada buraco, acredita-se que esse comportamento de dispersão e acumulação tenha importância na sobrevivência do animal em escassez de alimento. Esse hábito escavador de esconder e procurar sementes torna a cutia um dos mais importantes dispersores de sementes e evitando competições. Essas sementes podem ser enterradas próximas do local de onde foram encontradas ou até 50 metros de distância em várias direções da fonte, as quais são enterradas em buracos de 2 a 8 cm de profundidade. Muitas sementes acabam germinando

fazendo as cutias eficientes dispersores de sementes. São territorialistas, uma vez que a defesa do território é também a defesa do alimento (Smythe, 1978; Mittelman *et al.*, 2021).

Sabe-se que muitos aspectos do comportamento e da ecologia da cutia (*Dasyprocta spp.*) são afetados variações sazonais na quantidade de alimento disponível. O tempo que o animal passa com um par e o nível geral de tolerância intraespecífica varia em parte em função da abundância de alimentos. Em épocas de escassez de alimento o comportamento agressivo dos animais é observado. Quanto ao forrageamento as cutias são atraídas pelo som das frutas caindo no chão da floresta, são capazes de correr 50 metros ou mais para pegar o fruto que ouvirem cair, o som de outra cutia comendo também atrai para uma fonte de alimento, e geralmente encontram as frutas pelo seu odor (Smythe, 1978).

As cutias possuem técnicas para alimentar-se, costumam sentar-se em suas ancas para comer, as patas anteriores são usadas para manipular as frutas e sementes. Geralmente as frutas são descascadas sistematicamente e a casca é mastigada para extrair o suco ou descartada, as sementes podem ser seguradas de modo que a cutia possa roer, inclusive as sementes mais resistentes (Smythe, 1978).

A capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris* Linnaeus, 1766) (Figura 2B) é o maior roedor vivente no Brasil (Eisenberg, J. F. & Redford, 1999), medindo entre 100-130 cm, atingindo altura média na cernelha de mais de 50 cm em adultos e pesando até 50 Kg, tem hábitos crepusculares, geralmente são encontradas vivendo em grupo, habitam áreas de planície de inundação, enfrentam mudanças sazonais extremas no habitat. No período chuvoso, a maior parte das suas áreas é inundada e o animal acumula gordura subcutânea. É um bom nadador e pode ficar submerso por longos períodos, alimenta-se exclusivamente de vegetais. Pode ser encontrado do Panamá até as savanas orientais da Colômbia, Venezuela, Equador, Paraguai, Peru, Brasil, Uruguai até o norte da Argentina (Ojasti 1973; Mones & Ojasti, 1986).



Figura 2: Três diferentes espécies de roedores (A) Cutia (*Dasyproct aaguti*). (B) Capivara (*Hydrochoerus hydrochaeris*). (C) Paca (*Cuniculus paca*). (Adaptado de Bonvicino, 2008).

A capivara considerada um animal semiaquático e habita os mais variados tipos de ambientes, desde matas ciliares a savanas sazonalmente inundáveis (Bonvicino, 2008). O hábitat da capivara é utilizado de uma maneira específica, de acordo com as atividades feitas pelos indivíduos da espécie, os campos são usados para o forrageamento, áreas de mata para repouso, abrigo e é o local que as fêmeas parem os filhotes, os corpos d'água são utilizados para atividades reprodutivas, repouso e fuga de predadores (Macdonald, 1981).

A disposição espacial dos elementos da paisagem é um fator chave na determinação da distribuição das espécies, pois as capivaras costumam utilizar a interface água-terra, evitando áreas distantes deste ecótono, ou próximas ao centro de grandes corpos d'água (Quintana *et al.*, 1999).

Quanto aos hábitos alimentares a capivara é um animal herbívoro, esses roedores são pastadores que escolhem plantas forrageiras de maior teor de proteína. Também como parte da estratégia alimentar podem realizar coprofagia e são generalistas podendo apresentar plasticidade alimentar adaptando a alimentação com a inclusão de itens como milho, cana de açúcar, arroz, feijão e soja, dessa forma podendo ser encontrado em áreas antropizadas, como em agrossistemas (Quintana *et al.*, 1994).

A capivara é um animal social e vivem em grupos, mas podem ser encontrados isoladamente fora dos grupos sociais, o tamanho do grupo pode variar de 6 a 16 membros, compostos por machos e fêmeas adultos e seus filhotes, é uma espécie com alta taxa de fecundidade (Felix *et al.*, 2011).

Por fim, a paca (*Cuniculus paca* Linnaeus, 1766) (Figura 2C) é localizada na Guiana, Caiena, Colômbia, Cuba, Panamá, Paraguai, México, Equador, Venezuela, norte da Argentina e no Brasil. O seu tamanho corporal varia de 60-80 cm de comprimento e pesa de 6-10 Kg, a paca é um animal noturno, ao contrário da cutia e a capivara, ficando dentro de tocas durante as horas do dia, contudo às vezes esteja ativo no início da manhã e

no final da tarde. É um animal terrestre, habitando primariamente florestas, ocorrendo em ambientes florestados, como mangues, cerrados e florestas semidecíduas (Bonvicino, 2008).

Quando perseguido a paca tenta chegar a um rio ou lagoa e permanecer submerso por um longo período. Logo, esse animal é um bom nadador, e frequentemente escapa de ataques pela água. Quanto à alimentação é predominantemente frugívoro, mas a dieta da espécie muda com variação sazonal, de acordo com a disponibilidade de frutas. *Cuniculus paca* é incapaz de abrir frutas com cascas duras, mas se alimenta do pericário macio quando as frutas são abertas por outros animais, ocasionalmente alimentam-se com folhas, brotos e flores (Pérez, 1992).

Esses aspectos da ecologia da cutia, capivara e paca mostram que o sistema visual é fundamental para a interação com o ambiente, como fuga de predadores, prática de forrageamento e reprodução.

1.2 ESTRUTURA DA RETINA DE MAMÍFEROS

O processamento visual é um processo sensorial apresentando várias características como cor, forma, profundidade e movimento. Todas essas características atuam em conjunto com a finalidade da percepção visual. Logo, o sistema visual tem a capacidade de criar uma representação tridimensional do que é observado a partir de imagens bidimensionais sobre a retina, e fazer percepções visuais construindo imagens no encéfalo (Kandel, 2014).

Para entender o processamento da visão é necessário conhecer as vias anatômicas e fisiológicas do sistema visual. O processamento visual inicia-se na retina, logo é de suma importância entender a estrutura da retina. No tecido retiniano os axônios das células ganglionares projetam-se para formar o nervo óptico, passando pelo quiasma óptico

unindo-se ao trato óptico até o tálamo, seguindo posteriormente para o córtex visual (Kandel, 2014).

A retina é uma fina porção de tecido neuronal e compõe o sistema visual localizada na parte posterior dos olhos (Figura 3A). O tecido retiniano é composto por redes neurais laminares, é formado por cinco tipos de neurônios: os fotorreceptores, células horizontais, células bipolares, células amácrinas e as células ganglionares (Figura 3B), além de três tipos de células glia: microglia, astrócitos e células de Muller (Zhanget *al.*, 2017).

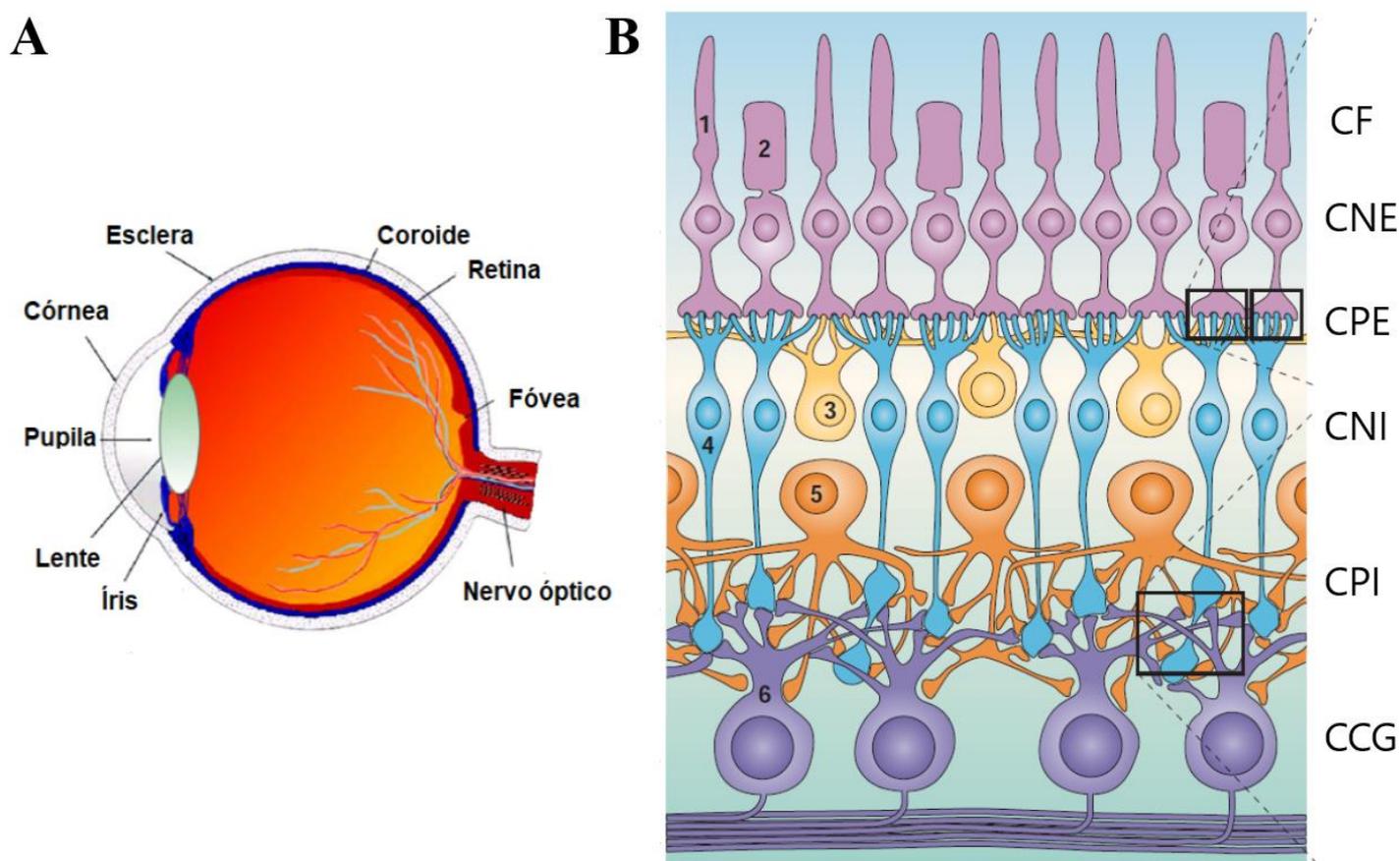


Figura 3. (A) Descrição do Sistema visual de mamíferos. Estrutura do olho com a retina em seu interior. (B) Visão esquemática da retina destacando as camadas e as células retinianas: bastonete (1), cone (2), célula horizontal (3), célula bipolar (4), célula amácrina (5) e célula ganglionar (6). CF: Camada de fotorreceptores; CNE: Camada nuclear externa; CPE: Camada plexiforme externa; CNI: Camada nuclear interna; CPI: Camada plexiforme interna; CCG: Camada de células ganglionares (Adaptado de Wäsle, 2004).

A estrutura do tecido retiniano de mamíferos apresenta dois tipos de fotorreceptores, os cones e bastonetes. Os cones apresentam axônios curtos e terminam em pedículos sinápticos na camada plexiforme externa (CPE), é comum aos cones de mamíferos formarem camada de corpos celulares dispostos abaixo da membrana limitante externa. Os terminais sinápticos dos cones apresentam de 8 a 40 fitas sinápticas direcionando vesículas cheias de glutamato. Já os bastonetes, na maioria das espécies de mamíferos, possuem o corpo celular pequeno e a arquitetura do segmento interno e externo são longos e esbeltos alcançando a camada de epitélio pigmentar. A partir dos terminais dos fotorreceptores interconexões laterais dos fotorreceptores atravessam lateralmente o plano da retina e comunicam-se com células horizontais, funcionando como uma modulação da via vertical dos fotorreceptores para bipolar (Kolb, H. *et al*, 2001).

De acordo com o tipo de fotorreceptor predominante nas espécies as vias secundárias e terciárias tornaram-se especializadas. Em mamíferos noturnos os bastonetes dominam e neurônios secundários seletivos de bastonetes são desenvolvidos a partir da via do cone. Contudo, em espécies diurnas o cone domina, neurônios de segunda ordem e vias específicas para cor e com alta acuidade são desenvolvidas (Kolb, H. *et al*, 2001).

Para que ocorra o processamento visual a luz entra pela córnea e transforma-se em sinal elétrico na retina pelos fotorreceptores. Esse sinal é enviado pelo nervo óptico para os comandos centrais cerebrais para o processamento da imagem necessária para a percepção (Kandel, 2014). O sinal gerado individualmente por qualquer bastonete é decomposto em 12 diferentes componentes, cada um é transmitido separadamente para a camada interna da retina por um tipo distinto de célula bipolar, um tipo de célula bipolar que recebe informações apenas de bastonetes, uma célula amácrina que modula a saída das células bipolares e amácrinas que alimentam a saída do sistema de bastonetes no circuito que

processa informações vindas dos cones. Também existe uma segunda via de bastonetes para ganglionar em alguns animais (Masland, 2012).

Nesse processamento os cones e bastonetes respondem a luz pela hiperpolarização. O processamento da informação na retina começa com uma amostra do mosaico de cones e bastonetes pelas células bipolares e horizontais. As células ganglionares retinianas apresentam uma resposta seletiva a diferentes respostas de bipolares. As células amácrinas também atuam como controladoras para as respostas das células ganglionares criando um efeito contextual para a resposta das mesmas como na detecção de movimento. Há diversos tipos de células ganglionares, pelo menos vinte tipos descritos em mamíferos (Masland, 2012).

Esse processamento visual é mais bem compreendido na retina de camundongos, a qual foi profundamente analisada, em que o sinal de três tipos de fotorreceptores e um tipo de célula horizontal são distribuídos para um conjunto de 14 tipos de células bipolares, modulados por 40 tipos de células amácrinas e levados ao encéfalo por 40-50 tipos de célula ganglionares (Baden *et al.*, 2020).

1.2.1 Fotorreceptores

Os fotorreceptores transformam luz em sinal elétrico. Os cones e bastonetes atuam com baixos e altos níveis de luminosidade, com baixos níveis de luz apenas os bastonetes são capazes de captar fótons. Enquanto os cones captam diferentes espectros de luz, logo necessitam de altos níveis de luminosidade. A visão em cores ocorre com altos níveis de luz (Wäsle, 2004).

Os fotorreceptores atuam tanto na luz do dia quanto na luz da noite. Essa tarefa é realizada pelos cones e bastonetes. O pigmento sensível à luz nos bastonetes é a rodopsina, enquanto nos cones existem vários tipos de opsina (Masland, 2012). Os cones, juntamente

com os seus circuitos, atuam em ambientes com muita luz e codifica alta resolução espacial.

Cones e bastonetes atuam na percepção de estímulos visuais através de uma ampla faixa de luminância na retina. Na via primária dos bastonetes, os terminais dos bastonetes fazem sinapses glutamatérgicas com as células bipolares, bastonetes também fazem sinapse com dois terminais axonais de células horizontais e um terminal dendrítico de bipolar (Ramón y Cajal, 1972). Os cones estão associados a uma rede pós-sináptica complexa, enquanto o circuito estritamente associado a bastonetes é pequeno. Logo, há uma grande rede de cones direcionados à bipolar, nas sinapses de cones diferentes receptores glutamatérgicos estão presentes, e em terminais axonais de diferentes bipolares podem receber entradas glicinérgicas inibitórias ou vias GABAérgicas. Todas as sinapses de cones liberam glutamato, mas há células bipolares que apresentam receptores glutamatérgicos ionotrópicos, em que o glutamato abre os canais de cálcio e despolarizam a célula. Outras células bipolares têm sinapses mediadas por receptores glutamatérgicos metabotrópicos, onde as células bipolares hiperpolarizam em resposta ao glutamato. Cones e bastonetes liberam glutamato no escuro e com a presença da luz a liberação da transmissão é reduzida, logo sofrem hiperpolarização pela luz (Wässle, 2004).

O processamento da informação na retina se inicia com amostras de mosaico de cones e bastonetes através das células bipolares e horizontais (Masland, 2012). Nos terminais sinápticos de cones e bastonetes o sinal evocado pela luz é transferido para as células bipolares e horizontais (Wässle, 2004).

1.2.2. Células bipolares

As células bipolares podem ser classificadas em quatro tipos através de registros fisiológicos iniciais: células ON, células OFF, sustentada ou transitória. Estudos

anatômicos e fisiológicos indicam a existência de pelo menos 12 tipos de células bipolares. Contudo a resposta à luz é apenas uma parte para a classificação de bipolares (Masland, 2012). No coelho as células foram classificadas em células bipolares de bastonetes e 12 tipos de células bipolares de cones (MacNeil *et al.*, 2004).

As comunicações verticais na retina se estendem dos fotorreceptores, via bipolares para as células ganglionares, enquanto células horizontais interagem na via vertical com a periferia da retina e na região central com as células amácrinas para as bipolares (Creutzfeldt & Sakmann, 1969).

Os sinais de células bipolares são moldados por inúmeros fatores como tamanho do campo dendrítico, tipo de fotorreceptor que entra em contato, tipo de receptores glutamatérgicos que são expressos, distribuição de canais iônicos e morfologia neuronal. Além disso, terminais axonais de bipolares recebem sinais inibitórios de amácrinas, esses fatores dão origem a um padrão único de célula bipolar para a liberação de glutamato em células ganglionares pós-sinápticas e células amácrinas após a entrada visual para os fotorreceptores (Euler *et al.*, 2014).

Os axônios de bipolares estão localizados na CPI, nessa camada há subdivisões como na CPI-ON, onde as células bipolares são excitadas por um início de luz estratificada, e na CPI-OFF, em que as células bipolares são excitadas pelo deslocamento da luz estratificada. Dentro das camadas ON e OFF existem subdivisões aonde chegam sinais excitatórios e inibitórios (Euler *et al.*, 2014).

As respostas ON e OFF devem-se a expressão de duas classes de receptores de glutamato, células bipolares OFF expressando receptores tipo AMPA e cainato, que são canais de cátion abertos por glutamato com a hiperpolarização de fotorreceptores em resposta a luz. Enquanto as células bipolares ON expressam mGluR6, com a ligação do glutamato à este receptor ocorre fechamento de canais de cátion TRPM (Masland, 2012).

Além das sinapses glutamatérgicas dos cones, os dendritos de células bipolares parecem receber sinapses GABAérgicas de células horizontais e células interplexiformes. Isso possivelmente ocorre devido a ajuda de células horizontais para conferir um ambiente inibitório a um campo receptivo de célula bipolar (Euler *et al.*, 2014).

1.2.4. Células amácrinas

As células amácrinas são interneurônios que interagem no segundo nível sináptico da via direta vertical do fotorreceptor-bipolar-ganglionar. As sinapses nas amácrinas são ativadas na CPI, integrando, modulando e intermediando um domínio temporal a mensagem visual apresentada para as células ganglionares (Kolb, 2012).

Existem pelo menos 33 subtipos de células amácrinas baseado na morfologia de seus dendritos e estratificação, baseando-se em como se prolifera a árvore dendrítica, são categorizadas em células amácrinas de campo estreito, células amácrinas de campo médio e células amácrinas de campo largo. As amácrinas são interneurônios inibitórios que projetam a arborização dendrítica para a CPI, onde encontram as células ganglionares e/ou bipolares. Podem ser classificadas em duas grandes superpopulações: gabaérgicas ou glicinérgicas. Existem células amácrinas GABAérgicas que expressam ChAT (colinérgicas) na CNI e CCG, assim como amácrinas GABAérgicas expressando NPY (neuropeptídeo Y) ou TH (tirosina hidroxilase) (Balasubramanian & Gan, 2014).

Dentre os diversos tipos de células amácrinas podemos destacar as amácrinas AII. Células bipolares de bastonetes não enviam sinais diretamente para ganglionares, mas fazem sinapses com células amácrinas AII. Essas amácrinas são despolarizadas em resposta ao estímulo da luz formando sinapses com terminais axonais de células bipolares-cones ON e sinapses inibitórias em células bipolar-cones OFF. As células amácrinas AII fazem parte da via clássica dos bastonetes para os cones (Wässle, 2004).

Grimes (2012) classificou as células amácrinas quanto aos alvos de saídas sinápticas: amácrinas com sinapses para bipolares, amácrinas com sinapses com ganglionar e amácrinas que fazem sinapses com outras amácrinas. Nessa classificação sinapses de amácrina com bipolar regulam mecanismos pré-sinápticos, enquanto sinapses de amácrinas com ganglionar regulam mecanismos pós-sinápticos.

As células amácrinas também atuam criando efeito contextual em resposta às células ganglionares, no qual eventos visuais que cercam o estímulo particular condicionam uma resposta de uma célula ganglionar a esse estímulo como na detecção de movimentos (Masland, 2012).

1.2.5. Células horizontais

A maioria dos mamíferos apresenta dois tipos de células horizontais e ambas fazem sinapses com cones e bastonetes. Possuem sinapses inibitórias com cones e bastonetes e com dendritos de bipolares. As células horizontais têm ampla propagação lateral mensurando o nível médio de iluminação que incide sobre uma região da superfície da retina. Em seguida subtraindo o valor proporcional da saída dos fotorreceptores, servindo para manter a entrada do sinal no circuito interno da retina. Dessa forma, com função para a detecção de objetos que variam em várias ordens de magnitude (Masland, 2012). De fato, dois tipos de células horizontais podem ser caracterizados na retina de todos os mamíferos: células horizontais externas, as quais são planas e distribuídas na CPE; e células horizontais internas que são significativamente grandes (Ramon y Cajal, 1972).

Células horizontais externas têm formato estrelado posicionadas de forma transversal na porção externa da CNI. Caracterizado por terminais descendentes na CPI e com ramos horizontais, existem dois tipos de células horizontais que podem ser descritos tendo como critério o tamanho, células pequenas variando no diâmetro de 12-20 μm e

células volumosas com diâmetro de 40 μm . Enquanto a maioria das células horizontais internas não apresentam processos verticais (Ramon y Cajal, 1972).

Tradicionalmente caracteriza-se que células horizontais liberam o neurotransmissor inibitório GABA e promovem reação inibitória nos fotorreceptores. Células horizontais somam respostas luminosas de vários cones promovendo reação de inibição lateral, em que a respostas de um cone é reduzida pela iluminação de cones vizinhos, essas células podem modular liberação de glutamato de cones e bastonetes. As células horizontais também modulam informação de fotorreceptores para as bipolares na CPE, nessa camada ocorrem sinapses entre bipolar, fotorreceptor e horizontal (Wässle, 2004).

As células horizontais também contribuem para ativação ao redor no campo receptivo de bipolar, especialmente à modulação do campo receptivo de bipolar influenciado pelos níveis de luz e à contribuição das células horizontais para o ambiente (Thoreson & Mangel, 2012).

Chaya *et al.* (2017) investigaram o papel funcional das células horizontais na resposta à célula ganglionar e observaram que há interação com as células ganglionares, em que a perda de células horizontais reduz a resposta de células ganglionares ON e OFF. As células horizontais são essenciais para a adaptação à luz global da retina, pois apresentam um papel essencial na adaptação global à luz.

1.2.6 Células ganglionares

As células ganglionares são os neurônios de saída da retina, estão localizadas na camada de células ganglionares, juntamente com bipolares e amácrinas deslocadas. As células ganglionares coletam informações visuais de células bipolares e amácrinas. O processamento na retina acontece em uma via vertical do fotorreceptor para bipolar para

ganglionar, e uma via lateral fotorreceptor para horizontal para bipolar para amácrina para ganglionar, por fim deixando a retina pelo nervo óptico (Kolb, 2011).

A densidade de células ganglionares estabelece o número máximo de vias do nervo óptico passando para o encéfalo de uma área unitária da retina, logo a forma de distribuição de células ganglionares determina a distribuição de amostras da retina pelo campo visual monocular (Hughes, 1977).

Quanto às características morfológicas das células ganglionares há clara distinção entre os outros tipos neurais, pois apresentam corpos celulares maiores que a maioria dos interneurônios e têm axônios de grande diâmetro capazes de transmitir o sinal elétrico (Kolb, 2011).

Praticamente todos os tipos de células ganglionares compartilham as mesmas características. Possuem o soma localizado na camada de células ganglionares, os seus espinhos dendríticos estão localizados na CPI e os axônios são direcionados até o nervo óptico. Recebem sinapses em seus dendritos, conduzindo potenciais de ação e liberando glutamato em seus terminais (Sanes & Masland, 2015).

As células ganglionares são classificadas de acordo com os seguintes critérios: a morfologia uniforme como descrita originalmente por Cajal; expressão gênica similar; espaçamento regular, na retina neurônios de um mesmo tipo apresentam organização espacial regular; e propriedades fisiológicas uniformes avaliadas com o registro eletrofisiológico de cada ganglionar. Elas apresentam o soma na CCG, com raras exceções ocupam outras camadas. Os espinhos dendríticos são inseridos na CPI, e os axônios saem do nervo óptico para o cérebro. Essas células recebem sinapses em seus dendritos, conduzem potenciais de ação, e liberam glutamato em seus terminais axonais (Sanes & Masland, 2015).

Três classes de tipos de resposta fisiológica foram correlacionadas com três classes morfológicas na retina do gato. Assim as células ganglionares alfa, beta, gama e delta foram consideradas como equivalentes aos tipos fisiológicos Y, X e W (Boycott & Wässle, 1974).

Referindo-se a classificação fisiológica das células ganglionares na retina foram descritos mais de 11 tipos fisiológicos (Levick, 1967). Dendritos de ganglionares ON e OFF arborizam nas metades interna e externa da CPI, foi descoberto que diferentes tipos fisiológicos correspondiam a tipos morfológicos específicos (Sanes e Masland, 2015).

Na retina de camundongos combinando critérios morfológicos, fisiológicos, moleculares e critérios por mosaico podemos dividir as células ganglionares da retina em pelo menos 25 tipos: dentre eles quatro tipos de células ganglionares direcionalmente seletivas ON-OFF respondendo ao aumento e diminuição de intensidade luminosa (ON e OFF, respectivamente) e que respondem melhor ao movimento de um estímulo em direção específica; três tipos de células ganglionares direcionalmente seletivas ON, a qual responde somente ao estímulo ON; cinco tipos de células ganglionares intrinsecamente fotossensíveis por ter melopsina, sendo estimulada pela luz projetada primariamente para o núcleo supraquiasmático e tendo função principal na sincronização do ciclo circadiano; células detectores de borda local; três tipos de células ganglionar J para marcar a expressão de células Jam-B, marcando células ganglionares OFF; três tipos de células ganglionares alfa (α -RGC), α -RGCs ON, α -RGCs transitória OFF, α -RGCs sustentada OFF, as quais formam especializações que podem envolver na detecção de aproximação de predadores, com função ecológica, essa classificação foi feita usando propriedades fisiológicas e posição das células na retina. Além de outros tipos de ganglionares identificadas, porém com caracterização incompleta (Sanes & Masland, 2015).

1.2.7. Células ganglionares alfa

As α -RGC são as células que atuam na detecção do movimento (Masland, 2001). Boycott e Wässle (1974) foram os primeiros a descrever as α -RGC na retina do gato. Posteriormente várias espécies já foram descritas possuindo o mesmo subtipo de ganglionar (Peichl *et al.*, 1987a,b; Schwartz *et al.*, 2012; Krieger *et al.*, 2017; Murphy-Baum & Taylor, 2018; Famiglietti, 2020).

As características morfológicas das α -RGC incluem soma e campos dendríticos relativamente grandes, dendritos e axônios robustos, dendritos com ramificações em ângulos agudos, rara sobreposição dos dendritos, terminais dendríticos longos e arborização estratificada na sublamina *a* ou *b* na CPI, além de apresentarem altos níveis da proteína neurofilamento. As α -RGC também apresentam certas propriedades fisiológicas como a latência de resposta curta e axônios de condução rápida (Völgyi *et al.*, 2005; Krieger *et al.*, 2017).

Nas retinas de gato foi descrito que as α -RGC possuem duas subpopulações, as células ON com campo dendrítico na parte interna da CPI e as células OFF com campo dendrítico na parte externa da CPI. As α -RGC correspondem às células Y, classificadas fisiologicamente como as células “*brisk*” e “*transient*” nas respostas evocadas pela luz (Peichl & Wässle, 1981; Sanes, 2015).

Estudos na retina do gato identificaram dois tipos funcionais de α -RGC, as células On-*brisk*-transitórias e Off-*brisk*-transitórias, classificadas pela rápida resposta à luz. Na análise da morfologia na retina de coelho há descrição de quatro tipos de α -RGC. Na retina de camundongo foram descritos quatro tipos de α -RGC já conhecidos, sustentada-ON, sustentada-OFF e transitória-OFF, e um novo tipo de resposta transitória-ON descrito pela primeira vez (Krieger *et al.*, 2017).

Murphy-Baum & Taylor (2018) estudaram células ganglionares alfa Off-transitórias na retina de coelhos e observaram que há um feedback inibitório de amácrinas juntamente

com ativação de canais de sódio dependentes de voltagem, operando juntamente para melhorar a rápida detecção de movimento.

Em camundongos as células envolvidas na detecção do movimento foram denominadas de W3, a qual é um subtipo específico de células ganglionares. Esta célula está associada a estímulos ecológicos, são células ativadas pela sensação de movimento do objeto, contudo esse tipo celular apresenta características morfológicas semelhantes às células beta (Zhang *et al.*, 2012). Sanes e Masland (2015), descrevem em camundongo que o termo α -RGC pode ser aplicado a muitas células ganglionares grandes que marcam SMI-32 +, ou seja, marcam neurofilamento.

Em camundongos foi descrito que as α -RGC sustentada-ON, também chamadas de ON α , recebem sinapse excitatórias de bipolar tipo 6 regulando sua resposta visual (Schwartz *et al.*, 2012). As α -RGC ON apresentam componente crítico no circuito visual com pouca luz, os circuitos pós-sinápticos inibitórios modulam sinais de α -RGC ON atuando com receptores GABA-glicina. Amácrinas pré-sinápticas, com dupla liberação de GABA e glicina, opõem-se a α -RGC ON-sustentada pós-sináptico (Sawant *et al.*, 2021).

Células ganglionares alfa também foram descritas na retina do porquinho da índia, indicando acoplamento elétrico entre diferentes tipos de células ganglionares, ou seja, um acoplamento heterotípico de α -RGC-ON. Esse estudo apresentou em seus resultados dois tipos de registros elétricos de células ganglionares sustentada centro-ON, as quais formam dois mosaicos independentes e têm distintas propriedades de resposta à luz (Puller *et al.*, 2020).

Em primatas as células ganglionares parasol apresentam função e estruturas similar às células ganglionares alfa (Crook *et al.*, 2008; Wässle, 2004), descrita também na retina do primata Potto (Coimbra *et al.*, 2016).

Patterson *et al.* (2019) reconstruíram células parasol na retina de macaco relatando entrada excitatória de células bipolares para as células parasol ON e de células amácrinas para parasol ON, a resposta das células parasol à luz apresenta maior contribuição das células amácrinas, a entrada de fibras de células amácrinas possivelmente removem informações visuais redundantes de células parasol ON para conceder sensibilidade às suas respostas ao movimento.

Quanto às funções ecológicas das células alfa podemos destacar o seu papel na detecção da aproximação de predadores. Porém, no meio ambiente natural a estimulação das células alfa ocorre mais frequentemente durante o próprio movimento gerado pelo animal que durante ataque de predadores. O movimento do animal produz uma imagem na retina em que os contornos se expandem, as α -RGC transitórias-OFF podem estar envolvidas em cálculos para o rastreamento do campo visual, assim também como para fugir de predadores (Sanes & Masland, 2015).

Células ganglionares retinianas com morfologia semelhante a células alfa já foram identificadas nas retinas de mais de trinta espécies de mamíferos, incluindo humanos. A conservação evolucionária dessas células sugere que elas apresentam um papel essencial no processamento visual.

1.3. ESPECIALIZAÇÕES DA RETINA

Para os animais terrestres o horizonte muitas vezes divide o mundo do chão, onde alimento e parceiros podem ser encontrados, e o campo visual superior cobrindo o céu, onde predadores aéreos podem aparecer. Já os animais aéreos vivenciam um mundo dividido ao meio, e, além disso, podem encontrar diferentes informações de navegação no céu e no chão. Para animais que vivem abaixo da superfície da água, o eixo vertical pode carregar várias instâncias de variações graduais de brilho, espectro e desordem visual

(Baden *et al.*, 2020). Essas adaptações no sistema visual e na retina estão relacionadas à ecologia visual de cada animal.

A retina adaptou-se as diferentes necessidades visuais de diversas espécies, apresentando variadas conformações nos vertebrados, essas variações são vistas nas especializações retinianas, as quais são caracterizadas por altas densidades de células ganglionares (Moore *et al.*, 2017).

Essas especializações com alta densidade de células ganglionares são aparentes quando se analisa a distribuição de densidade de RGC entre as espécies. Diversos estudos descrevem as especializações de células ganglionares na retina de vertebrados como em sapos (Pushchin, 2019), morcegos (Cechetto *et al.*, 2020), lagartos (Nagloo *et al.*, 2019) e em mamíferos (Coimbra *et al.*, 2016). Através de conexões sinápticas, a informação visual capturada dos fotorreceptores passa para as células horizontais e bipolares, em seguida a informação visual é transferida para as células ganglionares. Dessa forma, a densidade de células ganglionares determina o quanto de informação capturada pelos fotorreceptores atinge o encéfalo (Collin, 1999; Moore *et al.*, 2017).

Nessas áreas com alta concentração de neurônio são geradas imagens com boa qualidade. São especializações relacionadas ao comportamento e hábitat dos animais, são áreas de grande densidade como a faixa visual, *area centralis*, fóvea, anisotropia radial e área gigantocelular (Moore *et al.*, 2017; Hauzman *et al.*, 2018).

Em faixas e na fóvea a densidade de células varia com a excentricidade retiniana para muitos vertebrados. Para cada espécie ocorre grande variação dessas especializações na retina, assim como há variação nas camadas da retina e seus respectivos tipos celulares (Reichenbach & Robinson, 1995).

As faixas visuais são formadas por alta densidade de células ganglionares, são regiões alongadas localizadas horizontalmente, estendem-se pelo eixo nasotemporal da

retina, são regiões especializadas para aumentar a resolução visual. A posição mais comum é a horizontal, como recentemente descritas em serpentes arborícolas, como a jararaca-ilhoa (Patel *et al.*, 2020), em aves como nos flamingos (Lisney *et al.*, 2020) e em mamíferos como o caititu (Costa *et al.*, 2020). Contudo diferentes graus de inflexão do plano horizontal já foram descritos como no cavalo, em algumas espécies de peixe e no elefante (Moore *et al.*, 2017).

Essas faixas horizontais são comuns em animais que habitam locais com campos visuais dominados pelo horizonte facilitando a detecção de predadores. Animais terrestres habitando campos abertos e ambientes planos comumente possuem faixa horizontal com alta densidade de células ganglionares e de fotorreceptores (Hughes, 1977).

Além disso, a faixa visual tem sido relacionada a muitas predições ecológicas como o tipo de ambiente que a espécie habita, localização dos olhos na cabeça e ecologia visual do animal. Faixas visuais são comuns em animais com olhos lateralizados, que se expõem a alto risco de predação e com hábitos de pastejo (Moore *et al.*, 2017).

Algumas espécies apresentam áreas, as quais são especializações concêntricas de alta densidade permitindo amostragem visual aprimorada dentro de uma porção localizada no campo visual. Essas áreas são geralmente encontradas em animais que habitam ambientes desordenados e precisam de pistas visuais aprimoradas durante o forrageamento (Hughes, 1977). As áreas também são crítica para a detecção de predadores e presa, já foram descritas em diferentes localizações na retina como na região central (Hart, 2002; Rahman *et al.*, 2007), dorsal (Litherland & Collin, 2008), ventral (Collin & Partridge, 1996), temporal (Coimbra *et al.*, 2014; Pushchin, 2019), nasal (Collin & Partridge, 1996) e algumas espécies apresentam mais de uma área (Litherland & Collin, 2008). As áreas são caracterizadas por um aumento na espessura da retina devido a um aumento no número de neurônios (Moore *et al.*, 2017).

A anisotropia radial é um tipo de especialização retiniana que possui configuração oposta a áreas, apresentando um aumento concêntrico em direção à periferia da retina, ao invés de um aumento concêntrico a um ponto central, encontrada em algumas espécies de anfíbios (Dunlop & Beazely, 1984) e peixes (Collin & Partridge, 1996). A anisotropia radial possivelmente confere grande acuidade no campo visual periférico onde alimentos e predadores possam surgir de qualquer direção, assim como a hipótese que essa especialização da retina atue na detecção do movimento. Várias espécies aquáticas possuem anisotropia radial sugerindo que pode ocorrer uma associação de presença de anisotropia radial e hábitos aquáticos (Moore *et al.*, 2017).

O circuito sináptico dentro da retina apresenta aumento na resolução espacial na fóvea, as quais são áreas de alta densidade que tem como característica um deslocamento de neurônios, formando uma depressão na estrutura retiniana. A densidade de células retinianas pode ser o limite primário para a resolução espacial, entretanto em áreas de alta densidade as células ganglionares podem fazer sinapses com fotorreceptores em uma linha muito próxima formando uma linha de comunicação privada. As especializações da fóvea melhoram a resolução espacial além dessa linha de comunicação privada, na área da fóvea é comum densidade máxima de cones e ausência de bastonetes contribuindo para a resolução espacial (Coimbra *et al.*, 2015; Moore, 2017).

A alta densidade de neurônios dentro da fóvea contribui com a visão de alta resolução, a qual é vantajosa para a detecção de detalhes finos. Em muitos animais, faixas visuais, fóveas, áreas podem ser combinadas para formar diversos padrões de distribuições topográficas (Hughes, 1977; Collin, 1999). A fóvea possui a melhor resolução das especializações retinianas, pois tem alta densidade de fotorreceptores e células ganglionares. Alongada e mais próxima aos segmentos externos é capaz de capturar mais luz e ter a resolução fina de detalhes, além disso, apresenta menos aberração cromática. O

circuito sináptico ao redor da fóvea apresenta aumento da densidade de células ganglionares comparada a periferia da retina, logo há aumento na resolução espacial (Hughes, 1977).

A área gigantocelular, onde estão as células ganglionares gigantes, é uma das áreas mais estudadas da retina devido ao tamanho de suas células e sua simples caracterização morfológica. As células gigantes tipo Y, também chamadas de α -RGC, são células que atuam na detecção do movimento como supracitado e já foram largamente descritas em várias espécies (Hayes *et al.*, 1991; Coimbra *et al.*, 2009; Moore *et al.*, 2017).

Dessa forma, todas essas áreas topográficas da retina estão correlacionadas entre a distribuição de neurônios especializados e o panorama visual relacionado ao nicho ecológico, o tipo de alimentação e o habitat de cada espécie (Hughes, 1977; Coimbra *et al.*, 2009; Coimbra, Collin, & Hart, 2014; Coimbra *et al.*, 2017; Nagloo *et al.*, 2019).

A construção de mapas topográficos ilustra essas áreas de alta densidade de diversos tipos neurais na retina. Os mapas têm grande importância na identificação de especializações retinianas, os quais refletem a ecologia visual de uma espécie (Garza-Gisholt *et al.*, 2014).

1.4. ESTUDOS MORFOLÓGICOS DA RETINA DE ROEDORES AMAZÔNICOS

Silveira *et al.* (1989) estudaram a distribuição topográfica da densidade e tamanho do corpo celular de células ganglionares da cutia, paca e capivara. A técnica de marcação foi o método de Nissl em montagem planas de retinas. Na cutia, a distribuição de células ganglionares apresentou maior concentração de células ao longo de uma faixa central, enquanto a capivara e a paca apresentaram uma faixa menos destacada de maior densidade

celular. A paca foi a espécie que apresentou menor pico de densidade de células ganglionares entre as três espécies de roedores estudadas.

Yamada *et al.* (1992) investigaram a distribuição de densidade celular e tamanho de campo dendrítico das células horizontais do tipo-A da capivara coradas pelo método de Gros-Schultze. Eles mostraram que estas células apresentavam uma maior densidade ao longo de uma faixa visual, semelhante ao observado em células ganglionares do mesmo animal.

De Lima *et al.* (2005) estudaram a morfologia e a distribuição de células horizontais do tipo A da cutia marcados por imunohistoquímica utilizando marcação com calbindina, e observaram a presença da faixa visual e que o tamanho do campo dendrítico era menor nas células localizadas na faixa visual.

Yamada & Silveira (1996) descreveram uma população de células bipolares retinianas de capivara coradas pelo método neurofibrilar com redução de prata, que têm grande quantidade de neurofilamentos no seu citoesqueleto. Os resultados deste estudo mostram padrão de distribuição da topografia na retina similar às células horizontais de classe A e as células ganglionares. Os resultados ainda sugerem que essas células bipolares representam uma população homogênea da sublamina *a* na camada plexiforme interna. Não há descrições sobre as células bipolares da retina da cutia ou da paca.

Rocha *et al.* (2009) usaram a marcação com imunohistoquímica para opsina de cone e bastonete nas retinas de cutia. Em seus resultados realizaram a descrição, a topografia e a regularidade do mosaico de fotorreceptores na retina da cutia. Não há descrições na literatura sobre os fotorreceptores da paca ou da capivara.

Visto a falta de descrição dos demais tipos celulares retinianos destas três espécies de roedores, novas descrições se tornam importantes para melhor entendimento da relação entre o ambiente e as adaptações retinianas desses animais. Nesse intuito analisamos e

estimamos a densidade de células ganglionares alfa dessas três espécies de roedores, assim como a topografia e morfologia dessas células. As células ganglionares alfa têm um papel importante na retina por representarem o primeiro estágio de processamento da informação visual de movimento.

2. OBJETIVOS:

2.1. OBJETIVO GERAL:

Comparar o número total e a distribuição topográfica de células ganglionares alfa para as retinas de *Cuniculus paca*, *Dasyprocta aguti* e *Hydrochoerus hydrochaeris*.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar a densidade de células ganglionares alfa na CCG da retina de *Cuniculus paca*, *Dasyprocta aguti* e *Hydrochoerus hydrochaeris* corados pelo método de Nissl.

- Analisar o tamanho do corpo celular em diferentes excentricidades de células ganglionares alfa nas retinas de *Cuniculus paca*, *Dasyprocta aguti* e *Hydrochoerus hydrochaeris*.

- Investigar a topografia de células ganglionares alfa nas retinas de *Cuniculus paca*, *Dasyprocta aguti* e *Hydrochoerus hydrochaeris*.

3. MATERIAIS/CASUÍSTICA E MÉTODOS:

3.1. ANIMAIS

As retinas utilizadas foram da coleção do Laboratório de Neurologia Tropical no Núcleo de Medicina Tropical (UFPA), provenientes de pesquisas realizadas pelo Prof. Dr. Luiz Carlos de Lima Silveira e grupo entre os anos de 1982 a 1991. Olhos de três espécies de roedores foram utilizadas: *Cuniculus paca*, *Dasyprocta aguti* e *Hydrochoerus hydrochaeris*. Esses animais foram criados em cativeiro ou capturados na floresta. Os espécimes foram sacrificados com solução de barbitúricos a 25% (Thianoembutal, ABBOT) ou com associação de Rompum (BAYER) e Ketalar (PARKE-DAVIS).

O proceder com os animais obedeceu à legislação da época. Dessa forma, a legislação atual de comitê de ética de pesquisa com animais não se aplica a este trabalho.

3.2. MONTAGEM PLANA E PROCEDIMENTOS DE COLORAÇÃO

O processo de montagem plana e coloração pelo método de Nissl foi realizado na época da montagem da coleção pelo protocolo descrito por Silveira, L. C. *et al.*, (1989).

As neurofibrilas são feixes de proteínas encontrados no interior de neurônios e fazem parte do citoesqueleto neural. Utilizando a coloração por redução de prata é possível marcar filamentos de proteínas específicas nos axônios, dendritos e corpos celulares de neurônios, logo marcam neurofibrilas. Esse aspecto fibrilar dos componentes estruturais de um neurônio já foi bem descrito e relacionado a marcação de células ganglionares alfa (Peichl & Wassle, 1981). O método denominado Gros-Schultze, é uma variante do método de Schultze, com a finalidade de obter uma coloração semelhante ao método de Golgi (Yamada, 1992).

As retinas coradas pelo método neurofibrilar de Gros-Schultze como descrito por Silveira, L. C. *et al.*, (1989).

3.3. IDENTIFICAÇÃO, QUANTIFICAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DE CÉLULAS ALFA

Nas retinas coradas pelo método de Nissl as células ganglionares alfa foram quantificadas pela contagem direta ao microscópio. A fim de distinguir as células ganglionares alfa das demais células marcadas na retina pela marcação de Nissl, como as células ganglionares, células endoteliais, amácrinas deslocadas e glia, nós utilizamos como critério o perfil citológico apresentando soma poligonal com denso acúmulo de substância de Nissl no citoplasma, núcleo excêntrico e nucléolo proeminente para determinarmos células ganglionares alfa (Figura 4). As células amácrinas são pequenas, arredondas, com coloração menos intensa e sem substância de Nissl no citoplasma. Assim como, a glia não tem substância de Nissl, e são fortemente coradas apresentando um corpo celular pequeno, redondo ou ligeiramente alongadas (Hughes, 1981; Silveira *et al*, 1989; Coimbra *et al*, 2006).

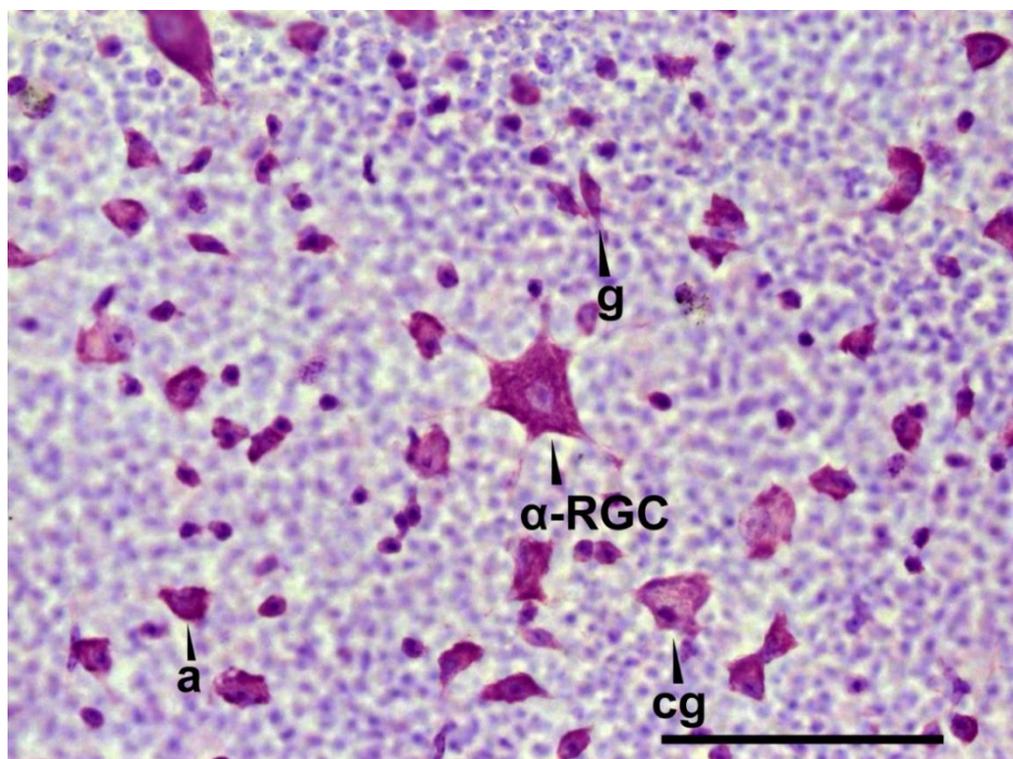


Figura 4: Caracterização citológica das células ganglionares alfa (α -RGC), células ganglionares (cg), células amácrinas (a) e células da glia (g). Escala: 100 μ m (40X)

Após a diferenciação dos tipos celulares apenas as α -RGC com o perfil citológico com a caracterização acima foram contadas ao microscópio Carl Zeiss Axion Scope, Scope A1 com câmera AxioCam HRc, sem lâmpada clara, as contagens foram feitas diretamente ao microscópio tendo referência a gradícula de contagem e observando a excentricidade da retina no sentido nasal-temporal, área da faixa visual adotando intervalo de 1mm com a objetiva de 40X e no eixo dorsal-ventral com intervalo de 3mm com a objetiva de 20X. O valor da densidade foi feito a partir do valor da contagem direta transformado para a densidade das células por mm² para cada excentricidade da retina, utilizando a seguinte fórmula matemática:

$$D = n/\text{Área do campo}$$

Onde D é a densidade de células em mm², e **n** corresponde ao número de células por campo. Essa fórmula foi adaptada do princípio do fracionar óptico da estereologia, representado pela fórmula abaixo, em que D é a densidade de células, n o número de células contadas multiplicado por 1 dividido pelo *asf*, que corresponde a área do quadrado de contagem dividida pela área da amostragem.

$$D = n \times 1/asf$$

3.4. ANÁLISE MORFOMÉTRICA DO TAMANHO DO CORPO CELULAR

A análise morfológica das células foi realizada nas retinas coradas pelo método de Nissl para medir a área dos neurônios. Assim como o seu diâmetro. Para avaliar o tamanho do corpo celular usamos o programa *Axion Vision* Zeiss. Definimos diferentes

excentricidades da retina nas regiões dorsal, ventral, nasal e temporal com o intuito de averiguar possível relação com a diminuição na densidade de células totais com a presença das células alfa, as quais possuem soma com dimensões maiores, os quais foram quantificados.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As diferenças estatísticas para a contagem do número de células totais e de células alfa, comparando as diferentes espécies estudadas, foram avaliadas através da análise de variância (ANOVA) com um critério, com pós-teste de Tukey. Todos os valores são expressos como média \pm desvio padrão. Significância estatística foi definida como $P \leq 0,05$.

4. RESULTADOS:

A figura 5 mostra a marcação com a coloração de Nissl na região temporal da retina de cutia (A), a retina de paca (B) e a retina de capivara (C) mostrando a marcação de células ganglionares (cg), células amácrinas (a), células glia (g), evidenciando a diferença do tamanho do corpo celular das células ganglionares alfa (α -RGC), as quais possuem como característica o corpo celular maior.

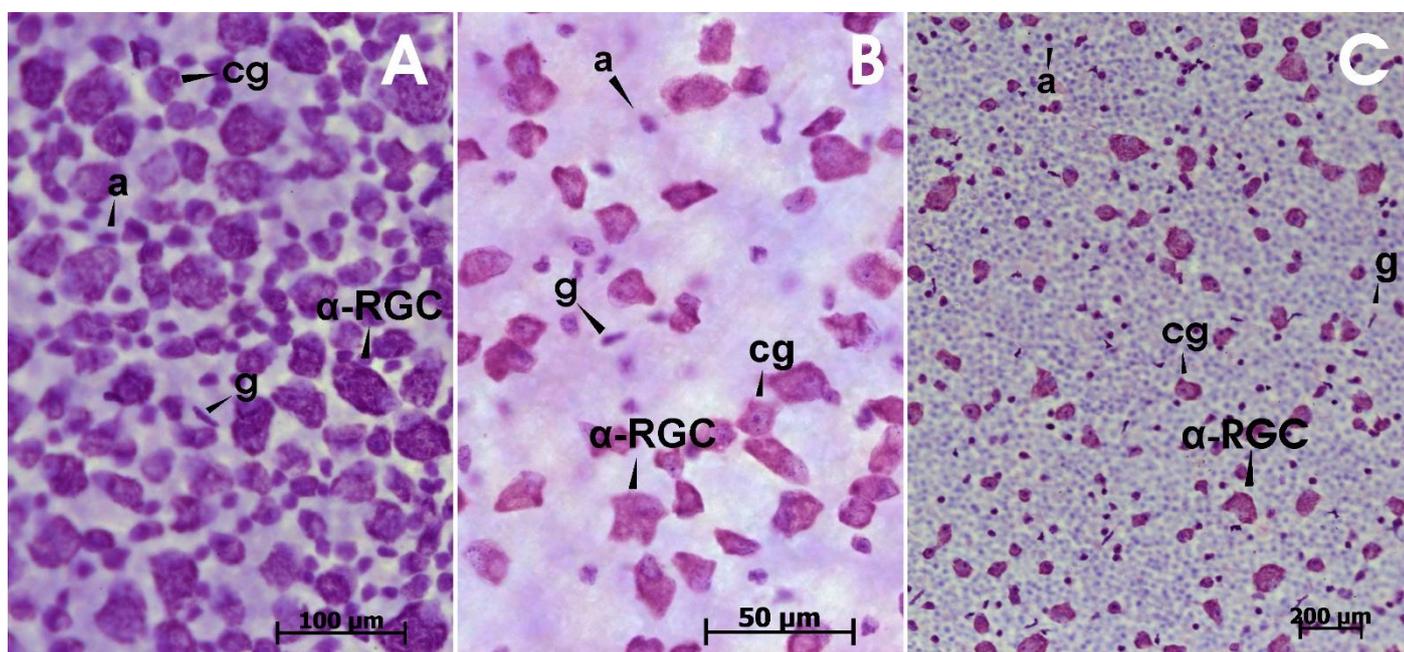


Figura 5. Célula ganglionares alfa na retina de *Dasyprocta aguti* (A), *Hydrochoerus hydrochaeris* (B) e *Cuniculus paca* (C) na região temporal retina marcadas pelo método de Nissl. Células ganglionares (cg); células amácrinas (a); células glia (g); células ganglionares alfa (α -RGC). Objetiva de 20X.

A figura 6 evidencia a marcação pelo método neurofibrilar de Gros-Schultze na região temporal da retina cutia (A), retina de capivara (B) e retina de paca (C), confirmando a marcação de células ganglionares alfa, pois as células que marcam neurofibrilas estão relacionadas à marcação de α -RGC.

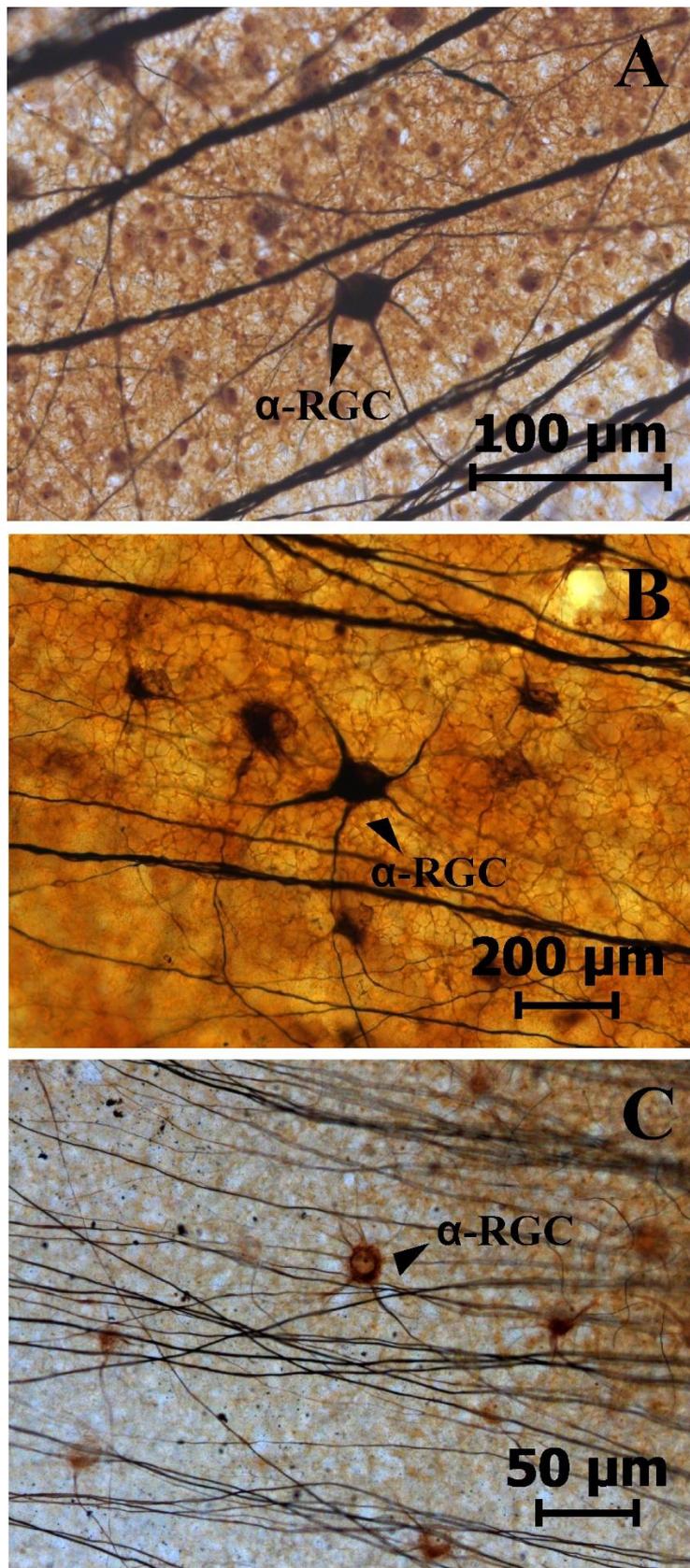


Figura 6. Célula ganglionares alfa na retina de *Dasyprocta aguti* (A), *Hydrochoerus hydrochaeris* (B) e *Cuniculus paca* (C) na região temporal, marcada pelo método Gros-Schultze. α-RGC: Células ganglionares alfa. Objetiva de 40X.

Ao analisarmos a densidade de células ganglionares alfa nas retinas dos três roedores analisados em nosso estudo observamos que a análise de variância mostrou que o efeito da espécie do animal sobre a densidade de células ganglionares foi significativa ($F[2,6] = 23,08$, $p = 0,0015$). A análise de comparações múltiplas mostrou que a espécie *Cuniculus paca* teve menor densidade de células ganglionares que as espécies *Hydrochoerus hydrochaeris* e *Dasyprocta aguti* ($p < 0,05$). Não houve diferença significativa entre a densidade de células ganglionares entre as espécies *Dasyprocta aguti* e *Hydrochoerus hydrochaeris*. A Tabela 1, com cada linha representando uma espécie, mostra a densidade de α -RGC e a Figura 7 mostra a comparação das densidades de células ganglionares alfa das três espécies estudadas.

Tabela 1: Densidade de células ganglionares alfa na retina de *Dasyprocta aguti* (Da), *Hydrochoerus hydrochaeris* (Hh) e *Cuniculus paca* (Cp).

Densidade (Células/mm²)		
Da	Hh	Cp
89,6	74,0	29,7
94,8	121,5	30,1
99,7	107,6	26,4

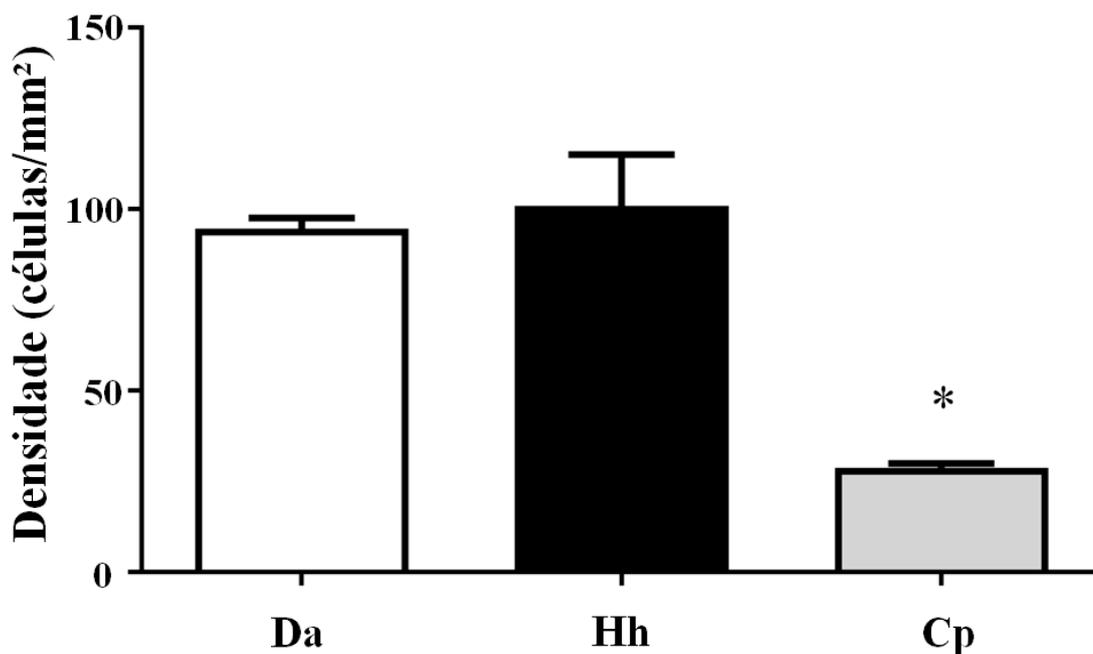


Figura 7. Densidade de células ganglionares alfa na retina de *Dasyprocta aguti* (Da), *Hydrochoerus hydrochaeris* (Hh) e *Cuniculus paca* (Cp). ANOVA, Tukey. * $p < 0,05$ vs *H. hydrochaeris* e *D. aguti*.

Ao analisar a distribuição de células no mapa topográfico observamos que há especialização de alta densidade de células ganglionares alfa na região temporal da retina de cutia, paca e capivara (Figura 7). Fato esse que pode ter relação com o nicho ecológico desses roedores, especialmente da cutia que atua como dispersora de sementes. A cutia é um animal diurno com melhor acuidade visual que os outros roedores analisados em nosso estudo, logo a cutia apresenta área temporal mais acentuada relacionada à possível eficiência ao usar as células ganglionares alfa.

A Figura 8 mostra o mapa de isodensidade de células ganglionares alfa na retina de *Dasyprocta aguti* (A), *Hydrochoerus hydrochaeris* (B) e *Cuniculus paca* (C), evidenciando a presença da área temporal nos roedores estudados.

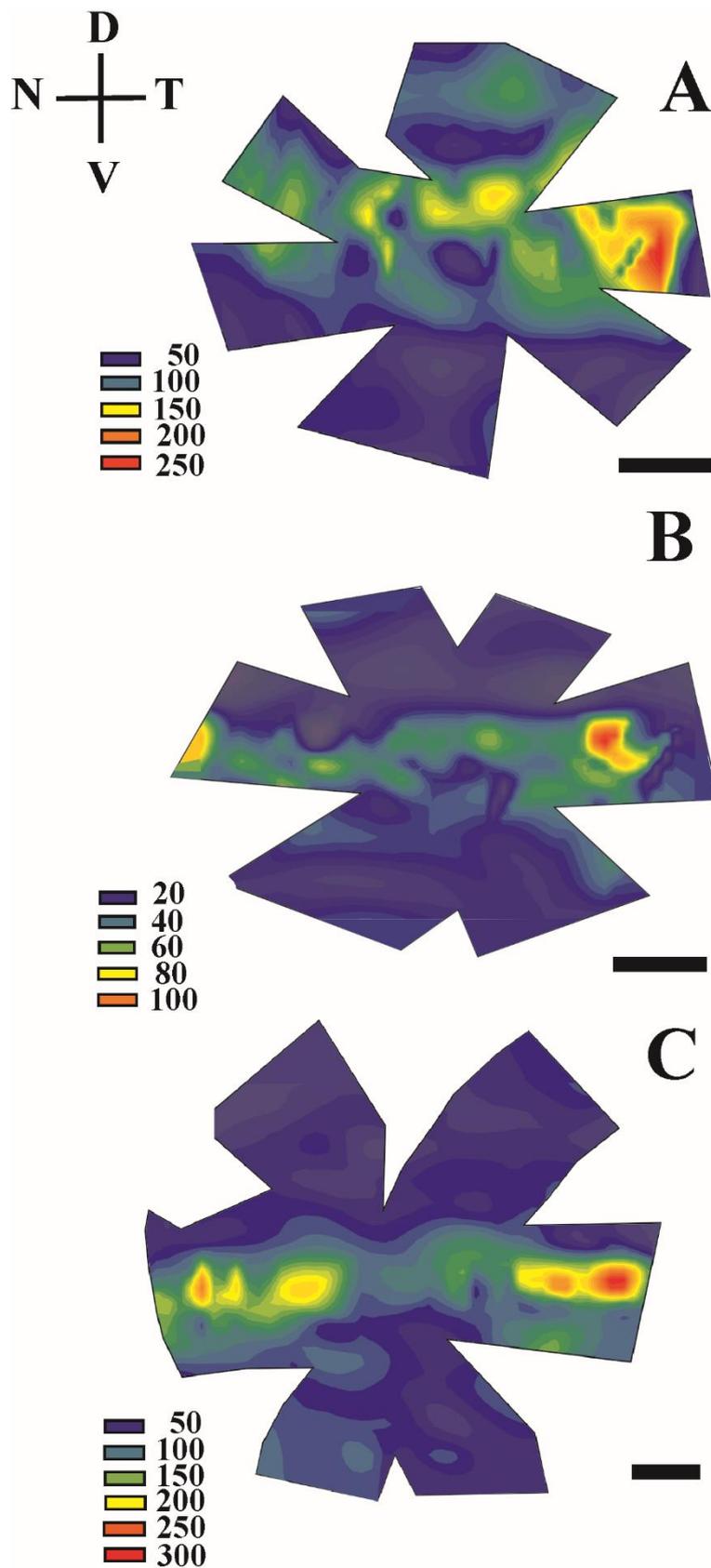


Figura 8. Mapa de isodensidade células ganglionares alfa na retina de *Dasyprocta aguti* (A), *Cuniculus paca* (B) e *Hydrochoerus hydrochaeris* (C). Escala de cor representa a densidade em cada região da retina. Barra de escala = 5 mm. D: dorsal; V: ventral; T: temporal; N: nasal.

Nossos resultados mostraram grande variação no tamanho do corpo celular para cada área analisada na retina das três espécies estudadas. A Figura 9 mostra a comparação da área média do corpo celular nas diferentes regiões retinianas de cada espécie estudada. Na retina de cutia, a análise de variância mostrou que a região da retina teve um efeito significativo sobre a área média do corpo celular da célula ganglionar alfa ($F[4,37] = 146,1$, $p = 0,0001$). A comparação múltipla mostrou que a região temporal da retina da cutia apresentou área média do corpo celular significativamente maior que as regiões nasal, dorsal e ventral ($p < 0,05$). Não houve diferença na área do corpo celular das células ganglionares alfa entre as regiões nasal, dorsal e ventral. Na paca também houve efeito significativo da região retiniana sobre a área do corpo celular das células ganglionares alfa ($F[4,59] = 20,6$, $p = 0,0001$). A comparação múltipla mostrou que apenas a região ventral apresentava diferenças em relação à área do corpo celular das células ganglionares alfa em comparação às demais regiões retinianas, sendo que a região ventral apresentava neurônios com maior área do corpo celular que as demais regiões ($p < 0,05$). Na capivara não houve efeito significativo da região retiniana sobre a área do corpo celular das células ganglionares alfa ($F[4,55] = 7,76$, $p = 0,22$).

O roedor que apresentou menor densidade de células ganglionares alfa foi a paca (*Cuniculus paca*). Analisando o tamanho do corpo celular observamos que na região dorsal da retina, as células alfa têm média de $380 \pm 50 \mu\text{m}^2$ e não possuem diferença de tamanho comparada às células alfa da cutia nessa região, assim como com a retina de capivara. Na região ventral as células alfa da paca apresentaram o tamanho do corpo celular de $721 \pm 101 \mu\text{m}^2$, com diferença significativa comparada às retinas de cutia e capivara. Analisando a região temporal o tamanho do corpo celular das células alfa na

cutia apresentaram média de $1673 \pm 226 \mu\text{m}^2$, ocorrendo diferença estatística $P \leq 0,05$ entre as retinas de cutia, paca e capivara, ANOVA, com pós-teste de Tukey (Figura 10).

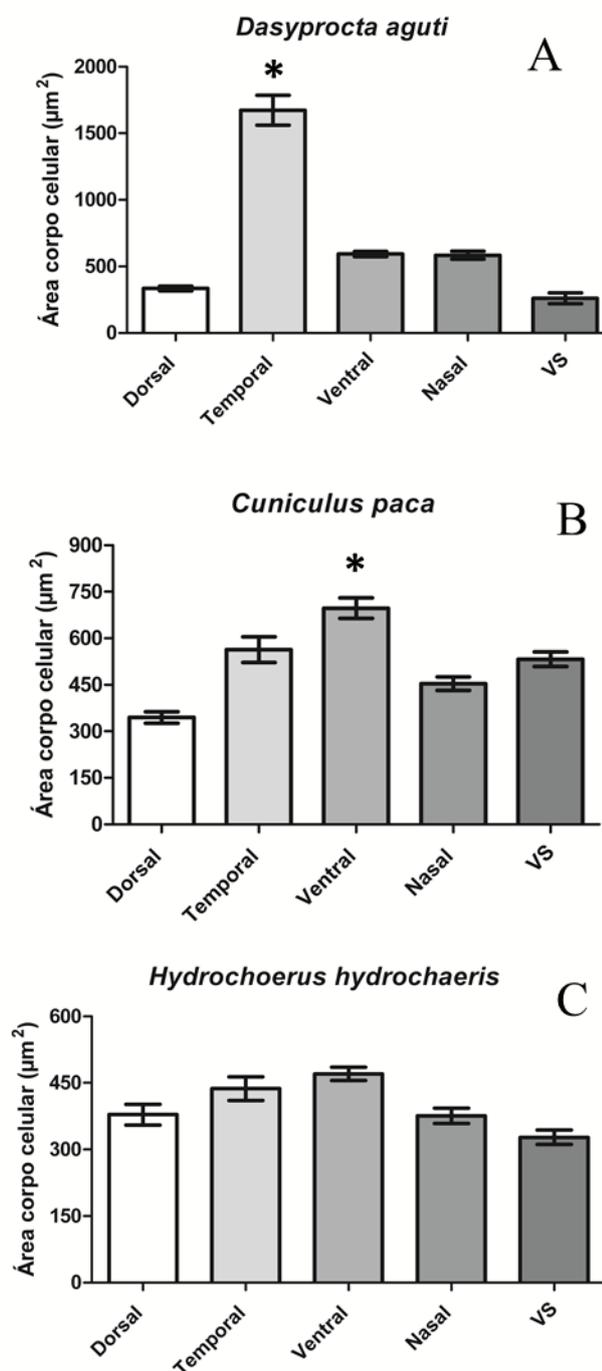


Figura 9. Área do corpo celular de células ganglionares alfa na retina de *Dasyprocta aguti* (A), *Cuniculus paca* (B) e *Hydrochoerus hydrochaeris* (C) nas regiões dorsal, temporal, ventral, nasal e faixa visual (VS) da retina. * $p \leq 0,05$. Teste T, Tukey.

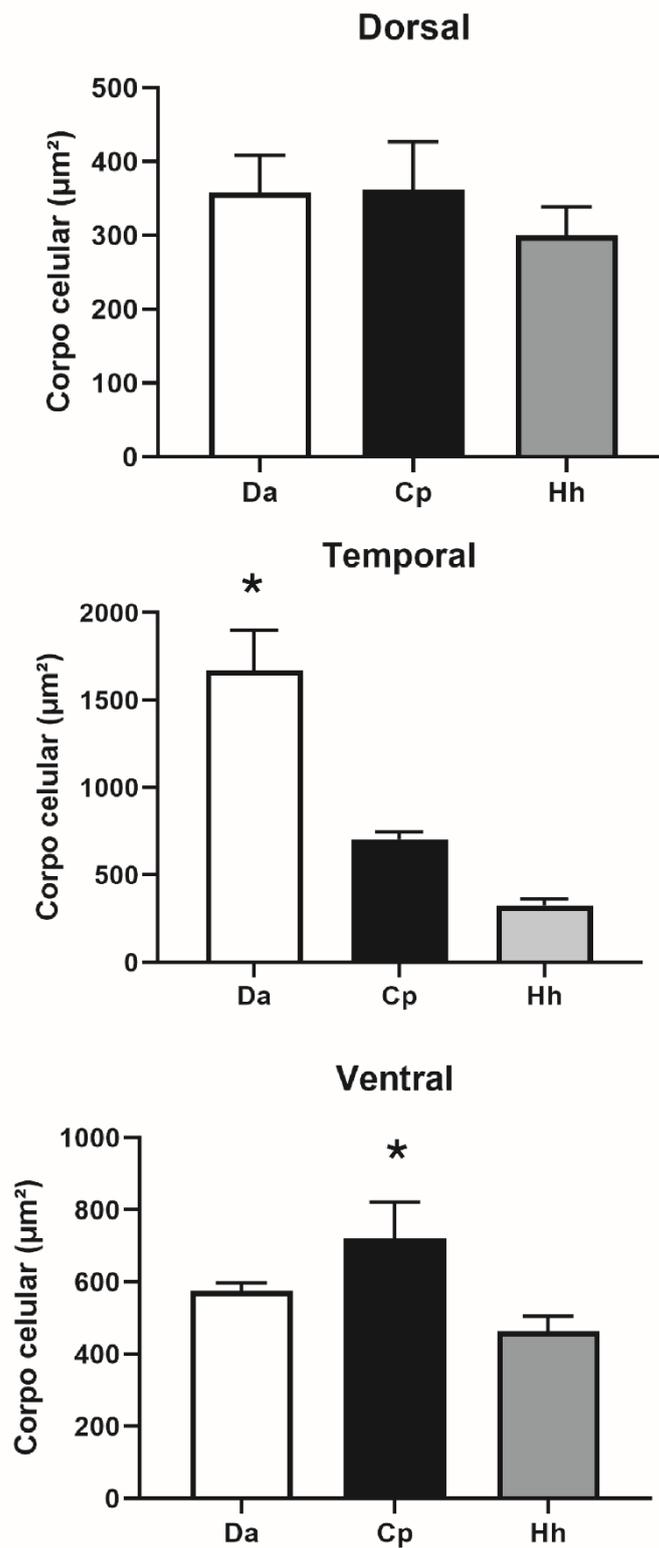


Figura 10. Área do corpo celular de células ganglionares alfa na retina de *Dasyprocta aguti* (Da), *Cuniculus paca* (Cp) e *Hydrochoerus hydrochaeris* (Hh) nas regiões dorsal, temporal e ventral da retina. * $p \leq 0,05$. Teste T, Tukey.

Em cutia houve uma prevalência de neurônios com tamanho médio de $200 \mu\text{m}^2$ e diminuição gradual da frequência de neurônios com maior tamanho que $200 \mu\text{m}^2$ até que se observa um aumento no número de neurônios com tamanhos médios de $1750 \mu\text{m}^2$ (figura 11). Na paca houve maior prevalência de neurônios com tamanho médio na faixa entre 300 e $600 \mu\text{m}^2$ e diminuição no número de neurônios com tamanhos médios superiores ou inferiores a esta faixa de maior prevalência. Na capivara houve uma distribuição mais homogênea no número de neurônios com tamanhos entre 300 e $500 \mu\text{m}^2$.

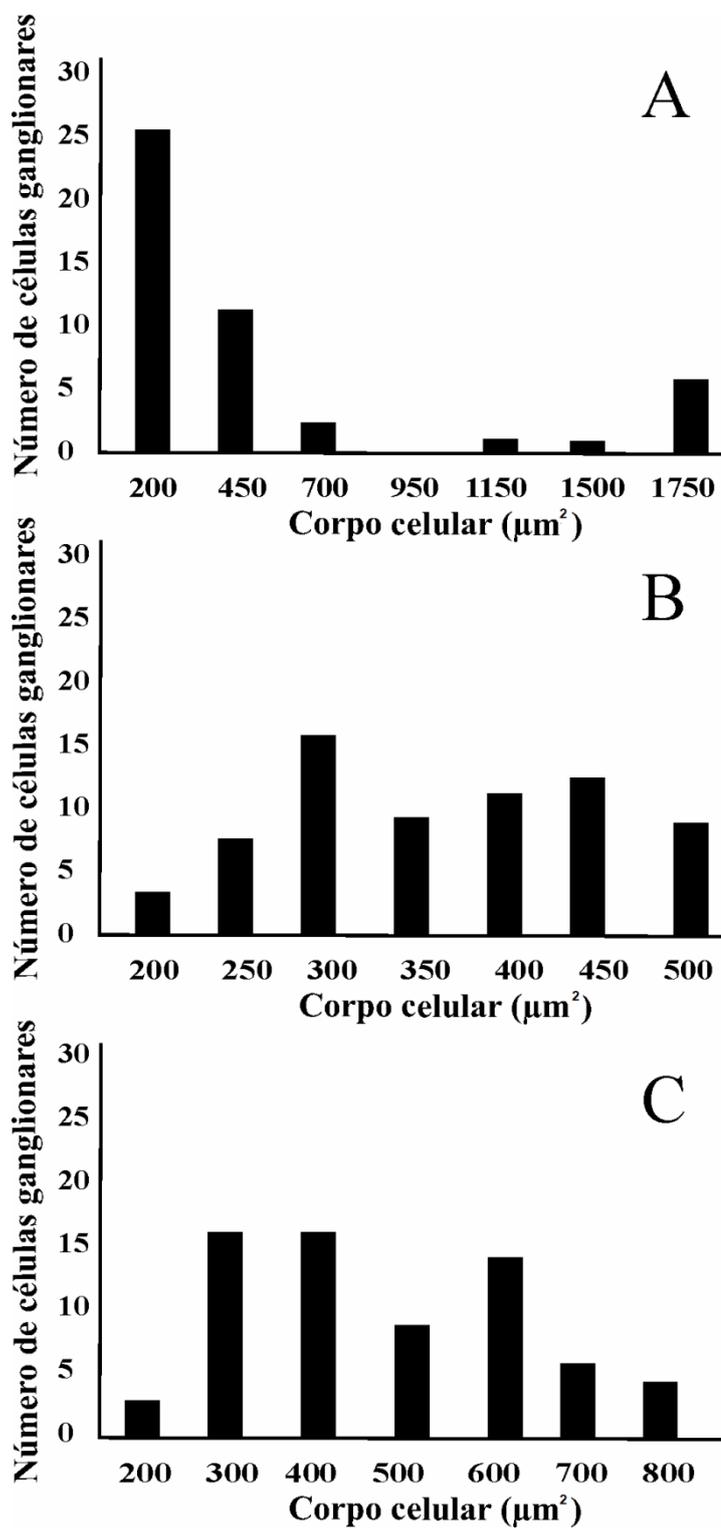


Figura 11. Área do corpo celular e frequência de células ganglionares alfa em cutia (A), capivara (B) e paca (C).

6. DISCUSSÃO

Neste trabalho usamos retinas de cutia, capivara e paca coradas pelos métodos de Nissl e Gros-Schultze, sendo possível identificar e quantificar as α -RGC usando o critério de perfil citológico. Isso nos permitiu avaliar e comparar a densidade dessas células na retina e construir mapas de isodensidade mostrando a distribuição de α -RGC nas retinas dos três roedores analisados.

Os resultados aqui presentes mostraram a presença da marcação por Gros-Schultze nas retinas, confirmando a presença de α -RGC nas retinas de cutia, capivara e paca. Essa marcação de neurônios está bem descrita e relacionado à marcação de células ganglionares alfa na retina do gato (Peichl & Wassle, 1981).

Analisando o total da população de células ganglionares Silveira *et al*, (1989) descreveram a presença de faixa visual na retina de cutia, capivara e paca, contudo a cutia e a capivara apresentaram uma faixa visual bem desenvolvida, com a cutia possuindo alto pico de densidade. Já a faixa visual da retina de paca é pouco diferenciada. O padrão de células ganglionares encontradas em cutia e capivara, com faixa visual proeminente, é muito similar ao encontrado na retina de coelho (Hughes, 1971).

Este estudo foi o primeiro a avaliar a densidade de α -RGC nas retinas de cutia, capivara e paca. Foi observada maior densidade de α -RGC na retina de cutia e capivara, e menor densidade na retina de paca. A paca é um animal noturno que provavelmente utiliza pouco células como as α -RGC, logo pode-se associar a menor densidade desses neurônios devido à ausência de luz durante as suas atividades noturnas.

Em nossos resultados também descrevemos pela primeira vez a presença de área temporal de α -RGC na retina de cutia, capivara e paca, ou seja, presença de área *gigantocellularis* na região temporal. Essa diferença na região temporal da retina está especialmente de acordo para a visualização de predadores no campo visual frontal do animal, associada com o reconhecimento de movimento no campo visual inferior

desses roedores. Contudo, essa área temporal é mais evidente na retina de cutia e capivara, que são animais diurnos.

A área gigantocellularis também foi descrita na retina de aves marinhas Procellariiformes (Hayes *et al.*, 1991) e pinguins (Coimbra, J.P., 2012). A importância dessa área, especialmente na retina dorso temporal deve-se ao auxílio no reconhecimento de presas em movimento no campo visual inferior e frontal, ou outra possível função dessa distribuição topográfica na retina é a detecção de predadores naturais, como é possível que ocorra na cutia, capivara e na paca.

Coimbra *et al.* (2017) descreveram a presença de células ganglionares alfa na retina do rinoceronte branco (*Ceratotherium simum*), onde foi encontrada proporção maior de células ganglionares alfa na região dorsal comparada a região ventral da retina, com os neurônios com tamanho maior de corpo celular na região ventral da retina, possuindo um padrão incomum de distribuição topográfica das células ganglionares para animais terrestres: área temporal e nasal apresentando faixa horizontal bem definida. Essa distribuição de mapa topográfico das células alfa reflete a necessidade para detectar objetos que se aproximam em diferentes regiões do campo visual.

A área gigantocellularis na região dorso-temporal também foi descrito na retina de *Elaenia flavogaster* e de *Phaeomyias murina*, inferindo a etnoecologia da espécie ao reconhecimento de presas em movimento no campo visual inferior e frontal. Logo, essas células ganglionares gigantes na retina dorso-temporal podem auxiliar no reconhecimento de presas em movimento no campo visual inferior e frontal, assim como na discriminação de profundidade (Coimbra *et al.*, 2009).

Também observamos declínio no tamanho do corpo celular com a proximidade da faixa visual na retina da cutia (Figura 9), fato esse que está de acordo com o observado

por Famiglietti (2020) na retina de coelho, nos quais as células alfa são denominadas ganglionares classe I.

Na retina de camundongos há volumosa descrição dos tipos de células ganglionares, sabe-se que a retina de camundongo tem pelo menos oito tipos de RGC seletivamente-direcionadas, pelo menos quatro tipos de RGC seletivamente-orientadas, dois pares de células alfa, diversos tipos de RGC com campo ultra-pequeno e RGC intrinsecamente fotossensíveis. Essas adaptações na retina são aparentes ao se observar a distribuição da densidade de células ganglionares entre as espécies, assim como as suas necessidades (Baden *et al.*, 2020).

Diferentes funcionalidades da retina periférica e central são atribuídas a necessidades ecológicas e comportamentos de sobrevivência. A visão central captura detalhes finos do campo visual, enquanto a visão periférica captura informações grosseiras do campo visual além de informações de frequência temporal, como as envolvidas em mensagem de alerta necessárias para a sobrevivência (Escobar *et al.*, 2018).

Dessa forma, especializações como a *area temporalis* e *visual streak* podem ser encontradas em animais que habitam diferentes ambientes como regiões de savana e áreas de florestas (Coimbra *et al.*, 2013; Coimbra *et al.*, 2019; Costa *et al.*, 2020).

Esse padrão na topografia da retina da cutia e capivara corrobora com o fato de serem animais terrestres e que vivem em áreas de floresta, os quais tendem a apresentar mais áreas concêntricas com alta densidade neuronal que permite maior localização de amostras da cena visual facilitando a detecção de objetos no habitat (Hughes, 1977).

7. CONCLUSÕES

Nossos resultados demonstraram que as células ganglionares tipo alfa na cutia possuem tamanho de corpo celular maior na região temporal da retina, condizendo com a ecologia do animal, que para captar informações sensoriais do ambiente, como a aproximação de predadores, necessita de células especializadas para essa ação na região temporal da retina, assim apresentando melhor acuidade visual do seu campo visual frontal. E a densidade de células ganglionares alfa é maior na região temporal, caracterizando-se como uma especialização adequada ao nicho ecológico do animal. Na retina da capivara a densidade foi semelhante ao da cutia, contudo o tamanho do corpo celular foi maior na retina da cutia, essa semelhança deve-se ao fato de ambas as espécies serem diurnas.

Comparando esse mesmo tipo neural em retinas de paca observamos baixa densidade, assim como o tamanho menor desses neurônios. A paca por ser um animal noturno pouco usa neurônios capazes de detectar movimentos, pois a sua acuidade visual não é tão precisa quanto ao da cutia.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BADEN, T.; EULER, T.; BERENS, P. Understanding the retinal basis of vision across species. **Nature Reviews Neuroscience** **21**: 5-20. 2020.

BALASUBRAMANIAN, R.; GAN, L. Development of Retinal Amacrine Cells and Their Dendritic Stratification. **Curr Ophthalmology Rep** **2**:100–106. 2014.

BROWN-UDDENBERG, R. C., GARCIA, G. W., BAPTISTE, Q. S., COUNAND, T., ADOGWA, A. O., & SAMPSON, T. The Agouti [*Dasyprocta leporina*, *D. aguti*] *Booklet and Producers Manual*. GWG Publications. 2004.

CARLETON, M. D.; MUSSER, G. G. Ordem Rodentia. In mammal Species of the world – A taxonomic and Geographic Reference, ed Wilson D. E. & Reeder, D. M. (745-752). Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press. 2005.

CECHETTO, C.; BUSSEROLLES, F.; JAKOBSEN, L.; WARRANT, E.J. Retinal Ganglion Cell Topography and Spatial Resolving Power in Echolocating and Non-Echolocating Bats. **Brain Behavior Evolution** **95**: 58-68. 2020.

CHAYA, T.; MATSUMOTO, A.; SUGITA, Y.; WATANABE, S.; KUWAHARA, R.; TACHIBANA, M.; FURUKAWA, T. Versatile functional roles of horizontal cells in the retinal circuit. **Scientific Report** **7**: 5540. 2017.

COIMBRA, J. P., NOLAN, P. M., COLLIN, S. P., & HART, N. S. Retinal ganglion cell topography and spatial resolving power in penguins. **Brain, Behavior and Evolution**, **80**: 254-268. 2012.

COIMBRA, J. P.; COLLIN, S. P.; HART, N. S. Topographic Specializations in the Retinal Ganglion Cell Layer Correlate With Lateralized Visual Behavior, Ecology, and Evolution in Cockatoos. **The Journal of Comparative Neurology** **522**: 3363–3385. 2014.

COIMBRA, J.P.; TRÉVIA, N.; MARCELIANO, M.L.D.; ANDRADE-DA-COSTA, B. L S.; PICANÇO-DINIZ, C. W.; YAMADA, E. Y. Number and Distribution of

Neurons in the Retinal Ganglion Cell Layer in Relation to Foraging Behaviors of Tyrant Flycatchers. **The Journal of Comparative Neurology** **514**: 66–73. 2009.

COIMBRA, J. P.; COLLIN, S. P.; HART, N. S. Topographic specializations in the retinal ganglion cell layer of Australian passerines. **Journal of Comparative Neurology** **522**: 3609-3628. 2014.

COIMBRA, J.P., COLLIN, S.P., HART, N.S., Variations in retinal photoreceptor topography and the organization of the rod-free zone reflect behavioral diversity in Australian passerines. **The Journal of Comparative Neurology** **523**: 1073–1094. 2015.

COIMBRA, J. P.; KASWERA-KYAMAKYA, C.; GILISSEN, E.; MANGER, P. R.; COLLIN, S. P. The Topographic Organization of Retinal Ganglion Cell Density and Spatial Resolving Power in an Unusual Arboreal and Slow-Moving Strepsirhine Primate, the Potto (*Perodicticus potto*). **Brain Behavioral Evolution** **87**:4-18. 2016.

COIMBRA, J. P.; MANGER, P. R. Retinal ganglion cell topography and spatial resolving power in the white rhinoceros (*Ceratotherium simum*). **Journal of Comparative Neurology** **525**: 2484-2498. 2017.

COIMBRA, J. P., ALAGAILI, A. N., BENNETT, N. C., MOHAMMED, O. B., & MANGER, P. R. Unusual topographic specializations of retinal ganglion cell density and spatial resolution in a cliff-dwelling artiodactyl, the Nubian ibex (*Capra nubiana*). **Journal of Comparative Neurology** **527**: 2813-2825. 2019.

COLLIN, S. P.; & PARTRIDGE, J. C. Retinal specializations in the eyes of deep-sea teleosts. **Journal of Fish Biology** **49**: 157-174. 1996.

COLLIN, S.P. Behavioural ecology and retinal cell topography. **Adaptive Mechanisms in the Ecology of Vision**. Springer, Dordrecht. 509-535. 1999.

COLLIN, S.P., PARTRIDGE, J.C. Fish vision: retinal specialization in the eyes of deep-sea teleosts. **Journal of Fish Biology** **49** (Suppl. A):157–174. 1996.

COLLIN SP. A web-based archive for topographic maps of retinal cell distribution in vertebrates. **Clinical & Experimental Optometry** **91**:85-95. 2008.

COSTA, K. H. A., GOMES, B. D., SILVEIRA, L. C. D. L., SOUZA, G. D. S., MARTINS, I. C. V. D. S., LACERDA, E. M. D. C. B., & ROCHA, F. A. D. F. Ganglion cells and displaced amacrine cells density in the retina of the collared peccary (Pecaritajacu). **Plos one** **15**: e0239719. 2020.

CREUTZFELDT & SAKMANN. NEUROPHYSIOLOGY OF VISION. **Annual Ver. Physiology** **31**: 499-544. 1969.

CROOK JD, PETERSON BB, PACKER OS, ROBINSON FR, TROY JB & DACEY DM. Y-cell receptive field and collicular projection of parasol ganglion cells in macaque monkey retina. **Journal of Neuroscience** **28**: 11277–11291. 2008.

DE LIMA, S. M. A.; AHNELT, P. K. ; CARVALHO, T. O.; SILVEIRA, J. S.; ROCHA, F. A. F.; SAITO, C. A.; SILVEIRA, L. C. L. Horizontal cells in the retina of a diurnal rodent, the agouti (*Dasyprocta aguti*). **Visual Neuroscience** **22**: 707-720. 2005.

DUNLOP, S.A., BEAZELY, L.D., A morphometric study of the retinal ganglion cell layer and optic nerve from metamorphosis in *Xenopus laevis*. **Visual Research** **24**: 417–427. 1984.

EISENBERG, J. F.; REDFORD, K.H. Mammals of the neotropics – The Central Neotropics. Chicago: The University of Chicago Press. 1999.

ESCOBAR, M.; REYES, C.; HERZOG, R.; ARAYA, J.; OTERO, M.; IBACETA, C.; PALACIOS, A.G. Characterization of Retinal Functionality at Different Eccentricities in a Diurnal Rodent. **Frontier in Cellular Neuroscience** **12**: 2 – 17. 2018.

EULER, T.; HAVERKAMP, S.; SCHUBERT, T.; BADEN, T. Retinal bipolar cells: elementary building blocks of vision. **Nature Reviews Neuroscience** **15**:507-519. 2014.

FAMIGLIETTI, E. V. Morphological identification and systematic classification of mammalian retinal ganglion cells. I. Rabbit retinal ganglion cells. **Journal of Comparative Neurology** **528**: 3305-3450. 2020.

FELIX, G. A.; PAZ, I. C. A.; GARCIA, R. G.; Marta, M. O. I.; CALDARA, F. R.; SANTI, F. M.; JUNIOR, R. G. C. Hydrochoerus hydrochaeris: Ecologia e potencial da espécie para produção-uma revisão. **Revista Brasileira de Engenharia de Biosistemas** **5**: 47-56. 201.

GARZA-GISHOLT, E., HEMMI, J. M., HART, N. S., & COLLIN, S. P.A comparison of spatial analysis methods for the construction of topographic maps of retinal cell density. **PloS one**, **9(4)**: 93485. 2014.

GRIMES, WILLIAM N. Amacrine cell-mediated input to bipolar cells: Variations on a common mechanistic theme. **Visual Neuroscience** **29**: 41–49. 2012.

HART, N. S. Vision in the peafowl (Aves: Pavocristatus). **Journal of Experimental Biology** **205**: 3925-3935. 2002.

HAUZMAN E, BONCI DMO, VENTURA DF. Retinal topographic maps: a glimpse into the animals' visual world. In: Sensory Nervous System (ed. Heinbockel T), pp. 101–126. London: IntechOpen. 2018.

HAYES, B., MARTIN, G.R., BROOKE, M.D.L. Novel area serving binocular vision in the retina of procellariiform seabirds. **Brain Behavioral Evolution** **37**: 79–84. 1991.

HUGHES A. The topography of vision in mammals of contrasting life styles: Comparative optics and retinal organization. In: Crescitelli F, editor. The Visual System in Vertebrates: Handbook of Sensory Physiology. Berlin, Heidelberg: Springer; 613-756. Vol. VII/5 1977.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H.; JESSELL, T. M. Princípios da Neurociência. São Paulo: Manole - 5ª edição/2014.

KOLB, H.; FERNANDEZ, E.; NELSON, R. **Webvision The Organization of the Retina and Visual System.** Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center. "Gross Anatomy of the Eye". January 25, 2012. Web. (24/05/21). <http://webvision.med.utah.edu/book/part-i-foundations/gross-anatomy-of-the-eye/>

KOLB, H; RALPH NELSON; PETER AHNELT; NICOLAS CUENCA. Cellular organization of the vertebrate retina. **Progress in Brain Research 131** :3-26. 2001.

KRIEGER, B.; QIA, M.; ROUSSO, D. L.; SANES, J. L.; MEISTER, M. Four alpha ganglion cell types in mouse retina: Function, structure, and molecular signatures. **PLoS ONE 12**: e0180091. 2017.

LISNEY, T. J.; POTIER, S.; ISARD, P. F. MENTEK, M., MITKUS, M., & COLLIN, S. P. Retinal topography in two species of flamingo (Phoenicopteriformes: Phoenicopteridae). **Journal of Comparative Neurology 528**: 2848-2863. 2020.

LITHERLAND, L.; COLLIN, S. P. Comparative visual function in elasmobranchs: spatial arrangement and ecological correlates of photoreceptor and ganglion cell distributions. **Visual neuroscience 25**: 549-561. 2008.

MACDONALD, D. W. Dwindling resources and the social behaviour of capybaras, (Hydrochoerus hydrochaeris)(Mammalia). **Journal of Zoology 194**: 371-391. 1981.

MASLAND, R. H. The Neuronal Organization of the Retina. **Neuron 76**: 266–280. 2012.

MITTELMAN, P.; DRACXLER, C. M.; SANTOS-COUTINHO, P. R.; PIRES, A. S. Sowing forests: a synthesis of seed dispersal and predation by agoutis and their influence on plant communities. **Biological Reviews96**: 2425-2445. 2021.

MOORE, B.A.; TYRRELL, L.P.; KAMILAR, J.M.; COLLIN, S.P.; DOMINY, N.J.; HALL, M.I.; HEESY, C.P.; LISNEY, T.J.; LOEW, E.R.; MORITZ, G.L.; NAVA, S.S.; WARRANT, E.; YOPAK, K.E.; FERNÁNDEZ-JURICIC, E. Structure and Function of Regional Specializations in the Vertebrate Retina, Editor(s): Jon H. Kaas, Evolution of Nervous Systems (Second Edition), Academic Press, 2017 (351-372).

MURPHY-BAUM, B.L.; TAYLOR, W.R. Diverse inhibitory and excitatory mechanisms shape temporal tuning in transient OFF α ganglion cells in the rabbit retina. **Journal of Physiology** **596**: 477–495. 2018.

NAGLOO, N; COIMBRA, J.P.; HOOPS, D.; HART, N. S.; COLLIN, S.P; HEMMI, J. M.; REESE, B & KELLEY, P. Retinal topography and microhabitat diversity in a group of dragon lizards. **The Journal of Comparative Neurology** **528**: 542 - 558. 2020.

OJASTI, J. Estudiobiológico del chigüire o capibara. Caracas, Ed. Fondo Nacional de Investigaciones Agropecuarias. 1973.

PATEL, C., TASHIRO, J., HAUZMAN, E., BANCI, K., FITZGERALD, M. E., & VENTURA, D. F. A comparative study of the distribution and density of retinal ganglion cells and visual acuity in Bothrops snakes with differences in the habitat use. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, **61**:4517-4517. 2020.

PULLER, C.; DUDA, S.; LOTFI, E.; ARZHANGNIA, Y.; BLOCK, C. T.; AHLERS, M. T.; GRESCHNER, M. Electrical Coupling of Heterotypic Ganglion Cells in the Mammalian Retina. **The Journal of Neuroscience** **40**: 1302–1310. 2020.

PUSHCHIN, I. Retinal ganglion cell topography and spatial resolution estimation in the Japanese tree frog *Hyla japonica* (Gunther, 1859). **Journal of Anatomy** **235**: 1114-1124. 2019.

QUINTANA, R.D.; MONGE, S.; MALVÁREZ, A.I. Feeding habits of capybara (*Hydrochaeris hydrochaeris*) in afforestation areas of the Lower Delta of the Parana River, Argentina. **Mammalia** **58**: 569-580. 1994.

QUINTANA, R.D. Relationship between a wetland landscape structure and wildlife: the capybara (*Hydrochoerus hydrochaeris*) as a study case. In: Malva´rez AI (ed) Tópicos sobre humedales subtropicales y templados de Sudamérica. ORCyT, MAB/UNESCO, Montevideo, pp 185–204. 1999.

RAHMAN, M. L., AOYAMA, M., & SUGITA, S. Regional specialization of the tree sparrow *Passer montanus* retina: ganglion cell density and oil droplet distribution. **Ornithological Science** **6**: 95-105. 2007.

REICHENBACH, A.; ROBINSON, S.R. Phylogenetic constraints on retinal organisation and development. **Progress in Retinal and Eye Research** **15**: 139-171. <https://www.sciencedirect.com/science/journal/13509462/15/1>. 1995.

ROCHA, F. A. F.; AHNELT, P. K. ; PEICHL, L.; SAITO, C. A.; SILVEIRA, LUIZ CARLOS L.; DE LIMA, S. M. A. The topography of cone photoreceptors in the retina of a diurnal rodent, the agouti (*Dasyprocta aguti*). **Visual Neuroscience** **26**: 167-175. 2009.

SANES, J.R.; MASLAND, R. H. The Types of Retinal Ganglion Cells: Current Status and Implications for Neuronal Classification. **Annual Review of Neuroscience** **38**: 221–46. 2015.

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL. The Structure of the Retina. Califórnia. Editora Charles C. Thomas. 1972.

SAWANT, A.; EBBINGHAUS, B. N.; BLECKERT, A.; GAMLIN, C.; YU, W.; BERSON, D; RUDOLPH, U.; SINHA, R.; HOON, H. Organization and emergence of a mixed GABA-glycine retinal circuit that provides inhibition to mouse ON-sustained alpha retinal ganglion cells. **Cell Report** **34**: 1-12. 2021.

SCHWARTZ, G.W., OKAWA, H., DUNN, F.A., MORGAN, J.L., KERSCHENSTEINER, D., WONG, R.O.; RIEKE, F. The spatial structure of a nonlinear receptive field. **Nature Neuroscience** **15**: 1572–1580. 2012.

SILVEIRA, L. C. L.; PICANÇO DINIZ, C. W.; OSWALDO CRUZ, E. The distribution and size of ganglion cells in the retinae of large Amazon rodents. **Visual Neuroscience** **3**: 221-235. 1989.

SILVEIRA LC, YAMADA ES, PICANÇO-DINIZ CW. Displaced horizontal cells and bplexiform horizontal cells in the mammalian retina. **Visual Neuroscience** **3**: 483-488. 1989.

SMYTHE, N. The Natural History of the Central American Agouti (*Dasyproctapunctata*) Smithsonian Contributions to Zoology, Number 257, 52p ,1978.

THORESON, W.B.; MANGEL, S.C. Lateral interactions in the outer retina. **Progress in Retinal and Eye Research** **31**: 407-441. 2012.

VEGA-ZUNIGA, T., MEDINA, F., MARÍN, G.; LETELIER. J. C.; PALACIOS, A. G.; NĚMEC, P.; SCHLEICH, C. E.; MPODOZIS, J. Selective binocular vision loss in two subterranean caviomorph rodents: *Spalacopuscyanus* and *Ctenomystalarum*. **Science Report** **7**: 41704. 2017.

VÖLGYI, B.; ABRAMS, J.; PAUL, D.L.; BLOOMFIELD, S. A. Morphology and Tracer Coupling Pattern of Alpha Ganglion Cells in the Mouse Retina. **Journal Comparative Neurology** **492**: 66-77.2005.

WANG, F., LI, E., DE, L., WU, Q., & ZHANG, Y. OFF-transient alpha RGCs mediate looming triggered innate defensive response. **Current Biology** **31**: 2263-2273. 2021.

YAMADA, E. S.; SILVEIRA, L. C. L. Neurofibrillar bipolar cells in the capybara retina. **Visual Neuroscience** **13**: 1173-1177. 1996.

YAMADA, E. S.; SILVEIRA, L. C. L.; COIMBRA, A. J. F. Topography of A-type horizontal cells in the retina of the capybara. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research** **25**: 619-632. 1992.

ZHANG, C.; KOLODKIN, A. L.; KOLODKIN, R. O.; JAMES, R. E. Establishing Wiring Specificity in Visual System Circuits: From the Retina to the Brain. **Annual Reviews Neuroscience** **40**: 395–424. 2017.