UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA

TALITA REGINA DE LIMA CUNHA

RESISTÊNCIA À MUDANÇA: EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO E RETIRADA DO
ETANOL

SÃO PAULO

2016

TALITA REGINA DE LIMA CUNHA

RESISTÊNCIA À MUDANÇA: EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO E RETIRADA DO
ETANOL

Versão Revisada

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutora em Psicologia.

Área de concentração: Psicologia Experimental

Orientadora: Prof^a Dr^a Miriam Garcia Mijares

SÃO PAULO

2016

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catálogo na publicação

Biblioteca Dante Moreira Leite

Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Cunha, Talita Regina de Lima.

Resistência à mudança: efeitos da administração e retirada do etanol / Talita Regina de Lima Cunha; orientadora Miriam Garcia Mijares. -- São Paulo, 2016.

91 f.

Tese (Doutorado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Psicologia Experimental) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Resistência à mudança 2. Etanol 3. *Momentum* comportamental
I. Título.

BF199.5

Talita Regina de Lima Cunha

Resistência à mudança: efeitos da administração e retirada do etanol

Tese apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Psicologia.

Área de concentração: Psicologia Experimental

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____ Assinatura _____

Aos meus pais, por serem do jeitinho que são, e
me fazerem ser quem eu sou.

AGRADECIMENTOS

Tentarei agradecer em uma ordem cronológica, para que meu percurso no doutorado deixe bem claro as pessoas que permitiram/ajudaram minha chegada até aqui.

Aos meus pais Odilon e Tania pelo apoio, orgulho e incentivo em absolutamente todos os aspectos da minha vida. Muito amor e gratidão.

Ao meu irmão Oberdan, por ser meu incentivo, meu modelo e por sempre me avaliar como mais do que sou. Você foi/é essencial.

Ao responsável pelo meu comportamento de pesquisadora: Prof. Dr. Carlos Eduardo Costa (Caê), você foi e é parte do que sou profissionalmente (e pessoalmente também). Meu desejo é ser pelo menos 10% como você. Muito Obrigada!

À minha grande amiga Tatiany Honório Porto Aoki, por ter sido meu pilar e modelo no mestrado, por ter me incentivado, dado dicas, me reerguido e, acima de tudo, por ter sido minha família quando cheguei a São Paulo. Você e o Mateus me deram alicerce, casa, lar, amizade, força, um cachorro de estimação e tudo que eu precisava para começar em uma cidade que só me dava muito medo. Sem vocês, sendo minha família, eu não teria conseguido. Amo vocês mesmo estando longe e muitas vezes ausente.

À minha orientadora Prof^a Dr^a Miriam Garcia Mijares, por ter aberto suas portas e confiado em mim mesmo sem me conhecer. Por ter me dado tantas oportunidades e ter me compreendido sempre que a vida pessoal pesou sob meus ombros. Obrigada pela chance.

À Ana Martins Torres Bernardes, por ter me dado apoio, ensinamento e contribuído muito para meu ingresso no programa de pós-graduação.

À Prof^a Dr^a Liane Dahás Jorge de Souza, grande profissional e amiga, que logo nos meus primeiros dias na USP contribuiu para meu ingresso no doutorado e me fez acreditar que eu conseguiria. Sem você, sem sua empatia, delicadeza e cuidado eu não teria ingressado no ano de 2012. Minha gratidão e admiração eterna. Aproveito e agradeço A Prof^a Dr^a Briseida Dogo Resende e ao colega Dr. Hernando Neves Filho por entrarem nessa parceria e me ajudarem em tudo que precisei. Obrigada!

Ao meu querido amigo de todas as horas Francisco Andeson Carneiro, por ser essa pessoa excepcional, sempre pronto, paciente e ter me ensinado a ser uma pessoa melhor. Obrigada!

À minha amiga Marina Bárbara pela companhia, amizade, ombro amigo, conselhos e risadas.

À minha amiga Carla Jordão Suarez pela companhia, amizade e amor desde que nos conhecemos.

À Raquel Aló pelas conversas no corredor, aulas e ajuda. O meu muito obrigada.

Ao Carlos Cançado, que eu sempre ouvi muitas histórias e tantos elogios. Você não deixa a desejar em nenhuma descrição que faziam de você. Obrigada pelas ajudas e por ser sempre disposto.

Ao amigo William pela ajuda, companheirismo, amizade e paciência nas aulas de inglês e no treino para injetar nos ratos. Você foi um ótimo professor!

À querida Adriana Saavedra, por ser tão paciente e solícita. Eu não teria conseguido terminar a coleta sem você. Esse trabalho também é seu! Obrigada.

Aos queridos professores do IP-USP que tive oportunidade de assistir aulas, conversar e aprender.

À Sônia sempre tão solícita e presente. Obrigada pela paciência e eficiência. Você é ímpar.

À querida Graziela Abe, pelas conversas e ajudas.

Aos meus colegas de laboratório Fábio Leyser, Fernanda, Raquel, Yulla, Felipe, Gabi, Alceu e Diana. Obrigada pelas reuniões, risadas, companheirismo, ajudas, convivência e paciência durante esses anos. Vocês fizeram tudo melhor e mais leve.

À minha mais nova amiga Lúcia Guerra por deixar esse meu finalzinho de percurso mais leve e divertido.

A todos os funcionários do IP pela cordialidade e suporte necessário ao meu trabalho.

Ao professor Dr. Al Poling da Western Michigan University por ter me recebido tão bem e apresentado seu trabalho.

A CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pela ajuda financeira dada durante meus 48 meses de Doutorado.

E mais uma vez eu escrevo: “Eu poderia viver uma vida toda com vocês. E ainda repetir isso outra vez!”.

CUNHA, T. R. L. **Resistência à mudança: efeitos da administração e retirada do etanol**. 2016. 87 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

RESUMO

Um comportamento é dito mais resistente à mudança quanto menor for a alteração observada diante de modificações ambientais. Assim, estudos sobre resistência à mudança têm investigado a alteração do comportamento após a inserção de algumas operações que podem mudar comportamento que está em curso (evento perturbador). Essa proposta pode ser eficaz em investigações voltadas aos efeitos do consumo de drogas, como por exemplo, o etanol, que estimula determinadas áreas do Sistema Nervoso Central, responsáveis por possíveis alterações no valor reforçador de estímulos. O presente trabalho teve como objetivo avaliar se a presença do etanol acarretaria em alguma alteração diferencial nas condições com diferentes taxas de reforço e se sua presença e ausência poderiam ser caracterizadas como um evento perturbador. O Experimento I constou de duas partes. Na primeira parte foi analisada a função do etanol como evento perturbador. Dez ratos autoadministravam por via oral (gelatina) etanol (ET) 10% ou maltodextrina (MALTO) antes de sessões experimentais de treino de pressão à barra sob um esquema múltiplo VI 15 s-VI 45s. Na segunda parte, a pressão à barra foi colocada em extinção, mas as condições de autoadministração das substâncias foram mantidas para observar o efeito do etanol sobre a resistência à mudança dessa resposta. O Experimento II teve como objetivo avaliar o efeito da retirada de ET depois de intoxicações aguda e crônica. O experimento constou de duas partes. Na primeira, uma única dose de 20% de ET foi administrada por gavagem a ratos (n=9) previamente treinados sob o esquema múltiplo VI-VI; após 12 e 36 horas da administração, a resposta de pressão a barra sob o esquema múltiplo VI-VI foi observada. Na segunda parte, os mesmos ratos autoadministraram a cada 12 horas gelatina de ET a 10% por 21 dias; após 12 e 36 horas da administração, a resposta de pressão a barra sob o esquema múltiplo VI-VI foi novamente estudada. Os resultados do Experimento I indicaram que as doses consumidas de ET (10g/Kg) não tiveram função de evento perturbador. Quando houve algum efeito de queda ou aumento das taxas de respostas, esse não foi observado apenas no componente correlacionado com maior taxa de reforço, mas sim em ambos. Quanto à administração de ET na resistência à mudança empregando-se extinção como evento perturbador, não se obteve qualquer alteração. Contudo, quando a análise foi voltada à administração da gelatina, fosse com MALTO ou ET, houve diferentes efeitos em relação à fase de linha de base. Na primeira fase do Experimento II (retirada após intoxicação aguda) foi observado que a retirada do etanol teve efeito de evento perturbador apenas para sessões após 12h, mas não após 36h. Na segunda fase (retirada após a administração crônica) não houve efeito de retirada: os ratos continuaram se comportando de maneira semelhante aos dias com etanol. A retirada do etanol somente após a administração aguda apresentou tal efeito, que pode ser explicado devido ao efeito rebote de sua remoção do organismo, que foi observado somente após poucas horas do término do consumo (12 horas). Esse efeito rebote parece ter sido alterado pela taxa de reforço estabelecida nas condições do presente experimento (menos alterada

na condição com maior taxa de reforço). Essa diversidade de resultados pode ter sido em função das diferenças entre consumo agudo e crônico ou por diferenças nas vias de administração empregadas.

Palavras-chave: etanol, *momentum* comportamental, resistência à mudança.

CUNHA, T. R. L. **Resistance to change: administration effects and ethanol withdrawal.** 2016. 87 f. Tese (Doctoral) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

ABSTRACT

A behavior is considered resistant to change as the smallest change is observed before environmental modifications. Therefore, studies on resistance to change have investigated the change in behavior after the administration of some operations which can change the behavior in course (disrupting operation). This approach can be effective regarding investigations related to the effect of drug consumption such as ethanol, which stimulates specific areas in the Central Nervous System responsible for modifications in the reinforcement value of reinforcing stimuli. Thus, the purpose of the present study was to evaluate if the presence of ethanol would bring on any differential alteration in the reinforcement value of conditions with different rates of reinforcement and if its presence could be seen as a disruptive operation. Experiment I consisted of two parts. In the first, the function of ethanol as a disruption operation was analyzed. Ten rats self-administered orally (gelatin) ethanol (ET) 10% or maltodextrin (MALTO) before trial sessions of bar pressing training under a multiple VI 15 s-VI 45 s schedule. On the second part, the bar pressing was in extinction, but the conditions of the self-administration of the substances were maintained to observe the effects of ethanol on the resistance to change of this response. The purpose of Experiment II was to evaluate the effects of ET withdrawal after acute and chronic intoxications. The experiment was divided into two parts. On the first, a single dose of 20% ET was administered by force feeding to rats (n=9) previously trained under multiple schedules VI-VI; after 12 and 36 hours of the administration, the response bar pressing under the schedule VI-VI was observed. On the second part, the same rats self-administered every 12 hours ET gelatin at 10% for 21 days; after 12 and 36 hours of administration, the response bar pressing under the multiple schedule VI-VI was assessed. The results from Experiment I indicated that the consumed doses of ET (10g/Kg) did not function as a disrupting operation. When there was some effect or increase in response rates, it was not only observed in components co-related to a higher reinforcement rate, but in both. Regarding the administration of ET related to resistance to change when employing extinction as a disruption operation, there was no alteration. Nonetheless, when the analysis was directed to the administration of the gelatin either with MALTO or with ET there were different effects related to the baseline phase. On the first phase of Experiment II (withdrawal after acute intoxication) ethanol withdrawal had the effect of a disrupting operation only during sessions after 12hr, but not after 36hr. On the second phase (withdrawal after chronic administration) there was no effect of the withdrawal: rats continued to behave on the same way as they did on the days with ethanol. The ethanol withdrawal only presented such an effect after the acute administration which can be explained due to the rebound effect of its removal from the organism, which was observed only a few hours after the end of the consumption (12 hours). This rebound effect seems to be changed through the reinforcement rate established on the conditions of the present

Experiment 2 (unless changed in the condition with the highest rate of reinforcement). The same results were not observed after the end of the chronic administration of the ethanol. This difference in results could be due to the differences between acute and chronic consumption or the differences in the methods of administration employed.

Keywords: ethanol, behavioral *momentum*, resistance to change.

LISTA DE TABELAS

ESTUDO PILOTO

<u>Tabela 1</u> – Resumo do procedimento de <i>fade in</i> de etanol e <i>fade out</i> de sacarose.....	35
<u>Tabela 2</u> – Incremento dos esquemas e da concentração de etanol.....	36
<u>Tabela 3</u> – Número de sessões durante a linha de base	38

EXPERIMENTO I

<u>Tabela 4</u> – Resumo do procedimento de <i>fade in</i> de etanol e <i>fade out</i> de sacarose.....	46
---	----

LISTA DE FIGURAS

ESTUDO PILOTO

<u>Figura 1</u> – Taxa de respostas das quatro últimas sessões da Fase 1 (linha de base + ET ou MALTO) sob o esquema múltiplo VI130–VI90	39
<u>Figura 2</u> – LOG da Proporção de mudanças nas sessões da Fase 2 (Extinção), quando comparadas à média das quatro últimas sessões da Fase 1 (Linha de Base).	43

EXPERIMENTO I

<u>Figura 3</u> – Desempenho na linha de base (Fase 1).	49
<u>Figura 4</u> – Desempenho no esquema múltiplo durante a inserção de ET.....	52
<u>Figura 5</u> – Taxa de respostas durante a Fase 2 Linha de base + ET ou MALTO.....	55
<u>Figura 6</u> – Proporção de mudanças e taxa de respostas nas diferentes condições.....	56
<u>Figura 8</u> – Efeito da extinção sobre o desempenho no Esquema Múltiplo.	58

EXPERIMENTO II

<u>Figura 9</u> – Taxa de respostas das Fases 1a e 1c.....	72
<u>Figura 10</u> – Teste de Proporção de mudança sem etanol.	73
<u>Figura 11</u> – Taxa de respostas da fase de administração e retirada do etanol crônico.....	75
<u>Figura 12</u> – Teste de Proporção de mudança após administração crônica de etanol.....	76

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	vi
RESUMO.....	viii
ABSTRACT	x
LISTA DE TABELAS.....	xii
LISTA DE FIGURAS.....	xiii
SUMÁRIO	xiv
INTRODUÇÃO	16
ESTUDO PILOTO	29
MÉTODO	30
<i>Sujeitos.....</i>	<i>30</i>
<i>Equipamentos e materiais.....</i>	<i>30</i>
<i>Soluções e Etanol.....</i>	<i>31</i>
<i>Procedimento</i>	<i>32</i>
Fase 1. Linha de Base + ET ou MALTO	33
Fase 2. Extinção + ET ou MALTO	36
RESULTADOS E DISCUSSÃO	36
EXPERIMENTO I	42
MÉTODO	43
<i>Sujeitos.....</i>	<i>43</i>
<i>Equipamentos e materiais.....</i>	<i>43</i>
<i>Soluções e Etanol.....</i>	<i>43</i>
<i>Procedimento</i>	<i>43</i>
Fase 1. Linha de base	44
Fase 2. Linha de Base + ET ou MALTO	45
Fase 3. Extinção + ET ou MALTO	45
<i>Análise de Resultados</i>	<i>46</i>
RESULTADOS	47

DISCUSSÃO	57
EXPERIMENTO II.....	63
<i>Método</i>	<i>64</i>
Sujeitos.....	64
Equipamentos e Materiais	64
Soluções e Etanol	64
Procedimento.....	65
Fase 1. Retirada do etanol após administração aguda.....	65
Fase 2. Retirada do etanol após consumo crônico	66
<i>Análise de dados</i>	<i>67</i>
RESULTADOS	68
DISCUSSÃO	75
DISCUSSÃO GERAL	80
REFERÊNCIAS	83
ANEXOS	90
APÊNDICES	91

Define-se um comportamento como resistente à mudança (ou forte, segundo Nevin, 1974) quando, após ser conseqüenciado, tem-se um aumento na taxa de respostas. Todavia, medir um comportamento como resistente fazendo-se análises de aumentos e quedas das taxas de respostas informam apenas a relação entre estas (taxas de respostas) com a taxa de reforço. Além disso, tal medida é uma dimensão condicionável da resposta, visto que a taxa de resposta não está relacionada ao fortalecimento da resposta, mas sim ao *shaping* ou modelagem desta (Podlesnik & Shahan, 2008). Tal afirmação pode ser exemplificada com o padrão de respostas emitido em esquemas de razão fixa (FR) e em esquemas de reforçamento diferencial de baixas taxas – DRL. As taxas de respostas emitidas em ambos os esquemas são totalmente diferentes: altas taxas de respostas no esquema de FR e baixas taxas de respostas no DRL, mas podem ter taxas de reforço igualmente programadas. Essa diferença na taxa de respostas não caracteriza o comportamento sob o esquema DRL mais ou menos resistente que o comportamento em FR, quando houver qualquer mudança nas condições estabelecidas (Nevin & Grace, 2000; Nevin, 1974).

Têm-se, portanto, algumas dificuldades em se medir a resistência ou força de uma resposta apenas pelas taxas de respostas absolutas. Nesse sentido, Nevin (1974) propõe uma análise alternativa, em que um comportamento é mais resistente à mudança quanto menor for a alteração observada diante de modificações ambientais. Assim, depois de estabelecido um padrão de comportamento em uma linha de base, insere-se uma variável que pode alterar o responder (cf. Nevin, 1974) e então se analisa a mudança observada no responder de modo relativo ao desempenho emitido durante a linha de base. Tal análise é uma medida útil em estudos que investigam a resistência à mudança ou força da resposta (e.g., dos Santos, 2005).

A tendência de um determinado comportamento continuar ocorrendo com a mesma taxa sob condições ambientais constantes (até que um evento perturbador seja empregado) é o que se tem conceituado de *Momentum* Comportamental e vem substituindo o conceito clássico de força da resposta (dos Santos, 2005). Têm-se, portanto, que o *Momentum* Comportamental é o produto da taxa de respostas e da resistência à mudança. Uma analogia com os parâmetros da mecânica clássica pode exemplificar o conceito. O *momentum* de um corpo é o produto da sua velocidade e massa (dado esse corpo em movimento). De acordo com a segunda lei de Newton, o *momentum* de um corpo não pode ser estabelecido tendo em vista apenas a velocidade deste (Nevin & Grace, 2000). Tal asserção só é aceita se sua massa for conhecida, caso contrário, é necessária uma força oposta a esse corpo em movimento para então se conhecer seu *momentum*. Tem-se que a mudança na velocidade do corpo (dado essa força oposta) é inversamente proporcional a sua massa (Nevin, 1984, 1988, Nevin, Mendell, & Atak, 1983). No que diz respeito à metáfora do *Momentum* Comportamental, as respostas emitidas durante uma linha de base são análogas à velocidade de um corpo e, a mudança nessas respostas, após a inserção de uma variável que mude em algum aspecto a condição anteriormente estabelecida, é análoga a força oposta ao corpo em movimento. A massa é estabelecida nessa metáfora como um comportamento que é consequenciado mais frequentemente ou com maior magnitude, tendo, portanto, maior massa comportamental. Assim, uma maior mudança no curso do comportamento é inversamente proporcional a sua massa. Descrevendo de maneira breve, a análise da resistência à mudança se caracteriza em: após a inserção de operações tidas como perturbadoras do comportamento que está em curso, observa-se a persistência da resposta. Assim, a taxa de resposta que tiver menos modificação após a inserção de uma variável que altera de algum modo o curso do comportamento

estabelecido (que será chamada no decorrer do presente trabalho de evento perturbador¹) seria a que tem maior resistência à mudança, isto é, menor mudança nas taxas de respostas (Nevin, et al., 1983).

O procedimento básico para se estudar a resistência do comportamento à mudança geralmente envolve esquemas múltiplos (Nevin, 1974, Nevin & Grace, 2000). Este esquema é composto por dois ou mais componentes, cada qual relacionado a um estímulo diferente. Os componentes são separados por um intervalo, para que haja menor interação entre eles. Cada componente pode ser delineado com maior e menor taxa de reforço; diferentes magnitudes de reforço ou maior e menor atraso na entrega do reforçador (Bell, 1999, Harper & Mc Lean, 1992, Nevin, 1974). Como exposto anteriormente, após a fase inicial (linha de base) de exposição ao esquema múltiplo (que normalmente fica em vigor até estabilidade), o evento perturbador é programado e analisa-se a mudança do comportamento emitido na presença de cada estímulo discriminativo em comparação as taxas emitidas durante a linha de base (dos Santos, 2005; Mace, Mauro, Boyajian, & Eckert, 1997). A escolha do esquema múltiplo na maioria dos delineamentos da área se dá devido à necessidade de que um mesmo organismo passe por situações ou contingências diferentes. Adicionalmente, a inserção de um mesmo evento perturbador em duas condições diferentes se faz possível com a programação desse esquema, bem como a possibilidade de se avaliar taxa de respostas em cada componente, medindo-a intra e entre sessões, e fazendo-se a comparação intra e entre sujeitos (Nevin & Grace, 2000).

Nevin (1974) descreve quatro experimentos que são exemplos de procedimentos empregados e dos resultados comumente obtidos nos estudos de resistência à mudança. Nevin manipulou diversos eventos perturbadores e diferentes parâmetros do reforço, tais

¹ O termo evento perturbador será utilizado no presente trabalho para se referir ao efeito observado em estudos de resistência à mudança (i.e., menor alteração na condição com a relação estímulo-reforço mais “forte”).

como: comida independente da resposta durante o intervalo entre os componentes do esquema múltiplo (Experimento I); extinção (Experimento II); duração da disponibilidade do reforço (Experimento III) e maior e menor atraso no reforço (Experimento IV). O autor descreve que houve similaridade nos resultados, ou seja, tanto a resistência à extinção, quanto a resistência a outro evento perturbador, tal como comida independente da resposta, estavam diretamente ligados à taxa/frequência ou magnitude do reforço.

Diante dos resultados dos experimentos de Nevin (1974), pode-se afirmar que, mesmo com algumas diferenças nos procedimentos empregados como, por exemplo, (1) na maneira de se delinear os componentes com maior ou menor taxa de reforço ou componentes “rico” e “pobre” (e.g., Bouzas, 1978; Harper, 1996; Harper & McLean 1992, Shettleworth & Nevin, 1965) e (2) nos eventos perturbadores empregados, os resultados são semelhantes.

Diante de: (1) maneira de se delinear os componentes rico e pobre, têm-se os resultados semelhantes (i.e., maior resistência à mudança no componente rico) mesmo quando se emprega: diferentes taxas de reforço nos componentes do esquema múltiplo; componente rico com reforços sendo dependentes das respostas e/ou independentes da resposta; componente rico com maior magnitude do reforço ou com menor atraso do reforço, etc. Por exemplo, no Experimento I de Nevin, Tota, Torquato e Shull (1990) foram avaliados os efeitos da adição de comida independente da resposta em situações de saciação e Extinção. Um esquema múltiplo VI-VI estava em vigor durante a linha de base, e comida independente da resposta era apresentada em um dos dois componentes do esquema múltiplo (configurando o componente rico). Após a linha de base, sessões de *prefeeding* (alimentação antes da sessão) e extinção foram empregados como evento perturbador. Os resultados obtidos foram que, durante a linha de base, as taxas de repostas em um componente foram negativamente correlacionadas com a proporção de reforço no

outro componente. Em contrapartida, durante as fases de saciação e extinção, a resistência à mudança foi positivamente correlacionada com a taxa total de reforço programada no componente. Esses resultados permitem sugerir que a resistência à mudança é função da taxa de reforço² obtida na presença de um determinado estímulo. Tal conclusão levanta conjecturas sobre a falta de relação entre taxa de resposta e resistência à mudança, ambas tendo parâmetros distintos, em que a taxa de resposta depende da relação de contingência respostas-reforço (R-S), enquanto que a resistência depende da relação estímulo-reforço (S-S) (Nevin, 1984, Nevin, et al., 1983). Contudo, cabe mencionar que, apesar de muitos estudos e afirmações quanto à importância central da relação Pavloviana (S-S), há evidências de que a relação entre resposta e contingência também pode exercer um papel relevante na resistência à mudança (cf., Bell, 1999; Nevin, Grace, Holland & McLean, 2001; Podlesnik & Shahan, 2008).

No que diz respeito à (2) diferentes eventos perturbadores, existem alguns pontos interessantes. Por exemplo, diferenças entre extinção e comida independente da resposta (Nevin et al., 1983, 1988). Os estudo de Nevin, et al. (1983) avaliou o emprego desses dois procedimentos para se estudar a resistência à mudança. Pombos foram expostos a um esquema múltiplo VI-VI. Os valores estipulados para os componentes do esquema múltiplo VI-VI foram 28, 86 e 360 s, combinados em diversas ordens. A avaliação da resistência à mudança foi comida independente da resposta entregue entre os componentes do esquema múltiplo e sessões de extinção. A diferença nos procedimentos de avaliação da resistência à mudança mostrou que, quando se emprega comida independente da resposta, há um aumento da taxa de reforço entregue/recebida na presença de um determinado estímulo. Contudo, o mesmo não acontece quando a resistência à mudança é avaliada com

² As variações do estímulo reforçador, como maior magnitude ou diferente “qualidade”, por exemplo, também entram nessa afirmação.

extinção. Os autores sugerem que quando se emprega comida independente da resposta, a contingência programada durante a linha de base ainda está presente. Em contrapartida, quando se emprega extinção, há uma alteração na medida, e a avaliação deve ser mais complexa. Segundo Nevin (1988), há ênfase na necessidade de se aplicar uma operação contínua e uniforme entre as condições em que se quer avaliar menor/maior resistência à mudança (Nevin, 1974, 1979). Assim, é necessário cautela ao se falar um comportamento mais resistente que outro quando se tem uma operação que é diferencial para duas condições. Pode-se falar aqui de *generalization decrement* (cf. Dulaney & Bell, 2008; Nevin, Grace, & McLean, 2001). Segundo Nevin & Grace (2000) a mudança para extinção acarreta em um termo aditivo, pois existe o efeito de se interromper a contingência somada à mudança de situação, em que há suspensão da entrega do reforçador. No que diz respeito à terminação do reforço, ambas as condições (com maior e menor taxa de reforço) são afetadas igualmente. Contudo, quando se analisa os efeitos da mudança de estímulos, um componente com maior taxa de reforço tem um maior efeito diferencial da extinção. Mesmo com as pontuações quanto à *generalization decrement*, tem se descrito uma generalidade nos dados obtidos com os eventos perturbadores empregados na área, em que o responder associado com a relação estímulo-reforço mais consistente/mais “forte”, é a mais resistente à perturbação. Contudo, há exceções nos resultados quando drogas são administradas.

Drogas e resistência à mudança

Existem inconsistências e debates quando drogas são empregadas como evento perturbador. Os resultados de alguns estudos mostram que drogas tem a função de eventos perturbadores tal qual é esperado nos estudos de resistência à mudança, ou seja, com maior resistência (ou menor mudança do comportamento) na condição rica ou no componente

rico (e.g., Egli, Schaal, Thompson, & Clearly, 1992, Harper, 1999a) e, de modo contrário, outros estudos que não encontraram os mesmos resultados (Cohen, 1986, Pinkston, Ginsburg, & Lamb, 2009). Cabe ressaltar que, no presente trabalho, quando for mencionado que não se obteve efeito de evento perturbador é sempre no sentido de se obter um efeito ou mudança diferencial entre componentes/condições ricas (as correlacionadas com maior taxa/magnitude, menor atraso do evento reforçador, etc.) e pobre. Essa afirmação não diz respeito a mudanças nas respostas/comportamentos após a introdução do evento perturbador.

Egli, et al. (1992) investigaram os efeitos de drogas (metadona e buprenorfina) como evento perturbador sobre o desempenho de pombos treinados sob um esquema múltiplo VI 5 s – VI10 s – VI 30 s, VI 75 s – VI 150 s. Durante a linha de base, as taxas mais altas de respostas foram sob o VI 5 e 10 s. Após a linha de base, doses de metadona e buprenorfina foram administradas nos sujeitos experimentais 30 min antes da sessão. Os resultados obtidos mostraram que os componentes com maiores intervalos (i.e., VI 75 e 150 s) e consequentemente com menor taxa de reforço, foram os componentes menos resistentes quando a droga foi administrada (i.e., maior queda na emissão de repostas).

Do mesmo modo, Harper (1999a) expôs seis ratos a esquema múltiplo VI 30 s VI 30 s. Um esquema VT 30 s também estava em execução em um dos componentes do esquema múltiplo (um esquema concomitante). Após essa linha de base, as drogas (haloperidol ou a clozapina) foram misturadas em um leite adocicado e administradas oralmente antes das sessões - evento perturbador. Os resultados obtidos em todas as condições do experimento foram que o componente com menor taxa de reforço (VI 30 s, sem a adição do VT concomitantemente) foi o menos resistente após a introdução do evento perturbador (drogas).

Com resultados contrários estão os estudos como os de Cohen (1986) – empregando d-anfetamina, sódio pentobarbital, haloperidol e colecistoquinina-octapeptídeo (CCK8) e Pinkston, et al. (2009) – empregando clordiazepóxido, cocaína, clonidina, haloperidol, morfina e etanol não apresentam resultados consistentes esperados por um evento perturbador. De modo geral, Cohen (1986) empregou um esquema encadeado de intervalo randômico RI 40 s RI 40 s (em que o primeiro componente teria menor resistência à mudança quando comparado ao segundo componente, devido à distância temporal para se obter o evento reforçador). Após a linha de base, as drogas citadas foram administradas (via intraperitoneal) como evento perturbador. A administração das drogas reduziu as taxas de respostas emitidas, mas essa redução não foi maior para o componente com a relação estímulo-reforço mais “forte”, ou seja, o último componente do esquema encadeado não foi mais resistente. Pinkston, et al. (2009) obteve resultados que seguem a mesma linha dos estudos de Cohen (1986). Durante a linha de base, estava em vigor um esquema múltiplo com três componentes FR 30. Os componentes diferiam entre si pela duração de acesso a comida: 2, 4 e 8 s de acesso para o componente um, dois e três, respectivamente (esperar-se-ia que o componente com maior acesso à comida fosse o mais resistente). Após a linha de base, as diferentes drogas (clordiazepóxido, cocaína, clonidina, haloperidol, morfina e etanol) foram testadas como evento perturbador, o que acarretou em diminuição das taxas de respostas, sem diferenças entre os componentes do esquema múltiplo.

Essa inconsistência entre os diferentes experimentos que empregam drogas como evento perturbador (Egli et al., 1992, Harper, 1999a, Cohen, 1986, Pinkston et al., 2009) pode ser explicada pelas diferentes drogas selecionadas e seus diferentes mecanismos de ação. No entanto, mesmo as drogas caracterizadas como efeito perturbador (metadona, buprenorfina - Egli et al., 1992 e haloperidol e clozapina - Harper, 1999a) apresentam

diferentes mecanismos de ação entre elas. As duas primeiras (metadona e buprenorfina) são agonistas de receptores opióides; o haloperidol é um bloqueador de receptores de dopamina e a clozapina tem ação contrária ao haloperidol, tendo uma pequena ação nos receptores dopaminérgicos. No estudo de Pinkston et al. (2009) também foram empregadas drogas como o haloperidol e morfina que tem têm o mesmo mecanismo de ação da buprenorfina (que apresentou maior resistência no componente rico no estudo de Egli et al., 1992) e mesmo assim não foram obtidos resultados de maior resistência no componente rico. Adicionalmente, Pinkston et al. (2009) utilizou drogas depressoras do Sistema Nervoso Central (SNC), como o etanol e agonistas de 5HTP como o clordiazepóxido, ou seja, os autores empregaram drogas com os mais diversos mecanismos de ação e também não obtiveram resultados de maior resistência no componente rico. Portanto, não se pode afirmar que as diferenças obtidas entre os estudos estejam relacionadas somente aos diferentes sítios de ação das drogas empregadas.

Outra possibilidade quanto a essas discrepâncias seria a via de administração das drogas. O estudo de Cohen (1986), por exemplo, utilizou administração intraperitoneal e obteve queda nas taxas de respostas independentemente da relação estímulo-reforço estabelecida na linha de base. Pinkston, et al. (2009) empregaram a administração intraperitoneal (com clordiazepóxido, cocaína, clonidina, haloperidol, morfina) e oral forçada - gavagem (etanol) e obtiveram resultados similares aos de Cohen (1986). Em contrapartida, Egli et al. (1992) e Harper (1999a) também empregaram diferentes vias de administração (administração intraperitoneal e oral, respectivamente) e reproduzem os resultados esperados, com maior resistência no comportamento correlacionado com a relação estímulo-reforço mais “forte”. Apesar de haver indícios na literatura que os diferentes tipos de administração podem originar efeitos distintos (i.e., diferenças entre autoadministração e administração forçada/heteroadministração - Brown, Dinger &

Levine, 2000; Hall, Robinson & Buchanan-Smith, 2015; Mello 1976; Pohorecky, 1981), observa-se resultados discrepantes quanto ao evento perturbador, mesmo quando se utiliza uma via de administração idêntica como, por exemplo, nos estudos de Cohen (1986) e Egli et al. (1992), com administração intraperitoneal.

Ainda, outra variável discrepante entre os estudos descritos anteriormente que quem empregaram drogas como evento perturbador é o esquema de reforço. Estudos como os Cohen, (1986) e Pinkston et al. (2009) utilizaram esquemas diferentes dos empregados pelos autores que obtiveram efeitos de evento perturbador com drogas. Cohen (1986) utilizou um encadeado RI 40s - RI 40 s em que o segundo componente do encadeado ou o componente imediatamente anterior à entrega do reforçador é o caracterizado com a relação estímulo-reforço mais forte e Pinkston et al. (2009) utilizaram um esquema múltiplo FR-FR, em que havia diferentes tempos de acesso ao evento reforçador (4 s para o componente considerado rico e 2 s para o pobre). Os estudos de Egli et al. (1992) e Harper (1999a), ambos com efeitos de maior resistência à mudança no componente rico, empregaram VIs em cada componente do esquema múltiplo. Uma possível explicação é que quando drogas são manipuladas, haja diferenças entre esquemas de reforço empregados e nas maneiras de se delinear o componente rico e pobre. Existem estudos com os mais diversos esquemas de reforço (que não somente o múltiplo VI-VI) e ainda assim o efeito obtido é de maior resistência quando a relação estímulo-reforço é mais forte (e.g., Grace, Bedell, & Nevin, 2002; Grace & Nevin, 1997; Nevin, Mendell, & Yarensky, 1981), todavia, esses estudos não empregam drogas como evento perturbador. Parece que os resultados de drogas como eventos perturbadores podem ser relacionados ao emprego de esquemas de intervalo, assim como feito por Egli et al. (1992) e Harper (1999a). Adicionalmente, deve-se salientar o possível efeito que drogas têm no controle exercido pelos estímulos discriminativos empregados. As drogas podem enfraquecer o controle de

estímulos presentes em um contexto e esse enfraquecimento pode ser uma variável importante de ser investigada em ocasiões em que se observa o aumento da resistência em contextos ao qual a contingência estímulo-reforço é pobre. E o inverso também é provável, ou seja, baixa resistência em uma contingência estímulo-reforço forte/rica (Harper, 1999b). Nesse sentido, utilizar uma determinada droga que possa alterar o controle de estímulos, empregando esquemas de VI (visto que foi o esquema em que se observaram efeitos de drogas como evento perturbador - Egli et al., 1992 e Harper, 1999a) parece ser uma investigação relevante. Contudo, ainda é uma questão aberta qual droga empregar como evento perturbador para avaliar a resistência à mudança com esquemas de intervalo variável.

Essa possível alteração no controle exercido pelos estímulos discriminativos correlacionados com os componentes rico e pobre é uma variável importante na escolha da droga. Segundo Melia e Ehlers (1989), Mello (1971) em estudos com macacos e Popke, Allen e Paule (2000) com ratos, o etanol pode afetar diferentes tarefas, como por exemplo, reduzir a acurácia em responder em esquemas de intervalo ou diminuir a discriminação em tarefas de *matching to sample*. Além disso, a escolha do etanol em detrimento de outras drogas é fortalecida, pois ele estimula o sistema de recompensa devido a sua atuação no sistema dopaminérgico, incluindo liberação de dopamina no núcleo *accumbens*. De modo geral, após o consumo do etanol, há um decréscimo do inibidor de dopamina (inibidor Gabaérgico) e como resultado, tem-se a liberação de maior quantidade de dopamina no núcleo *accumbens* (Bittencourt, 2000; McKim & Hancock, 2012) e, portanto, há estimulação no sistema responsável pelo efeito reforçador de estímulos consequentes. Ainda, o etanol é uma droga que causa tolerância de forma rápida (Edward, Gallaher & Loomis, 1979; McKim & Hancock, 2012). Segundo Hoffman, Branch, Geln e Sizemore (1987) o desenvolvimento da tolerância de uma determinada droga é diretamente

relacionado com a taxa de reforço. Hoffman, et al. (1987) avaliou, os efeitos da administração aguda e crônica de cocaína em uma esquema múltiplo com três componente FR (nas razões: 5, 25 e 125). Os autores encontraram que a administração repetida da droga, as taxas de respostas foram mais próximas (ou se recuperaram mais rapidamente) à linha de base no componente com menor razão, ou seja, foi mais resistente no componente com menor razão (e provavelmente havia a obtenção de maior quantidade de reforçadores). Nesse sentido, uma droga como o etanol com desenvolvimento de tolerância rápida, permite avaliar se sua administração repetida acarretaria em poucas modificações (ou maior resistência) nas respostas emitidas no componente com maior taxa de reforço quando comparada aos níveis emitidos na linha de base. Parece ser viável empregá-lo para avaliar seus efeitos de administração na resistência à mudança (tanto como evento perturbador, quanto seus efeitos no controle de estímulo).

Os efeitos de tolerância juntamente com os efeitos reforçadores³ acarretados por uma droga de abuso como o etanol contribuem para uma necessidade de seu uso excessivo e de administrações repetidas (Carvalho, 2010). Portanto, a interrupção do uso dessa droga de abuso pode levar a sintomas comportamentais de retirada, perda de estabilidade (i.e., efeitos acarretados pelas oscilações do nível de etanol no sangue) ou a mudanças nas neuroadaptações dos sistemas glutamatergico⁴ e gabaérgico (que foram causadas pelo uso excessivo do etanol), o que pode ser ela mesma um evento perturbador. Dentre esses efeitos de retirada, estão os descritos por alguns estudos (e.g., Braconi, et al., 2010; Doremus, Brunell, Varlinskaya, & Spear, 2003; Majchrowicz, 1975; Mello, 1973; Mello,

³ O consumo do etanol leva a desinibição de neurônios dopaminérgicos, ligados ao sistema de recompensas, o que influencia no valor reforçador adquirido pela droga (Carvalho, 2010).

⁴ O Glutamato medeia sinapses excitatórias do SNC. Alguns dos receptores de glutamato são inibidos pelo etanol, o que dá origem a uma diminuição da excitabilidade neuronal (Carvalho, 2010).

1976; Uzbay & Kayaalp, 1995) que demonstraram alterações orgânicas e comportamentais nos sujeitos experimentais como, por exemplo, tremores, “vocalizações” ao serem tocados, rigidez do rabo, retração do membro ventro-medial. Os efeitos acarretados pela falta de etanol no organismo, mesmo quando não há dependência comprovada, alteram relação desse organismo com o ambiente, o que pode acarretar mudanças em situações nas quais o comportamento já tinha um padrão estabelecido. Ainda, segundo McKim e Hancock (2012) esses sintomas de retirada são sempre obtidos após o consumo crônico do etanol, todavia, a retirada após consumo agudo da droga também pode acarretar em efeitos de retirada (Gauvin, Harlanda, Criado, Michaelis, & Halloway, 1989). A administração aguda do etanol pode ser descrita como o efeito de uma única administração ou de múltiplas administrações em um período curto de tempo, enquanto que a administração crônica se dá com a exposição prolongada, com repetidas doses da substância (McKim & Handock, 2012). Possíveis diferenças de retirada do etanol obtidas após a administração crônica e aguda precisam ser investigadas, até mesmo para se avaliar e comparar os efeitos de retirada após ambas as administrações e se elas poderiam ser caracterizadas como eventos perturbadores, com efeitos similares no comportamento. Portanto, parece importante avaliar os efeitos de retirada, controlando os possíveis efeitos de uma intoxicação curta e prolongada.

Em resumo, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os efeitos da administração do etanol: (1) como evento perturbador e (2) antes da tarefa experimental (i.e., efeitos da presença do etanol no múltiplo VI-VI e Múltiplo extinção-extinção). Adicionalmente foi avaliado (3) se a retirada do etanol após consumo crônico e agudo apresenta características de um evento perturbador.

ESTUDO PILOTO

Considerando que drogas podem alterar a função de estímulos discriminativos e, portanto, alterar o controle exercido por esses na sinalização das condições rica e pobre foi avaliado se a administração de etanol antes das sessões experimentais traria alguma modificação na resistência à mudança em uma fase de extinção. Assim sendo, delineou-se esse Estudo piloto no qual estava em vigor um esquema múltiplo VI30 s VI90 s, e após a estabilidade das taxas de respostas, esteve em vigor um esquema múltiplo Extinção-Extinção (como evento perturbador). O consumo do etanol iniciou-se logo após a fase de modelagem da resposta de pressão a barra e foi mantido até as sessões de extinção.

Apesar da necessidade de cautela sinalizada por Nevin (1988) e Nevin et al. (1983) ao se empregar a extinção como evento perturbador, optou-se por esse procedimento devido à escolha da via de administração do etanol antes das sessões experimentais. Como será visto posteriormente, o etanol foi administrado via oral (por gelatina). A quantidade entregue a cada animal tinha um tamanho relativamente grande (para se chegar à quantidade de 5g/Kg de etanol, o tamanho da gelatina consumida variava de 15 a 20 gramas), o que dificultaria delinear outro evento perturbador como, por exemplo, comida independente da resposta devido à questão da saciedade. Além do objetivo principal, esse estudo também conseguiu-se padronizar a receita da gelatina, a quantidade de tempo que os animais precisavam para consumi-la, bem como testar o equipamento e os programas.

MÉTODO

Sujeitos

Participaram do experimento quatro ratos *norvegicus* da linhagem *Wistar* experimentalmente ingênuos, com 90 dias de idade no início dos procedimentos. Os animais foram alojados em duplas em mini-isoladores da marca ALESCO (cód 121) de dimensões de 48x34x25 cm (Compr. x Larg. X Alt.) alocados em *Racks* ventiladas (Mod. ALE, MIL. 01.05) alojadas no biotério do Departamento de Psicologia Experimental da Universidade de São Paulo. O biotério dispõe de controle de ciclo de 12 hrs claro/escuro (luz ligando às 8h), bem como de temperatura ($21\pm 2^\circ$ C). A comida ficou disponível na gaiola-viveiro *ad libitum* durante os primeiros dias de estadia no biotério (50 dias), em que era feita manipulação diária dos ratos. Dez dias antes do início do experimento os ratos foram submetidos à restrição alimentar com acesso, em média, a 15 g de comida diariamente, de maneira a mantê-los a 85% de seu peso *ad libitum*. Nos dias de experimento a comida foi fornecida 30 min depois da finalização da sessão experimental. Dois bebedouros (linha topázio da marca ALESCO) com capacidade para 700 ml de água cada (cod. 129) estavam disponíveis *ad libitum* nas caixas de alojamento durante todo o experimento.

Equipamentos e materiais

Foram utilizadas quatro caixas operantes de fabricação *Med Associates*[®], de dimensões 32 cm x 25 cm x 21 cm, com controle por microcomputador IBM-PC ligado à interface e programas *Med-Associates*. As caixas operantes são mantidas em caixas de isolamento acústico as quais contém um exaustor para circulação de ar e fornecimento de um ruído branco. Cada caixa operante estava equipada com uma barra localizada na parte esquerda da parede direita da caixa, a 8 cm do piso. Sob a barra, situada a 2 cm do piso,

estava localizado um bebedouro. Uma lâmpada de 1 w estava localizada a 7 cm da barra. A lâmpada poderia ser iluminada de duas formas: iluminação contínua (*luz constante*) e iluminação intermitente (*luz piscante* – a luz piscava a cada 0,5 s), com uma frequência de. Acima da lâmpada, fora da caixa operante, se localizava um estímulo sonoro de 2900 Hz/65 db (*buzzer*). Na parede oposta à barra, localizava-se uma lâmpada que permaneceu desligada durante todo o experimento. Para consumo da gelatina antes das sessões experimentais foram utilizadas quatro caixas individuais padrão em polietileno 25x40x20 cm com grade superior.

Soluções e Etanol

O evento consequente à pressão à barra (reforço) foi uma solução de sacarose (sacarose comum de mesa) a diluída em água corrente a 10% v/v.

Para a administração de etanol, que ocorreu antes das sessões experimentais, foi feita uma gelatina que tem como base os seguintes ingredientes: a) 60 g de Kanten em pó - Conhecida comercialmente como gelatina Agar-Agar⁵; b) 200 ml de água c) etanol etílico absoluto (99,5% - marca Synth) diluído em água em diferentes concentrações v/v (ET) e d) 10 g de sacarose (SAC). Após alguns dias do início da administração de etanol, a sacarose foi retirada da solução (vide protocolo de administração da gelatina com etanol). Eram fervidos 30 ml de água juntamente com 60 gramas do Kanten em pó, após a mistura tornar-se bem gelatinosa, era acrescentada água até atingir o valor de 180 ml acrescido de 20 ml de etanol 99,5%⁶. Durante os primeiros dias do procedimento, a sacarose era fervida juntamente com o Kanten e os 30 ml de água. A solução adquire uma consistência coloide,

⁵A receita de como preparar a gelatina de algas é baseada no rótulo comercial do produto, contudo, a consistência final e valores finais descritos foram aprimorados no decorrer do presente estudo.

⁶ As quantidades de água, gelatina e álcool foram descritas em uma concentração específica somente para dar o modelo de como fazer a gelatina.

que proporciona a retenção das moléculas de etanol evitando a volatilidade da substância (Rowland, Nasrallah, & Robertson, 2005).

*Procedimento*⁷

Protocolo para administração da gelatina com etanol

Durante os primeiros dias de apresentação da gelatina (16 dias) os animais foram expostos a um procedimento de *fade in* de etanol e *fade out* de sacarose de acordo com a Tabela 1.

A solução (gelatina) foi dividida por gramas, de acordo com o peso do animal, em uma dose que totalizava 5 g/Kg. A gelatina era cortada em forma de cubo e disponibilizada em caixas individuais por cerca de 10 min. Nos dias em que o animal não comia toda a gelatina, as gramas restantes foram pesadas e foi feito um cálculo de quantos gramas/Kg de etanol foi ingerido. Todavia, após término do procedimento de *fade in* de etanol e *fade out* de sacarose os animais comiam toda a gelatina disponibilizada, não sendo necessário fazer o cálculo da sobra de gelatina.

⁷ Aprovado pelo CEPA.IP – protocolo nº 003.2013 (Anexo 1).

Tabela 1

Resumo do procedimento de *fade in* de etanol e *fade out* de sacarose

Duração (em dias)	Solução	
	Etanol	Sacarose
3	2 %	10%
3	4%	10%
2	6 %	8%
4	8%	6%
4	10%	3%
Até a estabilidade das taxas de respostas	10%	0%

Gelatina sem etanol

Para o preparo da solução (gelatina) sem etanol, foi seguido o mesmo procedimento descrito anteriormente, com duas exceções: 1) ausência de etanol e 2) maltodextrina (MALTO) a 15% para equiparar a quantidade de calorias ingeridas quando a gelatina fosse composta de etanol.

Fase 1. Linha de Base + ET ou MALTO

No início do experimento, o comportamento de pressão a barra foi modelado sob esquema de reforço contínuo (CRF). Esse esquema permaneceu em vigor por cinco sessões. Como evento consequente à pressão à barra foi utilizada uma solução de sacarose 10%.

Os ratos iniciaram o treino sob um esquema múltiplo com dois componentes. No componente 1, as respostas emitidas na barra durante a apresentação da *luz constante* (S1) foram consequenciadas com a solução de sacarose sob VI 2 s - componente “rico”. No

componente 2 , as respostas emitidas na barra durante a apresentação da *luz piscante* (S2) estavam sob VI 8 s - componente “pobre”. A distribuição dos intervalos dos esquemas foi calculada pela fórmula de Fleshler e Hoffman (1962), em que cada VI de cada componente tinha 20 intervalos. A cada quatro dias, as médias das distribuições dos intervalos foram incrementadas até chegar ao valor final VI30-VI90 (i.e., VI5-VI10; VI10-VI20; VI15-VI30; VI20-VI40 s; VI20-VI50; VI20-VI60; VI25-VI75 e VI30-VI90 s). De forma concomitante ao início do treino e incremento dos valores do esquema múltiplo, iniciou após o procedimento de *fade in* de etanol e *fade out* de sacarose, descrito no protocolo de administração da gelatina (Tabela 2).

Tabela 2

Incremento dos esquemas e da concentração de etanol.

Esquema	Concentração de etanol
VI5-VI10 s	2% - durante três sessões
	4% - durante uma sessão
VI10-VI20 s	4% - durante três sessões
	6% - durante uma sessão
VI15-VI30 s	6% - durante três sessões
	8% - durante uma sessão
VI20-VI40 s	8% - durante três sessões
VI20-VI50 s	
VI20-VI60 s	10% - restante das sessões
VI25-VI75 s	
VI30-VI90 s	

Cada sessão foi precedida de um período de 10 min de consumo da gelatina contado a partir do momento que todos os ratos estavam isolados nas caixas individuais (de consumo de gelatina) somado a mais 20 minutos após o consumo. Uma vez finalizado o intervalo os animais foram colocados nas caixas experimentais, e se dava início à sessão experimental. Após a finalização do procedimento de *fade in* de etanol e *fade out* de sacarose, sessões sem etanol (i.e., de gelatina com MALTO) foram intercaladas com sessões com etanol. Portanto, em 50% das sessões, cada rato teve acesso a 5g/kg da gelatina de concentração 10% ET e nos outros 50%, cada rato teve acesso a 5g/kg da gelatina de concentração 15% MALTO. A ordem das sessões precedidas pelo período de consumo de gelatina com ET ou com MALTO foi determinada de forma semi-aleatória (estabelecida via Microsoft Excel), com a restrição que a mesma composição de gelatina não fosse oferecida por mais de três sessões consecutivas.

A linha de base foi estabelecida sob o esquema múltiplo VI30 s VI90 s. Como critério de estabilidade foi considerado que a variação das taxas de respostas entre quatro últimas sessões não ultrapassasse 10% (cf. Schoenfeld, Cumming, & Hearst, 1956). Nesse cálculo obtêm-se uma média com as médias obtidas das duas primeiras e das duas últimas sessões do bloco das quatro últimas sessões. Utilizou-se o software *stability check*, para o cálculo da estabilidade (Costa & Cançado, 2012).

Todas as sessões experimentais tiveram duração de 45 minutos, com 15 minutos iniciais em *blackout* total⁸ (i.e., a caixa experimental totalmente inativa). Cada componente do esquema múltiplo teve duração de um minuto. A apresentação dos componentes foi realizada de forma semi-aleatória, com a restrição de que um componente não ocorresse mais de três vezes consecutivas em uma sessão. Os componentes foram separados (cf.,

⁸ Esse procedimento é utilizado por Jimenez-Gomes e Shahan (2007) de maneira que haja uma queda nas respostas emitidas durante o IEC programado entre os componentes.

Nevin, et al., 1983) por um intervalo de 30 s – Intervalo entre componentes (IEC). Durante o IEC havia um som constante (*buzzer*), todas as luzes da caixa eram desligadas e a barra permanecia inativa.

Fase 2. Extinção + ET ou MALTO

Nesta fase os procedimentos descritos para o período de consumo da gelatina (com ET ou MALTO), bem como outros detalhes descritos na Fase 1 foram mantidos, entretanto o esquema em vigor foi um múltiplo EXT-EXT - evento perturbador (cf. Nevin, 1974, Nevin et al, 1983). Foram realizadas seis sessões desta fase e a primeira sessão foi com álcool para todos os ratos.

As sessões de todas as fases foram realizadas sete dias por semana, sempre no mesmo período do dia, com um máximo de 2 h de variação no horário de início do experimento entre um dia e outro.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 3 apresenta a quantidade de sessões feita durante a Fase 1 (Linha de Base + ET ou MALTO). Observa-se na tabela que três dos quatro ratos atingiram o critério simultaneamente e que o outro rato apenas demorou mais três sessões em atingir o critério.

Tabela 3

Quantidade de sessões feitas durante a linha de base

Sujeitos	Quantidade de sessões LINHA DE BASE
S1	
S2	86 sessões
S3	
S4	89 sessões

A Figura 1 apresenta a taxa de respostas durante a Fase 1 (linha de base + ET ou MALTO). Nessa figura, estão as quatro últimas sessões que foram separadas nas condições com e sem etanol. Essa separação se deu somente em nível de visualização e análise (como dito anteriormente, as sessões precedidas ou não por etanol foram semi-aleatórias). De modo geral, pode-se notar que não há diferenças entre os dias com administração de ET ou MALTO, exceto para os sujeitos S1, S2 e S3 que, em um dos dias com administração de gelatina MALTO (quadrados), apresentaram as taxas de respostas foram maiores que nos dias com ET (losangos). Todavia, não há diferenças entre os reforços obtidos nas diferentes condições durante a Fase 1, como mostra a Tabela 4.

Figura 1. Efeito do etanol sobre o desempenho no esquema múltiplo. Os dados representam a taxa de respostas de cada rato (S1-S4) em cada componente do esquema múltiplo VI 30s (rico)– VI 90s (pobre), nas últimas quatro últimas sessões da Fase 1 (linha de base + ET ou MALTO). Os losangos e quadrados nas cores pretas indicam o componente 1, com etanol (ET) e com maltodextrina (MALTO), respectivamente. Os losangos e quadrados nas cores brancas com linhas tracejadas indicam o componente 2, com ET e MALTO, respectivamente.

Tabela 4

Quantidade de reforçadores obtidos nas quatro últimas sessões da Fase 1 nas condições ET e MALTO

Sujeitos		ET		MALTO	
		C1 - Rico	C2 - Pobre	C1 - Rico	C2 - Pobre
S1	Últimas quatro sessões da Fase 1	8	4	17	5
		14	3	9	7
		22	11	14	2
		8	2	9	7
S2		22	7	12	2
		15	8	12	3
		17	5	10	9
		18	11	20	5
S3		17	5	17	2
		10	7	11	4
		22	9	19	7
		20	9	18	9
S4		14	2	11	2
		17	6	12	5
		18	7	12	10
		10	7	14	4

A Figura 2 mostra a proporção de mudanças nas seis sessões extinção quando comparadas a média das quatro últimas sessões da Fase 1. O cálculo da proporção foi feito com a taxa de resposta da Fase 2 dividida pela média das quatro últimas sessões da Fase 1. Os marcadores brancos e pretos representam as sessões que eram precedidas pela autoadministração de ET ou MALTO. Em geral, pode-se observar que para três dos quatro ratos (S2, S3 e S4) obteve-se maior resistência à mudança na presença do estímulo correlacionado a maior taxa de reforço (rico) do que na presença do estímulo correlacionado com a menor taxa de reforço (pobre) em pelo menos três (para S2 e S3) ou mais das sessões de extinção. A maior resistência no componente rico, apesar de não consistente (i.e., com muita variabilidade entre as sessões de extinção) são condizentes com os resultados da maioria dos experimentos de resistência à mudança – maior

resistência à mudança no componente correlacionado com a maior taxa de reforço (Nevin, 1974, Nevin et al., 1983; Nevin et al., 1981). No entanto, pode se observar que esse resultado não é homogêneo entre as sessões de extinção. Por exemplo, S1 apresenta maior resistência no componente rico na primeira e terceira sessão de extinção e esse resultado nas demais sessões (componente pobre é mais resistente). O mesmo acontece com S3 que o componente rico é mais resistente na primeira sessão de extinção, mas não na segunda e para S4 com componente rico menos resistente na primeira e o resultado se inverte na segunda sessão dessa fase. Além disso, diferentemente da Fase 1 em que se obteve alguma diferença entre os dias com administração de MALTO e ET (i.e., maior taxa de respostas nos com MALTO), não se observa qualquer efeito diferencial entre sessões com ET e MALTO na Fase 2, nem mesmo a variabilidade dos resultados obtidos podem ser correlacionados com os dias com MALTO ou ET.

Apesar dos efeitos não homogêneos no teste de resistência à mudança (Fase 2), pode-se afirmar que o etanol não teve efeito de alterar/modular a função dos estímulos relacionados à condição com maior e menor taxa de reforço (e.g., Harper, 1999a). Todavia, cabe ressaltar algumas limitações do estudo.

Os dias de gelatina com MALTO foi delineada na tentativa de controlar e comparar os efeitos de fases com e sem a administração da droga em um delineamento de sujeito único, todavia, seria importante observar e comparar os resultados da administração de gelatina com MALTO ou ET com o padrão de comportamento emitido antes que qualquer substância fosse administrada, visto que apenas o consumo da gelatina antes das sessões, independentemente se com ET ou MALTO, já poderia acarretar em efeitos, como por exemplo, de evento perturbador - *prefeeding* (e.g., Nevin, et al., 1990; Nevin, et al., 2001; Nevin, Grace & Mclean, 2001). Outra consideração que parece importante é que todos os sujeitos iniciaram a fase de extinção em sessões em que havia a administração do etanol e

o contrabalanceamento das condições MALTO e ET foram feitos no Experimento I. Diante do delineamento desse Estudo piloto, também surgiu à possibilidade de se investigar a administração do etanol seria um evento perturbador adicionado à proposta inicial de investigação dos efeitos do etanol na resistência do comportamento à mudança (usando a extinção como evento perturbador). No Estudo piloto não se pôde avaliar se o ET poderia ser considerado um evento perturbador, pois a inserção da droga foi feita a partir da primeira sessão do experimento, sem a possibilidade de comparação com uma linha de base sem ET. Portanto, diante de dados assistemáticos obtidos no Estudo piloto quanto aos efeitos do ET na resistência à mudança, somados a falta de controle quanto à comparação dos resultados com e sem a administração de gelatina bem como a variabilidade encontrada quanto à resistência dos componentes rico e pobre nas sessões de extinção, delineou-se o Experimento I, o qual avaliou se a administração de ET teria efeitos no controle exercido pelos estímulos correlacionados com os componentes rico e pobre e, adicionalmente se a administração do ET teria efeitos de evento perturbador, quando comparada à uma fase sem droga.

Figura 2. Efeito do etanol sobre a resistência à mudança. Os dados representam a proporção entre taxa de respostas obtidas nas sessões da Fase 2 (Extinção) e a média da taxa de respostas obtida nas quatro últimas sessões da Fase 1 (Linha de Base). Os losangos representam o Componente 1 (rico) e os quadrados o Componente 2 (pobre) e as cores branco e preto representam sessões precedidas pela autoadministração de ET ou MALTO, respectivamente. Os dados faltantes dos sujeitos S2 e S4 correspondem a sessões/condições em que nenhuma resposta foi emitida.

EXPERIMENTO I

Os resultados do Estudo piloto foram assistemáticos e a avaliação dos efeitos do etanol sobre a resistência da resposta à mudança deve continuar sendo investigada com algumas alterações de procedimento. Delineou-se o Experimento I com o objetivo de avaliar: (1) se a administração crônica de etanol, realizada antes das sessões experimentais teriam função de evento perturbador de um comportamento mantido sob um esquema múltiplo e (2) se a inserção do etanol altera o controle dos estímulos correlacionados com os diferentes componentes (rico e pobre) de um esquema múltiplo, quando um esquema de extinção é empregado como evento perturbador.

MÉTODO

O método empregado foi o mesmo descrito no estudo no Estudo piloto, com algumas exceções que serão descritas a seguir.

Sujeitos

Participaram do experimento 10 ratos *norvegicus* da linhagem *Wistar* experimentalmente ingênuos, com 60 dias de idade no início dos procedimentos. As demais informações são semelhantes às descritas no Estudo piloto.

Equipamentos e materiais

Foram utilizadas câmaras de condicionamento operante de fabricação *Med Associates*, com as mesmas dimensões, forma de controle e a mesma disposição descrita no Estudo piloto, com a exceção que o estímulo sonoro de 2900 Hz/65 db (*buzzer*) localizado fora da caixa não foi utilizado e, para o consumo da gelatina antes das sessões experimentais, foram utilizadas 10 caixas individuais padrão em polietileno 25x40x20 cm com grade superior.

Soluções e Etanol

As mesmas descritas no Estudo piloto.

Procedimento⁹

Protocolo para administração da gelatina com etanol

⁹ Aprovado pelo CEPA.IP – protocolo nº 003.2013.

Durante os primeiros dias de apresentação da gelatina (sete dias) os animais foram expostos a um procedimento de *fade in* de etanol e *fade out* de sacarose de acordo com a Tabela 4.

A divisão, a forma de disponibilização e o tempo de consumo da gelatina foram idênticos aos descritos no Estudo piloto.

Tabela 4

Resumo do procedimento de *fade in* de etanol e *fade out* de sacarose

Duração (em dias)	Solução	
	Etanol	Sacarose
2	2%	10%
2	6 %	8%
2	8%	6%
1	10%	3%
Até a estabilidade das taxas de respostas	10%	0%

Fase 1. Linha de base

Assim como no Estudo piloto, o comportamento de pressão à barra foi modelado sob esquema de reforço contínuo (CRF) no início do experimento. Esse esquema permaneceu em vigor durante cinco sessões para cada rato. Como evento consequente (reforçador) de pressão à barra foi utilizada uma solução de sacarose 10%.

Os sujeitos experimentais iniciaram o treino sob um esquema múltiplo com dois componentes e a apresentação dos componentes, os estímulos correlacionados a cada um, o critério de estabilidade e a duração das sessões foram os mesmos descritos na Fase 1 do

Estudo piloto, com três exceções importantes: (1) Não havia a presença do etanol nessa fase; (2) o esquema múltiplo foi incrementado na seguinte sequência: VI5-VI15; VI10-VI30; VI12-VI36 e VI15-VI45 s e o valor final estabelecido foi VI15 – VI 45 s, para manter uma taxa de reforço relativamente alta durante as sessões, devido a privação rigorosa dos animais e (3) o *buzzer* não era ligado durante os períodos de IEC, visto que o procedimento de *blackout* total no início das sessões experimentais teve como objetivo diminuir as respostas durante o IEC, portanto, o *blackout* total e o período de IEC deveriam ser iguais (sem o *buzzer*).

Fase 2. Linha de Base + ET ou MALTO

Após a estabilidade da taxa de resposta no esquema múltiplo VI15-VI45 s, iniciou-se o procedimento de *fade in* de etanol e *fade out* de sacarose, descrito no protocolo de administração da gelatina (Estudo piloto), após o qual se iniciou a fase de Linha de base + ET ou MALTO. Cada sessão foi precedida por 10 minutos de consumo da gelatina, contado a partir do momento que todos os ratos estavam isolados nas caixas individuais (de consumo de gelatina) adicionado a mais 20 minutos após o consumo da gelatina. Uma vez finalizado o intervalo, os animais foram colocados nas caixas experimentais e se dava início à sessão. Em 50% das sessões, cada rato teve acesso a 5g/kg da gelatina de concentração 10% ET. No outro 50%, cada rato teve acesso a 5g/kg da gelatina de concentração 15% MALTO. A ordem das sessões com etanol e sem etanol, assim como o critério de estabilidade da taxa de resposta foi a mesma utilizada no Estudo piloto.

Fase 3. Extinção + ET ou MALTO

Nesta fase os procedimentos descritos para o período de consumo da gelatina (com ET ou MALTO) do Estudo piloto e na Fase 2 desse experimento foram mantidos, mas o esquema em vigor na sessão experimental foi um múltiplo EXT-EXT. Foram realizadas

quatro sessões desta fase (duas com etanol e duas sem etanol). A escolha de apenas quatro sessões se deu devido a queda na emissão de respostas observada no Estudo piloto. Após a quarta sessão de extinção, os animais praticamente não respondiam.

Os dias e horários de realização das sessões experimentais seguiram a mesma programação descrita no Estudo piloto.

Análise de Resultados

Para a última sessão da Fase 2 Linha de Base + ET ou MALTO, foi feita uma ANOVA de medidas repetidas. A diferença entre as condições dessa fase (i.e., C1MALTO, C1ET, C2MALTO e C2ET), foi comparada pela ANOVA de quatro níveis. O teste de Mauchley foi utilizado de maneira a verificar a esfericidade dessa última sessão da Fase2, e quando a esfericidade não foi obtida, foi utilizada a correção Greenhouse-Geisser. Os critérios que foram utilizados para as análises foram a significância estatística $p < .05$ e tamanho de efeito. As análises pós-hoc foram realizadas pelo teste Benjamini-Hochberg False Discovery Rate (Teste B-H).

A resistência à extinção foi calculada com a proporção das taxas de respostas na Fase 3 em relação à linha de base. O cálculo foi feito dividindo as taxas de respostas das sessões de extinção pela média das taxas de respostas das quatro últimas sessões de linha de base.

RESULTADOS

A Figura 3 apresenta as taxas de respostas durante as últimas quatro sessões da Fase 1 – Linha de Base. Os gráficos 3a e 3b mostram os dados individuais nos componentes 1 e 2, respectivamente. O gráfico 3c mostra as médias ($\pm$ EPM) das taxas de respostas de todos os sujeitos. Não houve diferença entre a taxa de respostas emitidas nos componentes 1 e 2 e esse padrão foi similar para todos os sujeitos.

Em relação à estabilidade da resposta, a inspeção visual dos gráficos 3a e 3b indica que alguns sujeitos apresentaram tendências de queda ou aumento nas taxas de respostas como, por exemplo, S4 e S5. Esses sujeitos exibiam o aumento nas taxas de respostas em uma sessão e queda na sessão seguinte, de modo padronizado durante as várias sessões da Fase 1, de modo que por ser entendido como um padrão constante, considerou-se como um desempenho estável. Ainda foi realizado o teste de estabilidade para mudança de fase proposto por Schoenfeld, Cumming, & Hearst (1956), que confirmou a análise visual.

Figura 3. Desempenho na linha de base (Fase 1). Os dados representam a taxa de respostas nas últimas quatro sessões da Fase 1 – Linha de Base. Os gráficos A e B, acima da figura correspondem aos Componentes 1 e 2, respectivamente. O gráfico C apresenta a média ($\pm$ EPM) da taxa de respostas de todos os sujeitos, nas quatro últimas sessões da Fase 1.

A Figura 4 apresenta a proporção entre a taxa de respostas no esquema múltiplo durante a fase de *fade in* de Etanol e *fade out* de sacarose e a média da taxa de respostas das quatro últimas sessões de linha de base, de cada rato. Durante a fase de inserção do etanol não se observaram mudanças ordenadas no comportamento dos sujeitos quando comparados em relação à Fase 1. No entanto, alguns padrões singulares podem ser notados, como mudanças no padrão comportamental em relação à Fase 1 para S1, S4 e S5; para esses três ratos, houve queda nas respostas emitidas em relação à Fase 1 a partir do aumento da dose de etanol para 6% para ambos os componentes. Para S5, a partir da administração da dose de 8g/Kg a queda foi para o Componente 2. Pontua-se também um aumento das respostas de S2 com maior variabilidade no componente 2; S3 com aumento no componente 1; S6 e S9 com aumento em ambos os componentes; S8 com maior aumento no componente 2 e S10 que apresentou uma mudança no Componente 1 (com exceção da dose de 10%). Os demais sujeitos apresentaram poucas mudanças ou variabilidade nas respostas em ambos os componentes no período de inserção da ET. Nesse sentido, pode-se considerar que com a introdução do ET, houve mudanças nas taxas de respostas emitidas para a maioria dos sujeitos, entretanto, não foi uma mudança diferencial entre os componentes rico e pobre, isso é, com maior resistência no componente rico e menor no componente pobre.

No que diz respeito à proporção de mudanças das três primeiras sessões da Fase 2 (Linha de Base + ET ou MALTO), apenas três sujeitos (S1, S4 e S5 em ambos os componentes), apresentaram mudanças quando comparado ao que emitiam nas sessões de linha de base sem etanol. Contudo, com exceção de S4, essa mudança parece não estar relacionada com a taxa de reforço dos componentes. Ainda, pode-se atentar para uma variação do padrão comportamental de S2, S3, S8 e S9, com aumentos na emissão de

respostas em relação à Fase 1 (sendo que para S2 e S9 isso foi observado somente no Componente 1).

Figura 4. Desempenho no esquema múltiplo durante a inserção de ET. Os dados representam a proporção entre a taxa de respostas no esquema múltiplo durante a fase de *fade in* de Etanol e *fade out* de sacarose (2%, 6%, 8% e 10% ET) e a média da taxa de respostas das quatro últimas sessões de linha de base, de cada rato. As sessões 8 a 10 mostram os dados das três primeiras sessões da Fase 2 (Linha de Base + ET ou MALTO). As linhas cinzas representam o Componente 1 (losangos) e as linhas pretas o Componente 2 (quadrados). A linha pontilhada representa o valor de referência de mudança, quanto mais os dados se afastam do valor um, maior é a mudança apresentada.

Os dados da Figura 5 apresentam as taxas de respostas das quatro últimas sessões da Fase 2 (Linha de Base + ET ou MALTO). Os dados individuais das ultimas sessões da Fase 2 mostram, mais uma vez, a falta de diferenciação da taxa de respostas entre os componentes. Pode-se notar também que as sessões precedidas pela administração de MALTO (os quadrados brancos e pretos) têm taxas de respostas ligeiramente maiores para a maioria dos sujeitos (S1, S4, S6, S8 e S9 nas duas últimas sessões e S3, S5 e S10 em todas as sessões). Inclusive, para alguns sujeitos observa-se maior taxa de respostas para o componente 2 (pobre) na sessão precedida por MALTO (S2, S3, S4 e S6 na última sessão e S5 em todas as sessões).

A Figura 6 apresenta, respectivamente, os resultados da proporção média do grupo (gráfico 6a) e taxa média de respostas (gráfico 6b). No gráfico 6a, a média de proporção de mudança mostra que, nas duas últimas sessões da Fase 2, houve maior mudança em relação a linha de base nos dias em que o MALTO estava presente, e não se observa diferenciação entre componentes 1 e 2. O gráfico 6b mostra que as taxas emitidas são maiores nos dias em que houve administração de MALTO antes da sessão, corroborando os resultados do gráfico 6a. Ainda, a ANOVA de medidas repetidas indicou diferenças significativas entre as diferentes medidas [$F_{(5,45)} = 6,788$; $p = 0,008$]. O teste B-H indicou que apenas houve diferenças estatísticas significativas entre MALTO x Linha de base e MALTO x ET para as taxas obtidas no componente 2 ($p < 0,05$ para ambas as comparações). Esses resultados corroboram os observados na Figura 5, e indicam que a ingestão da gelatina calórica antes da sessão experimental aumentou a taxa de respostas emitidas para o componente pobre. Também sugerem que o ET atenuou esse efeito, pois a gelatina com ET continha igual quantidade de calorias do que a de MALTO. Porém é

importante destacar que o aumento da taxa observado em relação ao etanol em C2 foi discreto (Média ET = 12,25 e Média MALTO = 15,03).

Figura 5. Taxa de respostas (R/min) durante a Fase 2 Linha de base + ET ou MALTO. Os dados apresentam a taxa de respostas das últimas quatro sessões da Fase 2. Os losangos e quadrados com linhas contínuas pretas representam os componentes 1 na situações com ET e com MALTO, respectivamente. Os losangos e quadrados brancos com linhas tracejadas representam os componentes 2 com ET e MALTO, respectivamente.

Figura 6. Proporção de mudanças e taxa de respostas nas diferentes condições. Os dados do Gráfico A representam a proporção de mudança de todos os sujeitos na Fase 2 – Linha de base + ET ou MALTO e a média da taxa de respostas das quatro últimas sessões de linha de base. Os losangos e quadrados com linhas contínuas pretas representam os componentes 1 na situações com ET e com MALTO, respectivamente. Os losangos e quadrados brancos com linhas tracejadas representam os componentes 2 com ET e MALTO, respectivamente. Os dados do Gráfico B representam as médias das taxas de respostas na Fase 1 (linha de base) e na Fase 2 (com etanol ou MALTO). As barras cinzas representam o Componente 1 e as pretas o Componente 2. * $p < 0,05$ para o teste *post-hoc* B-H das diferenças entre o C2 de MALTO e C2 de ET e LINHA DE BASE.

A Figura 7 apresenta a proporção de mudança em extinção, comparada com a média das quatro últimas sessões da Fase 2 (Linha de Base + ET ou MALTO), sendo duas sessões das quatro sessões de linha de base precedidas pelo consumo de etanol e duas sessões sem o consumo de ET. A ordem de apresentação dos sujeitos se deu pela sequência de administração de ET e MALTO durante as sessões de extinção. Os sujeitos S2, S5, S6, S8 e S9 passaram pela sequência ET, ET, MALTO, MALTO. De modo a comparar possíveis efeitos de diferentes ordens de administração, os demais sujeitos passaram por sequências diferentes. S2 passou por ET, MALTO, ET, MALTO; S3 e S4 - MALTO, MALTO, ET, ET; S7- MALTO, ET, ET, MALTO e por fim S10 – ET, MALTO, MALTO, ET. Pode-se observar na figura que quase todos os sujeitos (exceto S10) apresentaram, no Componente 1, menor mudança em relação à Fase em quase todas as sessões de extinção. Os sujeitos S1 e S7 apresentaram maior resistência à mudança na primeira e nas duas últimas sessões de extinção, S2 e S3 nas duas primeiras sessões e S6 nas três últimas sessões dessa fase. Esse resultado parece não ser função do consumo prévio de etanol. Por exemplo, S1 apresentou maior resistência à mudança (ou menor mudança) no Componente 1 na primeira sessão de extinção e não apresentou na segunda, e ambas foram precedidas por etanol. Outro exemplo é S3 e S4, em que o primeiro sujeito apresentou menor resistência à mudança no componente rico para as duas últimas sessões de extinção e o inverso aconteceu com S4, sendo que as sessões citadas foram precedidas por etanol para ambos os sujeitos.

Figura 7. Efeito da extinção sobre o desempenho no Esquema Múltiplo. Os dados apresentam a proporção de mudanças em extinção quando comparadas à média das quatro últimas sessões da Fase 2 (Linha de Base + droga ou MALTO), nas quais duas sessões que eram precedidas por etanol e duas eram precedidas por MALTO. A linha cinza representa o componente anteriormente correlacionado com maior taxa de reforço (Rico-C1) e a linha preta o componente anteriormente correlacionado com a menor taxa de reforço (Pobre-C2). No eixo X está a sequência de sessões com ET ou MALTO delineada para cada sujeito.

DISCUSSÃO

O objetivo do Experimento I foi avaliar se a administração de ET antes das sessões poderia ser considerada um evento perturbador e se essa administração acarretaria em resultados diferentes na resistência do comportamento à mudança em testes de Extinção. Cada objetivo será discutido separadamente a seguir.

O etanol não teve função de evento perturbador

Diante dos resultados obtidos de mudanças nas não diferenciais (i.e., sem diferenças entre componente rico e pobre) no padrão de respostas emitidos após a introdução do ET (Figura 4), conclui-se que o etanol não deve ser considerado um evento perturbador. As taxas de respostas mudaram em relação à linha de base (exceto para S7) e essa mudança foi assistemática. Entretanto, como mencionado anteriormente, o que foi estabelecido como efeito de evento perturbador no presente trabalho não foi a obtenção de qualquer mudança no comportamento (aumento ou queda após a administração do ET), mas sim menor mudança no componente rico e maior mudança no pobre em relação à linha de base.

Tal resultado é consistente com os dados da literatura que emprega drogas como evento perturbador (cf., Cohen, 1989; Pinkston, 2009), mais especificamente com os dados relatados por Pinkston et al. (2009) em que foi empregado o etanol e também não se observou diferença significativa entre a resistência à mudança e o componente com maior tempo de acesso ao reforço (componente rico). O emprego do esquema de intervalo variável, que era uma das variáveis apontadas como divergentes entre estudos com e sem efeitos de drogas como evento perturbador, parece não ter sido o responsável pelos efeitos encontrados por Egli et al. (1992) e Harper (1999a).

O etanol alterou a resistência à mudança

No que diz respeito às implicações na resistência à mudança, os resultados obtidos para a maioria dos sujeitos corroboraram os obtidos na literatura clássica da área, em que foi empregado o esquema múltiplo VIVI e extinção (Nevin, 1974; Nevin et al., 1983; Nevin, 1988; Nevin, Tota, Torquato & Shull., 1990, Nevin & Grace, 2000). Durante a Fase 2 (Linha de Base + ET ou MALTO) não houve diferenciação nas respostas emitidas na presença dos componentes rico e pobre. Poder-se-ia apontar a falta de diferenciação entre os componentes como alguma alteração advinda da administração do etanol, entretanto, Nevin (1974 – Experimento II) e Cortéz-Patiño, Serrano e Garcia-Mijares (2016), também não obtiveram diferenciação entre os componentes e não administraram etanol e nenhuma condição. Na Fase 3, observou-se que o componente anteriormente correlacionado à maior taxa de reforço foi o mais resistente durante o esquema de extinção, independentemente da administração do etanol. Portanto, os dados pareceriam indicar que o etanol não afetou a resistência. Entretanto, esse dado precisa ser considerado à luz dos obtidos após a ingestão da gelatina com MALTO e por esse motivo será analisado com mais detalhe.

A ingestão de MALTO aumentou significativamente a taxa de respostas no componente 2 (pobre), mas não no 1 (rico), quando comparada com as taxas de respostas na Linha de base e com a taxa após o consumo de ET (Figura 6b), ou seja, após a administração da MALTO há maior resistência no componente rico do que no pobre em relação a linha de base. Assim, poderia ser pensado que o ET diminuiu o efeito produzido pela ingestão de MALTO: a administração do ET diminuiu o aumento de respostas causadas pela MALTO. Por outro lado, ainda que não significativo¹⁰, observou-se aumento da taxa

¹⁰ As comparações estatísticas (*t-student* para medidas repetidas) entre as taxas obtidas na linha de base e as obtidas no componente 1 (rico) após a ingestão de ET ou de MALTO

de respostas em ambos os componentes após a ingestão de ET, e no componente rico após a ingestão de MALTO; porém, o aumento no componente rico foi maior que no componente pobre após a ingestão de ET. Assim, o aumento na taxa de respostas observado no componente rico parece não ter sido efeito direto da MALTO, mas da ingestão da gelatina calórica, e o ET atenuou esse efeito como função da taxa de reforço. Pelo menos duas questões podem ser levantadas desse resultado: (1) a ingestão de gelatina poderia ser considerado um evento que produz mudanças na taxa não condizentes com a teoria de *momentum* comportamental?; (2) Por que o etanol aumentou a resistência à mudança produzida pela ingestão da gelatina no componente pobre?

(1) a ingestão de gelatina poderia ser considerada um evento que produz mudanças na taxa não condizentes com a teoria de *momentum* comportamental? Existem dados que têm mostrado que alimentar o sujeito antes da sessão experimental - *prefeeding* funciona como evento perturbador de respostas operantes mantidas sob esquemas múltiplos: diminui a taxa de respostas nos componentes do esquema e esse efeito é menor sobre a taxa do componente rico (Nevin, et al., 1990; Nevin, et al., 2001; Nevin, Grace & Mclean, 2001). Neste experimento, o consumo prévio de gelatina com MALTO ou ET não replicou esse efeito. O alto valor reforçador da sacarose (Mangabeira, Garcia-Mijares & Silva, 2015; Sclafani & Ackroff, 2003) pode ter sido a variável responsável pela falta dos efeitos esperados pela *prefeeding*. Adicionalmente, alguns estudos feitos no Laboratório de Psicofarmacologia da Universidade de São Paulo empregando a sacarose como evento reforçador, não necessitaram expor o sujeito experimental à privação (dados não

acusaram diferenças significativas entre as médias ($p < 0,05$ para ambas as comparações). O ajuste das probabilidades para múltiplas comparações pelo método B-H não permitiu rejeitar a hipótese nula. Entretanto, considerando os resultados em conjunto e o baixo n deste estudo em relação ao número de comparações realizadas, parece mais adequado assumir que neste estudo a probabilidade do erro Tipo I é maior do que a do Tipo II, e mais parcimonioso assumir que houve efeito de aumento da taxa nessas condições.

publicados), o que mostra que, devido ao evento consequente escolhido, pode não ter havido a queda nas respostas emitidas. Contudo, ainda foi observado no presente estudo aumento da taxa em ambos os componentes quando a gelatina continha MALTO. Talvez quantidade de gelatina consumida pelos sujeitos não fosse suficiente para causar saciedade, visto a restrição alimentar rigorosa estabelecida. Cabe salientar que carboidratos com alto índice glicêmico¹¹ como a maltodextrina (que tem um valor de índice maior que 150) podem levar a um aumento da fome ou diminuição da saciedade (Nunes, 2003), nesse sentido, o aumento das taxas de respostas em sessões antecederidas pela administração da MALTO pode ser função da queda na saciedade.

(2) Por que o etanol aumentou a resistência à mudança produzida pela ingestão da gelatina no componente pobre?

Dados da literatura mostram que drogas podem afetar a resistência à mudança, devido a possíveis alterações no controle de estímulo, modificando a discriminação entre os componentes. Harper (1999b) aponta que os efeitos podem ser contrários aos esperados, pela a teoria do *momentum* comportamental. O comportamento na condição rica pode ser menos resistente à mudança e na condição pobre pode ser mais resistente devido ao enfraquecimento da discriminação da relação estímulo-reforço. No que diz respeito à administração do etanol e seus efeitos no controle de estímulo, dados como o de Popke, Allen e Paule (2000) mostram diminuição na acurácia da discriminação entre condições distintas (cf., Jackson, Duka, & Stephens, 2003; Melia & Ehlers, 1989; Mello, 1971).

Por fim, algumas questões quanto ao procedimento merecem ser pontuadas. A via de administração do etanol é uma variável que deve ser investigada. Apesar dos dados de Pinkston, et al., 2009, com uma diferente rota de administração (gavagem) corroborarem

¹¹ O índice glicêmico é uma classificação dos carboidratos de acordo com o aumento da glicose sanguínea em relação a um padrão estabelecido como ideal (Nunes, 2003).

os do presente estudo no que diz respeito ao efeitos de evento perturbador (i.e., o ET não alterou diferencialmente o comportamento, com maior mudança no componente pobre), vale salientar a possibilidade de diferenças quanto à alteração do valor reforçador de estímulos relacionados à resistência à mudança. Com uma administração forçada ter-se-ia a possibilidade de controlar e analisar a dose da droga e o tempo de ação dela. Estabeleceu-se a dose de 5g/Kg de gelatina com etanol e essa dose é bem maior que a documentada como ativa (cf., Williams-Hemby & Porrino, 1997a, 1997b), adicionado ao fato de se ter estabelecido cuidadosamente: (1) a quantidade de gelatina de acordo com o peso diário do animal; (2) restrição de tempo para consumo e (3) tempo fixo entre o consumo e a sessão experimental. Tais procedimentos pareciam estabelecer um maior controle quando comparado ao procedimento de disponibilizar a droga na caixa viveiro durante um grande período de tempo, podendo ocorrer evaporação da droga e falta de controle quanto ao horário de consumo do animal. Entretanto, pode-se levantar questões do procedimento que tomou como certa e verdadeira a dose ingerida pelo animal considerando apenas a ingestão total da gelatina. Ou seja, não houve qualquer tipo de medição sobre quantidade de etanol no sangue do animal, metabolismo a depender da dose administrada, variáveis que são responsáveis por efeitos diversos do etanol (McKim & Hancock, 2012; Pohorecky, 1977). Segundo uma revisão feita por Pohorecky (1977), a administração de doses acima de 2 g/Kg apresentam um efeito depressor. Contudo, esse não foi o efeito visto para quatro dos dez sujeitos (S2, S3, S8 e S9 – Figura 4), o que pode justificar a necessidade de maior controle de tal asserção. Somado a isso, pode existir diferenças na velocidade de absorção da droga, bem como de metabolismo. Ainda de acordo com Pohorecky (1977) a medição da ação da droga em um intervalo fixo estabelecido arbitrariamente, como no presente estudo, pode acarretar em uma análise incompleta. A depender do tempo estabelecido, pode-se avaliar apenas efeitos excitatórios, depressivos ou a fase de transição entre esses

efeitos. Além da necessidade de controle da absorção e das doses administradas, o tempo entre a administração e o teste também deve ser considerado e talvez estabelecido de maneira variável.

Em suma, os resultados replicam e dão força a afirmação de outros estudos que sugerem que drogas não têm características de evento perturbador (Cohen, 1986, Nevin & Grace, 2000), e mais especificamente, replicaram os resultados quando se administrou etanol como evento perturbador (Pinkston et al., 2009). Quanto aos efeitos à administração do etanol na resistência à mudança empregando-se extinção como evento perturbador, não houve indícios que exista qualquer alteração, contudo, quando a análise foi voltada à administração da gelatina, fosse com MALTO ou ET, houve diferentes efeitos em relação à fase de linha de base.

EXPERIMENTO II

Esse experimento teve como objetivo verificar se a retirada do etanol após diferentes tipos de administração (aguda e crônica) poderiam ser qualificados como um evento perturbador, tal como caracterizado pela área do *momentum* comportamental no presente trabalho (i.e., maior resistência à mudança no componente com maior taxa de reforço).

Diferenças acerca dos efeitos de retirada do etanol variam em uma extensão que vai de sintomas advindos da retirada após a administração aguda (sintomas suaves a moderados) ou crônica (sintomas sérios e complicados - Beck, 2000, Doremus, Brunell, Varlinskaya, & Spear, 2003). Esses sintomas da retirada do etanol vão desde déficits nutricionais (Melo-Júnior et al., 2007); abstinência (Knapp, Overstreet, & Breese, 2005) e prejuízos cerebrais, incluindo o sistema de recompensa (*system reward* - Liu, & Schulteis, 2004) e a diferença mencionada entre as administrações aguda e crônica dizem respeito a magnitude e duração dos sintomas a depender do tempo de exposição, em que a exposição aguda parece ter menor impacto no organismo quando comparada à crônica (Liu, & Schulteis, 2004). Nesse sentido, se a retirada do etanol se caracterizar como um evento perturbador como o descrito pelos estudos de resistência à mudança dever-se-ia esperar que houvesse diferenças entre os resultados das diferentes administrações.

Método

Sujeitos

Participaram do estudo 10 ratos (*rattus norvegicus*) da linhagem Wistar experimentalmente ingênuos, com 60 dias de idade no início dos procedimentos. O alojamento, condições do biotério, ciclos claro/escuro e alimentação/restrição alimentar foram idênticos ao descrito no Experimento I.

Equipamentos e Materiais

Os equipamentos e materiais utilizados foram os mesmos descritos no Experimento I. Adicionalmente foi utilizado material para gavagem: 1) agulha de gavagem para ratos, composta de aço inox, com diâmetro 1,2mm, esfera 2,3mm, raio de 40mm e comprimento de 54mm; 2) seringas descartáveis de 10 ml com bico liso; etanol etílico absoluto (95,5% - marca Synth) e leite em pó (baby fórmula – NAN PRO 2 da Nestlé).

Soluções e Etanol

O evento consequente à pressão à barra foi o mesmo do Experimento I. A solução de etanol (ET) para gavagem foi composta por etanol 95,5%, água corrente, leite em pó e sacarose. Um litro de solução foi preparado com 166g de leite em pó, 60g de sacarose, 211 ml de etanol e 250 ml de água. Após o leite e a sacarose serem dissolvidos no etanol, água foi acrescentada até chegar a um litro que foi o valor final da solução (Braconi, et al., 2010).

Para a administração de etanol via gelatina foram utilizados os seguintes ingredientes: *Kanten* em pó; etanol etílico absoluto (99,5% - marca Synth) diluído em água em diferentes concentrações v/v (ET) e d) 10 gramas de sacarose (SAC). Após alguns dias do início da administração de etanol, a sacarose foi retirada da solução (vide protocolo de administração da gelatina com etanol no Experimento I).

Procedimento

Fase 1. Retirada do etanol após administração aguda

Fase 1a. Linha de Base

No início do experimento, o comportamento de pressão a barra foi modelado e os sujeitos experimentais iniciaram o treino sob um esquema múltiplo VI-VI, conforme descrito no Experimento I. Para metade dos sujeitos o Componente 1 (maior taxa de reforço) foi correlacionado com o estímulo luz piscante e o Componente 2 (menor taxa de reforço) com o estímulo luz constante, e para outra metade, a ordem foi inversa. Foi usado como critério de estabilidade foi considerado que a variação das taxas de respostas das quatro últimas sessões não ultrapassasse 15% (cf. Schoenfeld, Cumming, & Hearst, 1956). Para o cálculo da estabilidade foi utilizado o software *stability check* (Costa & Cançado, 2012). No cálculo se obtinha a média geral, calculada analisando-se um bloco de quatro sessões e que se obtinha a média das duas primeiras e a médias das duas últimas sessões desse bloco.

Fase 1b Linha de base + ET agudo

Os animais foram expostos a três dias de habituação ao procedimento de gavagem, que consistiu na administração de 5 ml de água via gavagem, três vezes ao dia, com intervalo de quatro horas. Nesses dias de habituação, as sessões de linha de base aconteceram normalmente.

Após a fase de habituação foi realizada a administração aguda do etanol apenas por um dia. A solução de etanol a 20% v/v, foi administrada via gavagem três vezes nesse dia, com o intervalo de quatro horas entre as administrações, totalizando uma ingestão de

10g/kg/dia (Braconi, et al., 2010¹²). Durante todo o período de administração de etanol por gavagem, os animais tiveram acesso à comida e a água *ad libitum* (a restrição alimentar foi suspensa).

Fase 1c. Linha de base+ Retirada

Após 12 e 36 h da última administração de etanol, os animais foram novamente treinados sob o esquema múltiplo VI15-VI45 usado para estabelecer a LB (Teste da retirada). O tempo estabelecido para a realização deste teste foi proposto por Majchrowicz (1975), que sugere o intervalo de 12 horas da última administração de etanol, por haver quedas significativas na concentração da ET no sangue do animal após esse período.

Fase 2. Retirada do etanol após consumo crônico

Fase 2a – Linha de base +ET crônico

Esta fase se iniciou após 36 horas de finalizada a fase 1c. Foi oferecido para ingestão oral 10g/kg de etanol via gelatina, divididas em duas administrações diárias de 5g/kg com intervalos de 12 horas entre elas, por um período de 21 dias (Uzbay & Kayaalp, 1995). Para a administração da gelatina foi feito um período de uma semana do procedimento descrito no Experimento I – *fade in* e *fade out* da quantidade de etanol e sacarose, respectivamente. As sessões diárias sob o esquema múltiplo VI15-VI45 permaneceram como no período de linha de base. A escolha da administração via gelatina se deu por dois motivos: (1) para que se possa fazer uma comparação com os resultados da administração crônica feita no Experimento I e (2) o procedimento de gavagem é aversivo para os animais (Brown, et al., 2000; Hall, et al., 2015; Wallace, et al., 1990), existindo a

¹² O protocolo proposto por Braconi, et al. (2010) teve como objetivo descrever um procedimento de dependência de etanol em ratos. No presente Experimento, apenas parte do protocolo foi feito.

possibilidade de feri-los internamente caso a agulha utilizada para o procedimento entre pela traqueia e laringe e não para o esôfago e, de modo adicional, a exposição à fase 2a foi relativamente longa, com duas administrações diárias.

Fase 2b. Linha de base + Retirada

Após 12 e 36 horas do último oferecimento de gelatina com ET, os animais passaram por uma sessão de treino sob o esquema VI15-VI45.

Análise de dados

Assim como no Experimento I, foi utilizada no Experimento II uma ANOVA de medidas repetidas (de três níveis) para avaliar as possíveis diferenças entre a fase de linha de base e a retirada da ET 12 e 36 horas após o consumo agudo e crônico para o componente 1 e 2, separadamente. O teste de Mauchley foi utilizado de maneira a verificar a esfericidade da fase de Linha de base, e quando a esfericidade não foi obtida, foi utilizada a correção Greenhouse-Geisser. Os critérios que foram utilizados para as análises foram a significância estatística $p < 0,05$ e tamanho de efeito. As análises pós-hoc foram realizadas pelo teste multivariado de comparações planejadas, para se avaliar as diferenças entre componentes 1 e 2 nas diferentes fases: Fase 1a. Linha de Base; Fase 1c. Linha de base + Retirada (12 e 36 horas parte 1 do Experimento II); Fase 2a – Linha de base +ET crônico e Fase 2b. Linha de base + Retirada (12 e 36 horas, parte II do Experimento II).

A análise da proporção de mudança como índice para a resistência à mudança foi a mesma descrita no Experimento I.

RESULTADOS

Fase 1- Efeito da Retirada de ET agudo

Os resultados obtidos durante a Fase 1a (linha de base) e 1c (Linha de base+ Retirada) são apresentados na Figura 9 (após a gavagem com etanol, o rato S10 morreu, portanto, seus dados não serão apresentados). Os gráficos 9a e 9b mostram os dados individuais nos componentes 1 e 2, respectivamente. O gráfico 9c apresenta as médias ($\pm$ EPM) das taxas de respostas de todos os sujeitos. Durante a linha de base, parece que não houve discriminação ou diferenciação entre os componentes. Apenas os sujeitos S6, S8 e S9 emitiram maiores taxas de respostas no Componente 1. Observa-se também que para a maioria dos sujeitos (S2, S3, S5, S6, S7, S8, S9 e S10) houve uma queda nas taxas de respostas nas três últimas sessões em que estava sendo feito o procedimento de gavagem apenas com água (três últimas sessões antes da linha tracejada na Figura 9). Na Fase 1c, após a retirada do etanol, houve queda nas taxas de respostas para todos os sujeitos, em ambos os componentes. Apenas para os sujeitos S2 e S9 (na sessão após 36 horas de retirada da ET); S4, S5 e S8 (nas duas sessões de teste) houve maior queda nas taxas de respostas para o Componente 2.

Para o teste de medidas repetidas ANOVA, optou-se por retirar o sujeito S8, pois ele manteve-se respondendo na maior parte das sessões de retirada do ET, e seus dados se mostraram como *outliers* da distribuição de médias do resto dos sujeitos (Apêndice I), ocasionando índices de variabilidade altos e não representativos do responder do resto dos sujeitos. Os resultados indicaram diferenças significativas no Componente 1 entre a média da taxa de respostas na Linha de base e a média da taxa observada 12h após a retirada do ET [$F(2, 14) = 12,404$; $p = 0.000704$], mas não entre a taxa na Linha de base e a obtida após 36 horas da retirada do ET [$F(2, 14) = 12,404$; $p = 0.103947$]. Houve uma diferença

significativa [$F_{(2, 14)} = 12,404$; $p = 0.038464$] entre as duas sessões de retirada do ET (12h e 36h). As taxas obtidas no Componente 2 acompanharam as observadas no Componente 1, pois havia uma diferença significativa entre Linha de base e 12 h da retirada do etanol [$F_{(2, 14)} = 6.1814$; $p = 0.009175$], mas não entre Linha de base e 36 h de retirada [$F_{(2, 14)} = 6.1814$; $p = 0.275201$]. Porém, não havia diferenças entre as duas sessões de retirada do ET [$F_{(2, 14)} = 6.1814$; $p = 0.174105$].

Ainda referente ao gráfico 9c, foram realizadas análises de Comparações Planejadas entre os resultados obtidos nos Componentes 1 e 2. O modelo foi composto de três comparações, sem interação, entre as taxas em C1 e C2 obtidas na Linha de base, 12 h após a retirada do ET e 36 h após a retirada. Os resultados indicaram que o modelo não foi significativo [$F_{(5, 35)} = 8.6848$; $p = 0.170584$]; portanto, não houve diferenças significativas entre as taxas emitidas em cada componente ao longo das fases.

Figura 9. Taxa de respostas das Fases 1a e 1c. Os gráficos apresentam as taxa de respostas das quatro últimas sessões da Fase 1a- linha base no esquema múltiplo VI15 – VI 45 s, lado esquerdo da linha pontilhada. No lado direito da linha pontilhada estão as taxas de respostas na fase de retirada do etanol. O gráfico A e B apresentam os dados de todos os sujeitos no Componente 1 e 2, respectivamente. O gráfico C apresenta as taxas de respostas médias ($\pm$ EPM) também nas quatro últimas sessões da Fase 1a, em que os losangos representam o Componente 1 e os quadrados o Componente 2. * $p < 0,05$ para o teste *post-hoc* B-H das diferenças entre Linha de base e retirada após 12 horas para os componentes 1 e 2. ** $p < 0,05$ para o teste *post-hoc* B-H das diferenças 12 e 36 horas de retirada para o componente 1.

A Figura 10 mostra a proporção de mudanças das duas sessões de retirada do etanol em relação às quatro últimas sessões de linha de base. Para cinco de nove sujeitos observa-se maior resistência à mudança para o componente com maior taxa de reforço (S2, S4, S5, S6 e S7) após 12 horas de retirada do etanol, mas não para 36 horas de retirada. Somente S2, S4 e S5 apresentam maior resistência à mudança no Componente 1 também na sessão após 36 horas de retirada. Adicionalmente, deve-se mencionar que para S9 não foram emitidas respostas na presença do Componente 2 no teste após 12 horas, somente após 36 horas o sujeito volta a responder nesse componente.

Figura 10. Teste de Proporção de mudança sem etanol. Os dados representam o LOG da proporção de mudança nas sessões de retirada do etanol (12 e 36 horas, respectivamente) em relação à média das quatro últimas sessões de Fase 1a-Linha de base. As linhas cinzas representam o Componente 1 e as pretas o Componente 2. O dado faltante do sujeito S9 corresponde à sessão em que nenhuma resposta foi emitida.

Fase 2- Efeito da retirada de ET crônico

Figura 11 apresenta a taxa de respostas nas últimas quatro sessões de administração crônica de ET na Linha de base e nas sessões após a retirada por 12h e 36h de ET (Gráficos 11a e 11b, respectivamente). No gráfico 12c se mostra a média ($\pm$ EPM) das taxas de respostas das sessões Linha de base e nas sessões após a retirada por 12h e 36h de ET em ambos os componentes. Observa-se nos gráficos 11a e 11b que para a maioria dos sujeitos não houve diferenciação entre os Componentes 1 e 2 durante a linha de base, ou seja, os sujeitos se comportaram sem muitas diferenças entre componentes com maior ou menor taxa de reforço. Somente para S4, S5 e S6 que a taxa de resposta foi levemente maior para o Componente 1. Nas duas sessões em que o etanol foi retirado, não se observou qualquer mudança no padrão comportamental, quando comparado ao obtido na Linha de base. Para alguns sujeitos, a taxa de respostas emitidas durante o Componente 1 foi ligeiramente maior para S4, S5 e S9, em ambas as sessões de retirada da ET e para S1, S3 e S6 apenas na sessão após 36 horas de retirada do etanol.

A análise estatística realizada com os dados do gráfico 11c indicou que a taxa de respostas do Componente 1 na Linha de base foi semelhante às obtidas após 12 h e 36 h de retirada do ET [$F_{(2, 12)} = 2.4727$; $p = 0.677362$ e $F_{(2, 12)} = 2.4727$; $p = 0.110678$, respectivamente]. O mesmo foi visto para o Componente 2, [$F_{(2, 12)} = 2.6139$; $p = 4.88415$; $p = 0.747134$ na sessão após 12 h de retirada do etanol e $F_{(2, 12)} = 2.6139$; $p = 0.103977$ na sessão após 36 h). O modelo de comparações planejadas entre as taxas de respostas no Componente 1 e o 2 na Linha de base, após 12h e 36h de retirada de ET mostrou que não houve diferenças significativas entre os componentes na Linha de base + ET [$F_{(3,24)} = 1.894862$; $p = 0.182968$], nem após 12 h de retirada da ET [$F_{(3,24)} = 1.894862$; $p = 0.467671$], mas sim entre a Linha de base e 36h de retirada [$F_{(3,24)} = 1.894862$; $p = 0.043348$], em que há maior emissão de respostas para o Componente 1.

Figura 11. Taxa de respostas da fase de administração e retirada do etanol crônico. Os dados apresentam as taxa de respostas das quatro últimas sessões de linha base com administração crônica de etanol (lado esquerdo da linha pontilhada) e da fase de retirada após 12 e 36 horas (lado direito da linha pontilhada). Os gráficos A e B Componentes 1 (lado e 2, respectivamente. No gráfico C estão as taxas de respostas médias ($\pm$ EPM) na fase de 2a - linha de base + etanol crônico (lado esquerdo da linha pontilhada) e durante as sessões de retirada da ET (lado direito da linha pontilhada). Os losangos e as linhas cinzas representam o Componente 1 e os quadrados com linhas pretas o Componente 2. * $p < 0,05$ para o teste *post-hoc* B-H das diferenças entre Linha de base e retirada após 36h, para o Componente1.

A Figura 12 apresenta a proporção de mudanças da Fase 2b, em que o etanol foi retirado, em relação à média das quatro últimas sessões da Fase 2a, em que o etanol estava sendo administrado de forma crônica. Não se observa mudanças no padrão comportamental nas sessões em que o etanol foi retirado após esse tipo de administração. Apenas S6 mostra um padrão de resposta diferente do obtido na fase anterior, em que houve maior alteração do Componente 2, com aumento nas respostas emitidas.

Figura 12. Teste de Proporção de mudança após administração crônica de etanol. Os dados apresentam o LOG da Proporção de mudanças das sessões da Fase 2b (Linha de base + retirada) em que o etanol foi retirado (12 e 36 horas, respectivamente) em relação à média das quatro últimas sessões da Fase 2a (Linha de base + ET agudo). As linhas cinzas representam o Componente 1 e linhas pretas o Componente 2.

DISCUSSÃO

Diante do objetivo de avaliar se a retirada do etanol administrado de forma aguda e crônica seria um evento perturbador, os resultados obtidos parecem indicar que os efeitos da retirada do ET sobre o comportamento mantido sob o esquema múltiplo foi dependente do padrão de consumo de ET (agudo *vs.* crônico), do tempo de retirada (12h *vs.* 36 h) e da taxa de reforço em cada componente do múltiplo.

Administração Aguda

Após 12 h da administração aguda do etanol observou-se maior perturbação no componente com menor taxa de reforço (Componente 2), indicando que as alterações comportamentais produzidas pela retirada são condizentes com o previsto pela teoria do *Momentum* comportamental. Na sessão após 36 horas da administração aguda, esse resultado não é observado. Seis dos nove sujeitos apresentaram maior resistência no Componente 1, na sessão de 12h da retirada, mas não após 36h. Esse dado sugere que os efeitos da retirada do ET sobre o desempenho dos animais foi transitório e não maior que 36h. Esses efeitos parecem estar relacionados com o que se tem chamado de efeito rebote do etanol (*ethanol-rebound effect*), que é o fenômeno comumente descrito como a ressaca em humanos (Gauvin, Harlanda, Criado, Michaelis & Halloway, 1989). Segundo Gauvin, et al. (1989) os efeitos de rebote do etanol aparecem quando seus valores de concentração no sangue se aproximam de zero, mas esses efeitos podem durar por várias horas. Os autores ainda descrevem que o rebote do etanol acontece de maneira à reestabelecer a homeostase do organismo, que tem seu processo modificado devido aos efeitos excitatórios do etanol. Uma das consequências comportamentais dos efeitos rebote do etanol descritas por Gauvin et al. (1989) pode ser uma “demora” (*delayed*) para emissão de respostas. Nesse sentido, os dados corroboram os efeitos descritos. Após 12 horas da retirada da droga ainda havia os efeitos de rebote, e a queda na emissão de respostas pode ser função

desse *delayed*. O mesmo não pôde ser visto após 36 horas de retirada, visto que, segundo Doremus et al. (2003), após 15 horas da última administração, não há mais um nível detectável de etanol no sangue de um rato em idade adulta. Alguns estudos têm demonstrado que, após a retirada do etanol (administrado de forma aguda), obtêm-se uma queda nas taxas de respostas emitidas, seja em tarefas de labirinto em cruz elevado, em que há poucas entradas/exploração dos braços abertos (Doremus et al., 2003; Varlinskaya & Spear, 2004) ou em tarefas de discriminação operante (Gauvin, et al., 1989, Gauvin, Youngblood & Holloway, 1992). Em suma, a queda na emissão de respostas no presente trabalho, pode ter sido devido ao efeito rebote do etanol e, mais especificamente, pode estar relacionada à quantidade de reforçadores obtidos, visto que se tem maior queda no contexto com menor taxa de reforço.

Administração crônica

Após a retirada do etanol administrado cronicamente, observou-se que não houve mudanças nas respostas em ambas às condições (12 h e 36 h), com exceção de S6 e S9. Portanto, os efeitos da retirada do ET quando seu consumo foi agudo foram diferentes de quando seu consumo foi crônico. Apesar de Gauvin, et al. (1989) e Gauvin, et al. (1992) considerarem que o efeito rebote do etanol (visto em administrações agudas) difere da “ressaca” após a administração crônica somente no que diz respeito a intensidade (i.e., têm-se maior intensidade após uma administração de altas quantidades do etanol), existem dados que mostram que o organismo apresenta mudanças após a administração crônica – tolerância (Kumar, et al., 2009), que podem não aparecer após a administração aguda. Nesse sentido, pode-se considerar que os efeitos observados de evento perturbador venham apenas após a administração aguda do etanol, visto que: (1) uma grande quantidade (intoxicação) de etanol acarretou em um organismo que nunca tinha sido exposto à droga

anteriormente e (2) a administração não foi estabelecida de forma constante e sem oscilações (i.e., mantendo os níveis de concentração da droga no sangue sem oscilações).

Os efeitos da administração constante, sem oscilações nos níveis de concentração de ET são obtidos em administrações crônica da droga. Segundo Kumar, et al. (2009), o GABA (um dos neurotransmissores envolvidos na ação do etanol no SNC) tem diferentes subtipos de receptores que respondem a diferentes administrações, por exemplo, o beber até uma intoxicação severa (agudo) ou o beber de modo constante e sem grandes variações na concentração do etanol no sangue (forma crônica). Os efeitos da administração crônica do etanol levam a adaptações nos receptores GABA, que contribuem para tolerância (Kumar, et al., 2009), que podem não ter acontecido com a administração aguda. Entretanto, não se tem garantia que com 21 dias de administração de 10 g/Kg de etanol os sujeitos desenvolveram tolerância e adaptações nos receptores GABA. Poder-se-ia levantar questionamentos quanto à extensão da administração crônica estabelecida no presente estudo. Existem na literatura estudos¹³ que conseguiram os efeitos de mudanças comportamentais com a administração crônica do etanol, estabelecida em torno de 20 a 21 dias (Torres, 2011; Uzbay, Kayaalp, 1995) e outros estudos estabeleceram uma administração mais longa, ultrapassando 120 dias (Cicero, Snider, Perez & Swanson, 1971; Liljequist, Ahlenius & Engel, 1977; Waller, McBride, Lumeng & Li, 1982). A suposição que os 21 dias não foram suficientes para se obter altos e constantes níveis de concentração de etanol no organismo, pode ser uma variável que precise ser melhor investigada. Apesar

¹³ O critério de seleção dos estudos citados foi de avaliar efeitos comportamentais da administração crônica do etanol. O mesmo vale para estudos voltados à investigação da administração aguda. Por exemplo, para o estudo de Torres (2011), o consumo de etanol em concentrações de 5, 10 e 15% (o consumo foi em média de 0,25 g/Kg), acarretou em variabilidade nas respostas operantes de pressão a barra e correr na roda de atividades. No estudo de Uzbay, & Kayaalp (1995), foram avaliados comportamentos como estereotipia, postura do corpo, irritabilidade, rigidez muscular e concentração da droga no sangue após 2, 4 e 6 horas de retirada (após 20 dias de consumo crônico de etanol 7,2%).

dos dados de Torres (2011) mostrarem efeitos de variabilidade comportamental (com aumentos e quedas nas taxas de respostas em relação a linha de base sem etanol) nos resultados após 21 dias de administração, a autora não analisa efeitos de retirada e sim de administração. Uzbay, Kayaalp (1995) que analisam os efeitos de retirada após 20 dias de administração, observaram comportamentos relacionados à abstinência. Portanto, talvez não seja a extensão da administração que não tenha causado os efeitos esperados (i.e., efeitos de retirada do etanol, com diferenças a depender da relação estímulo-reforço estabelecida), mas sim que tais resultados sejam advindos apenas das diferenças entre as administrações aguda e crônica.

A diferença entre os resultados obtidos após a administração aguda e crônica de ET também poderia ser resultado da forma de administração da droga usada em cada fase. Na Fase 1 a droga foi administrada por gavagem e na Fase 2 a droga foi autoadministrada por consumo de gelatina com ET. Tem sido documentado que o procedimento de gavagem é muito mais invasivo e estressante para o animal (Brown, et al., 2000; Hall, et al., 2015; Wallace, et al., 1990) do que outros procedimentos de administração de drogas, especialmente quando se compara a autoadministração. Ainda, apesar das mudanças observadas no comportamento na fase 1 e após a introdução do etanol, a via de administração precisa levada em consideração, pois há indícios que a aversividade da gavagem também pode ter ocasionado mudanças no comportamento em relação à linha de base (ver Figura 9). Na fase de habituação, quando água foi administrada por gavagem, observou-se redução das taxas de respostas de ambos os componentes, sendo maior para o componente pobre. Segundo os resultados de Brown et al. (2000), observou-se, após a administração de vários veículos (água, óleo de milho, metil celulose), o aumento dos níveis de corticosterona no sangue de ratos *Wistar*, esses efeitos foram obtidos mesmo após a passagem de quatro horas da intubação. Existe a possibilidade da habituação do

procedimento após muitas intubações, todavia, ainda assim o nível de corticosterona no sangue deve ser analisado. Wallace, et al. (1990) aponta ainda que a gavagem acarreta em um alto nível de estresse ao animal, mesmo que ela não cause dor. De modo adicional, os autores elaboraram um index de severidade (dor, riscos físicos, estresse, mortalidade) das técnicas utilizadas com animais, e a gavagem foi caracterizada com um nível de mediano a alto de severidade. Diante dos aspectos da aversividade da técnica de administração forçada que poderia dificultar o delineamento do consumo crônico do etanol, há a possibilidade da administração intravenosa (cf., Pohorecky, 1981, Pohorecky & Brick, 1988) que permitiria controlar a possível aversividade da técnica de gavagem e haveria (1) uma homogeneização do procedimento (no que diz respeito às possíveis diferenças entre autoadministração e heteroadministração - Brown, et al., 2000; Hall, et al., 2015; Mello 1976; Pohorecky, 1981); (2) continuaria com um delineamento de sujeito único e (3) se controlaria algumas dessas variáveis estranhas que podem levantar dúvidas quanto as afirmações de que seriam as diferenças maneiras de administração (aguda e crônica) que explicam a maior resistência no componente rico somente na Fase 1b Linha de base + ET agudo do presente estudo.

DISCUSSÃO GERAL

Os resultados do Experimento I mostraram que mesmo empregando o esquema de intervalo variável (Egli et al., 1992; Harper, 1999a) e se escolhendo uma droga como o etanol, que pode ter efeitos no controle exercido por estímulos discriminativos (Harper, 1999b) com a possibilidade um desenvolvimento rápido de tolerância (Gallaher & Loomis, 1979; McKim & Hancock, 2012), não se obteve resultados de evento perturbador. Os efeitos que foram observados se deram devido à administração da gelatina, fosse ela com MALTO ou ET, porém, esses efeitos não foram observados em maior grau na presença do componente pobre e sim em ambos os componentes na presença da MALTO e no componente rico na presença de ET. Nesse sentido, a proposta de Harper (1999b) quanto a efeitos contrários de drogas no controle exercido pelos estímulos presentes no contexto se aplica ao etanol (i.e., em que pode haver uma diminuição na resistência de um comportamento na presença de um estímulo em que se esperava aumento da resistência, e vice-versa). Entretanto, cabe mencionar que pode-se fazer uma leitura diferente dos dados quando não se toma o efeito de evento perturbador apenas no sentido restrito tomado no presente trabalho (i.e., esperar que o componente delineado com maior taxa de reforço fosse o que apresentasse maior resistência). Tomando que houve mudanças nos resultados após a introdução do etanol (Figuras 4 e 7), pode-se admitir que o etanol mudou o curso do comportamento que vinha se mantendo estável, portanto, pode-se assumir que há perturbação dos comportamentos no esquema múltiplo, mas que esse efeito não foi diferencial em função da taxa de reforço delineada. De modo adicional, não somente uma droga de abuso como o etanol foi responsável por mudanças em um padrão estável de comportamento, mas também o consumo da gelatina, principalmente com aumento nas respostas quando essa continha MALTO. Houve uma diferença significativa quanto ao

aumento nos componentes 1 e 2 na presença da MALTO, em que a maior mudança foi no componente 2 (pobre), ou seja, a presença da gelatina com MALTO parece ter tido sim os efeitos maior resistência no componente rico e, portanto, mudança no padrão estável estabelecido na linha de base. Quando se analisa a função do evento perturbador, que é de mudar o comportamento estabelecido na linha de base, o efeito descrito na presença da gelatina com MALTO são similares aos efeitos em estudos que empregaram o *prefeeding* (e.g., Nevin, et al., 1990; Nevin, et al., 2001; Nevin, Grace & Mclean, 2001), apesar de se obter aumento e de não diminuição nas taxas de respostas.

No Experimento II, a interrupção da administração de etanol após consumos agudo e crônico parecem ter efeitos diferentes. Na interrupção após o consumo agudo, observou-se efeitos de maior perturbação no componente pobre no teste após 12 h, mas não após 36 h e o mesmo não foi visto após a administração crônica. Mesmo com as variáveis levantadas para melhor controle, como diferenças nas vias de administração (Brown, et al., 2000; Hall, et al., 2015; Mello 1976; Pohorecky, 1981) e aversividade da gavagem (Brown, et al., 2000; Hall, et al., 2015; Wallace, et al., 1990), ainda há a possibilidade dos resultados de retirada da droga como evento perturbador serem assistemáticos assim como os obtidos com há a administração da droga como evento perturbador (Cohen, 1989, Egli et al., 1992, Harper, 1999a, Pinskston, 2009). Como descrito anteriormente, os experimentos de Egli et al. (1992) e Harper (1999a) apresentaram maior resistência à mudança no componente rico quando empregaram drogas como evento perturbador e o mesmo não foi visto nos experimentos de Cohen (1989) e Pinkston (2009). A hipótese de tal diferença nos resultados foram questões de procedimentos distintos (i.e., esquema de reforço, via de administração e mecanismo de ação das drogas). No que se refere a via de administração, os estudos de Cohen (1989) e Egli et al. (1992) empregaram a via de administração idêntica e obtiveram resultados distintos, entretanto, outras questões do

procedimento ainda permaneciam diferentes como, por exemplo o esquema de reforço. No presente caso, tentou-se utilizar o mesmo de reforço que os estudos que obtiveram resultados de evento perturbador utilizaram, mas com diferentes vias de administração (gavagem versus autoadministração) e os resultados também foram diferentes. Portanto, a via de administração ainda permanece sendo uma variável que pode alterar os resultados obtidos (apesar dos resultados dos estudos de Cohen (1989) e Egli et al. (1992) relatados anteriormente), mesmo que o Experimento II tenha avaliado a retirada e não a administração da droga como evento perturbador.

As discussões, críticas e generalidades observadas nos presentes resultados deram margem às propostas que visaram os efeitos; controle; via de administração e tipo de administração do etanol e dão pouco contexto para discussão de características/críticas em torno da teoria do *momentum* comportamental. Segundo Nevin e Grace (2000), drogas unidas à teoria do *momentum* comportamental são uma das poucas variáveis que quando empregadas não apresentam generalidade nos resultados e, diante disso, pode-se especular que as variáveis críticas parecem estar voltadas às características das drogas em geral e não da teoria. Apesar de o presente trabalho ter considerado que, de modo geral, a generalidade dos resultados diante do emprego de diferentes eventos perturbadores (i.e., maior resistência à mudança no componente rico), existem resultados que não replicam tal generalidade (e.g., Harper & McLean, 1992, Nevin, 1984). Assim, apesar das variáveis apontadas como importantes de serem investigadas, com uma replicação sistemática para dar força aos resultados obtidos, deve-se pontuar que apesar de uma vasta generalidade nos resultados obtidos com os mais diversos eventos perturbadores e da medida da resistência à mudança como proposta pelo *momentum* comportamental ser efetiva, existem especificidades que necessitam de cautela e de maiores investigações, salientando-se, portanto, o cuidado com a generalidade e verdade absoluta da teoria.

REFERÊNCIAS

- Bell, M.C. (1999). Pavlovian contingencies and resistance to change in a multiple schedule. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 72, 81–96.
- Bittencourt, A. L. (2000). Mecanismo de ação do etanol: envolvimento de glutamato, gaba e dopamine. *Revista Psiquiatria Clínica*, 27, 26-31.
- Bouzas, A. (1978). The relative law of effect: effects of shock intensity on response strength in multiple schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 30, 307-314.
- Braconi S., Sidhpura N., Auja H., Martin-Fardon R., Weiss F., Ciccocioppo R. (2010). Revisiting intragastric ethanol intubation as a dependence induction method for studies of ethanol reward and motivation in rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 34, 538–544.
- Carvalho, C. R. (2010). *O ambiente enriquecido influencia as propriedades reforçadoras do etanol em ratos*. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina.
- Brown, A. P., Dinger, N., Levine, B. S. (2000). Stress produced by gavage administration in the rat. *Contemp Top Lab Anim Sci*, 39, 17–21.
- Cicero, T. J., Snider, S. R., Perez, V. J., & Swanson, L. w. (1971). Pshysical dependence on and tolerance to alcohol in the rat. *Physiology & Behavior*, 6, 191-8.
- Cohen, S. L. (1986) A Pharmacological examination of the resistance-to-change hypothesis of response strength. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. 46(3), 363-379.
- Cortés-Patiño, D. M., Serrano, C., Carcia-Mijares, M. (2016). Early social isolation increases persistence of alcohol-seeking bahavior in alcohol-related contexts. *Behavioural Pharmacology*, 27, 185-191.
- Costa, C. E., & Cançado, C. R. X. (2012). Stability check: A program for calculating the stability of behavior. *Mexican Journal of Behavior Analysis*, 38(1), 61-71.
- dos Santos, C. V. (2005). Momento Comportamental. In J. Abreu-Rodrigues & M. R. o. Ribeiro (Eds.), *Análise do Comportamento: pesquisa, teoria e aplicação* (pp. 63-80). Porto Alegre: ArtMed.

- Doremus, T. L., Brunell, S. C., Varlinskaya, E. I., Spear, L. P. (2003). Anxiogenic effects during withdrawal from acute ethanol in adolescent and adult rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 75, 411-418.
- Dulaney, A. E., Bell, M. C. (2008). Resistance to extinction, generalization decrement, and conditioned reinforcement. *Behavioral Processes*, 78(2), 253-8.
- Egli, M., Schaal, D. W., Thompson, T., & Cleary (1992) Opioid-induced response-rate decrements in pigeons respond under variable-interval schedules: Reinforcement mechanisms. *Behavioural Pharmacology*, 3, 581-591.
- Fleshler, M. & Hoffman, H S. (1962). A progression for generating variable-interval schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 5(4), 529-530.
- Gallaher, E., Loomis, T. (1979). The rapid onset of ethanol tolerance in Wistar rats following intensive practice on the moving-belt task. *Toxicology Applied Pharmacology*, 48, 415-424.
- Garcia-Moreno, L. M., Capilla, A., Garcia-Sanchez, O., Luque, J., Senderek, K., Conejo, N. M., & Arias, J. L. (2004). Alcohol tolerance in rats submitted to diferente periods of chronic and acute etanol intake. *Psicothema*, 16, 211-216.
- Gauvin, D. V., Harland, R. D., Criado, J. R., Michaelis, R. C., & Holloway, F. A. (1989). The discriminative stimulus properties of ethanol and acute ethanol withdrawal states in rats. *Drug and alcohol Dependence*, 24, 103-113.
- Gauvin, D. V., Youngbloob, B. D., & Holloway, F. A., (1992). The discriminative stimulus properties of acute ethanol withdrawal (hangover) in rats. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 16(2), 336-41.
- Grace, R. C.; Bedell, M. A. & Nevin, J. A. (2002). Preference and resistance to change with constant- and variable-duration terminal links: Independence of reinforcement rate and magnitude. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 77, 233–255.
- Grace, R. C. & Nevin, J. A. (1997). On the relation between preference and resistance to change. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67, 43–65.
- Hall, L. E., Robinson, S., & Buchanan-Smith, H. M. (2015). Refining dosing by oral gavage in the dog: A protocol to harmonise welfare. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 72, 35-46.
- Harper D. N. (1996). Response-independent food delivery and behavioral resistance to change. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*. 65, 549–560.

- Harper, D. N. (1999a). Behavioral resistance to haloperidol and clozapine. *Behavioural Processes*, 46, 1-13.
- Harper, D. N. (1999b). Drug-induced changes in responding are dependent on baseline stimulus-reinforcer contingency. *Psychobiology*, 27, 95-104.
- Harper, D. N., & McLean, A. P. (1992). Resistance to change and the law of effect. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 57, 317-337.
- Hoffman, S. H., Branch, M. N., & Sizemore, G. M. (1987). Cocaine tolerance: acute versus chronic effects as dependent upon fixed-ratio size. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 47, 363-376.
- Jackson, A., Duka, T., & Stephens, D. N. (2003). Effects of alcohol and lorazepam during extinction of alcohol self-administration in rats. *Journal Psychopharmacology*, 17(3), 293-9.
- Jimenez-Gomez, C. & Shahan, T.A. (2007). Resistance to change of alcohol self-administration: Effects of alcohol-delivery rate on disruption by extinction and naltrexone. *Behavioural Pharmacology*, 18, 161-169.
- Knapp, D. J., Overstreet, D. H., & Breese, G. R. (2005). Modulation of ethanol withdrawal-induced anxiety-like behavior during later withdrawals by treatment of early withdrawals with benzodiazepine/gamma-aminobutyric acid ligands. *Alcoholism Clinical Experimental Research*, 29, 553-563.
- Kumar, S., Porcu, P., Werner, D., et al. (2009). The role of GABA_A receptors un the acute and chronic effects of ethanol: a decade of progress. *Psychopharmacology*, 205(4), 529-64.
- Liljequist, S., Ahlenius, S., & Engel, J. (1977). The effect of chronic etanol treatment on behaviour and central monoamines in the rat. *Naunyn-Schimiedeberg's Arch. Pharmacology*, 300, 205-216.
- Liu, J., & Schulteis, G. (2004). Brain reward deficits accompany naloxoneprecipitated withdrawal from acute opioid dependence. *Pharmacology Biochemitry Behavior*, 79, 101-108.
- Mace, F. C., Mauro, B. C., Boyajian, A. E., & Eckert, T. L. (1997). Effects of reinforcer quality on behavioral momentum. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 30, 1-20.

- Majchrowicz E. (1975). Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats. *Psychopharmacologia*, 43, 245-254.
- Mangabeira, V., Garcia-Mijares, M., Silva, M. T.(2015). Sugar withdrawal and differential reinforcement of low rate (DRL) performance in rats. *Physiology Behavior*, 139, 468-73.
- McKim, W., Hancock, S. (2012). *Drugs and Behavior* (7th Edition ed.). New Jersey: Prentice Hall.
- Melia, K. R, Ehlers, C. L. (1989). Signal detection analysis of ethanol effects on a complex conditional discrimination. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 33, 581–584.
- Mello, N. K. (1971). Alcohol effects on delayed matching to sample performance by rhesus monkey. *Physiology & Behavior*, 7, 77-101.
- Mello, N. K. (1973). A review of methods to induce alcohol addiction in animals. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1, 89-101.
- Mello, N. K. (1976). Animal models for the study of alcohol addiction. *Psychoneuroendocrinology*, 1, 347-357.
- Melo-Júnior, Mario Ribeiro, Patu, Vasco José Ramos Malta, Filho, Jorge Luiz Silva Araújo, Costa-Silva, Rodrigo Bacelar da, & Pontes-Filho, Nicodemos Teles de. (2007). Efeitos da desnutrição e consumo crônico de etanol sobre o perfil histológico do pâncreas de ratos recém-natos. *Revista Paraense de Medicina*, 21(4), 23-29. Recuperado em 30 de maio de 2016, de http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072007000400004&lng=pt&tlng=pt.
- Nevin, J. A. (1974). Response strength in multiple schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 21(3), 389-408.
- Nevin, J. A. (1979). Reinforcement schedules and response strength. In M. D. Zeiler; P. Harzem (Eds.), *Advances in analysis of behavior: Vol. 1. Reinforcement and the organization of behavior* (p; 117-158). New York: John Wiley e Sons.
- Nevin, J. A. (1984). Pavlovian determiners of behavioral momentum. *Animal Learning & Behavior*, 12, 363-370.
- Nevin J. A. (1988). Behavioral momentum and the partial reinforcement effect. *Psychological Bulletin*, 103, 44–56.

- Nevin, J. A., Grace, R. C. (2000). Behavioral momentum and Law of effect. *Behavioral and brain sciences*, 23, 73-130.
- Nevin, J. A., Grace, R. C., Holland, S., & McLean, A. P. (2001). Variable-ratio versus variable-interval schedules: Response rate, resistance to change, and preference. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 76, 43–74.
- Nevin, J. A., Grace, R. C., & McLean, A. P. (2001). Resistance to extinction: Contingency termination and generalization decrement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 76, 43–74.
- Nevin, J. A.; Mandell, C., & Atak, J. R. (1983). The analysis of behavioral momentum. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 39, 49–59.
- Nevin J. A., Mandell, C., Yarensky, P. (1981). Response rate and resistance to change in chained schedules. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 7, 278–294.
- Nevin J. A, Shahan T. A. (2011). Behavioral momentum: Equations and applications. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 44, 877–895.
- Nevin, J. A., Tota, M. E., Torquato, R. D., & Shull, R. L. (1990). Alternative reinforcement increases resistance to change: Pavlovian or operant contingencies? *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 53, 359–379.
- Nunes, R. M. (2003). *Índice Glicêmico de formulados contendo maltodextrina e associação de sacarose com maltodextrina e seus efeitos sobre a ingestão alimentar em ratos e humanos eutróficos*. Tese de doutorado, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG.
- Podlesnik, C. A. & Shahan, T. A. (2008). Response-reinforcer relations and resistance to change. *Behavioural Processes*, 77, 109–125.
- Pohorecky, L. A., (1977). Biphasic Action of Ethanol. *Biobehavioral Reviews*, 1, 231-240.
- Pohorecky, L. A., (1981). The interaction of alcohol and stress: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5(2), 209-29.
- Pohorecky, L. A., Brick, J. (1988). Pharmacology of Ethanol. *Pharmacology Theory*, 36, 355-427.
- Popke, E. J. Allen, S. R. & Paule, M. G. (2000). Effects of acute ethanol on indices of cognitive-behavioral performance in rats. *Alcohol*, 20, 187-92.

- Pinkston, J. W.; Ginsburg, B.C., & Lamb, R. J. (2009). Examination of reinforcement magnitude on the pharmacological disruption of fixed ratio performance. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 17(4), 237-246.
- Rowland, N. E., Nasrallah, N. & Robertson, K. L. (2005). Accurate caloric compensation in rats for electively consumed ethanol-beer of ethanol-polycose mixtures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 80, 109-114.
- Schoenfeld, W. N., Cumming, W. W., & Hearst, E. (1956). On the classification of reinforcement schedules. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 42, 563-570.
- Sclafani, A., Askroff, K. (2003). Reinforcement value of sucrose measured by progressive ratio operant licking in the rat. *Physiology Behavior*, 79, 663-70.
- Shettleworth, S., Nevin, J. A. (1965). Relative rate of response and relative magnitude of reinforcement in multiple schedules. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 8, 199-202.
- Torres, L.U. (2011). *Consumo de álcool em ratos e comportamento adjuntivo de correr na roda de atividades*. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília.
- Uzbay, T., & Kayaalp, O. (1995). A modified liquid diet of chronic ethanol administration: validation by ethanol, withdrawal syndrome in rats. *Pharmacological Research*, 31, 37-42.
- Varlinskaya, E. I., Spear, L.P. (2004). Acute ethanol withdrawal (hangover) and social behavior in adolescent and adult male and female Sprague-Dawley rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(1), 40-50.
- Wallace, J., Sanford, J., Smith, M., Spencer, K. (1990). The assessment and control of the severity of scientific procedures on laboratory animals: Report of the laboratory animal science association working party (assessment and control of severity) *Laboratory Animals*, 24, 97-130.
- Waller, M. B., McBride, W. J., Lumeng, L., & Li, T. K. (1982). Induction of dependence on alcohol by free-choice drinking in alcohol-preference rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 53, 501-7.
- Williams-Hemby, L., & Porrino, L. J. (1997a). I. Functional consequences of intragastrically administered ethanol in rats as measured by the 2-[14C]deoxyglucose method. *Alcohol Clin Exp Res*, 21(9), 1573-1580.

Williams-Hemby, L., & Porrino, L. J. (1997b). II. Functional consequences of intragastrically administered ethanol in rats as measured by the 2-[¹⁴C]deoxyglucose method: the contribution of dopamine.

ANEXOS

Anexo 1. Aprovação do comitê de ética em Pesquisa em com animais (CEPA).

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
Comitê de Ética em Pesquisa com Animais

Of. 015/13-CEPA-IP – 17.06.2013

Prezada Professora,

A Comissão de Ética em Pesquisa com Animais do IPUSP (CEPA-IP), em reunião de 16.09.2013, aprovou o Projeto de Pesquisa nº 003.2013 intitulado *"Resistência do comportamento a mudança na presença e na ausência de etanol"*, coordenado por V.Sa., com a participação da aluna Talita Regina de Lima Cunha, Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Psicologia Experimental.

Atenciosamente,

Arlete A. Mendes de Almeida
Secretária da Comissão de Ética em Pesquisa com Animais
Instituto de Psicologia

Profa. Dra. Miriam Garcia Mijares
Departamento de Psicologia Experimental
Instituto de Psicologia - USP

Comissão de Ética em Pesquisa com Animais
Av. Prof. Mello Moraes, 1721 – Bloco G - Sala 22 – Cidade Universitária – 05508-030 – São Paulo – SP – Brasil
Fone: 3097-0529

APÊNDICES

Apêndice 1. Tabela da distribuição das médias dos sujeitos na fase de linha de base e na fase de retirada após a administração aguda de etanol.

¹ Última sessão da Fase 1 - Linha de Base

Sujeitos	Taxa de respostas ¹		Retirada do etanol			
	C1	C2	12h		36h	
			C1	C2	C1	C2
S1	5,044444444	3,844444	0,266667	0,2	1,244444	1,088889
S2	11,08888889	9,888889	0,311111	0,2	3,2	1,755556
S3	17,04444444	17,22222	0,022222	0	8,155556	9,666667
S4	7,555555556	7,911111	3,266667	1	7,666667	3,688889
S5	10,91111111	9,155556	2,555556	0,422222	7,533333	4,444444
S6	4,311111111	3,488889	0,355556	0,044444	1,955556	1,2
S7	6,222222222	0,076586	2,911111	2,244444	7,355556	7,311111
S8	12,84444444	8,777778	12,64444	7,2	15,82222	11,46667
S9	1,933333333	0,466667	0,022222	0	2,8	0,955556