**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA**

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA E REPETIDA DE
FENCANFAMINA SOBRE O VALOR REFORÇADOR DO
ESTIMULO**

Miriam Garcia Mijares

São Paulo
2000

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA**

**EFEITO DA ADMINISTRAÇÃO AGUDA E REPETIDA DE
FENCANFAMINA SOBRE O VALOR REFORÇADOR DO
ESTIMULO**

Miriam Garcia Mijares

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos para a obtenção do título de mestre em Psicologia- Área de concentração: Neurociências e Comportamento-
.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Teresa Araújo
Silva

São Paulo
2000

Miriam Garcia-Mijares

Efeito da administração aguda e repetida de fencanfamina sobre o valor reforçador do estímulo

BANCA EXAMINADORA:

(Nome e Assinatura)

(Nome e Assinatura)

Dissertação defendida e aprovada em: ____ / ____ / ____

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.

Ficha Catalográfica preparada pelo Serviço de Biblioteca
e Documentação do Instituto de Psicologia da USP

Garcia-Mijares, M.

Efeito da administração aguda e repetida de fencanfamina sobre o valor reforçador do estímulo./Miriam Garcia-Mijares.- São Paulo, s.n., 2000. ???p.

Dissertação (mestrado) - Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Núcleo de Pesquisa em Neurociências e Comportamento.

Orientadora: Prof^{fa} Dra. Maria Teresa Araújo Silva

1. Psicofarmacologia 2. Drogas estimulantes do sistema nervoso central 3. Fencanfamina 4. Comportamento de escolha 5. Motivação 6. Desempenho motor I. Título

RESUMO

A fencanfamina (FCF) é um agonista indireto do sistema dopaminérgico que tem efeitos neurais e comportamentais similares aos observados com outras drogas estimulantes como a anfetamina ou a cocaína (COC). O presente trabalho teve como objetivo avaliar o efeito da administração aguda e repetida de FCF sobre o valor reforçador dos estímulos (Re). Foi usada a equação de igualação proposta por Herrnstein (1970) para avaliar esse efeito motivacional. Foi também medido o efeito dessa droga sobre a taxa de respostas e a capacidade motora (k). Três experimentos foram realizados. Nos três experimentos o efeito da FCF foi testado em ratos treinados em um esquema múltiplo de sete componentes de diferentes VIs. Nos Experimentos 1 e 2 (E1 e E2, respectivamente) três doses agudas de FCF (0,88 mg/kg, 1,75 mg/kg e 3,5 mg/kg) foram administradas i.p. No E1 o reforçador foi água e no E2 reforçador foi sacarose. Em ambos os experimentos, o efeito da droga sobre os parâmetros estudados foi semelhante: as três doses de FCF aumentaram a taxa de respostas e diminuíram Re , sem alterar k . No Experimento 3, seis injeções de veículo (Grupo VEI) ou de 1,75 mg/kg de FCF (Grupo DROGA) foram administradas i.p. intermitentemente aos sujeitos a fim de promover sensibilização comportamental. Após sete dias de suspensão da droga, foi administrada uma dose de 0,88 mg/kg de FCF em animais de ambos os grupos e foi medido o efeito sobre a taxa de respostas, k e Re . Os resultados obtidos mostraram que a administração repetida de FCF não alterou o efeito dessa droga sobre os parâmetros estudados. Os resultados são consistentes com os dados que mostram que a FCF tem efeitos sobre o comportamento similares aos de outros estimulantes, e apoiam a hipótese de que o aumento da taxa de respostas observado após a administração da FCF está relacionado a mudanças no valor reforçador dos estímulos, o que sugere um efeito motivacional e não motor. Além disso, os resultados sustentam as hipóteses que relacionam o sistema dopaminérgico ao processo do reforço. A falha na obtenção de sensibilização após a administração repetida de FCF poderia estar relacionada à dose utilizada ou ao número de injeções administradas.

ABSTRACT

Fencanfamina (FCF) is an indirect dopaminergic agonist with neural and behavioral effects similar to those observed for other stimulant drugs such as the amphetamine or cocaine (COC). The aim of the present investigation was to evaluate the effect of acute and repeated administration of FCF on the reinforcing value (Re) taken as a motivational index. The Herrnstein hyperbole equation (1970) was used to evaluate this motivational effect. The effects of FCF on response rate and motor capacity (k) were also observed. Three experiments were conducted. In all of them the effect of FCF was tested on rats trained on seven VI multiple schedule. In Experiments 1 and 2 (E1 and E2, respectively) three acute doses of FCF (0.88 mg/kg, 1.75 mg/kg and 3.5 mg/kg) were administered (i.p.) The reinforcer was water (E1) or sacarose (E2). In both experiments, the effect of the drug on the parameters studied was similar: the three doses of FCF increased the response rate, decreased Re and had no effect on k. In Experiment 3, six injections of vehicle (VEI Group) or 1.75 mg/kg of FCF (DROGA Group) were intermittently administered (i.p.) in order to promote sensitization. Seven days after drug withdrawal a single dose of 0.88 mg/kg of FCF was administered to animals in both groups and the effect on response rate, k and Re was measured. Results showed that repeated administration of FCF did not change the effect of this drug on the parameters investigated. These results are consistent with the evidence showing that FCF has behavioral effects similar to those reported for other stimulants and support the interpretation that increases in response rate are primarily related to changes in reinforcing value. Thus they probably reflect a motivational effect of the drug. Moreover, the results support the hypotheses that associate the dopaminergic system to the process of reinforcement. It is speculate that the failure to obtain sensitization after repeated administration of FCF could be related to dosage or number of injections.

A Janet, mi mamá,
por hacerme creer que soy una de
las mejores cosas que le dió la vida.
Por darme la certeza de que ella es
la mejor cosa que me dió la vida.

A Totó, Ernestina, Carlos, Luz e Manda,
por haber dejado tanto tanto de ellos en mi vida

Agradecimentos

A José Luis, mi papá,
por darme la convicción de que, por lo menos en
parte, Freud tenía razón.

A Raquel, mi hermana y a Miriam, mi tía,
por siempre apoyar mis locuras con la mayor
naturalidad del mundo.

A Teresa,
pelos seus conselhos e críticas, pelo seu tempo,
pelo seu apoio, pela sua amizade.

A Gustavo,
por ser mi escuela, mi gurú, mi incondicional
amigo, mi puerto seguro.

A mi familia brasileira, Alice e Mirai.

A Oscar y Delia,
por su generosidad, por su confianza en mí.

A meus companheiros Fabio, Ju, Luigi e Lorenzo,
pela sua amizade, pelo seu apoio, pelas suas
traduções do português ao português e pelas suas
críticas.

A Su,
pelas várias 4:00 a.m., pelas caronas, pela sua
incondicional amizade.

A Elisabete,
toda a ajuda prestada, por ter ido além do
trabalho.

A Romualdo,
por ter criado e cuidado dos bichinhos para mim.

A CAPES pelos recursos económicos sem os quais
não houvesse conseguido fazer este trabalho.

A Trocinho, Frodo, Sophia, Cas e Gus,
meus brinquedos preferidos.

E é claro, aos ratos.

Hoy haré una página celeste
Trova adicta, trova ardiente
Hoy cantando solo con la luna
Ya que se hizo puta la fortuna
Hoy me trovaré para alegrarme
Como Edgardo, sin alardes

Silvio Rodrigues (Trova de Edgardo)

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
Objetivos	5
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
FENCANFAMINA	6
Mecanismos de ação da fencanfamina sobre o sistema nervoso central	7
Efeitos comportamentais da fencanfamina	11
Fencanfamina como reforçador	14
VALOR REFORÇADOR	16
Conceito	16
Medida do valor reforçador	17
Lei da Igualação (<i>Matching Law</i>)	21
ASPECTOS NEURAIS DO REFORÇO	35
Sistema Dopaminérgico	36
Modelos neurais do reforço	48
SENSIBILIZAÇÃO	52
Definição e características	54
Sensibilização do comportamento operante	59
Sensibilização Condicionada	64

Aspectos neurais da Sensibilização	66
Modelos neurais da sensibilização	74
Sensibilização e abuso de drogas	78
EXPERIMENTO 1	81
MÉTODO	81
Sujeitos	81
Equipamento	81
Procedimento	82
Tratamento dos dados	83
RESULTADOS	84
Taxa total de respostas	85
Capacidade motora (k)	87
Valor reforçador (R_e)	89
EXPERIMENTO 2	92
MÉTODO	92
Sujeitos	92
Equipamento	92
Procedimento	92
Tratamento dos dados	93
RESULTADOS	94

Taxa total de respostas	94
Capacidade motora (k)	97
Valor reforçador (R_e)	99
COMPARAÇÃO DE RESULTADOS ENTRE O EXPERIMENTO 1 E EXPERIMENTO 2.	101
Taxa total de respostas	101
Capacidade motora (k)	103
Valor reforçador (R_e)	103
E XPERIMENTO 3	105
MÉTODO	105
Sujeitos	105
Equipamento	105
Procedimento	106
Tratamento dos dados	107
RESULTADOS	108
Taxa de total respostas	109
Capacidade motora (k)	113
Valor reforçador (R_e)	114
D ISSCUSSÃO	117
EXPERIMENTOS 1 E 2	117

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....123

ANEXO A: Estatísticas descritivas, teste de normalidade e teste de esfericidade dos resultados do EXPERIMENTO 1142

A.1. Estatísticas descritivas: Média (mean), mediana (median), desvio padrão (Std. Dev.), erro padrão (Std. Error), coeficiente de variação (Coef. Var.), assimetria (Skewness) curtose (Kurtosis) 142

A.2. Teste Shapiro-Wilk de normalidade (*Test of Normality*) para a distribuição da taxa de resposta global (Taxa), de k e de R_e em cada condição: Linha de Base (LB), Veículo (SALINA) e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg). 142

A.3. Teste Mauchly de esfericidade (*Mauchly's Test of Sphericity*) para o modelo de medidas repetidas (veículo - FCF 0,88 mg/kg – FCF 1,75 mg/kg e FCF 3,5 mg/kg) associado aos parâmetros: taxa de respostas (Taxa), k e R_e . 143

ANEXO B: Estatísticas descritivas, teste de normalidade e teste de esfericidade dos resultados do EXPERIMENTO 2144

B.1. Estatísticas descritivas: Média (mean), mediana (median), desvio padrão (Std. Dev.), erro padrão (Std. Error), coeficiente de variação (Coef. Var.), assimetria (Skewness) curtose (Kurtosis) 144

B.2. Teste Shapiro-Wilk de normalidade (*Test of Normality*) para a distribuição da taxa de resposta global (Taxa), de k e de R_e em cada condição: Linha de Base (LB), Veículo (SALINA) e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).condição. 144

B.3. Teste Mauchly de esfericidade (*Mauchly's Test of Sphericity*) para o modelo de medidas repetidas (veículo - FCF 0,88 mg/kg –

FCF 1,75 mg/kg e FCF 3,5 mg/kg) associado aos parâmetros: taxa de respostas (Taxa), k e R_e .	145
---	-----

ANEXO C: Teste de esfericidade e equivalência de covariância calculados para comparar os resultados dos EXPERIMENTOS 1 e 2	146
---	-----

<u>C.1. Teste Box de equivalência de covariância para as distribuições dos parâmetros taxa de respostas (Taxa), k e R_e.</u>	146
--	-----

C.2. Teste Mauchly de esfericidade (<i>Mauchly's Test of Sphericity</i>) para as distribuições dos parâmetros taxa de respostas (Taxa), k e R_e .	146
---	-----

ANEXO D : <i>Outliers</i> , teste de normalidade e estatísticas descritivas dos resultados do EXPERIMENTO 3	148
--	-----

D.1. Figura de caixa e bigodes (Box and whiskers) da distribuição da taxa de respostas do grupo controle no FCF1 ($n=15$). Foi destacado o sujeito 257C indicado como <i>Outlier</i> , que foi excluído da análise grupal.	148
--	-----

D.2. Distribuição da taxa de resposta (Rp/m) por dia de tratamento dos sujeitos 260 e 253 do grupo controle, excluídos da análise grupal.	148
---	-----

D.3. Distribuição do parâmetro k (r/m) dos grupos controle (Veículo) e experimental (Droga) nas condições (tratamento) de linha de base (LBI1 – LBI3) e Habituação à injeção (HI1 – HI3).	149
---	-----

D.4. Teste Shapiro-Wilk de normalidade (<i>Test of Normality</i>) das distribuições dos grupo controle (.00) e experimental (1.00) dos parâmetro R_e , k e taxa global de respostas (TX) nas condições: Administração aguda de 1,75 mg/kg de FCF ou veículo (FCF1), administração de 0,88 mg/kg de FCF (TESTE) e linha de base inter-droga (LBI)	150
--	-----

D.5. Estatísticas descritivas para os grupos controle (VEI) e experimental (DROGA). nos parâmetros taxa de respostas (Taxa), k e Re nas condições de tratamento: administração aguda de 1,75 mg/kg de FCF (Agudo) e 0,88 mg/kg de FCF (Repetido).

INTRODUÇÃO

Diante do aumento do abuso de drogas psicoativas cada vez mais potentes e do problema econômico e social dele decorrente, é relevante estudar as bases biológicas e comportamentais do poder reforçador dessas drogas. A pesquisa nessa área dedica especial atenção a drogas estimulantes típicas como cocaína e anfetamínicos, por estarem essas substâncias entre as de maior consumo ilícito em vários países como Brasil, Estados Unidos, Austrália, México, Canada e Colômbia (CEBRID, 1998; UNDCP, 1997). Sabe-se que essas drogas aumentam a atividade motora, diminuem o apetite, aumentam o alerta e a vigilância, aumentam a taxa de respostas em esquemas operantes e aumentam o valor reforçador de outros estímulos (Heyman, 1983; Heyman, 1992; Heyman & Seiden, 1985; McKim, 1997). Além disso, está bem documentado seu imenso poder adictivo, em razão do seu valor reforçador, demonstrado por exemplo pelos dados que mostram que: (a) a anfetamina (ANF) e a metanfetamina (MANF) são rapidamente autoadministradas por animais de laboratório (Carroll & Lac, 1997; Carroll & Stotz, 1983; Comer, Haney, Foltin, & Fischman, 1996; Schenk & Partridge, 1997; Tang & Falk, 1987; Woolverton, Goldberg, & Ginos, 1984b); (b) em uma situação de escolha o animal opta com maior frequência por receber ANF contra outro reforçador como por exemplo alimento (Foltin, 1997) e (c) a ANF gera potentes reforçadores condicionados (Beninger & Ranaldi, 1992; Mazurski & Beninger, 1986).

A administração repetida e espaçada de algumas drogas, especialmente estimulantes, pode produzir aumento dos efeitos estimulantes neuroquímicos e comportamentais dessa droga ou de drogas similares, fenômeno que é chamado de “sensibilização”. A sensibilização, também chamada de tolerância reversa, caracteriza-se por um aumento progressivo na magnitude da resposta em função da administração repetida de uma mesma dose de droga.

Igualmente se fala em sensibilização quando a dose de droga, para produzir o mesmo efeito, tem de ser reduzida em administrações subsequentes. A sensibilização pode ser modulada por processos de aprendizagem, caso em que se fala de “sensibilização condicionada”, e pode ser generalizada para outras drogas, o que é denominado “sensibilização cruzada”. Por último, a sensibilização é bem resistente a desaparecer com a suspensão da droga e inclusive pode persistir indefinidamente (Robinson, 1993).

Essas características da sensibilização levaram a literatura recente sobre drogadicção a tratar a sensibilização produzida pela pré-exposição a estimulantes como um possível fator na aquisição, manutenção e recaída da dependência gerada por essas drogas. Especificamente, propõe-se nesses textos que o consumo repetido de drogas, em particular estimulantes, provoca mudanças de curto e longo prazo no sistema dopaminérgico e em outros sistemas de neurotransmissão relacionados com o reforço, como por exemplo o glutamatérgico. Tais mudanças redundariam em um aumento de sensibilidade desses sistemas ao efeito da mesma droga ou de drogas similares. Um efeito particularmente importante na dependência é a eficácia da droga como estímulo reforçador. Se esse efeito fosse sujeito a sensibilização, o resultado seria um aumento do valor reforçador dessa droga. (Robinson, 1993; Schenk & Davidson, 1998).

A possível sensibilização do organismo ao valor reforçador de uma droga levanta uma pergunta interessante: esse fenômeno se dá apenas para o efeito da droga ou é generalizado para outros reforçadores?. Em outras palavras, a questão é se a administração repetida de um estimulante, além de aumentar o valor reforçador da droga, aumentaria também o valor reforçador dos outros estímulos do meio. Considerando que o reforço pela droga, tal como o reforço por outros estímulos do meio, é mediado pelo mesmo sistema neural, o sistema dopaminérgico, então é possível que a sensibilização produzida pela exposição repetida a estimulantes aumente o também o valor reforçador dos outros

estímulos do meio. Neste trabalho será investigada essa questão. Para tanto, será necessário medir o valor reforçador do estímulo.

Para medir o valor reforçador dos estímulos será utilizado o modelo derivado da teoria de igualação proposta por Herrnstein (1970) chamada de hipérbole de Herrnstein. A lei de igualação proposta por Herrnstein oferece um modelo que permite a avaliação simultânea dos efeitos tanto motores como motivacionais, resultantes da ação de drogas. Em tal modelo, a execução em esquemas múltiplos de VI oferece estimativas numéricas independentes do efeito da droga em ambas as dimensões. Tais estimativas se derivam da relação entre a taxa de respostas e a taxa de reforço, representada pela equação:

$$B = \frac{kR}{R + R_e}$$

sendo B a taxa de respostas, R a taxa de reforço e k e R_e constantes derivadas do ajuste da equação. O valor de k é afetado por manipulações na exigência motora da tarefa e R_e é influenciado por variáveis relacionadas com a eficácia do reforço, como quantidade ou qualidade do reforçador (de Villiers, 1983; Heyman & Monaghan, 1994). Portanto, mudanças em k são interpretadas como mudanças na capacidade motora e mudanças em R_e representam mudanças na eficácia do reforço.

O modelo de Herrnstein já foi usado para testar e diferenciar o efeito de diferentes tipos de droga sobre a capacidade motora e a eficácia do reforço. Estudos realizados com estimulantes mostram que doses de 0.5 mg/kg a 1.0 mg/kg de anfetamina diminuem R_e , deixando k inalterado (Heyman, 1983; Heyman & Seiden, 1985; Silva, 1990) o que sugere que os aumentos observados na taxa de respostas em outros estudos possivelmente sejam produto do aumento da eficácia do reforço e não de um efeito motor. Resultados dos mesmos autores indicam que doses maiores (2.0 mg/kg a 3.0

mg/kg) aumentam ambos os parâmetros. Outro estimulante, o metilfenidato, teve um efeito comportamental similar ao da anfetamina (Heyman, 1992).

Nos anos 80 a fencanfamina (FCF), um estimulante derivado da ANF, foi comercializado lícitamente no Brasil e outros lugares do mundo como um “energizante” (Reactivan). Um conjunto de pesquisas desenvolvidas por DeLucia e seu grupo mostraram que esse estimulante tinha propriedades estimulantes e de abuso similares às estimulantes típicos como ANF e Cocaína (COC). (Aizenstein, Planeta, & DeLucia, 1995; Aizenstein, Scavone, Bernardi, & DeLucia, 1983; DeLucia, Aizenstein, & Planeta, 1991; DeLucia, Aizenstein, Scavone, & Planeta, 1987a; DeLucia, Bernardi, Scavone, & Aizenstein, 1984; DeLucia, Planeta, Scavone, & Aizenstein, 1987b; DeLucia & Planeta, 1989; DeLucia, Planeta, Aizenstein, & Scavone, 1997a; DeLucia, Planeta, Ferreira, Aizenstein, & Scavone, 1997b; Gorenstein, DeLucia, & Gentil, 1983; Gorenstein, DeLucia, & Gentil, 1988; Planeta, Aizenstein, & DeLucia, 1995a; Planeta, Aizenstein, Scavone, & DeLucia, 1989a; Planeta, DeLucia, & Aizenstein, 1994a; Planeta, DeLucia, & Aizenstein, 1995b; Planeta, DeLucia, Aizenstein, & Oliveira, 1994b; Planeta, DeLucia, Aizenstein, & Scavone, 1989b; Planeta, Scavone, DeLucia, & Aizenstein, 1987). Atualmente essa substância é de uso ilícito em vários países como Brasil e Inglaterra, porém em outros, como por exemplo os Estados Unidos, seu uso ainda não é legalmente controlado. Em seu trabalho *Future synthetic Drugs of Abuse* (Futuras drogas de abuso sintéticas) Cooper (1999) aponta que cada vez mais aumenta o comércio de drogas não ilícitas sintetizadas clandestinamente que são estrutural e farmacologicamente muito similares às substâncias de abuso controladas, e cita entre essas a FCF. É portanto relevante aprofundar a pesquisa sobre os efeitos dessa droga a fim de alertar sobre seus efeitos e potencial de abuso.

OBJETIVOS

1. Até agora os efeitos motor e/ou reforçador da administração aguda de FCF não foram avaliados em um modelo único de comportamento, o que dificulta compará-los quantitativamente, como também diferencia-los com precisão. É por tanto um dos objetivos deste experimento verificar o efeito da administração aguda de três diferentes doses de FCF sobre os parâmetros da hipérbole de Herrnstein, k e R_e .
2. Não existem até o momento pesquisas que avaliem as alterações no valor do estímulo reforçador conseqüentes à administração repetida e intermitente de estimulantes, tal qual esse parâmetro é medido pela hipérbole de Herrnstein. Dado que, como já foi dito, as mudanças neurais associadas à sensibilização ocorrem principalmente no sistema dopaminérgico, é o objetivo geral deste trabalho verificar se a administração repetida e intermitente de doses farmacológicas de um estimulante, a FCF, sensibiliza a resposta operante, e se essa eventual sensibilização encontra-se associada a mudanças no parâmetro k e especialmente no parâmetro R_e da equação da hipérbole de Herrnstein.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta pesquisa teve como objetivo avaliar o efeito da administração aguda e repetida de fencanfamina sobre o valor do reforço. A fim de introduzir o leitor à bibliografia que fundamenta este trabalho, será apresentada a seguir uma revisão sobre a) a droga utilizada, fencanfamina; b) bases neurais do reforço; c) sensibilização a drogas estimulantes e d) valor do reforço medido pela equação de Herrnstein.

FENCANFAMINA

A fencanfamina é uma β -feniletilamina derivada da anfetamina (ANF) e classificada como estimulante do sistema nervoso central. Inicialmente, foi usada como medicamento contra a fadiga (Reynolds, 1982) e comercializada, como energizante sob os nomes de Reactivan (oral) e Gluconergan (injetável) (Planeta, 1992). Nos anos 80 a OMS sugeriu a restrição de substâncias que possuíssem fencanfamina (FCF) na sua fórmulação, em razão da semelhança de potencial de abuso que essa droga tem com a ANF e a cocaína (COC).

Atualmente a FCF é de uso ilícito em vários países como Brasil e Inglaterra, porém em outros, como por exemplo os Estados Unidos, seu uso ainda não é legalmente controlado, apesar de existir indicação de que a FCF é comercializada como substituto da COC no mercado ilícito de drogas em várias cidades desse país (Cooper, 1999; Nied & Smith, 1982). Por outro lado, em nível mundial a FCF é listada como substância de uso proibido para esportistas, embora seu uso e abuso entre eles já tenha sido relatado (Delbeke & Debackere, 1981; Van Der Merwe, Hundt, Muller, & Van Velden, 1988). Apesar do seu uso controlado no Brasil, Gorenstein, DeLucia, & Gentil (1983) relatam que 6% de uma amostra de estudantes universitários já haviam usado Reactivan pelo menos uma vez com a finalidade de reduzir a fadiga, melhorar o desempenho ou simplesmente por recreação.

A compreensão do efeito de uma droga sobre os organismos tradicionalmente envolve o estudo dos mecanismos neuroquímicos e comportamentais de ação da droga. Seguindo um modelo monista do comportamento e usando a definição de comportamento como “a interação do indivíduo com seu meio”, fica claro que os efeitos neuroquímicos da droga não podem ser separados dos comportamentais, dado que os primeiros definem uma parte dos segundos. No entanto, neste trabalho, os efeitos da FCF foram colocados em duas seções: efeitos da fencanfamina sobre o sistema nervoso central e efeitos da fencanfamina sobre o comportamento. Tal divisão não é de índole conceptual e apenas faz referência a qual será o foco de atenção da discussão.

MECANISMOS DE AÇÃO DA FENCANFAMINA SOBRE O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Sistema dopaminérgico

A FCF é classificada como agonista indireto do sistema dopaminérgico em virtude dos seus efeitos sobre o nervoso central (SNC). Duas linhas de pesquisas demonstraram os efeitos da FCF: aquelas focalizadas nos efeitos pré-sinápticos e aquelas focalizadas nos efeitos pós-sinápticos.

Efeitos pré-sinápticos: Liberação e recaptação de dopamina

In vitro, a pesquisa de Seyfried (1983) mostra que em testes de recaptação de catecolaminas a FCF em doses farmacológicas (entre 10^{-6} e 10^{-5} M) inibe a recaptação de dopamina (DA) em sinaptossomas do cérebro total. Comparando com outros estimulantes, a FCF mostrou maior potência de inibição que a *d*-ANF e similar à nomifensina¹. Os testes de liberação *in vitro* indicaram que a atividade de liberação de ^3H -dopamina no estriado induzida pela FCF é baixa, sendo que em doses elevadas ($< 10^{-5}$ M) o efeito sobre a liberação é alto, mas devido a dano cerebral e não ao efeito liberador da droga *per se*. Quando

¹ Droga estimulante que age principalmente inibindo a recaptação de dopamina

comparada à *d*-ANF, a FCF mostra uma atividade sensivelmente menor (aproximadamente 10 vezes menor) no efeito liberador de DA no estriado. Por isso pode-se dizer que a FCF é mais potente que a ANF no que se refere a inibição de recaptação de DA, porém menos potente no que diz respeito a liberação de DA.²

In vivo, Matthews (1988) mostrou que o efeito de 0,5 a 10 mg/kg i.v. de FCF é anulado pelo tratamento com haloperidol (antagonista dopaminérgico de receptores D₁ e D₂), o que confirmaria que a FCF age via sistema dopaminérgico para exercer seu efeito. Em doses de 0,5 a 4,0 mg/kg de FCF a frequência de disparo dos neurônios dopaminérgicos é alterada, sendo que o pré-tratamento com α -metil-p-tyrosina (α -MpT)³ não altera o efeito da FCF nessas doses. Porém, quando doses superiores a 4,0 mg/kg de FCF são administradas, a α -MpT bloqueia o efeito da FCF sobre a frequência de disparos. Esses resultados são similares aos obtidos quando o pré-tratamento é feito com reserpina⁴. Quando uma associação dessas drogas é administrada antes da FCF, ou seja, quando a reserva de DA nas vesículas e de DA nova sintetizada é bloqueada, observa-se um claro efeito inibitório do efeito da FCF sobre o disparo dos neurônios. Resultados similares são relatados por DeLucia, Bernardi, Scavone, & Aizenstein (1984), que em um estudo de associação com drogas encontraram que o pré-tratamento em separado de α -MpT ou reserpina não bloqueia os efeitos sobre a atividade locomotora (estereotipia) da FCF (10 mg/kg i.p.), mas quando uma associação desses antagonistas é usada, observa-se bloqueio da ação do estimulante. Além disso, os autores observaram que o haloperidol bloqueia a estereotipia causada pela

² Em relação aos seus efeitos totais sobre o comportamento, a ANF é mais potente que a FCF, devido a que além de seus efeitos sobre a liberação, a ANF tem outros efeitos, como por exemplo inibição da MAO (Seyfried, 1983).

³ O alfa-metil-p-tyrosina é uma droga que se liga à tirosina hidroxilase (enzima que converte tirosina em L-DOPA) interferindo na síntese de DA (assim como também de norepinefrina), agindo portanto como antagonista dopaminérgico.

⁴ droga que evita o armazenamento das monoaminas na vesícula sináptica, sendo portanto um antagonista monoaminico

administração de FCF. Esses resultados indicam que o efeito da FCF como agonista indireto depende parcialmente da síntese de DA e da DA armazenada nas vesículas, isto é, da interação com ambos os reservatórios pré-sinápticos (reservatórios de armazenamento de DA vesicular e de DA sintetizada). Em comparação com outros estimulantes, esses efeitos da FCF são similares aos da COC e de drogas similares à COC como a nomifensina e o ácido anfônico, mas diferentes dos da ANF. Por exemplo, o efeito da nomifensina, ou do ácido anfônico, não é atenuado com o pré-tratamento isolado de α -MpT, mas é bloqueado com o pré-tratamento conjunto de α -MpT e reserpina (McMillen, 1983). Diferentemente do encontrado com FCF, algumas pesquisas evidenciam que o pré-tratamento com α -MpT bloqueia a ação da ANF, enquanto que o pré-tratamento com reserpina não tem efeito sobre a ação dessa droga (McMillen, 1983).

Efeitos pós-sinápticos: Afinidade por receptores dopaminérgicos

A FCF mostra baixa afinidade pelos sítios de ligação dos receptores dopaminérgicos (DeLucia et al., 1984), pouco efeito sobre a atividade da MAO no cérebro total (Seyfried, 1983) e nenhuma sobre os autoreceptores (Aizenstein et al., 1995; Matthews, 1988). Portanto, a FCF não age sobre receptores dopaminérgicos pré ou pós-sinápticos, como também não age sobre a inativação metabólica da DA.

Várias pesquisas mostraram que os efeitos da FCF são circadiano-dependentes. Por exemplo, Planeta, Aizenstein, Scavone, & DeLucia (1989a) obtiveram dados que indicam que os efeitos da FCF sobre a atividade locomotora, como sobre os níveis de ácido homovalínico (HVA)⁵, são maiores durante o dia que durante a noite. Além disso, DeLucia, Planeta, Ferreira, Aizenstein, & Scavone (1997b) observaram *in vitro* que a inibição da recaptação e aumento de liberação produzida pela FCF de ³H-Dopamina estriatal é maior

⁵ metabolito da DA.

durante o dia (período de luz) que no período escuro. Os autores sugerem que esses efeitos circadiano-dependentes podem estar relacionados a uma alta susceptibilidade dos terminais pré-sinápticos dopaminérgicos à ação da FCF na fase de repouso dos animais. Então, poderia se inferir que em seres humanos os efeitos estimulantes da FCF sejam maiores quando a droga é administrada em período noturno.

Em resumo, a ação da FCF sobre os neurônios dopaminérgicos seria fundamentalmente de inibição da recaptação de DA, sendo pouco seu efeito sobre a liberação desse neurotransmissor, diferentemente de outros estimulantes como a ANF, que age principalmente facilitando a liberação de DA e inibindo a MAO (Kuczensky, 1983), ou como a COC, cujo efeito é exclusivamente de inibição da recaptação (Wolverton & Johnson, 1992). O efeito final da FCF seria então o de aumentar a quantidade de DA na fenda sináptica, o que conseqüentemente aumentaria a transmissão dopaminérgica. Um dos sistemas diretamente afetados por estimulantes é o nigroestriatal, importante no controle da atividade motora. O outro sistema dopaminérgico no qual essas drogas agem, o mesolímbico, tem sido associado ao sistema de reforço. O aumento de atividade sináptica nesses sistemas explica em parte as alterações comportamentais produzidas pela FCF (McKim, 1997). Isso será aprofundado posteriormente.

Outros neurotransmissores

Em relação a outros neurotransmissores que não a dopamina, os resultados do estudo de Seyfried (1983) indicam que a FCF em doses farmacológicas tem um efeito inibitório marcante sobre a recaptação de noradrenalina nos sinaptossomas do cérebro total, sendo que esse efeito é mínimo para a serotonina. Resultados similares são relatados pelo autor em relação à nomifensina e d-ANF.

A interação entre os sistemas dopaminérgicos e noradrenérgicos no efeito da FCF é mostrada por Bernardi, Aizenstein, DeLucia, & Scavone (1985), que

relataram que o pré-tratamento com o antagonista noradrenérgico fenoxibenzamina aumenta quantitativa e qualitativamente o comportamento estereotipado produzido pela FCF, o que segundo os autores indicaria que:

“O papel do sistema dopaminérgico no comportamento estereotipado induzido pela fencanfamina é dependente do grau da transmissão noradrenérgica no sistema nervoso central” (p. 405).

Aparentemente o sistema noradrenérgico atuaria inibindo a atividade do sistema dopaminérgico, o que explicaria por que um antagonista noradrenérgico aumentaria os efeitos sobre a estereotipia produzidos pela alteração do sistema dopaminérgico (DeLucia et al., 1984).

EFEITOS COMPORTAMENTAIS DA FENCANFAMINA

Vários estudos com animais mostram que a FCF tem efeitos estimulantes sobre o comportamento. Assim, em comportamentos que não exigem aprendizagem prévia, como a atividade exploratória no “campo aberto” e em “caixas de atividade”, observou-se que doses de 3,0 a 5 mg/kg (i.p.) de FCF causam hiperatividade e aumentam a atividade exploratória (Bernardi et al., 1985; DeLucia et al., 1987a; Kuczenski, Segal, & Aizenstein, 1991; Planeta et al., 1994a). Doses de 6,0 a 10 mg/kg (i.p.) produzem diminuição da atividade exploratória com aparecimento de estereotipia (cheirar, lambear ou morder), tanto com administrações crônicas (DeLucia et al., 1987a; Planeta et al., 1987), como agudas (Bernardi et al., 1985; DeLucia et al., 1987b; Kuczenski et al., 1991). Em relação ao comportamento de alimentação espontânea, a evidência indica que a FCF tem efeito anoréxico, sendo que doses de 3 a 10 mg/kg reduzem a ingestão de alimentos de modo dose dependente (DeLucia et al., 1987a; DeLucia et al., 1987b).

Na avaliação do efeito da FCF sobre a execução de esquemas operantes observou-se que, como com outras drogas, o efeito da FCF sobre o comportamento é dependente do esquema de reforço. Usando água como reforço Risner et al (1985) treinaram ratos em uma tarefa de discriminação de

duas barras, sob um esquema de FR10. Os estímulos discriminativos foram salina (0,1 mg/kg i.p.) e COC (3,0 mg/kg i.p.). Uma vez estabelecida a discriminação, administraram FCF (0,3 a 3,0 mg/kg i.p) em vez de COC, obtendo respostas similares às aquelas observadas com COC, sendo que o efeito observado com FCF foi de maior intensidade. Em um segundo experimento, os ratos foram treinados em um esquema múltiplo de dois componentes: FI de 300 s e FR20. A FCF (0,1 a 10 mg/kg i.p.) e a COC (0,1 a 3,0 mg/kg i.p.) produziram padrões semelhantes de respostas nesse esquema. Para ambas as drogas as respostas mostraram uma função de U invertido no esquema de FI, ou seja, nas doses menores deu-se um aumento das respostas e nas doses maiores uma diminuição. No esquema de FR a função observada em relação à dose foi linear negativa, isto é, com aumentos da dose as respostas diminuíram progressivamente. Em ambos os esquemas o efeito observado foi maior para a FCF que para a COC.

Dos resultados obtidos por Risner pode-se concluir: a) a FCF e COC têm efeitos similares sobre o comportamento reforçado, sendo que a FCF parece ser mais potente que a COC ; b) Os efeitos de ambas as drogas sobre o padrão de respostas é dependente do esquema de reforço e da dose, fenômeno bem conhecido dentro da farmacologia operante (Thompson & Boren, 1983). Por exemplo, usando comida como reforço e macacos como sujeitos, Kelleher & Morse (1968, c.p (Thompson & Boren, 1983) obtiveram com ANF resultados semelhantes aos obtidos por Risner et al (1985) com a FCF e COC, ou seja, em um esquema múltiplo FR FI, o efeito da ANF foi o de aumento da taxa de respostas no esquema FI (exceto nas doses maiores) e de diminuição da taxa de modo dose-dependente no esquema de FR.

Dews (1958 c.p (Thompson & Boren, 1983) sugere que o fato de o efeito das drogas sobre o comportamento ser esquema-dependente poderia estar relacionado com o número e a duração dos tempo entre respostas (IRTs) gerados por cada esquema. Por exemplo, o efeito de estimulantes sob os esquemas que produzem IRTs curtos, como por exemplo FR, seria de

diminuição na taxa de respostas, e com esquemas de IRTs longos se daria aumento da taxa. Essa noção tem sido chamada de “hipótese da dependência da taxa”. Em relação à ANF, Kelleher & Morse (1969) afirmam que o efeito desse estimulante sobre a taxa média de respostas pode ser analisado como função da dose de droga e das taxas de resposta em períodos temporais diferentes do programa; assim, o aumento ou diminuição das respostas dependeria tanto da dose como da taxa de respostas anterior à droga (linha de base - LB). Especificamente, taxas de LB de uma ou mais respostas por segundo seriam diminuídas quando se aumenta a dose de ANF, taxas de LB de menos de uma resposta por segundo aumentariam a um máximo diminuindo depois com o aumento da dose de droga.

Uma análise mais detalhada do desempenho em diferentes esquemas sob efeito de estimulantes foi feita por Smith (1964). O autor analisou os efeitos da ANF sobre a taxa de respostas durante o primeiro minuto e o último minuto de cada componente de um esquema múltiplo de FI5. Obteve que a ANF aumentou as taxas baixas de respostas características desse esquema durante o primeiro minuto, mas diminuiu as taxas altas de respostas do último minuto do esquema. Portanto, o efeito de diminuição da taxa de respostas, frequentemente observado nesse esquema, seria o resultado da somatória do aumento da resposta no início do esquema e a diminuição ao final dele. Em doses baixas e médias de ANF o aumento da taxa no início do componente é maior que a redução no final, mas em doses altas, a diminuição da taxa no final do esquema é maior que o aumento no início. Em todo caso, o experimento de Smith dá apoio à hipótese de Dews, já que o início do esquema de FI é caracterizado por IRTs longos (aumento da taxa) e o final por IRTs curtos (diminuição da taxa).

Como reforçador a FCF já foi usada em várias pesquisas e frequentemente os resultados dessas pesquisas são interpretados em relação ao seu potencial de abuso. Basicamente dois paradigmas diferentes, preferência condicionada de

lugar (PCL) e auto-administração sob esquema operante, têm sido usados para o estudo da FCF como reforçador.

FENCANFAMINA COMO REFORÇADOR

Dentro da literatura dois paradigmas tem sido usados para estudar a eficácia da FCF como estímulo reforçador:

a) *Preferência Condicionada de Lugar*: Planeta (Planeta, 1992) usou PCL para testar o potencial de dependência da FCF em ratos. Seus resultados mostraram que, na dose de 3,5 mg/kg i.p., o tempo de permanência no lado pareado com a droga foi significativamente maior que no lado do pré-teste. Porém, nas doses de 1,75 e 7,0 mg/kg, não observou PCL. Com base nesses resultados a autora conclui:

“As doses de 1,75 e 7,0 mg/kg não induziram PCL, sugerindo que as propriedades reforçadoras da FCF manifestam-se numa faixa muito estreita de doses.” (p.73)

Contudo, a mesma autora cita estudos nos quais doses de ANF de 0,5 a 5,0 mg/kg, e de COC de 0,5 a 10,0 mg/kg, induziram PCL em ratos (Spyraky et al, 1982 cp (Planeta, 1992); (Nomikos e Spiraky, 1988 c.p (Planeta, 1992). Dadas as semelhanças já discutidas entre FCF, ANF e COC em relação a seus efeitos comportamentais e neurais, seria quiçá um pouco prematuro afirmar que a faixa de doses de FCF que é reforçadora “...é muito estreita”. É possível que sejam necessárias mais pesquisas que permitam esclarecer as propriedades da FCF como estímulo reforçador.

b) *Auto-administração*: Usando procedimentos operantes, Risner & Cone (1986) obtiveram resultados coerentes com a noção de que a FCF é um reforçador eficaz. Os autores treinaram cães em um esquema de razão fixa (FR), sendo que ao desempenho foram contingentes injeções intravenosas de 0,01 a 1,0 mg/kg de FCF (5 sessões cada dose) ou de iguais doses de COC (5 sessões cada dose) ou de salina (15 sessões). Observaram que a manutenção da auto-administração de FCF era consideravelmente maior que de SAL, sendo a

relação entre o número de injeções por sessão diária e a dose por injeção uma função em forma de U-invertido. Quando usaram COC como reforçador encontraram resultados bem similares aos achados com FCF. Com os mesmos sujeitos usaram um esquema de razão progressiva (PR) para observar as mudanças no comportamento de auto-administração de FCF quando a exigência da tarefa era aumentada. Encontraram que nas doses entre 0,6 e 1,75 mg/kg a relação entre a dose e o valor do PR era linear positiva, porém com doses maiores que 1,75 mg/kg/injeção a resposta não era mantida. Acharam resultados similares quando fizeram o mesmo procedimento usando COC. Os autores concluíram que a FCF tem propriedades de abuso potencial iguais às da COC.

c) *Abstinência*: Uma medida indireta das propriedades reforçadoras de estimulantes aparece em pesquisas que avaliam as mudanças comportamentais e fisiológicas após a retirada da droga. Tais mudanças são denominadas de “síndrome de retirada” ou “sintomas de abstinência”. Com FCF, foi relatada a aparição de síndrome de abstinência quando a droga é retirada: por exemplo, Planeta et al. (1994a) administraram diariamente por 15 dias uma injeção de FCF a ratos. A dose de FCF foi aumentada gradualmente de 3,5 a 10 mg/kg ao longo dos dias, sendo que o grupo controle recebia salina. Depois de 48 h após a suspensão da droga, observaram que os animais tratados com FCF mostraram redução significativa na atividade exploratória (cheirar, locomoção, levantar) em relação ao grupo controle. Depois de 72 h de retirada a droga, o grupo tratado com FCF ainda mostrava menor atividade exploratória que o controle, se bem que as diferenças não foram estatisticamente significativas. Outro indicador estudado pelos autores foi o peso corporal. Administraram diariamente 3,5 mg/kg de FCF por 24 dias. A cada 6 dias a droga era retirada por 24 h e o peso medido. Os resultados obtidos evidenciaram aumentos significativos no peso corporal dos ratos tratados com FCF.

Em relação a outros estimulantes, algumas pesquisas indicam que, depois da administração de COC ou ANF em dose única, pode-se observar certos sinais de abstinência caracterizados por depressão e letargia, os quais são aliviados se a droga é administrada novamente (McKim, 1997). Além disso, há relatos de distúrbios no sono, caracterizados por efeitos de rebote do sono REM (McKim, 1997). Com o uso prolongado dessas drogas, os sintomas de abstinência são caracterizados por uma depressão grave (com aspectos similares a uma depressão maior), alterações psicomotoras, hiperfagia e hipersonia (Angrist & Sudilovsky, 1978; Gawin & Ellinwood, 1988).

O conjunto de dados relativos às propriedades da FCF como reforçador sugere que essa droga tem propriedades de reforçador positivo, e portanto tem potencial de dependência.

VALOR REFORÇADOR

CONCEITO

“O comportamento é controlado pelas suas consequências” é um dos princípios básicos do behaviorismo. São chamadas de “estímulos reforçadores” as consequências que aumentam a probabilidade de que o comportamento ocorra novamente, isto é, “que fortalecem o comportamento”, e de “estímulos punidores” as consequências que diminuem essa probabilidade.

Dentro do estudo do comportamento operante, a palavra “reforçador” começou a ser usada por Skinner nos anos 30 como substituto da palavra “recompensa”. Segundo esse autor, “recompensa” era um termo carregado de mentalismo e muito genérico, que apenas denominava uma classe de eventos que tinha algum efeito sobre o organismo, entanto que o termo reforçador subentendia que esse efeito era fortalecedor (Herrnstein, 1970).

Nesse contexto foi introduzido o termo “força da resposta”, que denotava o quanto (taxa, latência, duração, etc.) a resposta era controlada pelo reforço. Em relação a isso Millenson & Leslie (Millenson & Leslie, 1979) colocam:

“Um dos significados de comportamento forte iguala-o a comportamento fortemente motivado, e outra forma de dizer isso é dizer que o comportamento é forte quando o reforçador que o mantém é muito poderoso. De forma similar, neste esquema, uma tendência comportamental é fraca quando o reforçador é fraco. Essa equação supõe que para quantificar a força da resposta em qualquer situação dada, nós precisamos ser capazes de medir a força do reforço, ou *valor*, nessa situação.” (p.113)

Ou seja, qualquer medida de força da resposta necessariamente é uma medida da força do estímulo reforçador ou, como atualmente é denominado, do valor reforçador do estímulo.

O termo valor reforçador pode ser equiparado com os termos “motivação”, “drive”, “pulsão”, etc. Contudo, prefere-se usar o primeiro porque:

“Fugimos, assim, de causas fictícias ou fisiológicas para explicar a motivação, e substituímos causas internas como sede ou impulso por uma propriedade do estímulo que é definida pelo comportamento. São os efeitos sobre a resposta que levam à classificação do estímulo como reforçador ou não, e como mais ou menos reforçador.” (Silva, Garcia-Mijares & Gonçalves, 2000, *submetido*).

Empiricamente, o valor reforçador é entendido como um índice derivado da relação resposta-estímulo reforçador, ou seja, o valor reforçador não é uma propriedade intrínseca nem do reforço, nem da resposta, mas uma medida que diz respeito à magnitude com que uma resposta é controlada por um estímulo reforçador. A operacionalização do conceito de valor reforçador, ou seja, o índice usado dependerá da dimensão da resposta, da dimensão do estímulo e do tipo de relação entre eles que seja medido.

MEDIDA DO VALOR REFORÇADOR

Qualquer medida do valor reforçador é obtida por comparação, ou seja, verifica-se se o controle sobre o comportamento por um dado estímulo é maior, menor ou igual ao controle por outro estímulo. Pode-se afirmar que toda

medida de valor reforçador de um estímulo é relativa ao valor do reforço de outros estímulos.

Vários modelos são usados para medir o valor reforçador de estímulos, e o objetivo das pesquisas que usam esses modelos é estabelecer relações funcionais, entre as respostas e os estímulos reforçadores, que informem que estímulo ou que quantidade de um mesmo estímulo tem maior controle sobre o comportamento, e em quanto esse controle é superior. Nesses modelos vários parâmetros do reforço são usados: quantidade, qualidade, taxa, atraso do reforço, etc. Igualmente, vários parâmetros do comportamento são estudados, principalmente a taxa e o tempo de resposta. De todos os modelos utilizados para medir valor reforçador, os mais frequentemente encontrados na bibliografia da área são⁶:

Extinção

Nesse modelo é medida a resistência à extinção (quantificada como taxa de respostas durante a extinção, tempo de extinção, etc.) como um indicador do valor do estímulo reforçador associado à privação. Espera-se que quanto maior a privação, maior será o valor reforçador, expresso por uma maior resistência à extinção. Portanto, é uma medida indireta do valor reforçador. O uso desse modelo levanta perguntas interessantes. Por exemplo, sob condições similares de privação e esquema de reforço, porém sob reforçadores diferentes, seria a resistência à extinção um bom índice do valor reforçador desses estímulos? A resposta a essa pergunta relaciona-se com os aspectos de validade e fidedignidade dessa medida, pois seriam as previsões derivadas desse modelo consistentes com as formuladas por outras medidas de valor reforçador, e seriam os resultados obtidos com esse modelo replicáveis? Outra pergunta advém do conhecido fato de que esquemas intermitentes mostram maior resistência à extinção se comparados a esquemas contínuos. Em esquemas

⁶ Para uma revisão de outras medidas de valor do reforço ver Millenson (1971).

intermitentes o valor reforçador de um estímulo seria então maior do que em esquemas contínuos? A resposta a essa pergunta depende de uma resposta afirmativa à primeira pergunta. Se futuras pesquisas mostrassem que a resistência à extinção é uma medida válida e confiável de valor reforçador, então seria possível afirmar que o valor reforçador de um estímulo é maior em esquemas intermitentes do que em esquemas contínuos.

Preferencia condicionada de lugar (PCL)

Muito usado, especialmente dentro do estudo de drogas e comportamento, esse modelo tem se mostrado bastante sensível a diferentes estímulos, e sua execução é relativamente simples (Swerdlow, Glibert, & Koob, 1989). Dois procedimentos são frequentemente usados: o "viesado" e o "sem viés". Como o "viesado" tem mostrado várias limitações metodológicas e interpretativas⁷, de forma que apenas será descrito aqui o procedimento "sem viés".

Três fases caracterizam esse modelo: a) Pré-exposição: o animal é colocado em uma caixa dividida em dois compartimentos iguais por uma passagem de livre acesso, e mede-se seu tempo de permanência em cada um dos compartimentos; b) condicionamento: um dos compartimentos é pareado espacial e temporalmente com um estímulo incondicionado (sacarose, droga, etc.) e o outro compartimento é pareado com outro estímulo incondicionado (sacarina, salina, etc.); c) teste: é repetida a situação da pré-exposição e mede-se o tempo dispendido em cada compartimento. Essas medidas são usadas como índice do valor reforçador de cada estímulo incondicionado e são comparadas com as obtidas na fase de pré-exposição. Vale notar que a PCL é um modelo de reforço condicionado, já que o ambiente passa a ser um reforçador condicionado (adquirido por procedimentos respondentes) do comportamento de permanecer em um determinado compartimento. Como bem apontam Gonçalves & Silva (Gonçalves & Silva, 1999), as principais vantagens

⁷ Para uma revisão das limitações do método "viesado" ver Swerdlow et al (1989).

do uso de reforçadores condicionados para avaliar o valor do estímulo reforçador são permitir controlar as diferentes dimensões que geralmente acompanham os reforçadores primários, como sabor, cor, etc. e evitar o problema da saciação. A principal limitação é que as medidas obtidas com reforçadores condicionados são indiretas, o que limita sua validade da forma explicada para resistência à extinção. Outros problemas relativos ao uso de modelos de reforço condicionado para medida de valor reforçador são a impossibilidade de manipular a frequência de reforço e a impossibilidade de estudar valor reforçador em relação a mudanças na tarefa. Mais duas limitações relativas à PCL são apontadas por Swerdlow, et al (1989): nem sempre os resultados são semelhantes aos obtidos com outros modelos, e aparentemente ela não é muito sensível como medida de valor reforçador quando diferentes magnitude de um mesmo estímulo são testadas. Em especial mostrou-se limitada na obtenção de curvas dose-resposta e do curso de ação temporal de drogas, em trabalhos de psicofarmacologia.

Reforço condicionado

Como seu nome indica e tal como a PCL, esse modelo tem sido usado para medir o valor reforçador através da força de reforçadores condicionados (Gonçalves & Silva, 1999). O procedimento também consta de três fases: a) Pré-exposição: os animais são colocados por varias sessões em uma caixa de Skinner com duas barras, sendo que a pressão em uma das barras produz um estímulo (geralmente um som) e na outra um estímulo diferente (geralmente desligamento de duas luzes colocadas cada uma acima de cada barra). É registrado o número de respostas em cada barra; b) Fase de condicionamento: as barras são removidas da caixa, e o desligamento da luz é seguido pela administração de um estímulo incondicionado (comida, água, etc.); c) Teste: as barras são novamente colocadas, sendo que a pressão agora tem as mesmas consequências da fase 1, e novamente é medido o número de respostas em cada barra. Dessas medidas obtem-se um índice que diz respeito ao valor reforçador do estímulo incondicionado.

As vantagens e limitações do uso deste modelo para medir valor do reforço são as mesmas que foram enunciadas para a PCL em relação ao uso de reforçadores condicionados. Porém, o modelo de Reforço Condicionado apresenta várias vantagens em relação à PCL, a principal das quais é permitir diferenciar mudanças relativas ao valor reforçador de estímulos de mudanças relativas apenas à atividade motora.

LEI DA IGUALAÇÃO (*MATCHING LAW*)

A lei da igualação é uma teoria, proposta inicialmente por Herrnstein em 1970. Está aqui colocada como medida de valor reforçador por ser uma teoria quantitativa que envolve o valor reforçador de um estímulo e especifica a função para calculá-lo.

A teoria da igualação é uma teoria de escolha, formulada como uma tentativa de quantificação da lei do efeito⁸; portanto, a escolha é conceituada não como um processo interno de decisão, mas como uma medida extraída da observação do comportamento. Uma situação de escolha pode ser definida como uma situação ambiental na qual mais de uma alternativa de resposta está disponível, o que corresponde a qualquer situação em que o comportamento possa variar (Rachlin, 1997). Considerando que em geral, em uma situação de escolha, um comportamento é emitido em detrimento de outro e que os organismos estão continuamente se comportando, então “não é exagero dizer que todo comportamento envolve uma escolha” (de Villiers & Herrnstein, 1976). Por exemplo, em uma situação altamente restrita como a caixa de Skinner, onde estímulos ambientais são minimizados o mais possível, a resposta de pressionar a barra pode ser entendida como uma escolha: poderíamos dizer que “o animal escolhe” pressionar a barra em vez de se coçar, cheirar, etc. Por outro lado, devido a que todo comportamento é resultado de uma escolha, não faz sentido falar de comportamento de escolha como um subtipo de

⁸ A lei estipula que quanto mais uma ação é reforçada ela tende a ocorrer e, quanto mais uma ação é punida, menos ela tende a ocorrer

comportamento, sendo melhor estudar quais os fatores que determinam que um organismo exiba um comportamento e não outro, em determinada situação.

Esquemas concorrentes

Em 1961, usando um esquema concorrente com pombos, Herrnstein obteve resultados que mostravam que a frequência relativa de respostas em cada uma das alternativas de resposta (bicar em dois discos diferentes) igualava a frequência relativa de reforços obtida em cada alternativa (ver Figura 1), isto é:

$$\frac{B_1}{B_1 + B_2} = \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad \text{Equação 1}$$

onde B_1 é a frequência de respostas na alternativa 1, B_2 a frequência de respostas na alternativa 2, R_1 a frequência de reforço na alternativa 1 e R_2 a frequência de reforço na alternativa 2. Essa equação representa a primeira elaboração do que atualmente se conhece como lei da igualação (*matching law*).

Esse simples achado empírico teve um alto impacto na análise experimental do comportamento. Até 1961 as tentativas de quantificar o quanto um comportamento mudava em relação ao reforço tinham falhado por falta de generalidade (Plaud, 1992). Por exemplo, já em (1938) Skinner tinha tentado quantificar o desempenho dos organismos em esquema de intervalo fixo (FI) através da proposta de que a taxa de respostas do organismo em esquemas de FI era diretamente proporcional à taxa de reforços dada em cada intervalo. Posteriormente o mesmo Skinner (1940) reconheceu que essa proposta só

Figura 1. Frequência relativa de respostas em uma das alternativas em um procedimento de duas escolhas como função da frequência relativa de reforços nessa alternativa. A linha diagonal mostra igualação entre as frequências relativas. Extraído de Herrnstein (1970).

era correta para alguns valores de FI, mas não para todos. A lei da igualação provou ser muito mais geral; por exemplo, estudos encontraram igualação entre o tempo relativo da resposta e a frequência relativa de reforços, entre a magnitude relativa do reforço e a taxa de respostas, e entre a demora relativa do reforço e a taxa de respostas (Chung & Herrnstein, 1967; Neuringer, 1969; Stubbs & Pliskoff, 1969). Igualmente essa relação tem se mostrado válida nos dois tipos de procedimentos de esquemas concorrentes (simultâneo e com chave de mudança), no laboratório e em ambientes naturais, e com várias espécies (Baum, 1972; Baum, 1974a; McSweeney, 1975; Nevin, 1979; Schroeder & Holland, 1969).

Uma derivação da lei de igualação é a chamada de “lei da igualação generalizada”, desenvolvida por Baum (1974b). A lei da igualação generalizada usa as razões das taxas em vez das taxas relativas e permite quantificar os desvios da igualação, isto é, permite identificar as situações onde o princípio de igualação não se cumpre e analisar esses desvios:

$$\frac{B_1}{B_2} = a \left(\frac{r_1}{r_2} \right)^b \quad \text{Equação 2}$$

B_1/B_2 representam a razão das respostas nas duas alternativas e seu resultado é usado como índice de preferência. Ao lado direito da equação, r_1/r_2 representa a razão de reforços obtidos, de forma que a Equação 2 expressa a preferência como função da razão da taxa de reforços. A constante b tem sido interpretada como sensibilidade da taxa de respostas à razão dos reforços, refletindo a relação entre a mudança nos valores do esquema de reforço (taxa de reforços) e a preferência (Lobb & Davison, 1975). Por exemplo, quando b é igual a 1, as mudanças nas taxas de reforços produzem mudanças proporcionais na preferência. Por outro lado, quando b é igual a 0, a preferência se mantém fixa independentemente das mudanças nas taxas de reforços (Heyman & Oldfather, 1992). Já o parâmetro a é definido como “tendência”, refletindo o grau em que um reforço é favorecido sobre o outro devido a outras variáveis independentes da taxa. É de ressaltar que a é uma constante que não muda quando as taxas de reforços mudam (Baum, 1974b).

A lei generalizada de igualação é ainda hoje uma das funções mais usadas na análise do desempenho em situações concorrentes e suas interpretações tem se mostrado consistentes com outras teorias de escolha, como por exemplo a econômica. (Heyman & Oldfather, 1992).

A lei quantitativa do efeito ou a Hipérbole de Herrnstein

Em 1970, Herrnstein afirma em sua publicação *On the Law of effect* que:

“....de fato, parece seguro supor que todos os ambientes continuamente demandam escolhas..., ainda que em muitos casos o problema de identificar e medir as alternativas possa ser insolúvel. Esse problema é, no entanto, do experimentador e não do sujeito. ...A taxa absoluta de respostas ocorre em dado contexto independentemente de que o experimentador saiba quais são as outras alternativas e seus reforços”. (p. 254-255).

Baseado no pressuposto de que toda resposta é resultado de uma escolha, Herrnstein (1970) elaborou uma extensão de sua proposta original (Equação 1)

para situações nas quais os organismos são submetidos aos procedimentos de resposta única, de forma que a relação entre a taxa absoluta de respostas e a taxa absoluta de reforços, em situações operantes livres, pudesse ser estudada quantitativamente. A nova equação, conhecida como “hipérbole de Herrnstein” ou “lei quantitativa do efeito”, estabelece que a taxa de respostas é função hiperbólica da frequência de reforços para essa resposta. Algebricamente a equação é expressa como:

$$B = \frac{kR}{R + R_e} \quad \text{Equação 3}$$

onde B é a taxa de respostas do comportamento observado, R é a taxa de reforços para esse comportamento e k é uma constante derivada da relação resposta-reforço que representa o número de respostas na ausência de reforçadores competitivos, isto é, qual seria a taxa de respostas, se não existissem outras fontes de reforço no meio. R_e é o reforço agregado desconhecido para as outras alternativas.

Na Figura 2 é representada uma distribuição hipotética da relação resposta-reforço tal como é predita pela equação hiperbólica. Empiricamente, utilizam-se para chegar a essa função vários valores de frequência de reforço, tipicamente em esquemas múltiplos de intervalo variável. Observa-se que, no início da curva, o aumento na taxa de reforço é acompanhado do aumento na taxa de respostas de forma aproximadamente linear. Com maiores aumentos da taxa de reforços o aumento do número de respostas vai desacelerando até chegar a um ponto (assíntota) no qual, por mais reforço que seja administrado, a taxa de respostas não varia. Nesse ponto a taxa de respostas não varia porque, entre outras coisas, o organismo tem limites biológicos que o impedem de dar um número infinito de respostas em um determinado lapso de tempo. Matematicamente k é o valor associado ao limite representado pela assíntota (medida em respostas/min) e R_e é a taxa de reforços (medida em reforços/h) que mantém a taxa de respostas em metade da assíntota.

Figura 2. Curva hipotética de distribuição de respostas em uma situação de operante livre. O valor k representa a assíntota da distribuição medida em taxa de respostas por minuto (respostas/min); o valor R_e representa a taxa de reforços por hora (reforços/h) correspondente à metade da assíntota

A generalidade da hipérbole de Herrnstein foi demonstrada em inúmeras situações. Por exemplo, de Villiers & Herrnstein (1976) usaram a função estabelecida pela fórmula para a análise *pos-hoc* de dados de mais de 30 experimentos conduzidos por diferentes pesquisadores, em diferentes espécies (ratos, pombos, macacos e humanos), com diferentes respostas operantes (velocidade de corrida e de nado, pressão à barra), com diferentes reforçadores (comida, água, estimulação cerebral, sacarose, glucose), com diferentes parâmetros de resposta (taxa, latência, velocidade), com diferentes parâmetros (taxa, magnitude, latência e concentração) e modalidades de reforço (positivo e negativo). A relação hiperbólica foi também demonstrada com seres humanos (Bradshaw, Szabadi, & Bevan, 1977; Bradshaw, Szabadi, & Bevan, 1978; Martens & Houk, 1989; McDowell & Wood, 1984; McDowell & Wood, 1985).

Interpretação da hipérbole de Herrnstein.

Como já foi indicado, a equação da hipérbole de Herrnstein contém dois parâmetros livres k e R_e , que são obtidos pelo ajuste matemático dos dados à

função hiperbólica, sendo que k é o valor da assíntota da hipérbole medido em respostas por minuto e R_e o valor em reforços por hora correspondente à metade da assíntota.

Um conjunto expressivo de dados empíricos mostra que k e R_e são diferencialmente afetados por variações no procedimento experimental. Assim, o valor de k é mudado por manipulações na exigência motora da tarefa, como por exemplo o peso da barra, a duração da resposta, etc. (Bradshaw, Szabadi, & Ruddle, 1983a; McDowell & Wood, 1985; Porter & Villanueva, 1988; Willner, Sampson, Phillips, & Muscat, 1990). Já R_e é influenciado por variáveis relacionadas com a eficácia do reforço, como quantidade ou qualidade do reforçador, demora do reforço, privação, etc. (Bradshaw, Szabadi, Ruddle, & Pears, 1983b; de Villiers & Herrnstein, 1976; Heyman & Monaghan, 1994; Willner et al., 1990). Igualmente R_e pode ser alterado quando outras fontes de reforço são agregadas ou removidas do meio (Belke & Heyman, 1994; McDowell, 1988). Portanto, mudanças em k são interpretadas como mudanças na capacidade motora e mudanças em R_e representam mudanças na eficácia ou no valor do reforço. É importante atentar para o fato de que aumentos em R_e indicam diminuição do valor do reforço, enquanto que a diminuição de tal parâmetro significa o contrário.

Um exemplo de como a função hiperbólica pode ser usada para medir e comparar o valor reforçador de diferentes estímulos é ilustrado na Figura 3. As curvas representam a distribuição de respostas de ratos treinados em um esquema múltiplo de sete componentes em VI, em nosso laboratório. A curva “a” foi obtida de um grupo reforçado com leite condensado e a curva “b” de um grupo reforçado com pelotas de ração. Observa-se que ambas as curvas têm iguais assíntotas, porém inclinações diferentes: o número de reforços para manter a metade da assíntota das respostas é menor na curva “a” que na “b”. Assim, na quantidade utilizada, o leite condensado tem maior controle sobre o comportamento que as pelotas de alimento. Nessas condições é possível afirmar que o valor reforçador do leite condensado foi maior que o das pelotas

de ração. E não apenas pode-se afirmar que o valor reforçador de um foi maior que o do outro, mas também quão maior.

Figura 3. Taxa de respostas (respostas/min) como função da taxa de reforço (reforços/h) em dois grupos de ratos sob um esquema múltiplo de sete componentes em VI. O grupo representado pela curva “a” recebeu leite condensado como reforço e o grupo representado pela curva “b” recebeu pelotas de ração como reforço. Cada curva é resultado do ajuste dos dados à hipérbole de Herrnstein para cada grupo

Modelos explicativos da igualação.

O modelo inicialmente proposto Herrnstein & Vaughan (1980) é o chamado de *melhoriação*, e prediz que em situações de escolha os organismos vão dedicar maior quantidade de tempo e/ou esforço às alternativas das quais se obtém o maior “benefício” do momento, isto é, naquelas alternativas que possuem a maior taxa local de reforço. Enquanto a lei de igualação é uma lei molar, a melhoriação é um mecanismo que tenta descrever o comportamento momento a momento. O produto final da melhoriação, ao longo do tempo, seria a igualação expressa na equação:

$$\frac{R_1}{B_1} = \frac{R_2}{B_2} \quad \text{Equação 4}$$

O princípio de melhoria estabelece que em cada momento de resposta a diferença entre essas proporções vai controlar a resposta seguinte do organismo, de forma que a resposta será dada naquela alternativa que possua o maior valor da fração. Outro modelo usado para explicar igualação é o modelo de *otimização*, que prediz que o desempenho será o de maximizar o reforço e minimizar o esforço. Segundo este modelo, em um momento dado o organismo escolherá aquela alternativa que a longo prazo possua o melhor valor “custo-benefício”. Os autores que apóiam este modelo (Rachlin, 1976; Rachlin, 1997) propõem que a lei de igualação proveria uma descrição satisfatória do comportamento nas situações de escolha, mas seria a otimização que de fato explicaria o comportamento de igualação. Ou seja, a otimização seria o mecanismo básico do comportamento de escolha, e a igualação ocorre porque a otimização ocorre (isto é semelhante ao que Herrnstein & Vaughan (1980) afirmaram em relação à melhoria, ou seja, que a igualação ocorre porque a melhoria ocorre). A otimização pressupõe que os organismos seguem regras de decisão baseados nas possíveis conseqüências futuras dessa decisão. Por exemplo, Rachlin (1976) propõe que os organismos (humanos e não humanos) consideram vários fatores como o valor do reforço, o esforço envolvido em responder e o valor das outras respostas no momento de fazer uma escolha.

Uma diferença básica entre ambos os modelos é que, enquanto a melhoria estabelece que o reforço imediato (taxa local de reforço) é o que controla a resposta atual do organismo, o modelo de otimização estabelece que é o reforço em relação com seu valor no futuro o que controla a resposta atual do organismo.

Os estudos realizados com a finalidade de testar ambos os modelos em geral têm mostrado que a melhoria e não a otimização é o princípio que subjaz à igualação (Herrnstein & Vaughan, 1980; Heyman & Herrnstein, 1986; Mazur, 1981). Por exemplo, em situações de escolha com esquemas VI e VR, o modelo de otimização prediz que os animais irão responder com maior freqüência no esquema VR, enquanto o de melhoria prediz que o

desempenho dos animais será igual ou próximo à igualação; os resultados de vários experimentos mostraram que nessa situação experimental os animais seguem o princípio da melhoração (Mazur, 1998). Por outro lado, alguns experimentos têm mostrado resultados que favorecem o modelo de otimização, e estudos de ecologistas do comportamento relatam dados que sugerem que, em várias situações do “mundo real”, os organismos se comportam segundo prevê o modelo de otimização (Collier, 1982; Collier, Johnson, Hill, & L.W., 1986; Mazur, 1998). Em todo caso, alguns autores propõem que a melhoração e a otimização não são modelos que se contrapõem e que a validade da sua previsão dependerá da situação (Staddon, 1992).

Aplicações da hipérbole de Herrnstein no estudo do comportamento.

Obviamente a principal aplicação da lei da igualação tem sido no estudo do comportamento de escolha. Um dos primeiros problemas a responder era se a relação encontrada com animais dentro do laboratório era correta também para seres humanos dentro do laboratório. Resolver esse problema seria o primeiro passo para responder perguntas mais relevantes, como, por exemplo: como as pessoas tomam decisões ou fazem escolhas? Por que uma pessoa escolhe uma alternativa e não outras? Por que as pessoas fazem escolhas que nem sempre são as melhores?

Várias pesquisas de laboratório com seres humanos mostraram que as pessoas tendem a se comportar segundo a lei da igualação prediz. Por exemplo, Schroeder & Holland (1969) instruíram sujeitos para observarem quatro relógios localizados em um painel e contarem o número de deflexões de cada uma das agulhas. Os movimentos das agulhas localizadas à esquerda do painel foram programados em um esquema de VI e os dois da direita em outro esquema de VI independente. Os sujeitos receberam instruções para pressionar um de dois botões cada vez que notassem uma deflexão de agulha, sendo que na realidade o que era medido eram os movimentos oculares. Todos os sujeitos foram expostos a várias combinações de esquemas VI. Os resultados obtidos mostraram que o comportamento de “mover os olhos”, quando o COD era

adequado, seguia o princípio de igualação, isto é, a porcentagem de movimentos oculares para esquerda era igual à porcentagem de deflexões de agulha dos relógios localizados à esquerda. Baum (1975), usando um jogo de computador, instruiu os sujeitos a pressionar dois botões para destruir dois tipos de mísseis “inimigos” (cada botão correspondia a um tipo de “inimigo”). A apresentação dos mísseis foi programada segundo um esquema concorrente VI VI. O resultado mostrou que o tempo relativo de pressão de cada botão igualou a frequência relativa de destruição de mísseis correspondentes a esse botão. A igualação dentro do laboratório com seres humanos em esquemas concorrentes foi também encontrada para outros esquemas de reforço, como por exemplo, VI-VR (Savastano & Fantino, 1994).

Com uma abordagem mais natural, Conger & Killen (1974) utilizaram um esquema concorrente para estudar o comportamento verbal em uma situação social. Cinco sujeitos, um de cada vez, participaram com três experimentadores em discussões relativas ao abuso de drogas. As alternativas eram falar com um ou outro experimentador (o terceiro experimentador apenas facilitava a discussão), e o reforço era a aprovação social dada por um ou outro experimentador conforme o caso. Os reforços obedeceram a esquemas de VI independentes. O comportamento medido foi o tempo que o sujeito passava falando com um ou outro experimentador. Os resultados obtidos revelaram que a proporção de tempo que os sujeitos falavam com cada experimentador era controlada pela proporção de elogios recebidos desse experimentador. Uma infêrencia interessante que se derivou desse trabalho é que possivelmente os seres humanos tendem a distribuir o tempo de conversa de forma que acabam falando mais tempo com aquelas pessoas lhes dão atenção ou que as elogiam.

Outra questão importante estudada em relação à lei da igualação é a de se os resultados achados no laboratório podem descrever o que acontece “na vida real”. Com animais, Baum (1974a) mostrou que o comportamento de um grupo de pombos silvestres de bicar por comida seguia o princípio de igualação. Com seres humanos, McDowell (1981), usando como modelo a equação da

hipérbole, analisou o comportamento de auto-ferir-se por coçar em uma criança de dez anos, comportamento esse que era controlado pelas reprimendas dos membros familiares. Os dados obtidos em observação natural e sem intervenção por parte do pesquisador mostraram que a equação da hipóbole explicava 99,7% da variância dos dados, ou seja, o comportamento da criança se ajustava ao estabelecido pela lei da igualação. Como ressalta o autor, o relevante desses resultados é que o comportamento foi medido em um meio não controlado onde todos os fatores que poderiam ter influenciado o comportamento estavam presentes e possivelmente o influenciaram. Em uma pesquisa com pacientes com síndrome de dor crônica, Fernandez & McDowell (1995) concluíram que a hipóbole de Herrnstein explicava 86% da variância dos comportamentos de dor (verbalizações de dor, gestos faciais, movimentos ou posturas corporais de dor, etc), e 76% da variância dos comportamentos “saudáveis” (comunicação positiva, exercícios físicos, etc.). Em ambos os casos a frequência de respostas estava relacionada hiperbolicamente à frequência de reforços (atenção, cuidados, etc.) provenientes de uma pessoa significativa do ambiente do doente. Outras pesquisas que visaram a estudar o comportamento de estudantes normais e retardados, em situação natural de sala de aula, revelam altos índices de ajuste à equação de Herrnstein (Martens & Houk, 1989; Martens, Lochner, & Kelly, 1992).

Aplicações na clínica. Uma das conseqüências mais importantes, dentro da teoria e da prática comportamental derivada da lei da igualação e especialmente da hipóbole, é que, para poder prever como determinado reforçador vai afetar o comportamento, é necessário levar em consideração o contexto no qual esse reforçador é contingente ao comportamento, isto é, levar em consideração os outros reforçadores presentes no meio e contingentes a outras respostas. Assim, a lei da igualação oferece um marco referencial que permite compreender os “efeitos colaterais” inexplicados do reforço ou da extinção, freqüentemente relatados na literatura e às vezes chamados por críticos da terapia comportamental de “substituição de sintoma”. Por exemplo, vários autores relataram que a taxa de comportamentos inadequados dentro de

aula diminui quando comportamentos acadêmicos são reforçados, outros informaram que a frequência do comportamento de auto-estimulação diminui quando outros comportamentos não relacionados são reforçados; igualmente, outros tantos estudos mostram que comportamentos adequados diminuem em frequência quando outros comportamentos, também adequados, são reforçados (McDowell, 1988). Segundo a teoria da igualação, esses efeitos colaterais não são inexplicáveis, mas são conseqüências da mudança do contexto reforçador do ambiente. Assim, a teoria prevê que qualquer intervenção que acrescente ou remova reforçadores, mudando a quantidade total de reforços no ambiente, não apenas mudará o comportamento que é objeto da intervenção, mas também os outros comportamentos emitidos nesse ambiente. Nesse sentido, McDowell (1981) relata um estudo no qual a teoria da igualação foi usada para descrever e desenvolver o tratamento de um rapaz de 22 anos com retardo mental que apresentava comportamentos agressivos graves contra outras pessoas, incluindo sua mãe. Ao que parece, o comportamento agressivo dentro de casa estava sendo controlado por reforço social proveniente dos pais. Dada a natureza do comportamento problema, a extinção não era um tratamento aceitável, já que podia comprometer a integridade física dos membros da família. Baseado nas previsões da hipérbole de Herrnstein, o tratamento consistiu no reforço com fichas (troçadas por dinheiro ao final da semana) de comportamentos de auto-limpeza corporal como fazer a barba, trabalhos domésticos como ajudar na hora do jantar e atividades educativas como ler, sendo que o comportamento objeto, a agressão, não foi diretamente tratado. Os resultados obtidos mostraram que antes do tratamento o sujeito mostrava episódios agressivos diariamente, mas que o reforço de outras respostas diminuiu esses episódios em cerca de 80%.

Por outro lado, da teoria se deriva que a eficácia de qualquer tratamento clínico vai ser afetada por quão rico ou pobre seja o ambiente em estímulos ou alternativas. Por exemplo, certas compulsões como o comer, fumar, beber, etc. tendem a aumentar em frequência quando as pessoas estão entediadas, o que possivelmente ocorre porque o tédio está relacionado com situações em que

existem poucos reforçadores competindo com a comida, o cigarro, etc. (Mazur, 1998). Assim, em ambientes empobrecidos, a diminuição de frequência de um comportamento problema deveria ser mais difícil do que em um ambiente rico em reforçadores, simplesmente porque a possibilidade de que outras respostas alternativas sejam emitidas e reforçadas está rebaixada.

Aplicações na farmacologia comportamental. Na psicofarmacologia o modelo de Herrnstein já foi usado para testar e diferenciar o efeito de diferentes tipos de droga sobre a capacidade motora e a eficácia do reforço. Assim, estudos realizados com estimulantes mostraram que doses de 0,5 mg/kg a 1,0 mg/kg de ANF diminuíram R_e , deixando k inalterado (Heyman, 1983; Heyman & Seiden, 1985), o que sugere que o aumento de resposta observado nessas doses possivelmente sejam produto do aumento da eficácia do reforço e não de um efeito motor. Resultados dos mesmos autores indicam que doses maiores (2,0 a 3,0 mg/kg) aumentam o valor de ambos os parâmetros. Outro estimulante, o metilfenidato, mostrou ter um efeito comportamental similar à ANF, ou seja, nas doses menores houve um aumento da eficácia do reforço enquanto que a capacidade motora não foi alterada, sendo que em doses maiores ambos os parâmetros aumentaram (Heyman, 1992). Em doses médias, a administração de antagonistas D_1 e D_2 aumentou R_e sem alterar k , e em doses altas o aumento em R_e foi acompanhado de diminuição de k (Willner et al., 1990). É de notar que os resultados obtidos nessas pesquisas são coerentes com os resultados obtidos em outras pesquisas que usaram outros paradigmas, como por exemplo, reforço condicionado e estimulação intracraniana⁹:

Devido a que, como já apontado, os psicoestimulantes são agonistas indiretos de DA, ou seja, agem principalmente aumentando a neurotransmissão do sistema dopaminérgico, e sendo esse o sistema neuroquímico mais associado ao reforço, não é de estranhar que a administração de ANF ou metilfenidato aumente o valor do reforço medido pela hipérbole de Herrnstein. Sendo a FCF

⁹ ver seção “Bases Neurais do Reforço” deste trabalho

um estimulante, então caberia esperar que o efeito dessa droga seja também aumentar o valor reforçador de estímulos contingentes ao comportamento. O primeiro objetivo deste trabalho é verificar essa hipótese.

Como já foi apontado, quando se diz que mudou o valor reforçador, não foi o estímulo que mudou. Mudaram as operações ambientais, e mudou o organismo. Será por isso apresentada a seguir uma síntese de descobertas recentes sobre mudanças no sistema nervoso central que correspondem a mudanças no valor reforçador.

ASPECTOS NEURAIS DO REFORÇO

A adaptação de um indivíduo a seu meio ambiente depende em boa parte de que existam comportamentos que se repetem, especialmente aqueles ligados à sobrevivência; a forma, frequência e modalidade em que os comportamentos se repetem são modelados pelo meio ambiente, isto é, pelos eventos que interagem com o comportamento do indivíduo.

Por seleção filogenética e ontogenética certos comportamentos são susceptíveis de serem modificados por certos estímulos do meio. Do ponto de vista da seleção ontogenética os eventos conseqüentes a um comportamento, e que aumentam a probabilidade de que tal comportamento se repita, são denominados reforçadores. Nesse sentido, se diz que o reforço “fortalece o comportamento que o produz” (Baum, 1999, p.76). Do ponto de vista da seleção filogenética, certas funções do SNC têm evoluído de forma que os indivíduos sejam sensíveis a certas contingências, ou como afirma Baum (1999):

“Reforço e punição precisam ser compreendidos à luz das circunstâncias em que nossa espécie evoluiu. Como a sensibilidade ao reforço e à punição aumenta a aptidão apenas em algumas circunstâncias....a filogênese nos deixou uma fisiologia que, de várias formas, tanto ajuda como obstrui a ação do reforço e da punição”. (p.79)

Existem demonstrações que sugerem que as modificações do comportamento, consequência do reforço, estão associadas a mudanças no SNC. De fato, como veremos posteriormente, poder-se-ia dizer em certo sentido que, se certos eventos não ocorrem no SNC, um estímulo não adquirirá a propriedade de ser reforçador.

Em 1954 Olds e Milner descobriram por acaso que, quando se implantava eletrodos na região septal do cérebro de um rato, o animal executava respostas operantes que resultassem em estimulação nessa área.. A partir desse achado, muitos pesquisadores se deram à tarefa de estudar os processos neurofisiológicos associados ao reforço.

Varias hipóteses têm sido feitas em relação às modificações do SNC associadas ao reforço. A mais aceita, devido a sua evidência empírica, é aquela que aponta o sistema dopaminérgico e suas intrconexões como principal via associada ao reforço. A meta dos pesquisadores dessa área tem sido a de especificar os aspectos precisos do comportamento que estão relacionados com mudanças na transmissão dopaminérgica (Phillips, Pfaus, & Blaha, 1991a). Contudo cabe ressaltar que o sistema DA interage com vários outros sistemas de neurotransmissores, como por exemplo os sistemas noradrenérgico, gabaérgico, colinérgico e glutamatérgico, que também participam do processo do reforço.

SISTEMA DOPAMINÉRGICO

As pesquisas que sustentam o sistema dopaminérgico como mecanismo neuronal associado ao reforço podem ser divididas em dois tipos: estudos correlacionais e estudos funcionais (Bozarth, 1991). Os estudos correlacionais usam como estratégia a observação do comportamento e medidas na atividade do SNC associadas a esses comportamentos. Os estudos funcionais usam manipulação experimental direta (estimulação química ou elétrica, lesões localizadas, etc.) de eventos do SNC e observam as modificações no comportamento resultantes destas alterações.

Estudos correlacionais. Dentre os estudos correlacionais, talvez um dos mais interessantes seja o grupo de pesquisas realizada por Schultz e colaboradores, devido à contribuição que seus dados oferecem na compreensão das bases neurais do reforço dentro dos paradigmas de condicionamento respondente e operante. O procedimento geral dos trabalhos de Schultz e colaboradores consiste na implantação de microelectrodos em áreas dopaminérgicas¹⁰ do cérebro de macacos vivos, com a finalidade de registrar a atividade de unidades de neurônios dopaminérgicos em relação a distintas tarefas, reforçadas e não reforçadas, geralmente usando paradigmas respondente ou operante. (Apicella, Ljungberg, Scarnati, & Schultz, 1991; Apicella, Scarnati, Ljungberg, & Schultz, 1992; Hamilton, Stellar, & Hart, 1985; Hollerman, Tremblay, & Schultz, 1998; Ljungberg, Apicella, & Schultz, 1992; Mirenowicz & Schultz, 1996; Schultz, 1994; Schultz, 1997; Schultz, Apicella, & Ljungberg, 1993a; Schultz, Apicella, Ljungberg, Romo, & Scarnati, 1993b; Schultz, Apicella, Scarnati, & Ljungberg, 1992; Schultz & Romo, 1988; Schultz & Romo, 1990) Usando uma série de procedimentos, distinguiram a atividade neuronal dopaminérgica associada a:

1. Ação motora (movimento de braço, boca, olhos, etc.)
2. Apresentação de reforço primário sem associação repetida a estímulos (comida, gotas de suco).
3. Apresentação de estímulos sem associação a reforço primário (estímulos novos não associados a reforço).
4. Estímulo condicionado (CS) na aquisição e manutenção do condicionamento respondente.
5. Reforço positivo contingente à resposta durante a aquisição, manutenção e sobre-treino de condicionamentos operantes.
6. Ausência do reforço positivo (R+) que anteriormente fora contingente a um operante (extinção) ou associado a um estímulo incondicionado (US).
7. Estímulo discriminativo (SD) e/ou reforço condicionado (RC) em esquemas de discriminação operante.
8. Estímulos aversivos primários ou condicionados.

Os resultados podem ser resumidos da seguinte forma:

¹⁰ Geralmente nos neurônios A8, A9 e A10

1. As células dopaminérgicas reagem a estímulos novos não associados ao reforço, porém a atividade neuronal cai rapidamente com apresentações subseqüentes do estímulo.
2. Na aquisição do condicionamento respondente, a atividade neuronal dopaminérgica está associada em um primeiro momento à apresentação do US, isto é, a resposta neuronal é contígua temporalmente à apresentação do US. Depois de várias sessões, os neurônios passam a responder em contiguidade temporal à apresentação do CS. A resposta dos neurônios DA ao CS mostrou ser bem persistente, sendo necessário um excessivo sobre-treino para diminuí-la significativamente.
3. Na aquisição de respostas operantes, evidenciou-se uma alta atividade dopaminérgica no momento da obtenção de R+, mas uma vez estabelecida a aprendizagem ocorria uma diminuição marcante de atividade nos neurônios dopaminérgicos nesse momento.
4. Quando um S^D (som ou luz) sinalizava a presença de reforço em cada uma de duas alternativas de resposta, inicialmente a resposta dos neurônios era temporalmente contígua à apresentação do reforço. No entanto, depois de várias sessões de treino, a resposta dos neurônios ocorria em contiguidade temporal ao S^D. Com o sobre-treino, tanto as respostas dos neurônios ao R+, como as respostas ao S^D cessavam (sendo que a resposta operante se mantinha estável).
5. Em quaisquer dos casos (1,2,3,4) não houve resposta diferencial (em relação à magnitude de resposta) dos neurônios a distintos reforçadores positivos (primários ou secundários, auditivo ou visual), sendo que para estímulos reforçadores e não reforçadores houve uma resposta diferencial. Quando o valor do estímulo reforçador foi mudado (por exemplo em quantidade, sabor, etc.) a magnitude da ativação gerada pelo estímulo original mudou também.
6. Interessante foi o achado de que, quando o reforço primário deixava de ser apresentado depois que um condicionamento operante ou respondente estava consolidado, observava-se supressão quase absoluta da atividade dos neurônios dopaminérgicos no momento em que o reforço deveria ter acontecido. Iguais resultados foram encontrados quando o animal errava em tarefas de discriminação.
7. Em tarefas de esquiva, observou-se que a resposta dos neurônios dopaminérgicos praticamente não variava nem com a apresentação do estímulo aversivo, nem com o estímulo discriminativo pareado com este. É importante notar que os neurônios que não modificaram sua resposta na tarefa de esquiva haviam previamente mostrado alta responsividade aos estímulos reforçadores em tarefas de aprendizagem com reforçadores positivos. Baseados nos resultados acima descritos, o autor propõe que os neurônios relacionados ao condicionamento com estímulos aversivos

poderiam ser distintos daqueles relacionados com o condicionamento com reforçadores positivos

Em relação a todos esses resultados Schultz (1998) comenta:

“tomados em conjunto, os neurônios dopaminérgicos respondem a uma gama limitada de estímulos. A maioria deles são especificamente apetitivos em natureza, chamados de reforçadores primários e estímulos condicionados. Os outros estímulos efetivos são potencialmente apetitivos, chamados de novos ou estímulos semelhantes ao apetitivo.... A resposta transferida dos reforçadores primários ao estímulos condicionados demonstra a capacidade de adaptação dos neurônios dopaminérgicos que lhes permite adquirir respostas a uma variedade ampla de estímulos intrinsecamente neutros do ambiente, quando associados com o reforço”. (p.688).

De um ponto de vista comportamental, é interessante a semelhança na aquisição de respostas pelos neurônios dopaminérgicos e pelo organismo inteiro: inicialmente a resposta tanto dos neurônios como do organismo é controlada pelo reforçador primário, mas depois do pareamento do estímulo neutro com o reforçador passa a ser controlada pelo estímulo condicionado ou pelo reforçador secundário (o estímulo discriminativo).

Não se deveria deixar de mencionar o trabalho de Stein, Xue, & Beluzzi (1993) que, usando preparações de fatias hipocâmpais, condicionaram os disparos de células piramidais usando DA como reforço. Os autores observaram que esses neurônios eram sensíveis ao condicionamento operante, pois a frequência de disparos aumentava quando reforçada com DA e não mudava quando esse neurotransmissor era administrado não contingente à resposta. Esses resultados são relevantes na medida que mostram que os princípios de aprendizagem descritos para o comportamento dos organismos são generalizáveis para o comportamento do neurônio individual. Em relação aos seus resultados Stein et al. (1993) afirmam:

“nós sugerimos...que o reforço do comportamento operante também depende em alto grau do comportamento da célula individual...a resposta comportamental obviamente reflete o comportamento dos neurônios” (p.42).

Em resumo, os neurônios dopaminérgicos respondem a estímulos com “significado comportamental” tais como reforçadores primários, estímulos condicionados, estímulos discriminativos, etc. Porém, uma vez estabelecido o comportamento, esses neurônios deixam de responder. Existe também, por parte dos neurônios dopaminérgicos, uma resposta inicial aos estímulos novos do ambiente, que diminui rapidamente quando tais estímulos não estão pareados com estímulos relevantes. Além disso, tal como nota Pennartz (1996), esses estudos revelam que subpopulações de neurônios nas áreas límbicas primárias podem ser seletivamente sensíveis a estímulos reforçadores positivos *versus* estímulos aversivos. Além disso, a observação de que os neurônios DA modificam sua taxa de disparos quando as contingências são mudadas é uma forte evidência de sua participação no condicionamento.

Resultados consonantes com os obtidos por Schultz foram obtidos por Simansky, Bourbonais & Smith (1985) que relataram que a utilização de DA (indicado pela metabolização dessa amina) aumentava quando ratos eram expostos a um estímulo que sinalizava a subsequente liberação de comida¹¹. Outro estudo relacionado mostrou mudanças neuroquímicas na atividade dopaminérgica no núcleo acumbens (NAc) e no estriado em resposta ao estímulo condicionado quando ratos eram expostos ao pareamento de luz e comida (Blackburn, Phillips, Jakubovic, & Fibiger, 1989). Da mesma forma, Phillips et al (1991a), usando o método de eletroquímico *in vivo*¹² em várias regiões terminais do sistema dopaminérgico (NAc e estriado anterior), determinou os níveis de DA liberada em um procedimento de treino que compreendia o pareamento de um CS+ (luz-ruído) com a apresentação de comida. Outro estímulo CS- (som) foi apresentado várias vezes mas não se seguiu nenhuma consequência. Os resultados encontrados indicaram que para

¹¹ o aumento da utilização de DA era medido pelo radio do metabolito DOPAC

¹² Esse procedimento envolve a implantação crônica de electrodos de grafito e usado para monitorar mudanças na liberação de DA.

todas as apresentações do CS+ houve um aumento na utilização de DA tanto em relação à linha de base como ao CS-. Já em esquemas de CRF, Hernandez & Hoebel (1990), observaram aumento de liberação de DA no momento da pressão de barra.

Estudos funcionais. A principal estratégia desses estudos é de alterar química, elétrica ou mecanicamente áreas do sistema dopaminérgico e observar as mudanças consequentes a essa manipulação. Para observar essas mudanças diferentes paradigmas são usados, em particular os seguintes:

a) Auto-estimulação intracraniana (ICSS): nesse paradigma um comportamento predeterminado do sujeito (geralmente um operante livre) é seguido de estimulações elétricas em certas regiões do cérebro. Tipicamente os eletrodos que fornecem a estimulação são colocados no sistema límbico, porém as maiores taxas de respostas são obtidas quando os eletrodos são colocados nas áreas localizadas na área pré-frontal média (MFB), do hipotálamo lateral até o tegumento ventral –VTA- (Koob, Robledo, Markou, & Caine, 1993). A ICSS é muito usada em pesquisa devido ao amplo conjunto de dados que mostra que a estimulação em tais áreas tem um efeito reforçador marcante, observado nas altas taxas de respostas mantidas quando usados como reforço (Arens & Curthoys, 1982; Wise & Rompre, 1989; Yeomans, 1988) e em sua pouca sensibilidade a serem alteradas por contingências aversivas (Olds, 1977; Robertson, 1989). Além disso, a estimulação nessas áreas tem poucos efeitos secundários aversivos ou motores (Wearden & Burgess, 1982; Wise & Rompre, 1989).

b) Auto-administração: paradigma muito usado para estudar a relação entre sistema DA e reforço. No procedimento típico, um comportamento predeterminado pelo experimentador é seguido da apresentação da substância, geralmente um agonista ou um antagonista de DA. Supõe-se que, se a estimulação do sistema DA está associada ao reforço, então substâncias que estimulem o sistema DA (agonistas) deveriam ser auto-administradas. Também

presume-se que substâncias antagonistas de DA não deveriam ser auto-administradas e interromperiam a auto-administração de agonistas.

c) Comportamento operante reforçado com comida ou água.

d) Procedimentos de reforço condicionado: PCL e procedimento de duas barras.

O pressuposto fundamental das pesquisas funcionais é que, se o sistema DA está associado ao reforço, então mudanças nesse sistema necessariamente redundariam em mudanças na aquisição ou manutenção do comportamento controlado por reforço.

Uma técnica com usada frequência é a da lesão seletiva de áreas neurais. Por exemplo, vários estudos visaram a testar mudanças no comportamento operante mantido por ICSS e auto-administração de estimulantes quando regiões do MFB, como por exemplo o sistema mesolímbico, foram lesionados mecânica ou quimicamente. Os resultados obtidos nesses estudos foram contraditórios (Babbini, Gaiardi, & Bartoletti, 1975; Bozarth, 1991; Lyness, Friedle, & Moore, 1979; Pettit, Ettenberg, Bloom, & Koob, 1984; Townsend, 1991), e não conseguiram demonstrar quais das várias projeções DA são importantes no reforço, assim como também não esclareceram ainda o papel de qualquer sistema dopaminérgico na mediação dos efeitos reforçadores do estímulo (Wise & Rompre, 1989). Vários autores, como por exemplo, Wise e Rompre (1989), já destacaram uma série de limitações metodológicas no uso das técnicas de lesão seletiva para estudo do reforço, o que explicaria a dificuldade de obter dados confiáveis quando essas técnicas são usadas.

De ordem mais teórica, outra limitação diz respeito a que a maioria desses estudos tem como base a procura de estruturas cerebrais responsáveis pelo reforço produzido pela ICSS. Assim, encontra-se dentro da literatura afirmações como: *as estruturas telencefálicas e o tálamo não são essenciais na aprendizagem operante e a procura pelas estruturas que controlam tal aprendizagem deve concentrar-se no tronco cerebral e diencefalo em vez de*

em estruturas telencefálicas (Huston & Tomaz, 1986 c.p.(Townsend, 1991). Usando uma analogia de Townsend (1991), mas com outro sentido, as hipóteses nas quais se baseiam esse tipo de estudos são análogas a dizer que a música pode ser achada no instrumento que a produz, sendo que, possivelmente, a música não se encontra em nenhum lugar, e seja o produto da ação conjunta do músico que a executa, do instrumento, da partitura, do local e assim por diante. Igualmente, poderíamos dizer que o reforço não é uma “coisa” que se encontre em algum lugar, mas o produto da interação de vários eventos. Assim, faz pouco sentido falar de “estruturas anatômicas do reforço”, sendo talvez melhor falar de processos neurais do reforço, que possivelmente se dêem em mais de uma estrutura anatômica. Em relação a isto Townsend (1991) afirma:

“O cérebro não é um sistema linear e mecanismos paralelos poderiam contribuir para ambas, a aprendizagem e a manutenção do comportamento. Se uma lesão anatômica em uma área não consegue alterar o comportamento operante, não pode ser presumido que a área lesada não tem um papel no reforço, mas sim que esse papel não é essencial ou que outras áreas paralelas continuam mantendo o comportamento” (p.14).

Estudos com agonistas e antagonistas DA mostraram dados mais consistentes e confiáveis, possivelmente devido a serem ferramentas neuroquimicamente seletivas, e portanto talvez mais exatas no estudo da atividade dopaminérgica relacionada com o reforço (Wise & Rompre, 1989). Os resultados das pesquisas que usam essas substâncias podem se divididos em a) mudanças no comportamento consequentes a alterações pré-sinápticas e b) mudanças quando as alterações foram pós-sinápticas.

Alterações pré-sinápticas. Sob efeito de agonistas indiretos de DA a resposta mantida por ICSS, comida ou água e reforçadores condicionados é geralmente facilitada. De fato, a taxa de respostas mantida por esses reforçadores aumenta quando drogas como ANF, COC e FCF são administradas (Beninger & Ranaldi, 1992; Broekkamp, Pijnenburg, Cools, & Van Rossum, 1975; Carr & White, 1983;

Chu & Kelly, 1992; Risner et al., 1985; Robbins & Koob, 1978). Em concordância, várias pesquisas já mostraram que a maioria dos agonistas indiretos de DA são drogas de abuso, ou seja, são auto-administradas tanto em animais como em seres humanos, sob diferentes esquemas de reforço (McKim, 1997). Outros estudos revelam que a pré-exposição a agonistas indiretos de DA potencia o efeito dessas substâncias sobre o comportamento reforçado, fenômeno denominado de sensibilização (Robinson, 1993). Além disso, Stinus & Thierry (1973) observaram que o bloqueio na síntese de DA, produzido por certos antagonistas dopaminérgicos, impede a aquisição ou diminui a resposta operante mantida por ICSS.

Alterações pós-sinápticas. Em relação aos agonistas diretos, as pesquisas têm mostrado que, em geral, a administração de agonistas D₂, como por exemplo quimpirrola e bromocriptina, acelera a aquisição da resposta operante; tal efeito é ao que parece dose-dependente e esquema-dependente. Por exemplo, Beninger & Ranaldi (1992) e Ranaldi & Beninger (1993) administraram bromocriptina antes da fase de teste no paradigma de aprendizagem de reforço condicionado. Observaram que, em doses de 2,5 e 5,0 mg/kg, a bromocriptina incrementava significativamente a resposta na barra pareada com o reforço na fase de condicionamento, em relação à barra não pareada com o reforço. Resultados similares são relatados com paradigmas de PCL, ICSS e operantes livres reforçados com água ou comida (Beninger, Hoffman, & Mazurski, 1989; Gilbert, Dembsky, Stein, & Belluzi, 1986; Hoffman & Beninger, 1988; Nakajima & O'Regan, 1991).

A administração de agonistas D₁ como o SKF 38393 tem efeito diferente do relatado para os agonistas D₂: em altas doses suprimem a resposta operante e interferem na aquisição de reforçadores condicionados, mas em doses baixas ou médias não têm efeito sobre a resposta (Hoffman & Beninger, 1988; Nakajima & O'Regan, 1991; Ranaldi, Pantalony, & Beninger, 1995). Resultados similares com outros agonistas parciais D₁ também foram relatados (Beninger & Ranaldi, 1992).

Agonistas D_1 contingentes ao comportamento aparentemente não são reforçadores, pois não são auto-administrados nem por ratos (Ikemoto, Glazier, Murphy, & McBride, 1997), nem por macacos (Woolverton et al., 1984b). Contudo, Ikemoto et al. (1997) observaram que agonistas D_1 eram auto-administrados quando associados a agonistas D_2 . Da mesma forma, esses autores observaram que agonistas D_2 administrados isoladamente não agiam como reforçador. Esses resultados levaram os autores a concluir que a ativação concorrente de ambos os receptores (D_1 e D_2) era necessária na mediação dos efeitos do reforço sobre o comportamento. No entanto, resultados obtidos por outros autores indicam que pelo menos certo tipo de agonistas D_2 são auto-administrados (Woolverton et al., 1984b).

Antagonistas D_1 (ex. SCH 23390) e D_2 (ex. pimozida) bloqueiam de forma dose-dependente a aprendizagem e manutenção de comportamentos reforçados (com ICSS, agonistas indiretos DA, água ou comida e reforçadores secundários), podem produzir aversão condicionada de lugar, diminuem e bloqueiam o efeito de agonistas diretos e indiretos sobre o comportamento reforçado (Acquas, Carboni, Leone, & Di Chiara, 1989; Beninger et al., 1987; Chu & Kelly, 1992; Hoffman & Beninger, 1989; Koechling, Colle, & Wise, 1988; Kurumiya & Nakajima, 1988; Leone & Di Chiara, 1987; Mogenson, Takigawa, Robertson, & Wu, 1979; Shippenberg & Herz, 1987; Spyraki, Fibiger, & Phillips, 1982; Wise, 1978; Wise, Spindler, deWit, & Gerberg, 1978). Segundo alguns autores, o efeito observado com os bloqueadores D_2 seria consequência da diminuição no valor reforçador do estímulo elétrico e não devido a alterações motoras produzidas pelos agentes bloqueadores (Gallistel, Boytim, Gomita, & Klebanoff, 1982; Wise, 1982).

O efeito da administração de antagonistas DA foi já também estudado em paradigmas de auto-administração de estimulantes. Assim, Corrigan & Coen (1991) e Koob, Le, & Creese (1987) mostraram que o antagonista D_1 SCH 23390 altera o controle que a COC como reforçador tem sobre o comportamento operante. O interessante dos resultados desses autores foi a

observação de que o desempenho sob efeito desse antagonista mostrou padrões semelhantes aos obtidos quando a dose de COC é diminuída, isto é, um aumento dose-dependente na resposta operante. Da mesma forma, já foi observado um aumento da taxa de respostas de auto-administração de estimulantes causada pela administração de antagonistas D_2 . Por exemplo, numa pesquisa conduzida por Yokel & Wise (1975), foi administrado o antagonista D_2 pimozida a ratos treinados em um esquema operante com auto-administração de ANF. Os autores observaram um aumento compensatório inicial na taxa de respostas, seguido por uma diminuição ou suspensão de respostas quando as doses de pimozida eram altas.

Para explicar o aumento da resposta de auto-administração de estimulantes como consequência da administração de antagonistas D_1 e D_2 , deve-se considerar que, ao contrário de outros reforçadores (como por exemplo a ICSS), a redução de dose de droga, isto é, a diminuição na quantidade ou concentração do reforçador, leva a um aumento da taxa de respostas. Por exemplo, Yokel & Piekens (1974) relataram que sob variadas exigências de esquema de reforço e diferentes doses de d- e l-ANF, os ratos ajustaram sua taxa de respostas mantendo constante o consumo de ANF por hora. Tomando em consideração esse fenômeno, não é de surpreender que bloqueadores de receptores dopaminérgicos aumentem a resposta de auto-administração de estimulantes, já que o bloqueio dos receptores seria equivalente a uma diminuição de dose de drogas liberadoras de DA, ou seja, a uma diminuição na quantidade de interações DA-receptor.

Em resumo, os dados indicam que ambos os eventos, a liberação de DA e seu acoplamento aos receptores D_2 , são necessários para a manutenção da resposta reforçada. Em relação ao receptor D_1 , os resultados poderiam levar a supor que esse receptor não participa na aquisição e manutenção dessa resposta; porém, Beninger (1991) sustentou que a administração de agonistas parciais D_1 não deveria mesmo produzir fortalecimento do comportamento reforçado, porque eles agem não só nas sinapses ativadas pelos estímulos

anteriores, mas em todas as sinapses nas regiões terminais DA, o que poderia criar “ruído” que interferiria com a ação seletiva do sinal DA. Com os agonistas indiretos não se produziria esse ruído já que seu efeito é pré-sináptico, o que facilitaria o controle do comportamento pelo reforço. Em todo caso, cabe chamar a atenção para o fato de que a maioria dos estudos citados usaram como agonista o agente SKF 38393, isto é, um agonista parcial D₁, sendo que dados com outros agonistas D₁ sugerem que alguns mas não todos esses agonistas agem como reforçadores positivos em ratos e macacos. A razão disso aparentemente não está muito clara, mas se propõe que a eficácia de ligação no receptor dos diferentes agonistas poderia ser uma variável importante (Weed, Paul, Dwoskin, Moore, & Woolverton, 1997). Assim, aqueles agonistas que funcionam como reforçador positivo geralmente têm uma alta eficácia na formação de AMPc no tecido cerebral de ratos, enquanto que aqueles que não agem como reforçadores positivos têm uma baixa eficácia (Grech, Spealman, & Bergman, 1996; Weed & Woolverton, 1995). Weed et al. (1997) elaboraram experimentos com a finalidade de esclarecer o porquê de alguns agonistas D₁, mas não todos, agirem como reforçadores em macaco. Usaram como reforçador vários agentes agonistas (SKF 82958, SKF 81297, R+6-Br APB) sob um esquema de razão progressiva (PR) e compararam os dados dos resultados comportamentais com medidas *in vitro* de potência e eficácia. Observaram que, de fato, a eficácia como reforçador dos agonistas D₁ aumentava à medida que a eficácia do agonista em estimular o receptor D₁ aumentava.

MODELOS NEURAIS DO REFORÇO

Talvez uma das contribuições mais importantes dos estudos relativos à associação do sistema dopaminérgico com o reforço seja a construção de modelos e hipóteses que dos seus dados são derivados.

Em relação à interação meio-indivíduo (especificamente meio-sistema nervoso), Kalivas(1993) propuseram um modelo denominado "circuito da motivação" com

a finalidade de explicar como um estímulo biologicamente relevante é traduzido em respostas motoras por parte do organismo. A Figura 4 ilustra as interconexões entre as áreas desse circuito e outros sistemas neuronais. Como se observa nessa figura, a amígdala inerva preferencialmente o VTA, a concha do NAc e o compartimento ventromedial do palio ventral (VP). Essas três áreas estão conectadas entre si, mas não com os sistemas motores (córtex motor, trato retículo-espinal e globo pálido). Entretanto, o VTA mostra projeções ao *centro* do NAc e o compartimento dorsolateral do VP, que estão interconectados com sistemas extrapiramidais via substância negra, núcleo medial subtalâmico e região motora pedúnculo-pontina. Além disso, o compartimento ventromedial do VP projeta-se no tálamo mediodorsal, que inerva a parte dorsal do córtex pré-frontal (PFC). A parte dorsal do PFC tem projeções que vão ao centro do NAc e à substância negra. Dessa forma, o sistema dopaminérgico mesolímbico, via interação com outras estruturas, pode afetar os sistemas piramidal e extrapiramidal. A amígdala seria a ligação entre todo o sistema e os estímulos ambientais ou interoceptivos.

O “circuito da motivação” propriamente dito estaria formado pelas interconexões representadas na Figura 5, ou seja: NAc, VTA, VP, PFC e tálamo meio-dorsal (Kalivas et al., 1993). Na mesma figura encontram-se também representados os principais neurotransmissores que participam no processo do reforço. Como

Figura 4. Modelo do “circuito da motivação” proposto por Pierce & Kalivas (1997) e suas interconexões com sistemas motores. Md thal, tálamo mediodorsal; NA, núcleo acumbens; PFC, cortex prefrontal; S Nigra, substância negra; VP, pálio ventral; VTA, tegumento ventral. Extraído de Pierce & Kalivas (1997).

pode ser observado na Figura 5 as interconexões desse circuito contêm neurotransmissores tanto excitatórios como inibitórios, o que segundo os autores permite uma ampla gama de combinações de *feedbacks* positivos e negativos. Essa reverberação de informação teria principalmente duas funções: 1) modular a passagem de informação do NAc e VP para o córtex e os sistemas motores 2) integrar o *feed-back* do córtex, PNN e amígdala, o que mudaria o valor “motivacional” do estímulo e permitiria a organização de comportamentos adaptativos para esse momento. Ou seja, o circuito motivacional responderia a

mudanças do meio internas e/ou externas pela regulação do valor reforçador dos estímulos. Além disso, mudanças a longo prazo podem ser produzidas no circuito pela exposição repetida a um estímulo forte, como por exemplo um estressor ambiental ou um estimulante. Essas mudanças, chamadas de sensibilização, alterariam o comportamento do sujeito e aparentemente aumentariam o valor reforçador de certos estímulos. Essa questão será aprofundada em páginas posteriores.

Figura 5. Versão do “circuito da motivação” por Pierce & Kalivas (1997) indicando os principais neurotransmissores propostos. No esquema: DA, dopamina; GABA, ácido gama-aminobutírico; Glu, glutamato. Adaptado de Pierce & Kalivas (1997). O resto igual à Fig 4.

Outro modelo, mais molecular, em relação ao papel da DA no reforço, foi proposto por Beninger (1991). Esse autor propõe que a dopamina atuaria modificando apenas as sinapses colinérgicas que foram ativadas recentemente pelo sinal sináptico. De acordo com o modelo, estímulos ambientais ou proprioceptivos ativariam células corticais e fibras corticoestriatais específicas, e essas fibras por sua vez ativariam séries de neurônios colinérgicos no estriado. Quando o reforçador é apresentado, os neurônios dopaminérgicos são ativados, produzindo-se uma liberação difusa de DA (o sinal dopaminérgico) no

estriado. Entretanto, apenas aquelas sinapses dos neurônios colinérgicos recentemente ativos (ativados pelo mais recente estímulo) seriam modificadas (aumento da eficiência sináptica) pela mediação do sinal dopaminérgico. Stein et al (1993), obtiveram resultados consistentes com as hipóteses de Beninger (1991): mostraram que o condicionamento operante das respostas de disparo de células piramidais hipocâmpais, quando o agonista D_2 N-093 era usado como reforçador, dependia de que a célula tivesse emitido tal resposta. Os mesmos autores (Stein et al., 1993) propõem que, dos íons que podem marcar a atividade recente da célula (influxo de Na^+ , efluxo de K^+ e influxo de Ca^{++}), o Ca^{++} seja provavelmente o sinal iônico que apronta a célula para a mensagem do reforço, devido a ser esse íon o sinal universal que ativa a bioquímica intracelular. Assim, quando uma célula, por exemplo colinérgica, ativada recentemente, fosse exposta a DA aconteceria a conjunção de dois sinais bioquímicos: aumento de Ca^{++} e diminuição de AMPc e K^+ (conseqüência do acoplamento da DA com o receptor). Essa conjunção de sinais poderia reforçar a resposta de disparo por causar mudanças na membrana de proteínas da qual a excitabilidade celular é dependente. Segundo Beninger (1991) o receptor dopaminérgico diretamente envolvido nesse processo seria o D_1 , enquanto que o receptor D_2 apenas modularia o funcionamento do receptor D_1 .

Mais uma hipótese relacionada com os processos que acontecem no sistema dopaminérgico estriatal em relação ao processo do reforço é oferecida por Schultz, autor a que já foi referido neste trabalho (1997). Para ele, a liberação de DA na fenda sináptica em resposta a um estímulo do ambiente poderia ter um efeito imediato nos neurônios pós-sinápticos, devido à ativação dos receptores D_1 . Esse último evento fortaleceria a ação excitatória do glutamato nos receptores NMDA. A ativação dos receptores D_2 , localizados em sua maioria em sítios extrasinápticos, diminuiria a atividade sináptica via inibição do AMPc. O reforço eliciaria também um sinal dopaminérgico que teria um efeito seletivo nos processos sinápticos comprometidos e ativados pelo comportamento associado temporalmente a esse reforço (por exemplo, apertar a barra). Dessa forma, os impulsos induzidos pelo pareamento de um reforço

primário com outro estímulo teriam o efeito de aumentar a excitação cortico-estriatal. Com vários pareamentos estímulo-reforço, sinapses das zonas corticoestriatais seriam fortalecidas.

Em resumo, os modelos citados concordam em que o sistema dopaminérgico, em sua interação com outros sistemas, encontra-se associado ao reforço. Dessa forma é plausível inferir que um dos efeitos da administração de agentes dopaminérgicos como os psicoestimulantes seria o de alterar a relação resposta-reforço, ou seja, o valor reforçador.

Em todo caso, tal como afirma Townsend (1991):

“A construção de modelos de sistemas neurais não deixa de ter os seus perigos. Ainda que seja legítimo perguntar onde um sistema começa ou termina, ou sugerir pontos de demarcação, é inapropriado tentar entender um mecanismo neuronal sem referência à sua integração funcional dentro do cérebro como um todo” (p.18).

Como corolário poder-se-ia acrescentar que, além da referência ao cérebro como um todo, carece de sentido tentar explicar o funcionamento de um sistema neuronal sem fazer referência ao meio ambiente com o qual este interage.

SENSIBILIZAÇÃO

O estudo dos efeitos de drogas administradas ou auto-administradas repetidamente é relevante na área aplicada, pois o comportamento de abuso de drogas diz respeito ao uso repetido das mesmas. Falar que uma pessoa é dependente de uma droga supõe que o consumo da substância é crônico em vez de agudo (Balcells-Olivero, Richards, & Seiden, 1997). Nas palavras de Robinson (1993):

“A maior parte do que se sabe sobre o efeito das drogas de abuso vem de estudos nos quais animais (ou tecido biológico) são expostos à droga apenas uma vez. Se as pessoas tomassem uma droga apenas uma vez, não encontraríamos o enorme problema de abuso de drogas. Infelizmente, dada a

oportunidade, algumas pessoas, como também alguns animais, têm a tendência de auto-administrar certas drogas repetida e compulsivamente, levando à dependência e ao abuso. É esse uso repetido e compulsivo de drogas que origina o problema de abuso. Portanto, é importante entender as mudanças que acontecem quando as drogas psicoativas são administradas repetidamente” (p.373).

Ora, como consequência da administração repetida, a magnitude do efeito de uma droga sobre alguns comportamentos pode aumentar. Esse fenômeno é conhecido como *sensibilização*.

Já nos anos 30 a sensibilização resultante do uso repetido de estimulantes era relatada em publicações científicas, porém somente a partir da década de 70 o fenômeno começou a ser foco de pesquisa. Ao que parece esse interesse científico na sensibilização deveu-se ao crescente número de relatos que evidenciavam em seres humanos que o abuso crônico de estimulantes gerava um aumento dos efeitos de ansiedade e paranóia produzido por essas drogas, chegando inclusive a ser tão intensos que se tornava difícil distinguí-los da paranóia e ansiedade observada em pacientes diagnosticados com esquizofrenia paranóica (Pierce & Kalivas, 1997). Nessa mesma época também foi relatado que, assim como ocorre com a tolerância¹³, a sensibilização era mais intensa quando a administração da droga era associada a dicas ambientais (Pierce & Kalivas, 1997).

Foi também nos anos 70 que se começou a pesquisar as bases neuronais da sensibilização, sendo a DA o principal neurotransmissor estudado. Posteriormente outros neurotransmissores como glutamato, GABA e Óxido Nítrico (NO) foram incluídos na investigação.

As descobertas nestes últimos 30 anos de pesquisa têm permitido elaborar modelos comportamentais e neurais hipotéticos que tentam explicar o desenvolvimento e manutenção da sensibilização; porém, a sensibilização tem

¹³ Desde 1968, como consequência do trabalho de Chen (1968), sabe-se que o desenvolvimento e expressão da tolerância a drogas poderia estar mediado por fatores comportamentais.

se mostrado um fenômeno bem complexo, e ao que parece ainda falta muita pesquisa para se chegar a um modelo unitário que a explique satisfatoriamente tanto em nível molecular como comportamental.

DEFINIÇÃO E CARACTERÍSTICAS

Quando uma dose de droga é administrada repetidamente e seu efeito diminui com cada administração, ou quando a dose necessária para produzir o mesmo efeito deve ser aumentada em administrações subsequentes, diz-se que o indivíduo desenvolveu tolerância à droga. A tolerância é um fenômeno bem conhecido na psicofarmacologia e foi descrito para um amplo grupo de substâncias como álcool, alucinógenos, barbitúricos, cafeína, cannabióides, psicoestimulantes e opióides (McKim, 1997). Usa-se o termo “tolerância condicionada” quando o condicionamento, operante ou respondente, modula o desenvolvimento e expressão da tolerância. Um exemplo clássico é o trabalho de Chen (1968), no qual ratos só desenvolviam tolerância ao álcool se a administração da droga fosse associada ao contexto ambiental do teste comportamental. A tolerância a uma droga pode se generalizar para outras drogas, especialmente em relação a outras drogas de uma mesma classe. Esse fenômeno é conhecido como “tolerância cruzada”.

Outro fenômeno resultante da administração repetida de uma droga, porém menos conhecido, é a sensibilização, também chamada de tolerância reversa. Como já foi dito a sensibilização, ao contrário da tolerância, caracteriza-se por um aumento progressivo na magnitude da resposta em função da administração repetida de uma mesma dose de droga. Igualmente se fala de sensibilização quando a dose de droga, para produzir o mesmo efeito, deve ser diminuída em administrações subsequentes. De forma similar ao que se observa na tolerância, a sensibilização pode ser modulada por processos de aprendizagem, caso no qual se fala de “sensibilização condicionada”. E pode ser generalizada para outras drogas, isto é, mostrar “sensibilização cruzada”. Por outro lado, se a tolerância tende a desaparecer na medida que a droga não

é mais administrada, a sensibilização é bem resistente a desaparecer com a suspensão da droga e inclusive pode persistir indefinidamente (Robinson, 1993).

Ainda que o fenômeno de sensibilização seja freqüentemente observado com estimulantes como ANF, COC, metilfenidato, FCF e feniletilamina (Aizenstein, Segal, & Kuczenski, 1990; Akiyama, Kanzaki, Tsuchida, & Ujike, 1994; Bedingfield, Calder, Thai, & Karler, 1997; DeLucia et al., 1987a; Kalivas, 1995; Kalivas & Stewart, 1991; Karler, Calder, & Bedingfield, 1994; Kuczenski & Segal, 1988; Pierce & Kalivas, 1995; Wolf, 1998), sabe-se que outras drogas de abuso produzem sensibilização do organismo a seus efeitos estimulantes (ver Wise & Bozarth, 1987, para uma revisão dos dados que indicam que drogas de várias classes, incluindo opióides, barbitúricos, álcool, etc. possuem propriedades estimulantes em certas doses). Por exemplo, doses baixas de morfina aumentam a atividade locomotora, e quando essa droga é administrada repetida e intermitentemente, seu efeito sobre esse comportamento aumenta; tal efeito pode persistir até 8 meses após a retirada da droga (Babbini et al., 1975; Shippenberg, LeFevour, & Thompson, 1998; Shuster, Webster, & Yu, 1975; Vanderschuren et al., 1997). Igualmente, existem estudos que relatam que a administração repetida de fenciclidina, uma droga classificada como anestésica, porém com alguns efeitos estimulantes, produz sensibilização ao aumento de atividade locomotora induzido pela droga (Iwamoto, 1986; Xu & Domino, 1994). Também existe evidência de que o etanol, administrado intermitente e repetidamente em doses baixas, gera sensibilização a seus efeitos estimulantes (Lessoov & Phillips, 1998). Outras drogas que não são estimulantes clássicas, mas que têm propriedades estimulantes, também podem produzir sensibilização, como por exemplo o "ecstasy" (metilenedioximetanfetamina), a cafeína e a nicotina (Kita, Okamoto, & Nakashima, 1992; Meliska, Landrum, & Landrum, 1990; Robinson, 1993; Shoaib, Schindler, Goldberg, & Pauly, 1997).

A tolerância e sensibilização são definidas operacionalmente como o deslocamento da curva dose-resposta resultante do tratamento crônico com uma droga, sendo que a tolerância seria observada pelo deslocamento à direita da curva e a sensibilização pelo deslocamento a esquerda da curva (Goudie, 1989). As definições de tolerância e sensibilização aqui consideradas são as freqüentemente usadas na literatura. Tais definições supõem que a tolerância ou a sensibilização só podem ser induzidas por tratamento farmacológico; entretanto, é comum encontrar na literatura termos como “tolerância ou sensibilização simulada” ou “pseudo-tolerância/sensibilização” quando o deslocamento da curva dose-resposta é o resultado de procedimentos não farmacológicos tais como manipulação de privação, do ambiente, etc. Como apontam Blackman (1989) e Goudie (1989), a distinção entre tolerância ou sensibilização “verdadeira” e “simulada” é difícil de ser sustentada, em parte porque até agora não se provou que os mecanismos que as induzem sejam diferentes, em parte porque essa denominação sugere que as causas farmacológicas da sensibilização sejam mais importantes do que as não farmacológicas.

Em todo caso, como argumenta Goudie (1989), se de fato fosse comprovado que os mecanismos da tolerância/sensibilização desenvolvida farmacologicamente são substancialmente diferentes daqueles da desenvolvida não farmacologicamente, ainda faltaria definir os critérios que determinado mecanismo deveria cumprir para ser considerado como “verdadeira tolerância/sensibilização”. Neste trabalho será usada a definição de tolerância usada por Goudie (1989):

“...considera-se que se desenvolveu tolerância quando qualquer efeito da droga sobre o comportamento é reduzido em magnitude, independentemente de se a tolerância foi induzida por fatores farmacológicos ou não farmacológicos” (p.612)

Da mesma forma, a sensibilização será definida como o aumento em magnitude de qualquer efeito da droga sobre o comportamento, sem considerar se esse aumento foi induzido por fatores farmacológicos ou não farmacológicos.

Outro ponto relativamente confuso no estudo da tolerância e da sensibilização é precisamente a identificação dos determinantes de um ou outro fenômeno: se uma droga é administrada repetidamente, o que determina que se desenvolva tolerância em vez de sensibilização ou vice-versa?. O fato de que a tolerância ou a sensibilização são observados para alguns dos efeitos da droga e não para todos [por exemplo, a náusea produzida pela morfina é reduzida após varias administrações da droga, porém a constrição da pupila resultante da administração dessa droga não mostra tolerância (McKim, 1997)]. tem levado alguns autores a sugerir que o desenvolvimento de tolerância ou sensibilização depende do tipo de efeito que se esteja medindo McKim (1997). Por exemplo, Eichler, Antelman, & Black (1980) observaram que com a administração crônica de ANF o comportamento estereotipado de cheirar mostrava sensibilização, enquanto que o de lambe mostrava tolerância. Porém, já foi observado que um mesmo efeito da droga pode sofrer ou tolerância ou sensibilização, dependendo principalmente do regime de administração da droga, como foi demonstrado por Martin-Iverson & Burger (1995) e Reith, Benuck, & Lajtha (1987), que administraram COC a animais sob dois regimes diferentes de administração: intermitente (injeções i.p.) e contínuo (infusões i.v. por mini-bombas). Observaram então que nos animais em regime de administração contínua a atividade locomotora sofria tolerância ao efeito da droga, enquanto que nos animais submetidos ao regime intermitente a atividade locomotora sofria sensibilização. De fato, segundo Robinson (1993), uma das condições mais importantes para que a sensibilização seja desenvolvida é a de que a droga seja administrada intermitentemente. Um trabalho muito interessante foi desenvolvido por Wolgin (1995), que conseguiu sensibilização da hipofagia causada por ANF¹⁴ sob um regime de administração intermitente (36 injeções, uma cada três dias) e posteriormente aboliu a sensibilização administrando a droga cronicamente.. Portanto, pelo menos para alguns dos efeitos da droga, o

¹⁴ Geralmente esse efeito da ANF é estudado em pesquisas de tolerancia

regime de administração parece ser um dos determinantes principais no desenvolvimento de tolerância ou sensibilização.

Outra questão que ainda fica por ser esclarecida refere-se à relação entre tolerância e sensibilização. Partindo do pressuposto da inexistência de vazio comportamental, a tolerância em relação a um comportamento poderia implicar em sensibilização de outro. Considerando que teoricamente a diminuição na frequência de um comportamento deve ser acompanhada de aumento na frequência de outro(s) comportamento(s), então poder-se-ia inferir que se, sob o efeito da droga um comportamento mostra tolerância (diminuição da frequência desse comportamento), outro ou outros comportamentos mostrem sensibilização (aumento na frequência). Esse argumento foi colocado por Weston & Overstreet (1976) que, depois de testar duas doses de d- e l- ANF (2,0 mg/kg e 6,0 mg/kg, respectivamente) administradas cronicamente, encontraram diminuição do aumento na atividade locomotora induzido por ambas as drogas, porém altamente correlacionada com o aumento na frequência do comportamento estereotipado de cheirar. Esses resultados levaram os autores a concluir que a tolerância à ANF observada nesse experimento possivelmente foi produto de um aumento de sensibilidade, mais que de uma diminuição, à droga. Na mesma linha de argumentação, Goudie (1989) sustentou que o efeito ansiolítico dos benzodiazepínicos, que aparece apenas depois de várias administrações, é um exemplo de sensibilização, pois seria na verdade um efeito colateral do desenvolvimento de tolerância a comportamentos incompatíveis que “mascaravam” o efeito ansiolítico. Em conjunto, essa evidência empírica e teórica permite colocar duas questões: Como saber se o aumento de magnitude de um comportamento é efeito colateral do desenvolvimento de tolerância em outro comportamento, ou vice-versa?; se o aumento de magnitude desse comportamento é de fato um efeito colateral do desenvolvimento de tolerância em relação a outro comportamento, então seria correto chamar de sensibilização esse fenômeno? Segundo a definição de sensibilização usada neste trabalho (ver p.56), a resposta à segunda pergunta seria “sim”, é correto chamar de sensibilização ao aumento

do efeito da droga sobre um comportamento, ainda que este seja um efeito colateral do desenvolvimento de tolerância relativa a outro comportamento. A resposta para a primeira pergunta é bem mais complexa e possivelmente só poderá ser resolvida através do conhecimento das mudanças neurofisiológicas que acompanham o desenvolvimento da tolerância/sensibilização.

SENSIBILIZAÇÃO DO COMPORTAMENTO OPERANTE

A maioria dos estudos sobre sensibilização usam medidas geralmente interpretadas como índices de atividade motora incondicionada, como por exemplo locomoção, cheirar, estereotipia, etc. Poucos são os que estudam o comportamento operante reforçado, e mais escassos ainda aqueles que diretamente pretendem verificar as mudanças comportamentais produto da sensibilização e associadas ao valor reforçador da droga ou de outros estímulos. Assim, sendo a sensibilização uma modificação do comportamento resultante da experiência passada com a droga, chama atenção que na literatura existam poucas referências à sensibilização do comportamento operante reforçado por drogas ou por outros reforçadores.

a) *Comportamento operante reforçado por drogas*: existem estudos que mostram que a pré-exposição a uma determinada droga facilita a aquisição do comportamento de auto-administração da mesma, o que tem sido interpretado como um efeito de sensibilização aos efeitos reforçadores da droga. Por exemplo, Horger, Shelton, & Schenk (1990) injetaram 10 mg/kg de COC em um grupo de ratos, e salina em outro grupo, por 12 dias consecutivos. Posteriormente, os animais foram treinados em uma caixa de Skinner de duas barras, sendo que em uma delas operava um esquema CRF em que uma infusão de COC (0,225 e 0,45 mg/kg) era contingente à resposta. A pressão da outra barra não tinha consequência programada. As respostas foram medidas em ambas as barras. Os animais não pré-expostos (salina) não mostraram preferência significativa pela barra associada à infusão de COC; em contraste, os animais pré-expostos à droga mostraram preferência pela barra associada e

uma taxa de respostas superior à do grupo não pré-exposto. Foi descartada a possibilidade de que o aumento da taxa na barra associada fosse devido a um efeito geral de ativação motora, dado que a frequência de respostas na barra não associada à droga manteve-se baixa e relativamente estável a longo dos dias de teste. Os autores sugerem que a pré-exposição à COC aumentou sua eficácia reforçadora sobre o comportamento; em outras palavras, o comportamento foi sensibilizado ao efeito reforçador da droga. Usando um delineamento similar, os mesmos autores (Horger, Wellman, Morien, Davies, & Schenk, 1991) observaram que a pré-exposição a outra substância com efeito estimulante como a cafeína também sensibilizava os animais ao efeito reforçador da COC. Um estudo anterior feito por Woolverton, Cervo, & Johanson (1984a) já havia mostrado que a auto-administração de baixas doses de metanfetamina (MetANF) em macacos é adquirida apenas quando foram dadas administrações prévias não contingentes da droga. Há ainda vários outros estudos na mesma linha que mostram resultados similares, seja com COC seja com outros estimulantes. (Lett, 1989; Schenk & Davidson, 1998; Schenk & Partridge, 1997; Valadez & Schenk, 1994). Como já mencionado, alguns estudos em PCL consistentemente mostram que quando a administração de um estimulante é pareada com um determinado ambiente, animais tendem a preferir aquele ambiente que foi pareado com a droga (Planeta, 1992). Em termos de condicionamento operante pode-se dizer que o ambiente preferido passa a ser um reforçador condicionado, o que indiretamente mediria o valor reforçador da droga. Em relação à sensibilização da PCL, Lett (1989) administrou intermitentemente ANF a ratos de um grupo, enquanto que a animais de outro grupo foi administrada apenas salina. Depois dessa fase, a ANF foi administrada mais três vezes aos animais experimentais e controle, pareada com um dos ambientes. Lett observou que o grupo pré-tratado com ANF mostrou maior PCL que o grupo controle. Usando o mesmo procedimento, o autor testou os efeitos do pré-tratamento com COC e com morfina, verificando também sensibilização do comportamento de PCL. Em mais três experimentos observou sensibilização cruzada: o pré-tratamento com

uma das drogas sensibilizou o comportamento de PCL às outras duas; por exemplo, animais pré-tratados com ANF ficavam mais sensíveis à morfina e à COC.

O fato de que o sujeito fica mais sensível ao valor reforçador da droga abre uma questão interessante dentro da análise da aquisição do comportamento de abuso de drogas, pois sugere que a auto-administração intermitente ou esporádica de um estimulante aumenta o valor reforçador de tal droga e, por definição, a probabilidade de que se repita sua auto-administração. Por outro lado, o fato de que o consumo de substâncias com propriedades estimulantes relativamente “inócuas”, como a cafeína ou a nicotina, aumenta o efeito reforçador de outras drogas de abuso como a COC (Horger et al., 1991), permite inferir que em sujeitos sensibilizados por cafeína a probabilidade de adquirir o comportamento de abuso de COC, por exemplo, seria maior do que entre aqueles que nunca experimentaram substâncias com propriedades estimulantes. Igualmente, também oferece informação útil para a compreensão de como o consumo de uma droga pode mediar o manutenção de auto-administração de outra (Pecins-Thompson & Peris, 1993). É claro que essas inferências só fazem sentido dentro de um referencial teórico que considere que é o reforço que determina a frequência do comportamento, isto é, dentro do referencial conceitual do behaviorismo.

b) *Comportamento operante reforçado por outros estímulos que não droga:* Em relação ao comportamento operante mantido por outros reforçadores que não a droga, Balcells-Olivero et al (1997) treinaram dois grupos de ratos em um esquema de reforço diferencial de baixa taxa de respostas (DRL) de 72s. Animais de um dos grupos (SAL) foram tratados com salina, do outro (SEN) foram tratados com 6 injeções de ANF administradas intermitentemente em dose de 1,5 mg/kg. Após suspender o tratamento por uma semana, foi administrada a animais de ambos os grupos uma dose aguda de 0,5 mg/kg. Os autores observaram que a dose aguda (primeira administração) de 1,5 mg/kg de ANF aumentou a taxa de respostas, diminuiu a taxa de reforços e alterou o

tempo entre respostas no grupo SEN. Mudanças similares no grupo SEN foram encontradas quando foi administrada a dose aguda de 0,5 mg/kg de ANF. No grupo controle, porém, essa dose não afetou o desempenho no esquema. Resultados semelhantes são relatados por Lobarinas, Lau & Falk (1999), quando administraram oral e intermitentemente COC em ratos em um esquema de DRL 45s.

Como bem apontam Balcells-Olivero et al (1997), a demonstração de que o comportamento operante sofre sensibilização por administrações intermitentes de uma droga levanta a questão da validade das curvas dose-resposta obtidas em vários estudos de farmacologia comportamental. De fato, nesses estudos as diferentes doses são administradas intermitentemente (por exemplo, duas vezes por semana num período de varias semanas). Porém, é importante destacar que a administração intermitente de uma droga não resulta necessariamente em sensibilização, e supõe-se que a dose, o regime de administração pré-teste (frequência, intervalo de tempo entre uma e outra administração), o tempo entre a última administração pré-teste e a de teste, e a estabilidade das dicas ambientais, são variáveis importantes no desenvolvimento da sensibilização (Robinson, 1993). De fato, no estudo de Balcells-Olivero e col. (1997), no período de administração intermitente (terças e sextas) da dose de 1,5 mg/kg de ANF, não se observou sensibilização (as mudanças no desempenho obtidas no primeiro dia se mantiveram relativamente estáveis nas cinco sessões seguintes) e a sensibilização só foi evidente depois de uma semana de suspensão da droga com a dose de 0,5 mg/kg. Contudo, como em estudos com drogas que usam o sujeito como próprio controle às vezes é inevitável a administração repetida de uma droga, e que como foi apontado tal procedimento pode levar a sensibilização, a análise de dados desses estudos deveria incluir, como forma de controle de variáveis estranhas, uma análise longitudinal para cada dose, a fim de garantir que o parâmetro do comportamento medido se manteve estável entre uma e outra administração de uma mesma dose.

Cabe citar a interessante analogia apontada por Robinson (1993) entre o comportamento mantido por esquemas de reforço intermitente e a sensibilização. Está bem documentado na literatura comportamental o fato de que o comportamento mantido por reforço intermitente é difícil de extinguir, isto é, se mantém por longos períodos de tempo ainda que o reforço não esteja mais disponível. Igualmente, e como já foi referido, a auto-administração intermitente de droga pode produzir sensibilização condicionada que também é difícil de extinguir, isto é, a sensibilização se mantém ainda que a droga já não esteja disponível. Segundo o autor isso poderia estar relacionado com o problema de compulsão no consumo de drogas. Ignorando o papel da sensibilização no abuso de drogas e olhando apenas o aspecto de procedimento, essa observação leva a perguntar se seria a intermitência do esquema de administração o fator relevante na sensibilização do organismo ao valor reforçador de drogas. Levanta também a questão de se o organismo sob esquemas intermitentes de alguma forma estaria “sensibilizado” ao valor reforçador de “água”, por exemplo, que então seria maior quando o esquema é intermitente do que quando o esquema é contínuo. Se a resistência à extinção pudesse ser uma medida que indiretamente desse conta do valor reforçador de um estímulo, então não seria incorreto dizer que efetivamente os esquemas intermitentes aumentam o valor reforçador do estímulo. De ser isso certo, então seria possível especular que os mecanismos neurais subjacentes a ambos os fenômenos são similares.

Dado que o comportamento mantido por reforço que não droga é também sensibilizado pela administração repetida de estimulantes, caberia perguntar se o aumento da taxa de respostas observado nos estudos citados em relação à sensibilização do comportamento operante se deve a um aumento de atividade geral do organismo independente do reforço, ou se indica que o valor reforçador dos outros estímulos do ambiente encontra-se também aumentado. Infelizmente não foram encontradas referências nas quais ambos os efeitos “motor” e “reforçador” fossem avaliados de uma forma que permitisse observar

o efeito “independente”, mas comparável, da sensibilização por estimulantes ou outras drogas em ambos parâmetros.

SENSIBILIZAÇÃO CONDICIONADA

Como já foi explicitado em parágrafos anteriores, o termo sensibilização condicionada alude ao aumento do efeito de uma droga sobre o comportamento quando esse aumento é mediado por processos de condicionamento, operantes ou respondentes.

Tal como apontam Badianni, Camp, & Robinson (1997), a evidência obtida em quase 30 anos de pesquisa em relação às mudanças no sistema nervoso resultantes da administração repetida de estimulantes poderia levar a pensar que a resposta psicomotora a tais drogas é apenas consequência dos seus efeitos neurofarmacológicos em substratos nervosos específicos, e conceber a sensibilização como resultado de adaptações desses substratos neurais resultantes da sua contínua ativação. Porém, tem sido demonstrado dentro da farmacologia comportamental que o comportamento resultante da administração de drogas é função da interação entre o efeito da droga sobre o sistema nervoso e o meio ambiente. De fato, amplo conjunto de dados indicam que o fenômeno da sensibilização depende também do condicionamento clássico dos estímulos ambientais presentes quando a droga é administrada. Tais estímulos ambientais teriam a função de estímulos condicionados (CS) em cuja presença o efeito da droga é potencializado (Badianni et al., 1997; Browman, Badiani, & Robinson, 1998; Steward, 1992). Por exemplo, Browman et al (1998) estudaram a influência do ambiente na sensibilização do comportamento rotatório de ratos com lesão lateral do sistema dopaminérgico mesoestriatal ¹⁵, e para tal fim compararam o efeito de cada uma de 8 doses de COC administradas repetidamente por 5 dias i.v. (0,0; 0,3; 0,6; 1,2; 2,4; 3,6; 4,8

¹⁵A lesão com 6-OHDA é usada para medir o comportamento rotacional de ratos como índice da ativação psicomotora produzida por estimulantes dopaminérgicos como COC ou ANF.

ou 7,2 mg/kg). Após seis dias foi administrada uma dose de 0,6 mg/kg de COC para testar a sensibilização. Para cada dose foi formado um grupo (grupo-dose), e cada grupo-dose foi dividido em dois subgrupos: um grupo com administração de droga na "gaiola-viveiro" e a outro grupo em uma caixa ("ambiente novo"). Nas administrações agudas não foram observadas diferenças entre os grupos "gaiola-viveiro" e "novo". No teste de sensibilização observou-se que, nos grupos pareados com o ambiente novo, foram necessárias doses menores para produzir sensibilização, em comparação com o grupo "gaiola-viveiro"; de fato, dos grupos pareados com "gaiola-viveiro" apenas aqueles em que foram administradas altas doses de COC mostraram sensibilização. Resultados semelhantes já foram encontrados com ANF: quando doses de 0,5 a 1,0 mg/kg foram administradas na "gaiola-viveiro" não se obteve sensibilização da resposta, mas quando tal administração foi pareada com dicas ambientais (CS) relacionadas seletivamente com o efeito da droga observou-se sensibilização (Badianni, Anagnostaras, & Robinson, 1995a; Badianni, Browman, & Robinson, 1995b).

Outros trabalhos afins, usando animais intactos e usando como medida a atividade locomotora, também obtiveram resultados que apoiam a idéia de que o ambiente modula a sensibilização. Assim, em um experimento que envolveu medidas comportamentais e neurofisiológicas (DA extracelular no estriado), Lienau & Kuschinsky (1997) observaram que, quando a administração de ANF ou COC era pareada com um ambiente novo e um som, a sensibilização obtida era significativamente maior que quando não se fazia tal pareamento, e que os níveis de DA extracelular estavam correlacionados com o grau de sensibilização dos animais tratados com ANF. Ou seja, a maior sensibilização encontrada com a administração pareada estava associada a uma maior quantidade de DA extracelular. Resultados semelhantes, mas com nicotina, foram relatados por Reid, Ho, & Berger (1998).

É interessante que o condicionamento tenha um efeito aparentemente aditivo na liberação de DA produzida pela droga e que isso esteja correlacionado com

o aumento comportamental da sensibilização. Envolveria o condicionamento um processo de sensibilização a estímulos do meio ambiente? Tomados em conjunto, esses estudos evidenciam que embora o ambiente possivelmente não seja vital no desenvolvimento da sensibilização, exerce um poderoso controle sobre a expressão da mesma, como bem apontam Browman et al (1998)

“...a sensibilização não é uma simples e inevitável consequência da exposição a drogas psicoestimulantes, mas o resultado de complexas interações entre os efeitos neurofarmacológicos das drogas e as circunstâncias que envolvem a administração da droga”. (p.97)

ASPECTOS NEURAIS DA SENSIBILIZAÇÃO

Segundo Pierce & Kalivas (1997), a pesquisa das bases neurais da sensibilização tradicionalmente pressupõe que esse fenômeno pode ser estudado em dois momentos diferentes: 1) a iniciação, também chamada de desenvolvimento e 2) a expressão. A iniciação da sensibilização é operacionalmente definida como “a seqüência transitória de eventos celulares e moleculares precipitados pela administração de psicoestimulantes que precede as mudanças duradouras nas funções neurais responsáveis pelo aumento comportamental” (Pierce & Kalivas, 1997, p.193-194). E a expressão da sensibilização é definida como “as alterações duradouras neurais originadas dos processos iniciadores, as quais diretamente medeiam a resposta comportamental aumentada” (Pierce & Kalivas, 1997, p.94). Como será mostrado posteriormente, os dados sugerem que os processos neurais envolvidos na iniciação da sensibilização diferem tanto temporal como anatomicamente daqueles associados a sua expressão.

Como já foi apontado em parágrafos anteriores, a DA foi o primeiro neurotransmissor a ser estudado em relação à sensibilização, e portanto é dela que mais conhecimento se tem. Porém, é sabido que vários outros neurotransmissores participam da iniciação e expressão desse fenômeno, e formam parte do que tem sido chamado de “circuitaria da sensibilização”.

Dopamina

As pesquisas orientadas a elucidar o papel da DA na sensibilização tem evidenciado que, como foi exposto anteriormente, a iniciação da sensibilização difere anatomicamente da sua expressão. Ao que se sabe, os eventos neurais associados à iniciação da sensibilização acontecem no VTA (onde estão localizados os corpos celulares e onde se origina o sistema mesocorticolímbico), enquanto que os associados a sua expressão encontram-se localizados ao longo de outras áreas mesocorticolímbicas como NAc, pálido ventral, etc. Por exemplo, já foi demonstrado que a administração local de ANF no VTA não produz efeitos comportamentais imediatos evidentes (Robinson, 1993), porémé suficiente para sensibilizar a resposta comportamental a uma subsequente administração sistêmica da droga (Kalivas & Weber, 1988). No entanto, quando essa droga é administrada diretamente no NAc não se observa sensibilização à administração sistêmica posterior da droga (Cador, Bjijou, & Stinus, 1995). Além disso, vários estudos concordam em que uma vez que os neurônios foram sensibilizados, a ação dos estimulantes sobre os corpos celulares não é necessária para a expressão da sensibilização. Por exemplo, certos estudos relatam que animais tratados sistemicamente com ANF são comportamentalmente hiper-responsivos a injeções locais posteriores no NAc, mas não no VTA (Kolta, Shreve, & Uretsky, 1989; Paulson & Robinson, 1995). Igualmente, estudos com preparados de tecido do estriado e do NAc destituídos de corpos celulares, de animais tratados sistemicamente com estimulantes, evidenciaram aumento de liberação de DA produto da sensibilização (Kolta et al., 1989; Robinson & Becker, 1982). Ou seja, mesmo sem os corpos celulares, as células aumentaram sua resposta à droga.

Esses resultados levaram alguns autores a sugerir que o desenvolvimento da sensibilização precisa de mudanças a longo prazo na síntese de proteínas nos corpos celulares, mas que a expressão dessas mudanças acontecem nos terminais dopaminérgicos. Portanto, a administração repetida e intermitente de uma droga alteraria a expressão gênica das células dopaminérgicas e

conseqüentemente aconteceriam mudanças nos terminais pré-sinápticos envolvidos na liberação de DA (Pierce & Kalivas, 1997). Mudanças na liberação do neurotransmissor causariam também mudanças nos terminais pós-sinápticos, como por exemplo aumento de receptores de DA. A demonstração de que inibidores de síntese de proteínas impedem o desenvolvimento de sensibilização apóiam a hipótese de que o efeito a longo prazo da administração repetida da droga está relacionado à síntese proteica celular (Robinson, 1993).

As seguintes mudanças pré-sinápticas forma observadas em neurônios dopaminérgicos:

a) Liberação de DA: várias pesquisas com estimulantes demonstraram que subseqüentes administrações de estimulantes, que anteriormente haviam sido administrados repetida e intermitentemente, produziram aumentos na concentração de DA extracelular no NAc e estriado. Esse aumento, porém, é apenas observado quando o período de suspensão da droga é superior a sete dias, já que em períodos inferiores não se observam alterações na liberação de DA (Heidbreder, Thompson, & Shippenberg, 1996; Kalivas et al., 1993). Esse aumento na liberação de DA é aparentemente cálcio-dependente e resulta da ativação de proteínas cálcio-dependentes como a calmodulina e CaM-KII (Gnegy, Hewlett, Yee, & Welsh, 1991; Karler, Calder, Chaudhry, & Turkanis, 1989). Interessante é o fato de que a concentração basal extracelular de DA não se encontra aumentada em animais sensibilizados, nem o defluxo basal *in vitro*, sendo que é a resposta celular a subseqüentes administrações de droga o que aumenta (Heidbreder et al., 1996; Kalivas et al., 1993). Por outro lado, existem relatos que indicam que animais sensibilizados com COC mostram redução de liberação de DA no córtex prefrontal (PFC) (Sorg, Davidson, Kalivas, & Prasad, 1997).

b) Transporte de DA: há hipóteses de que mudanças na densidade ou cinética do transporte de DA poderiam ser parte dos mecanismos responsáveis pelo aumento de liberação de DA observado em animais sensibilizados. Nesse

sentido, existem pesquisas que evidenciam uma diminuição de sítios de ligação de transportadores de DA na concha do NAc e no estriado em animais tratados repetidamente com COC, após mais de dez dias de retirada da droga (Pilotte, Sharpe, & Kuhar, 1994). Esses dados concordam com a observação de diminuição de proteínas de transporte de DA no NAc e núcleo caudado em seres humanos que abusam de COC (Wilson et al., 1996).

c) Auto-receptores: Vários estudos têm evidenciado que a administração repetida de estimulantes tem como efeito transitório uma diminuição de sensibilidade dos receptores D_2 , e que essa subsensibilidade é necessária para o desenvolvimento da sensibilização (White, 1996).

d) Tirosina Hidroxilase: a hipótese de que mudanças de longo prazo na síntese de DA poderiam contribuir para o desenvolvimento da sensibilização não tem obtido sustentação inequívoca. Algumas pesquisas mostram, com efeito, um aumento na atividade de tirosina hidroxilase após a retirada de COC em ratos tratados previamente com essa droga, enquanto que outras pesquisas não obtiveram mudanças significativas (Pierce & Kalivas, 1997).

Em resumo, o conjunto de dados originados de diferentes pesquisas sugere que a sensibilização aparentemente encontra-se relacionada com um aumento de longo prazo no efeito dos estimulantes, liberando DA no NAc e estriado. Igualmente existe uma diminuição relativamente permanente de recaptação de DA como consequência da diminuição do transporte de DA. Adicionalmente, a administração repetida de estimulantes, tem como consequência uma redução de sensibilidade por parte dos auto-receptores D_2 . Em conjunto, essas mudanças produzidas pela administração repetida de estimulantes, teriam como efeito um aumento de DA na fenda sináptica, que seria maior do que o produzido pela administração aguda do estimulante. O resultado final seria o incremento da transmissão sináptica das células dopaminérgicas.

As seguintes mudanças pós-sinápticas forma observadas em neurônios dopaminérgico

a) Estimulação de receptores DA: ao que parece a estimulação conjunta dos receptores D₁ e D₂ é necessária para a expressão da sensibilização, pois a estimulação de apenas um deles não leva à sensibilização. Por exemplo, Ferger, Stahl, & Kuschinsky (1996) e Stahl, Ferger, & Kuschinsky (1997), baseados nas diferenças dos padrões no espectro de eletroencefalograma produzidos pela estimulação de receptores D₁ e D₂ em ratos, observaram que administrações agudas de COC (10 mg/kg) e ANF (0,6 mg/kg) ativavam receptores D₁ mas não D₂. Porém, com a administração repetida dessa droga e a correspondente sensibilização evidenciada comportamentalmente, tanto os receptores D₁ como os D₂ apareciam ativados. Por outro lado, Henry, Hu, & White (1998) verificaram que administrações repetidas de agonistas D₁ (SKF 38393) ou D₂ (quimpirola) produzem sensibilização cruzada de curto prazo à COC, e que quando ambos tipos de agonistas são administrados em conjunto e repetidamente, os efeitos de sensibilização são mantidos a longo prazo. Em consonância com esses resultados, estudos mostraram que antagonistas D₁ e/ou D₂, quando administrados previamente ao estimulante, sozinhos ou em conjunto, não produzem sensibilização (Karler et al., 1994). Além disso, vários estudos apóiam a idéia de que a administração repetida de estimulantes tem como efeito transitório uma diminuição de sensibilidade de receptores D₂ e, a longo prazo, o aumento de sensibilidade dos receptores D₁ ¹⁶.

b) Densidade de receptores: Em relação a mudanças no número de receptores produzidas pela administração repetida de drogas, os dados são controversos. Assim, Hammer-Jr (1989) observou que a sensibilização produzida por ANF causava um aumento (sobre-regulação) de receptores D₂ do NAc sem alterações no número de receptores D₁; resultados similares foram relatados

¹⁶ (para uma revisão sobre o assunto ver Henry et al., 1998; Pierce & Kalivas, 1997; White & Kalivas, 1998)

por Peris et al. (1990) com COC. No entanto, Unterwald, Ho, Rubinfeld, & Kreek (1994) acharam um aumento relativamente permanente de receptores D₁ no NAc, e aumentos transitórios de receptores D₂ em animais que tinham sido sensibilizados à ANF. Outras pesquisas não encontraram mudanças na densidade nem de receptores D₁, nem de receptores D₂ em animais sensibilizados (Bonhomme, Cador, Stinus, le Moal, & Spampinato, 1995).

c) Transdução do receptor DA: Os dados de diferentes pesquisas indicam que a administração repetida de estimulantes inicia uma seqüência de eventos intracelulares que mudam a expressão gênica e que estão relacionados com a sensibilização. Assim, com administrações intermitentes e repetidas de estimulantes há uma diminuição permanente nos níveis das subunidades alfa de proteína G (Gi e Go), e conseqüentemente uma diminuição da inibição da formação de AMPc. O aumento de AMPc acha-se possivelmente relacionado com o aumento de sensibilidade dos receptores D₁ freqüentemente observado com a administração repetida de estimulantes. (White & Kalivas, 1998). Outras mudanças moleculares já foram estudadas, porém não serão abordadas no presente trabalho¹⁷.

Em resumo, os dados indicam que a estimulação de ambos os receptores D₁ e D₂, o aumento de sensibilidade do receptor D₁ e mudanças na expressão gênica da célula pós-sináptica (relacionadas com a estimulação dos receptores) parecem estar implicados no desenvolvimento e expressão da sensibilização.

Outros Neurotransmissores

1. Glutamato: no nível pré-sináptico tem-se observado que a transmissão glutamatérgica no NAc é necessária para a expressão da sensibilização induzida por COC. Existem relatos que mostram que antagonistas dos receptores ionotrópicos NMDA e AMPA impedem o desenvolvimento de sensibilização quando administrados sistêmica ou localmente. Porém, apenas

¹⁷ Para maior informação ver (Pierce & Kalivas, 1997)

quando administrados localmente esses antagonistas bloqueiam a expressão da sensibilização (Karler, Bedingfield, Thai, & Calder, 1997; Li, Vartanian, White, Xue, & Wolf, 1997; Morelli, 1997). Possíveis explicações para esses dados são oferecidas por Wolf (1998): a) pode ser que o efeito sistêmico dos antagonistas no comportamento reflita ações em várias regiões cerebrais, algumas das quais poderiam se opor umas às outras; b) as altas concentrações de droga obtidas com injeções locais poderiam atingir populações de receptores diferentes daqueles afetados quando a droga é administrada sistemicamente; c) as altas concentrações de droga obtidas por injeção local poderiam ter ações menos específicas do que por administração sistêmica.

Com relação aos receptores glutamatérgicos metabotrópicos, dados obtidos com antagonistas desses receptores indicam que, similarmente ao observado com os ionotrópicos, os receptores metabotrópicos afetam o desenvolvimento da sensibilização (Wolf, 1998).

Vários dados indicam que o sistema glutamatérgico interage com o sistema dopaminérgico no desenvolvimento da sensibilização. Por exemplo, observou-se que animais sensibilizados por COC e metANF tiveram aumento na transmissão glutamatérgica e dopaminérgica e aumento de liberação de glutamato no VTA, sendo que a administração aguda não produz esse incremento (Kalivas & Duffy, 1998; Reid & Berger, 1996; Shirai, Shirakawa, Nishino, Saito, & Nakai, 1996). Igualmente, há registros de mudanças na resposta ao glutamato dos neurônios dopaminérgicos do VTA (White, Hu, Zhang, & Wolf, 1995; Wolf, 1998). Além disso, há indicações de que a administração de antagonistas glutamatérgicos NMDA interfere com o aumento de sensibilidade do receptor D₁ e com o aumento de liberação de DA no NAc, observados em animais sensibilizados (Wolf, 1998).

Em resumo, os resultados de diferentes trabalhos indicam que o sistema glutamatérgico, via interação com o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, contribui tanto para a iniciação como para a expressão da sensibilização produzida pela administração de estimulantes.

2. Serotonina: há indícios de que o sistema serotoninérgico rafe-acumbens poderia também estar envolvido na expressão da sensibilização. Por exemplo, Darmani, Martin, & Glennon (1992) observaram que ratos tratados com repetidas administrações de COC mostravam um aumento na resposta a agonistas serotoninérgicos administrados sistemicamente. Igualmente, estudos de microdiálise *in vivo* têm mostrado que o elevado nível de serotonina extracelular no NAc, causado pela COC, encontra-se aumentado em animais pré-tratados com COC (Parsons & Justice Jr., 1993). Porém, segundo Pierce & Kalivas (1997), ainda não foi esclarecido como essas mudanças no sistema serotoninérgico contribuem para a manutenção a longo prazo da sensibilização, e qual é essa contribuição,.

3. GABA: em um experimento com ratos realizado por Bonci & Williams (1996), observou-se que injeções repetidas de COC resultam em mudanças pré-sinápticas de longo prazo da transmissão gabaérgica regulada por receptores D₁ no VTA, especificamente diminuindo-a. Outros estudos também mostraram que em ratos sensibilizados com COC há aumento de transmissão gabaérgica no pálido ventral.

4. Óxido Nítrico (NO): pesquisas recentes parecem indicar que o NO, um gás considerado neurotransmissor, poderia estar envolvido no fenômeno de sensibilização. Por exemplo, Itzhak (1997) testou o efeito do inibidor seletivo da enzima NO sintetase, o 7-NI, no comportamento sensibilizado a COC ou sensibilizado a metilfenidato. O autor observou que, quando os animais eram pré-tratados com 7-NI, eles não desenvolviam sensibilização à COC nem à metANF, enquanto que aqueles não pré-tratados mostravam um incremento da resposta à mesma dose de droga. Em outro trabalho do autor, com ratos NO-carentes¹⁸ (Itzhak, Ali, Martin, Black, & Huang, 1998), a COC foi administrada seguindo um procedimento efetivo para a obtenção de sensibilização. Os ratos

¹⁸ Ratos mutantes que não produzem a enzima óxido nítrico sintetase, e portanto não possuem óxido nítrico no seu sistema nervoso.

NO-carentes não desenvolveram sensibilização, enquanto que os ratos intatos foram sensibilizados. Os autores sugerem que a sensibilização possivelmente esteja relacionada a interações entre os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico nas quais o NO desempenharia um papel importante. A natureza dessas interações é ainda desconhecida, mas certos mecanismos tem sido hipotetizados e serão expostos posteriormente

As mudanças neurais aqui descritas, produto da administração repetida de estimulantes, podem ser resumidas de seguinte forma: a) aumento da transmissão dopaminérgica e glutamatérgica no NAc; b) aumento da transmissão glutamatérgica e diminuição da transmissão gabaérgica no VTA; c) diminuição da transmissão dopaminérgica no PFC. Em conjunto, todas essas mudanças estariam relacionadas com o aumento na magnitude de comportamento observado em ratos sensibilizados.

MODELOS NEURAI DA SENSIBILIZAÇÃO

Baseados numa revisão exaustiva da bibliografia sobre sensibilização, Pierce & Kalivas (1997) elaboraram um modelo neural da sensibilização que é esquematizado na Figura 6.

Figura 6 No esquema: DA, dopamina; GABA, ácido gama-aminobutírico; Glu, glutamato; MD Thal, tálamo mediodorsal; NA, núcleo acumbens; PFC, cortex pré-frontal; VP, pálio ventral; VTA, tegumento ventral. Linhas em negrito, indicam aumento e linhas pontilhadas diminuição da neurotransmissão. Adaptado de Pierce & Kalivas (1997).

Segundo os autores, a administração de estimulantes acarretaria, como efeito inicial, mudanças nos corpos celulares dopaminérgicos localizados no VTA como: a) aumento de liberação de DA no NAc e, com isso, maior estimulação de receptores D_1 e D_2 pelo neurotransmissor, incrementando com isso a atividade locomotora via pálio ventral e o efeito reforçador da droga; b) aumento de fluxo somatodendrítico de DA no próprio VTA, o que aumentaria a ocupação de receptores D_1 localizados nos terminais nervosos glutamatérgicos projetados do PFC ao VTA, e teria como consequência o aumento de liberação de glutamato por parte desses terminais. O aumento de liberação de glutamato resultaria na estimulação de receptores glutamatérgicos localizados nos corpos neurais de DA no VTA; e c) aumento de glutamato no NAc, e com isso aumento na neurotransmissão entre o NAc e o PFC.

A suspensão de um estimulante que foi administrado repetidamente causaria uma sobre-regulação de receptores de glutamato no VTA, o que estaria relacionado com um aumento no tônus excitatório dos neurônios dopaminérgicos do VTA, e conseqüentemente aumentaria a atividade basal das células DA, causando com isso alterações na atividade das proteínas quinase dependentes de Ca^{++} e na síntese de proteínas. Essas novas proteínas seriam transportadas aos terminais dopaminérgicos do NAc, alterando com isso os

mecanismos de liberação de DA. Especificamente, hipotetiza-se que se daria um aumento na liberação de DA e uma diminuição da sensibilidade dos auto-receptores D₂ tanto no VTA como no NAc. A diminuição de sensibilidade dos receptores D₂ teria como efeito transitório o aumento de disparo dos neurônios DA e o aumento de DA extracelular no NAc. A longo prazo, o aumento de DA extracelular teria o efeito de aumentar a sensibilidade dos receptores D₁ e, com isso, a transmissão dopaminérgica. Os mecanismos moleculares responsáveis pela sub-sensibilidade dos receptores D₂ não são bem conhecidos; mas a observação de Nestler, Terwillier, Walker, Sevarino, & Duman (1990), de que a administração repetida de COC diminui os níveis de proteínas G inibidoras, indica que possivelmente essas proteínas estejam envolvidas. Os indícios de que a administração de ANF regula a expressão de vários genes via ativação de receptores D₁, e de que a estimulação de receptores D₁ no estriado induz a fosforilação da CREB (implicada na expressão gênica do neurônio) (Yoshida, Ohno, & Watanabe, 1995), têm apoiado a noção de que as mudanças de longo prazo, produto da administração repetida de estimulantes, estariam relacionadas com o funcionamento dos receptores D₁.

Além disso, a estimulação dos neurônios glutamatérgicos estimularia a atividade do NO, o qual aparentemente está envolvido na plasticidade sináptica e na potenciação de longo prazo (LTP), e funciona como segundo mensageiro na regulação da liberação de vários neurotransmissores como a DA e mesmo o glutamato (Itzhak, 1997). Esse aumento na transmissão dopaminérgica teria como consequência um aumento de transmissão nas áreas motoras interconectadas com o sistema DA¹⁹

Vale dizer que as áreas do SNC afetadas pela administração repetida de estimulantes são áreas associadas ao reforço (como visto em “bases neurais do reforço” neste trabalho). Nesse sentido Pierce & Kalivas (1997) propõem:

¹⁹ Na página 27 do presente trabalho pode-se encontrar um modelo porposto pelos autores que descreve essas interconexões.

“Essas mudanças estão distribuídas ao longo dos núcleos do circuito da motivação e, através das interconexões do circuito da motivação, as mudanças individuais na neurotransmissão atuam em combinação na mediação da expressão da sensibilização. Propõe-se que as alterações nos neurotransmissores modulam o aumento do circuito da motivação de forma tal que uma maior resposta motora é eliciada em ratos pré-tratados repetidamente com psicoestimulantes” (p.205).

Dessa forma, os autores propõem que a sensibilização estaria associada a mudanças no que eles chamam de “circuito da motivação”, descrito neste trabalho como base neural do reforço, e que as mudanças nesse circuito são as responsáveis pelas mudanças comportamentais observadas na sensibilização (por exemplo, aumento de atividade motora). Em termos comportamentais, poder-se-ia dizer que a administração repetida e intermitente de drogas modifica a relação resposta-reforço, possivelmente aumentando a sensibilidade do organismo a ser reforçado por certos estímulos, e como consequência ocorreria aumento das respostas associadas a esses estímulos. Sendo correta essa hipótese, esperasse que, em modelos comportamentais que permitissem medir o valor reforçador do estímulo sobre o comportamento, a administração repetida e intermitente de estimulantes deveria aumentar esse valor reforçador. Deriva-se disso que se o reforçador contingente à resposta for uma droga de abuso, então se poderia suspeitar de que no processo de desenvolvimento e manutenção de auto-administração de drogas a sensibilização tenha um papel importante.

SENSIBILIZAÇÃO E ABUSO DE DROGAS

Baseados na sensibilização observada ao efeito reforçador da droga, alguns modelos do comportamento de abuso de drogas que incluem esse fenômeno foram propostos para o processo de aquisição e manutenção desse comportamento. Por exemplo, Robinson (1993) propôs que os efeitos prazerosos da droga são dissociáveis dos efeitos reforçadores da mesma; assim, o aumento da frequência do comportamento reforçado com droga é

diferenciado do seu efeito hedônico. A auto-administração repetida de uma droga teria como efeito sensibilizar seu efeito reforçador e, com isso, aumentar fortemente a probabilidade de que o comportamento de auto-administração se repita; porém, os efeitos “hedônicos” resultantes da administração repetida da droga, mediados por outros mecanismos neurais, sofreriam um processo de tolerância, o que explicaria o escalonamento de doses observado nos adictos. Sem aprofundar muito a análise do modelo, a primeira crítica, e quiçá a mais relevante, seria a distinção entre efeito hedônico e efeito reforçador: como podem ser distinguidos ambos?, O que é denominado hedônico?, Como poderia, em modelos animais, ser avaliado esse efeito hedônico?, Dizer que um estímulo seguido à resposta aumenta a probabilidade de que esta ocorra no futuro é diferente de dizer que tal estímulo é prazeroso?. Até que essas perguntas e varias outras sejam bem resolvidas o modelo proposto por Robinson (1993) parece não ser passível de teste científico, e portanto é pouco útil na compreensão do papel da sensibilização no comportamento de abuso de drogas. Em relação ao papel da sensibilização no fenômeno de “recaída” do comportamento de abuso, o autor propõe uma explicação que, em princípio, parece possível de ser testada. Assim, sugere que, em indivíduos em períodos de abstinência de droga, a persistência das adaptações neurais relacionadas com a sensibilização à droga seja um fator de susceptibilidade à recaída: por um lado, a re-exposição à droga (priming²⁰), seja casual ou em uma dose menor, seria um evento altamente reforçador, o que reinstalaria rapidamente o comportamento de consumo abusivo da droga. Por outro lado, não apenas a re-exposição à droga induziria a uma recaída, mas o sujeito sensibilizado estaria também mais susceptível a recair quando re-exposto aos eventos ambientais associados com a administração da droga que, como foi explicado, agem como reforçadores condicionados.

²⁰ Este fenômeno conhecido como “priming”, baseia-se na observação de que comportamentos de auto-administração de drogas que têm sido submetidos a procedimentos de extinção, são rapidamente reinstalados com administrações não contingentes da droga (Steward e Wise, 1992)

Schenk & Davidson (1998) propõem uma hipótese bem mais interessante que a de Robinson em relação ao papel da sensibilização na manutenção da auto-administração de drogas. Os autores sugerem que o consumo repetido de drogas, em particular estimulantes, provocaria mudanças de curto e longo prazo no sistema dopaminérgico mesolímbico e em outros sistemas de neurotransmissão relacionados com o reforço, como por exemplo o glutamatérgico. Tais mudanças redundariam em um aumento de sensibilidade desses sistemas ao efeito da mesma droga ou de drogas similares. Se o efeito focalizado é a eficácia da droga como estímulo reforçador, o resultado seria um aumento do valor reforçador dessa droga.. Tal como aponta Schenk & Davidson (1998), se essa hipótese for correta, a história de pré-exposição a uma droga será um bom preditor do comportamento de auto-administração dessa droga (ou de outra droga, no caso de sensibilização cruzada). Por exemplo, esperar-se-ia que sujeitos que foram pré-expostos a algum tipo de estimulante na infância tivessem maior probabilidade de auto-administrarem regularmente uma droga de abuso do que sujeitos sem história de uso de estimulantes. De fato, pesquisas retrospectivas de crianças hiperativas com história de medicação com metilfenidato favorecem essa hipótese, mostrando que essas crianças

apresentam maior tendência a auto-administrar COC quando adultas (Davidson, Lambert, Hartsough & Shenck, in press c.p. Schenk & Davidson, 1998). Como já foi colocado, pesquisas de laboratório com diferentes espécies já mostraram que a pré-exposição a estimulantes típicos como anfetamínicos e COC produz sensibilização e sensibilização cruzada do comportamento de auto-administração dessas drogas.

Aparentemente não existem pesquisas que meçam alterações, como consequência da administração repetida e intermitente de estimulantes, no valor reforçador tal qual medido pela hipérbole de Herrnstein. Dado que, como já foi explicado previamente, as mudanças neurais associadas à sensibilização ocorrem principalmente no sistema dopaminérgico, é o objetivo deste trabalho

verificar se a administração repetida e intermitente de FCF em doses farmacológicas sensibiliza a resposta operante, e se essa eventual sensibilização encontra-se associada a mudanças no parâmetro R_e da equação da hipérbole de Herrnstein.

EXPERIMENTO 1

MÉTODO

Este experimento teve como objetivo avaliar o efeito de três diferentes doses de FCF. O comportamento estudado compreendia o desempenho em um esquema múltiplo de VI, sendo os parâmetros relevantes de estudo a taxa total e por componente de VI respostas e os parâmetros k e R_e da hipérbole de Herrnstein (1970).

SUJEITOS

Foram utilizados 11 ratos albinos, machos, da cepa Wistar, experimentalmente ingênuos, de aproximadamente 300 a 350 g, obtidos do Jardim Zoológico de São Paulo.

Os sujeitos foram mantidos em gaiolas individuais especialmente desenhadas para o alojamento e cuidado dos mesmos. O cuidado incluiu alimentação, controle de peso e limpeza da área de alojamento. Durante a pesquisa, os sujeitos tiveram livre acesso a comida, mas sofreram restrição em água (23 ml diários).

Tentou-se maximizar o bem-estar dos sujeitos experimentais, evitando prejuízo ou dor desnecessários durante a pesquisa.

EQUIPAMENTO

Foram usadas câmaras de condicionamento operante de fabricação *Med Associates*, de dimensões 32 x 25 x 21 cm, isoladas acusticamente. Na parede direita, cada caixa tinha duas barras colocadas a 8 cm do chão da caixa, e entre as duas barras, um bebedouro colocado a 2 cm do chão. Só a pressão na

barra esquerda tinha consequência programada experimentalmente. Um estímulo luminoso (luz branca) a 7 cm acima da barra foi usado na sinalização da vigência do intervalo variável (VI). Na parede esquerda, a 18 cm do chão, uma luz de 2 W ficava acessa durante cada componente do programa (*house light*).

O funcionamento das caixas e o registro das respostas foram feitos através de um computador *IBM-PC*, com programas e interface da *Med-Associates*. Para pesar as drogas foi usada uma balança marca *Bosch*, modelo S200, de capacidade máxima de 2 g e sensibilidade de 0,1 mg. Para pesar os ratos foi usada uma balança marca *Fillizola*, de capacidade máxima de 2 kg e sensibilidade 1 g.

PROCEDIMENTO

A pressão à barra foi modelada usando um esquema de reforço contínuo (CRF). Como reforço foi usada água a qual foi administrada através do bebedouro da caixa, de capacidade de 0,1 ml. Cada sessão diária (de segunda a sexta-feira) terminava uma vez obtido o critério de 300 reforços. Foram realizadas três sessões em CRF. Uma vez instalada a respostas de pressão à barra, os ratos foram expostos a dez sessões de treino em um esquema múltiplo de sete componentes de Intervalo Variável (VI) adaptado de Belke & Heyman (1994). Nas duas primeiras sessões de treino os sujeitos foram expostos apenas ao VI 4,5, nas sessões seguintes os VIs foram adicionados de dois em dois, em forma crescente. Mais 20 sessões foram realizadas a fim de estabelecer a linha de base (LB).

Os componentes do esquema múltiplo tinham uma média de 90, 39, 12, 4,5, 6, 27 e 60 segundos, sendo as suas durações respectivas de 800, 426, 238, 162, 180, 350, e 618 segundos, separados por um “*tempo sustado*” (TO) de 7,5 s, durante o qual todas as luzes (a luz da caixa e a luz estímulo) eram desligadas, não tendo consequências programadas as respostas durante este período. O início de cada componente, denominado de “período de transição”, não foi

computado nos resultados. Os períodos de transição dos sete componentes foram: 105, 60, 24, 18, 23, 55, e 80s respectivamente. O começo de cada componente era sinalizado pela luz da caixa (*house-light*), que permanecia acesa até o próximo TO. Cada apresentação de reforço tinha uma duração de 3 s, à qual se acrescentava um tempo de 1,5 s pós-reforço, durante o qual a luz estímulo permanecia apagada. Adicionalmente ao esquema de aprendizagem, cada sessão começava com um período de aquecimento no qual cada sujeito tinha acesso a seis reforços sob um esquema de FR5 ou depois de 10s sem pressão a barra. O critério de estabilidade da LB foi definido como uma variação na taxa total de respostas inferior a 20%, nas últimas três sessões. Portanto, para os cálculos só foram incluídas as últimas três sessões de LB.

Uma vez obtida a linha de base, procedeu-se à administração da droga. Foram testadas três doses de FCF, 0,88, 1,75, 3,5 kg/mg, dissolvidas em solução salina. Cada dose foi injetada intraperitonealmente (i.p.) em volume de 1ml/kg, 15 m antes de cada sessão. Foram administradas três injeções de cada dose e cinco de veículo (NaCl 0,9%) –VEI-, totalizando quinze sessões de tratamento para cada rato, com um intervalo de 48 horas entre cada sessão. A dose aplicada em cada sessão foi determinada randomicamente, mas com a condição de que uma mesma dose não fosse administrada seguidamente mais de duas vezes. A seqüência obtida foi: veículo → FCF 0,88 → FCF 3,5 → veículo → FCF 3,5 → FCF 0,88 → veículo → FCF 1,75 → veículo → FCF 3,5 → FCF 1,75 → veículo → FCF 1,75 → FCF 0,88

TRATAMENTO DOS DADOS

Para cada dia e fase experimental foram calculados por sujeito: taxa total de respostas da sessão, os parâmetros k e R_e e a variância explicada pela equação. Os cálculos de k e R_e foram feitos através do programa Solver do Microsoft Excel 97. Dados individuais que em um dia particular não se ajustavam à equação pelo menos em 70% foram excluídos do cálculo dos

parâmetros por grupo. Para as análises da taxa total de respostas foi calculada a média da taxa total de respostas, por fase experimental, para cada indivíduo.

Foi realizado o teste *Wilcoxon* para comparar linha de base e veículo, a fim de determinar se o procedimento de administração de veículo alterou a respostas mantida por o esquema. As condições veículo e dose de droga foram comparadas através de Análise de Variância para medidas repetidas (ANOVA), para determinar a significância estatística da mudança entre elas em relação à taxa total de respostas, a R_e e a k . Para garantir o pressuposto de esfericidade foi realizado o teste de *Mauchley*. Quando uma distribuição não cumpria tal pressuposto foi usada a correção Epsilon *Lower-Bound* para ajustar a probabilidade de F . Como teste post-hoc se adotou o teste de *Dunnett*.

Adicionalmente foi realizada uma análise descritiva da distribuição por valor de VI da média da porcentagem, em relação a VEI, da taxa de respostas, para cada dose de FCF.

RESULTADOS

A análise abrangeu os seguintes índices, obtidos em cada uma das fases LB, VEI, as três doses de FCF (FCF 0,88, FCF 1,75 e FCF 3,5): taxa de respostas (global e por VI) e os parâmetros k (capacidade motora) e R_e (valor reforçador) da equação da igualação. Um sujeito foi excluído de todas as análises por apresentar valores de R_e muito diferenciados do grupo (“*outliers*”), o que afetava a média grupal e elevava muito a assimetria da distribuição. Os resultados do primeiro dia de VEI foram excluídos de todas as análises por serem dados que refletem não apenas o efeito da administração de VEI sobre o comportamento, mas também o efeito da estimulação nova a que o organismo está exposto.

As outras estatísticas descritivas calculadas (mediana, curtose, assimetria, desvio padrão, etc.) e os testes de esfericidade e normalidade para as distribuições dos parâmetros estudados são apresentados no Anexo A.

TAXA TOTAL DE RESPOSTAS

A Tabela 1 resume as estatísticas obtidas nas diferentes condições experimentais em relação à taxa total de respostas: média, o erro padrão (EP), o coeficiente de variância(CV) e a significância (Sig) do teste Dunnett nas cinco condições experimentais. Observa-se que o efeito da administração de VEI foi de aumentar a média da taxa total de respostas em relação a LB ; porém o teste *Wilcoxon* acusou que tal aumento não foi significativo. Observa-se também que, em relação a VEI, as três doses de FCF administradas aumentaram a média da taxa total de respostas, sendo esse efeito maior para a dose de 1,75 mg/kg. A ANOVA indicou que as diferenças observadas entre as médias dos diferentes tratamentos foram estatisticamente significativas ($F_{(3,27)}=7,704$ $p<0,001$). Os contrastes entre VEI e cada dose de FCF evidenciaram que apenas a dose de 1,75 mg/kg aumentou a média da taxa total de respostas significativamente.

Tabela 1

Resumo das estatísticas calculadas para a taxa total de respostas nas condições experimentais de LB, VEI, 0,88 mg/kg, 1,75 mg/kg e 3,5 mg/kg de fencanfamina (FCF).

<i>Tratamento</i>	<i>Média</i>	<i>EP</i>	<i>CV</i>	<i>Sig</i>
LB	12,72	1,56	0,39	-
VEI (controle)	15,67	1,64	0,33	-
FCF 0,88 mg/kg	18,87	1,66	0,28	-
FCF 1,75 mg/kg	25,59	2,99	0,36	**
FCF 3,5 mg/kg	19,78	2,01	0,32	-

** $p<0,01$ para o teste *Dunnett* em relação a VEI

Uma análise mais detalhada do efeito da FCF sobre a média grupal da taxa total de respostas dos sujeitos é obtida quando se observa o efeito dessa droga para cada dia de tratamento, tal como apresentado na Figura 7. Nota-se que a administração de FCF resultou em aumento da taxa de respostas em todos os

dias e todas as doses. Observa-se ainda que entre a primeira e a segunda administração das doses de 0,88 e 1,75 mg/kg houve um pequeno aumento da taxa média do grupo.

Figura 7. Média e EP da taxa total de respostas (respostas/min) para cada dia de tratamento em cada condição: linha de base (LB), veículo (VEI) e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

Foi analisada também a taxa de respostas em cada um dos sete VI's. Na Figura 8 é apresentada a média e erro padrão da porcentagem, em relação a VEI, da taxa de respostas por valor de VI, para cada dose de FCF. Como se pode notar, o efeito da dose de 0,88 mg/kg foi evidente apenas para os VI 27 e 60. De forma similar, também nas doses de 1,75 e 3,5 mg/kg o maior aumento de taxa de respostas foi observado nos VI's 27 e 60. É oportuno lembrar que tais VI's são os dois últimos a serem apresentados na sessão experimental.

Em resumo, os resultados mostraram que a administração de FCF na dose de 1,75 mg/kg teve o efeito de aumentar significativamente a média da taxa total de respostas em relação a VEI. Adicionalmente, a análise por VI da porcentagem da taxa de respostas em relação a VEI evidenciou que, em todas

as doses, os VI's 27 e 60 mostraram o maior aumento como consequência da administração de FCF.

Figura 8. Média e EP da porcentagem da taxa de respostas em relação à condição veículo nos 7 VI's (4,5, 6, 12, 27, 39, 60, 90) do esquema múltiplo por cada dose de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

CAPACIDADE MOTORA (k)

A Tabela 2 mostra o resumo dos resultados obtidos para as diferentes condições experimentais em relação ao parâmetro k . A comparação entre a LB e a VEI indica que o procedimento de administração da injeção aumentou o valor médio desse parâmetro. Tal diferença, porém, não foi estatisticamente significativa. Na mesma tabela observa-se que, o efeito da administração da FCF nas três doses foi de aumentar o valor médio de k em relação a VEI. O ANOVA acusou um efeito estatisticamente significativo para o contraste entre

todas as condições de tratamento, ($F_{(3,24)} = 5,192$; $p < 0,01$), porém o mesmo não estava referido às diferenças entre as doses administradas e VEI, já que como evidenciou o teste Dunnet, nenhum dos contrastes VEI-dose foi significativo.

Tabela 2

Resumo das estatísticas calculadas para o parâmetro k nas condições experimentais de LB, VEI e três doses de FCF (0,88, 1, 75 e 3,5 mg/kg).

<i>Tratamento</i>	<i>Média</i>	<i>EP</i>	<i>CV</i>	<i>Sig</i>
LB	73,85	8,81	0,38	-
VEI (controle)	92,00	10,61	0,37	
FCF 0,88 mg/kg	96,50	10,78	0,35	-
FCF 1,75 mg/kg	104,52	11,96	0,36	-
FCF 3,5 mg/kg	76,66	8,34	0,34	-

Na Figura 9 são mostrados os valores médios de k e respectivos erros padrão para cada dia de tratamento. Os valores de k em LB apresentaram-se estáveis. Observa-se que, para todas as doses de droga, o valor de k aumentou progressivamente desde o primeiro até o último dia de administração de cada dose. Na condição VEI não se observou essa tendência: de fato, k manteve-se relativamente estável entre os diferentes dias de administração.

Em resumo, foi observado que a administração da FCF, nas doses utilizadas, em comparação a VEI, não afetou significativamente o parâmetro k . Contudo, observou-se que para todas as doses de FCF o valor de k aumentou progressivamente a cada repetição da administração.

Figura 9. Média e erro padrão de k (em respostas/min) para cada dia de tratamento em cada condição: LB, VEI e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

VALOR REFORÇADOR (R_e)

O resumo dos resultados relativos ao parâmetro R_e são mostrados na Tabela 3, onde se encontram a média, o EP, o CV e a significância para o teste Dunnett nas cinco condições experimentais. Observa-se que com a administração de VEI houve um aumento da média não significativa de R_e em relação a LB. Nota-se também a marcante diminuição da variabilidade intragrupal entre a LB e o VEI. Na mesma tabela é mostrado que em todas as doses de FCF houve uma diminuição dose-dependente de R_e em relação a VEI, sendo que a ANOVA indicou que tal efeito era estatisticamente significativo ($F_{(3,24)}=11,535$; $p<0,001$). O teste *Dunnett* mostrou que a diminuição observada de R_e em relação a VEI foi estatisticamente significativa para as doses de 1,75 e 3,5 mg/kg, mas não para a dose de 0,88 mg/kg. Chama a atenção o aumento de variabilidade nas doses de 0,88 e 1,75 mg/kg, enquanto que para a dose de 3,5 mg/kg não houve mudança na variabilidade.

Tabela 3

Resumo das estatísticas calculadas para o parâmetro R_e nas condições experimentais de LB, VEI e três doses de FCF (0,88, 1, 75 e 3,5 mg/kg).

<i>Tratamento</i>	<i>Média</i>	<i>EP</i>	<i>CV</i>	<i>Sig.</i>
LB	241,58	29,20	0,38	-
VEI (controle)	270,54	17,69	0,21	
FCF 0,88 mg/kg	258,78	34,82	0,43	-
FCF 1,75 mg/kg	182,17	27,07	0,47	**
FCF 3,5 mg/kg	135,93	10,27	0,24	**

** $p < 0,01$ para o teste *Dunnett* em relação a VEI

Em relação à média e erro padrão de R_e por dia de tratamento, a Figura 10 mostra que tanto para VEI como para a FCF a variabilidade grupal inter-sessão desse parâmetro é pronunciada. Contudo, evidencia-se que para todos os dias de droga, à exceção do terceiro dia de 0,88 mg/kg de FCF, o valor de R_e é menor do que nos dias de administração de VEI. O aumento pronunciado de R_e no terceiro dia de administração da dose de 0,88 mg/kg teve o efeito de inflar a média por condição (mostrada na Tabela 3), o que explicaria parcialmente porque a mudança obtida com essa dose não foi estatisticamente significativa.

Em resumo, a administração das doses de 1,75 mg/kg e 3,5 mg/kg de diminuiu significativamente o parâmetro R_e . A administração da dose de 0,88 mg/kg diminuiu também R_e , porém tal efeito não foi significativo devido a um inexplicável aumento no terceiro dia de administração dessa dose.

Figura 10. Média e erro padrão de R_e (em reforços/h) para cada dia de tratamento em cada condição: LB, VEI e três doses de FCF(0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

EXPERIMENTO 2

MÉTODO

Este experimento teve como objetivo verificar se mudanças no reforçador afetariam a tendência observada no Experimento 1 em relação ao efeito da droga. Igualmente visou refinar alguns dos procedimentos usados no Experimento 1.

SUJEITOS

Foram utilizados 10 ratos albinos machos da cepa Wistar, experimentalmente ingênuos, de aproximadamente 250 a 300 g, obtidos do biotério do Instituto de Psicologia da USP. Os sujeitos foram mantidos em gaiolas individuais especialmente desenhadas para o alojamento e cuidado dos mesmos. O cuidado incluiu alimentação, controle de peso e limpeza da área de alojamento.

Durante o experimento os sujeitos tiveram livre acesso à água. O acesso à comida foi restrito a 15 g ao dia de ração marca Purina, de forma de manter o peso dos animais em aproximadamente 85% do peso ad lib.

Tentou-se maximizar o bem-estar dos sujeitos experimentais, evitando prejuízo ou dor desnecessários durante a pesquisa.

EQUIPAMENTO

O equipamento usado foi igual ao utilizado no Experimento 1.

PROCEDIMENTO

Após uma semana de adaptação ao biotério, os ratos foram expostos a um programa de CRF por três dias consecutivos, para modelagem da pressão à barra. Cada sessão diária terminava quando era obtido o critério de 300

reforços. O reforçador usado ao longo do experimento foi uma solução de sacarose a 10% (100 g/1000 ml).

Uma vez instalada a respostas de pressão à barra, os ratos foram treinados no mesmo esquema múltiplo de sete componentes descrito no Experimento 1, exceto por, duas alterações: 1) o componente VI 6 foi mudado para VI 8, com duração de 200 s e intervalo de transição de 27s; e 2) o tempo de transição do componente VI 12 foi mudado de 24 s para 31 s. Tais mudanças foram feitas para facilitar a discriminação entre os dois componentes de menor intervalo: foi observado no Experimento 1 e em outro experimento realizado pela autora (não publicado), que muitas vezes os sujeitos tinham dificuldade na discriminação entre os VI 4,5 e VI 6.

Foram programadas dez sessões de linha de base, das quais foram utilizadas para análise as três últimas que cumpriram o critério de estabilidade descrito no Experimento 1.

Uma vez obtida estabilidade na linha de base, procedeu-se à administração da droga. Três doses de FCF, 0,88, 1,75, 3,5 kg/mg, dissolvidas em solução salina, foram testadas, injetadas i.p. em volume de 1ml/kg, 15 minutos antes de cada sessão. Foram administradas duas injeções de cada dose e quatro de VEI, totalizando 15 sessões de tratamento para cada rato, com intervalo de 48 horas entre cada sessão. A dose aplicada em cada sessão foi determinada randômicamente, mas com a condição de que o veículo não fosse administrada seguidamente mais de duas vezes. A sequência obtida foi: veículo → veículo → FCF 1,75 → veículo → FCF 0,88 → FCF 0,88 → FCF 3,5 → FCF 1,75 → veículo → FCF 3,5.

TRATAMENTO DOS DADOS

A análise de dados foi igual à descrita para o Experimento 1. Adicionalmente foram realizadas análises comparativas entre os resultados dos Experimento 1 e 2 em relação à linha de base e a cada tratamento. Para igualar ambos os

grupos em relação a ao número de administrações de cada dose, foi calculada a média individual de cada parâmetro dos sujeitos do Experimento 1 usando apenas os valores das duas primeiras administrações de cada dose.

RESULTADOS

Como no Experimento 1, a análise abrangeu a taxa total e por VI de respostas e os parâmetros da equação da igualação k (capacidade motora) e R_e (valor reforçador), obtidos em cada uma das fases: LB, VEI, FCF 0,88, FCF 1,75 e FCF 3,5. Um sujeito foi excluído da análise, devido a que a sua distribuição de respostas não se ajustou à função hiperbólica em nenhuma das doses da droga. Pelos motivos explicados na análise de resultados do experimento 1, os resultados do primeiro dia de VEI foram excluídos de todas as análises. Estatísticas descritivas para as distribuições dos parâmetros estudados: taxa total de respostas por tratamento e por VI, k , R_e (mediana, curtose, assimetria, desvio padrão, etc.), teste de esfericidade e normalidade são apresentadas no Anexo B.

TAXA TOTAL DE RESPOSTAS

A Tabela 4 resume as estatísticas obtidas nas diferentes condições experimentais em relação à taxa total de respostas. Nota-se que a administração de VEI teve como efeito o aumento não significativo da média da taxa total de respostas em relação à LB. Observa-se na mesma tabela que as três doses de FCF tiveram o efeito de aumentar a média da taxa total de respostas do grupo em relação a VEI sem praticamente mudar a variabilidade intragrupo. A ANOVA de medidas repetidas mostrou que esse aumento foi significativo ($F_{(3,24)}=12,678$; $p < 0,001$) e o teste Dunnett confirmou que para todas as doses o aumento da média da taxa total de respostas foi significativo, sendo a dose de 1,75 mg/kg a que mostrou o maior efeito em magnitude.

Tabela 4

Resumo das estatísticas calculadas para a taxa total de respostas nas condições experimentais de LB, VEI, e três doses de FCF (0,88, 1, 75 e 3,5 mg/kg).

<i>Tratamento</i>	<i>Média</i>	<i>EP</i>	<i>CV</i>	<i>Sig</i>
LB	29,27	3,86	0,40	-
VEI	34,29	4,37	0,38	
FCF 0,88 mg/kg	48,50	6,51	0,40	**
FCF 1,75 mg/kg	52,78	5,81	0,33	**
FCF 3,5 mg/kg	45,04	5,62	0,38	**

** p < 0,01 para o teste *Dunnett* em relação a VEI

Em relação à distribuição das médias grupais da taxa total de respostas por dia de tratamento em cada condição, mostrada na Figura 11, nota-se na LB uma pequena tendência de aumento da taxa, mas já na condição VEI a taxa média se mostra estabilizada. Observa-se também que em todos os dias de administração de FCF a taxa média aumentou em relação a VEI e a LB, e que para todas as doses existe um padrão comum: do primeiro dia de administração ao segundo dia observa-se um aumento da taxa de respostas.

Figura 11. Média e erro padrão da taxa total de respostas (respostas/min) para cada dia de tratamento em cada condição: LB, VEI e três doses de fencanfamina (FCF 0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

A Figura 12 apresenta a distribuição da porcentagem em relação a VEI da taxa média de respostas por valor de VI para cada dose de FCF. Diferentemente do observado no Experimento 1 (Figura 8), a taxa de respostas dos VI's maiores (VI27, 39, 60 e 90) é superior às taxas dos outros VI's em todas as três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg), sendo esse efeito maior para os VI's 60 e 90. Nos três VI's menores (4,5, 8 e 12) as taxas ficaram perto de 100%, ou seja, praticamente não se alteraram em relação a VEI com nenhuma das três doses de FCF.

Em resumo, os resultados mostraram que a administração das três doses de FCF -- 0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg -- aumentou significativamente a média da taxa total de respostas do grupo, sendo a dose de 1,75 mg/kg a mais eficaz. A análise da porcentagem em relação a VEI da taxa de respostas para cada VI revelou que o efeito da FCF foi dependente do VI: houve aumento da taxa de respostas nos VI's maiores (27, 39, 60, 90) sem alteração aparente na taxa dos VI's menores (4, 5, 8, 12).

Figura 12. Média e EP da porcentagem da taxa de respostas em relação à condição veículo nos 7 VI's (4,5, 6, 12, 27, 39, 60, 90) do esquema múltiplo para cada dose de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

CAPACIDADE MOTORA (k)

A Tabela 5 apresenta o resumo dos resultados obtidos para as diferentes condições experimentais em relação ao parâmetro k . Observa-se que o efeito da administração de VEI foi aumentar significativamente o valor médio desse parâmetro em relação à LB. O resultado da ANOVA ($F_{(3,24)}=0,741$ $p > 0,5$) indica que não houve mudanças significativas de k ao longo das diferentes condições experimentais.

A Figura 13 apresenta as médias e respectivos erros padrão do parâmetro k por dia de tratamento em cada condição: LB, VEI e três doses de FCF (0,88, 1,75 e

3,5 mg/kg). Confirma-se que a administração de FCF não alterou o valor de k no primeiro dia de administração de cada dose. Contudo evidencia-se um aumento do primeiro para o segundo dia de administração para as doses de 1,75 e 3,5 mg/kg de FCF, sendo os valores médios de k para esse segundo dia maiores do que os de VEI e LB.

Tabela 5

Resumo das estatísticas calculadas para o parâmetro k nas condições experimentais de LB, VEI, e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

<i>Tratamento</i>	<i>Média</i>	<i>EP</i>	<i>CV</i>	<i>Sig.</i>
LB	87,91	6,52	0,22	††
VEI (controle)	118,23	12,28	0,31	
FCF 0,88 mg/kg	117,91	15,47	0,40	-
FCF 1,75 mg/kg	123,61	12,96	0,32	-
FCF 3,5 mg/kg	110,05	16,44	0,45	-

†† $P < 0,01$ DO TESTE WILCOXON EM RELAÇÃO A VEI

Figura 13. Média e erro padrão de k (em respostas/min) para cada dia de tratamento em cada condição: LB, VEI e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

Em resumo, constatou-se que a administração de FCF nas três doses usadas, quando comparadas com VEI, não alterou significativamente o parâmetro k .

VALOR REFORÇADOR (R_e)

O resumo dos resultados relativos ao parâmetro R_e são mostrados na Tabela 6, onde se encontram a média, o EP e a significância do teste Dunnett para as condições experimentais. Observa-se que houve um aumento não significativo do valor médio de R_e em relação a LB quando a VEI foi administrada. Pode-se também notar que o efeito geral da administração de FCF foi de diminuir o valor médio desse parâmetro em relação à condição VEI. Os resultados da ANOVA mostraram que esse efeito foi significativo ($F_{(3,24)}=6,428$ $p < 0,01$) e o teste Dunnett corroborou a diminuição significativa de R_e para todas as doses administradas, principalmente para a dose de 1,75 mg/kg.

Tabela 6

Resumo das estatísticas calculadas para o parâmetro R_e nas condições experimentais de LB, VEI e três doses de FCF (0,88, 1, 75 e 3,5 mg/kg).

<i>Tratamento</i>	<i>Média</i>	<i>EP</i>	<i>CV</i>	<i>Sig.</i>
LB	217.32	38.76	0,54	-
VEI	224.46	13.95	0,28	
FCF 0,88 mg/kg	161.94	27.99	0,52	*
FCF 1,75 mg/kg	129.46	15.15	0,35	*
FCF 3,5 mg/kg	138.81	19.21	0,42	**

* $p < 0,05$ do teste *Dunnett* em relação a VEI

** $p < 0,01$ do teste *Dunnett* em relação a VEI

A média e EP dos resultados de R_e por dia de tratamento em cada condição são apresentados na Figura 14. Nota-se bastante variabilidade inter-sessão em todas as condições. Mesmo assim evidencia-se que, em todas as doses e em todos os dias de administração de FCF, as médias de R_e foram inferiores às das condições LB e VEI. Confirma-se portanto a tendência observada nas médias globais por tratamento (Tabela 5).

Figura 14. Média e EP de R_e (em reforços/h) para cada dia de tratamento em cada condição: LB, VEI e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

Em resumo, a administração de FCF nas doses de 0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg resultou em diminuição significativa do parâmetro R_e , sendo esse efeito mais pronunciado na dose de 1,75 mg/kg.

COMPARAÇÃO DE RESULTADOS ENTRE O EXPERIMENTO 1 E EXPERIMENTO 2.

Os resultados do experimento 1 e 2 (ÁGUA e COMIDA, respectivamente) foram analisados em conjunto com a finalidade de comparar se as diferenças em privação e reforçador mudavam o efeito da FCF sobre os parâmetros taxa total de respostas, k e R_e . Vale lembrar que no experimento 1 os sujeitos foram privados de água e o reforçador usado foi água, enquanto que no experimento 2 os sujeitos foram privados de comida e o reforçador foi uma solução de sacarose.

Teste de esfericidade e de equivalência de variâncias para todos os parâmetros podem ser consultados no Anexo C.

TAXA TOTAL DE RESPOSTAS

A Figura 15 mostra as distribuições das médias da taxa total de respostas por tratamento dos grupos dos experimentos 1 e 2 (Água e Comida, respectivamente). Nota-se que para todos os tratamentos as médias do grupo Comida foram maiores que as médias do grupo Água. O ANOVA entre-grupos confirmou que essas diferenças eram significativas ($F_{(1,17)} = 3,63$; $p < 0,001$). Contudo, observa-se que as distribuições apresentam a mesma forma, fato que é confirmado pela não significância estatística da interação tratamento x grupo na ANOVA ($F_{(1,17)}^{21} = 3,63$; $p > 0,05$).

A análise da taxa de respostas por componente de VI (Figura 16) mostra que ambos os grupos foram bastante similares em relação ao efeito de droga, ou seja, para todas as três doses o aumento na taxa de respostas deu-se principalmente nos dois VIs de maior intervalo (VI 60 e VI 90)

²¹ graus de liberdade com correção Epsilon *Lower-Bound*

Figura 15. Média e EP da taxa total de respostas (respostas/min) em cada tratamento: LB, VEI e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg) dos grupos do experimento 1 e 2 (Água e Comida respectivamente). Os nomes dos grupos refletem o tipo de privação a que foram submetidos os sujeitos em cada experimento.

Figura 16. Média e EP da porcentagem da taxa de respostas em relação a VEI nos 7 VI's (4,5, 6, 12, 27, 39, 60, 90) do esquema múltiplo em cada dose de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg) para cada grupo (Água e Comida)

CAPACIDADE MOTORA (k)

A média e EP dos resultados de k por tratamento para cada grupo, Água e Comida, são apresentados na Figura 17. Nota-se que para todas as condições de tratamento a média de k do grupo que foi privado de comida foi maior que a do grupo que foi privado de água, porém a ANOVA entre-grupos evidenciou que tal diferença não era estatisticamente significativa ($F_{(1,17)} = 3,66$; $p > 0,05$). Igualmente pode ser observado que os grupos mostram distribuições similares das médias por tratamento, ou seja, que não mostram interação tratamento x grupo; isso foi confirmado pela ANOVA – tratamento x grupo ($F_{(1,17)}^{22} = 0,695$; $p > 0,1$).

Figura 17. Média e EP de k (em respostas/min) em cada tratamento. O resto igual à Figura 15.

VALOR REFORÇADOR (R_e)

Na Figura 18 podem-se observar as médias e EP de R_e por tratamento para cada grupo. Nota-se que para todas as condições de tratamento o grupo

²² graus de liberdade com correção Epsilon *Lower-Bound*

privado de comida obteve maior R_e que o grupo privado de água, ou seja, o valor reforçador no grupo Comida foi maior que no grupo Água, sendo essa diferença estatisticamente significativa, segundo acusou a ANOVA inter-grupo ($F_{(1,17)} = 5,62$; $p < 0,05$). De forma similar ao observado com os outros parâmetros, a distribuição das médias de R_e por tratamento de cada grupo são semelhantes em relação à forma, tal como mostrou a ANOVA: a interação tratamento x grupo não é significativa ($F_{(4,68)} = 0,216$; $p > 0,9$).

Figura 18. Média e EP de R_e (em reforços/h) em cada tratamento. O resto igual à Figura 15.

Resumindo, houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao efeito da FCF sobre a taxa total de respostas e o valor do reforço. Tais diferenças foram apenas na magnitude do efeito mas não na forma das curvas: no grupo COMIDA a taxa total de respostas e o valor do reforço foi significativamente maior que a do grupo ÁGUA, porém a distribuição das respostas por condição foi similar entre ambos os grupos. Para a capacidade motora foi observado no grupo COMIDA valores maiores no parâmetro k do que no grupo ÁGUA, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas, como também não houve diferenças entre as formas das curvas dose-resposta.

EXPERIMENTO 3

MÉTODO

O objetivo deste experimento foi verificar o desenvolvimento de sensibilização quando uma dose farmacológica de FCF (1,75 mg/kg) era administrada repetida e intermitentemente. Os parâmetros estudados foram: taxa total e por componente de VI de respostas e os parâmetros da hipérbole de Herrnstein (1970).

SUJEITOS

Foram usados 30 ratos albinos machos da cepa Wistar, experimentalmente ingênuos, de aproximadamente 200 a 300 g, obtidos do biotério do Instituto de Psicologia da USP. Os sujeitos foram mantidos em gaiolas individuais especialmente desenhadas para o alojamento e cuidado dos mesmos. O cuidado incluiu alimentação, controle de peso e limpeza da área de alojamento.

Durante o experimento os sujeitos tiveram livre acesso à água. O procedimento de privação foi igual ao utilizado no experimento 2.

Tentou-se maximizar o bem-estar dos sujeitos experimentais, evitando prejuízo ou dor desnecessários durante a pesquisa.

EQUIPAMENTO

O equipamento usado foi o mesmo ao descrito para o Experimento 1, porém a barra direita da caixa de Skinner foi removida. Adicionalmente, nas fases de administrações repetidas e teste, foram usadas caixas de plástico translúcidas de dimensões 26 cm X 19 cm X 12 cm.

PROCEDIMENTO

Após uma semana de adaptação ao biotério, os ratos foram expostos a um programa de CRF por três dias consecutivos, a fim de modelar a pressão à barra. Cada sessão diária terminava quando era obtido o critério de 300 reforços. O reforçador usado ao longo do experimento foi uma solução de sacarose dissolvida em água ao 10% (100 gr/1000 ml).

Uma vez instalada a respostas de pressão à barra, os ratos foram treinados no esquema múltiplo de 7 componentes descrito no experimento 2. Foram usadas 12 sessões para o treino no esquema múltiplo, período após o qual se começou a registrar a linha de base.

O experimento constou de três fases experimentais:

Linha de Base: Foram realizadas 10 sessões diárias de linha de base. Apenas as últimas três sessões foram utilizadas para a análise dos dados. Uma vez obtida a linha de base os sujeitos foram distribuídos ao acaso em dois grupos: o grupo controle (VEI) e o grupo experimental (DROGA) (N=10 por grupo).

Habituação à injeção: em duas sessões experimentais, com 24 h de intervalo entre uma e outra, foi administrado veículo VEI (NaCl 0,9% i.p.) a cada animal de ambos os grupos, 15 minutos antes da sessão experimental. Essa fase teve a finalidade de habituar os sujeitos experimentais à manipulação relacionada à administração da droga ou veículo.

Administração repetida (FCF1 a FCF6): essa fase teve como objetivo promover sensibilização condicionada no grupo experimental. Para tal fim foram realizadas seis sessões experimentais separadas por um intervalo de 48 horas. Quinze minutos antes de cada sessão, administrou-se 1,75 mg/kg i.p. de FCF aos sujeitos do grupo DROGA e 1 ml/kg i.p. de veículo ao grupo VEI. Para facilitar a aparição da sensibilização condicionada, a administração da droga foi pareada com um ambiente novo para o sujeito: imediatamente após a droga ser administrada cada sujeito era colocado em uma caixa individual de plástico (ver

equipamento) durante 15 minutos, após o que começava a sessão experimental. O pareamento foi realizado com os sujeitos de ambos os grupos, controle e experimental. Nos dias em que a droga não era administrada foram realizadas sessões de retorno à linha de base, aqui chamadas de *linha de base inter-droga* (LBI1 a LBI4).

Teste: após uma semana do término da fase de administração repetida foram realizadas duas sessões de teste, separadas por um intervalo de 24 horas, para verificar se o procedimento de administração repetida induziu sensibilização. Seguindo o procedimento de administração descrito na fase (c), de administração repetida, foi administrado a dose de 0,88 mg/kg de FCF aos sujeitos de ambos os grupos. Apenas a primeira sessão foi usada na análise.

As fases experimentais podem ser esquematizadas da seguinte forma:

TRATAMENTO DOS DADOS

A análise dos dados pode ser resumida da seguinte forma:

1. Cálculo por dia para cada indivíduo da taxa total de respostas, parâmetros k e R_e e variância explicada pela equação.
2. Cálculo para cada indivíduo, por fase experimental, da média da taxa total de respostas, dos parâmetros k e R_e e da variância explicada pela equação.
3. Transformação em porcentagem: devido a terem os grupos DROGA e VEI apresentado diferenças significativas na linha de base no parâmetro k , todas as análises foram feitas com valores relativos à linha de base, expressos em porcentagem. Para tal, cada dado individual foi transformado em porcentagem relativa ao último dia de sua linha de base.
4. Análise comparativa entre os dois grupos: Para comparar os dois grupos foi usado o teste U de Mann-Whitney. Além disso, as médias das taxas de respostas por VI para cada grupo foram calculadas e comparadas descritivamente.

Os cálculos de k e R_e foram feitos através do programa Solver do Microsoft Excel 97. Dados individuais que em um dia particular não se ajustavam à equação pelo menos 70% eram retirados do cálculo por grupo.

RESULTADOS

Como nos experimentos descritos anteriormente, a análise abrangeu os seguintes índices: a taxa total de respostas (total e por VI) e os parâmetros k (capacidade motora) e R_e (valor reforçador) da equação da igualação. Para cada um desses índices foi computada a média dos grupos experimental (DROGA) e controle (VEI), em cada uma das fases: LB, FCF 1 a 6, TESTE E LB 1 a 4. Três sujeitos do grupo controle foram excluídos da análise, um deles devido a ter mostrado valores na taxa total de respostas muito diferenciados do grupo, o que afetava a média grupal e a simetria da distribuição (Anexo D-1). Os outros dois sujeitos excluídos apresentaram uma tendência significativa de aumentar a taxa total de respostas no decorrer do experimento (Anexo D-2). Sendo esses sujeitos do grupo VEI, a tendência apresentada causada por uma

ou várias variáveis não controladas, e dado que a tendência grupal parecia afetada por esses sujeitos, é justificada então a sua exclusão.

A média do parâmetro k do grupo VEI na LB foi consistentemente maior que a do grupo DROGA (Anexo D-3). Por esse motivo todas as análises foram feitas com os valores relativos à LB, expressos em porcentagens. Para tal, cada dado individual foi transformado em porcentagem relativa ao último dia de sua LB.

Os testes de normalidade acusaram que quatro das distribuições não se distribuíam normalmente (Anexo D-4). Por isso foi usado o teste U de Mann-Whitney para a comparação dos grupos.

As demais estatísticas descritivas (mediana, curtose, assimetria, desvio padrão, etc.) para as distribuições dos parâmetros estudados são apresentadas no Anexo D-5.

TAXA DE TOTAL RESPOSTAS

A Tabela 7 mostra o resumo dos resultados obtidos para ambos os grupos na condição de administração aguda de 1,75 mg/kg de fencanfamina (FCF1) ou de veículo, em relação à taxa total de respostas. Como esperado, a primeira administração de FCF (aguda) teve como efeito aumentar significativamente a taxa total de respostas do grupo DROGA em relação ao grupo VEI ($U = 39$, $p < 0,01$).

Tabela 7

Mediana e soma dos postos da taxa total de respostas na primeira administração de 1,75 mg/kg FCF (DROGA) ou veículo (VEI).

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>Soma dos postos</i>	<i>U</i>
VEI	12	9,75	117	39**
DROGA	15	17,40	261	

** $p < 0,01$

Os resultados obtidos no dia de TESTE (administração de 0,88 mg/kg de FCF para os dois grupos) após as seis administrações de 1,75 mg/kg de FCF são mostrados na Tabela 8. Vê-se que o efeito da FCF sobre a taxa total de respostas não foi alterado após sua administração repetida, pois não houve diferença entre os grupos VEI e DROGA ($U = 90$, $p > 0,5$).

Tabela 8

Mediana e soma dos postos da taxa total de respostas dos grupos VEI e DROGA no TESTE, quando foram administrados 0,88 mg/kg FCF após seis administrações anteriores de 1,75 mg/kg FCF ou veículo.

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>Soma dos postos</i>	<i>U</i>
VEI	12	14,00	168	90
DROGA	15	14,00	210	

Na Figura 19 é ilustrada a porcentagem da taxa total de respostas em relação à LB para cada dia de tratamento experimental. Nota-se que em todos os dias de administração repetida, como também em todos os dias de linha de base inter-droga (LBI1 a LBI4), a taxa total de respostas do grupo DROGA foi maior que a do grupo VEI. Contudo, essa diferença é consistentemente maior para os dias de administração da droga, em comparação com os dias de LBI. Observa-se também que entre a primeira (FCF1) e última (FCF6) administração de FCF não houve diferença da taxa total de respostas no grupo DROGA; já no grupo VEI observa-se um pequeno incremento nos últimos dois dias. No dia de TESTE a porcentagem da taxa total de respostas do grupo DROGA é apenas um pouco superior à do grupo VEI, diferença que, como já mencionado, não foi significativa (Tabela 8).

Figura 19. Porcentagem da taxa total de respostas dos grupos controle (VEI) e experimental (DROGA) em relação à LB, em cada dia de tratamento: administração aguda de 1,75 mg/kg de FCF para DROGA e veículo para o VEI (FCF1), administração repetida de 1,75 mg/kg de FCF para DROGA e veículo para VEI (FCF2-FCF6); administração de 0,88 mg/kg de FCF para ambos os grupos (TESTE); LB inter-droga (LBI1-LBI4). No eixo superior mostra-se a ordem em que foram administrados os diferentes tratamentos.

A Figura 20 apresenta a porcentagem da taxa de respostas em relação à LB por cada VI, para ambos os grupos, nas condições FCF1 e TESTE. A inspeção dessa figura indica que na condição FCF1 a administração de veículo não teve um efeito relevante no desempenho do grupo VEI, já que a porcentagem da taxa em relação à LB se mantém ao redor de 100% para todos os VI's. Indica ainda que o efeito da administração aguda da droga foi de aumentar a taxa em todos os VI's do grupo DROGA; porém, esse efeito é bem mais evidente para os VI's maiores, especialmente para os VI's 60 e 90, em que a taxa praticamente foi duplicada. Já na condição de TESTE observa-se um aumento mais uniforme da taxa em relação à LB em ambos os grupos em relação aos VI's, ou seja, aparentemente não houve nem diferença entre os grupos, nem diferenças entre os VI's em relação ao efeito da droga.

Figura 20. Porcentagem da taxa de respostas em relação à LB por cada VI, para ambos os grupos, VEI e DROGA, nas condições FCF1 (administração aguda de FCF 1,75 mg/kg ou veículo) e TESTE (administração de FCF 0,88 mg/kg em ambos os grupos).

Em resumo, o efeito agudo de FCF 1,75 mg/kg foi de aumentar a taxa total de respostas, sendo que esse efeito não foi alterado pela administração repetida da droga. Como possível efeito residual da administração da droga, observou-se um aumento da taxa no grupo DROGA na condição de LBI. A análise por VI revelou que apenas os VI's de maior valor (27, 39, 60 e 90) foram afetados pela administração aguda de FCF.

CAPACIDADE MOTORA (k)

A Tabela 9 apresenta o resumo dos resultados relativos à capacidade motora (k) no dia da primeira administração de FCF ou veículo (FCF1). A mediana de k do grupo DROGA foi um pouco superior à do grupo VEI, mas tal diferença não foi estatisticamente significativa ($U = 74$, $p > 0,4$). Igualmente os resultados obtidos na condição de TESTE (Tabela 10) mostraram que a administração repetida de FCF não alterou o observado em FCF1.

Tabela 9

Resumo dos resultados para capacidade motora (k) na primeira administração de FCF (DROGA) ou veículo (VEI).

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>Soma dos postos</i>	<i>U</i>
VEI	12	12,67	152	74
DROGA	15	15,07	226	

Tabela 10

Resumo dos resultados para capacidade motora (k) após administração repetida de FCF (DROGA) ou veículo (VEI)

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>Soma dos postos</i>	<i>U</i>
VEI	12	15,00	180	78
DROGA	15	13,20	198	

O efeito da FCF sobre o parâmetro k da equação de igualação em cada dia de tratamento pode ser observado na Figura 21. Na Figura pode-se verificar que não houve diferença entre o efeito da administração de veículo (grupo VEI) e o efeito da administração de FCF (Grupo DROGA). Contudo observa-se uma

tendência em ambos grupos a aumentar o desempenho motor na medida que passam os dias. Tal tendência pode também ser observada nos dias de LBI. Observa-se ainda um fenômeno interessante: em todos os dias de LBI a porcentagem de k em relação a LB foi consistentemente maior para o grupo DROGA.

Figura 21. Porcentagem de k dos grupos controle (VEI) e experimental (DROGA) em relação a LB por dia de tratamento. O resto igual à Figura 12.

Em suma, nem a administração aguda, nem a administração repetida de FCF tiveram efeito significativo sobre a capacidade motora. Contudo, diferenças no desempenho entre o grupo VEI e o grupo DROGA foram observadas nos dias de LBI, sugerindo um efeito residual da droga sobre a capacidade motora.

VALOR REFORÇADOR (R_e)

Na Tabela 11 é mostrado o efeito da administração aguda de FCF sobre o parâmetro R_e da equação de igualação, indicativo de valor reforçador. Observa-

se que a mediana de R_e do grupo DROGA é menor que a do grupo controle, essa diferença é significativa a $p < 0,08$ ($U = 54$).

Os resultados obtidos para a condição de TESTE (Tabela 12) mostraram que os grupos VEI e DROGA foram equivalentes em relação a R_e ($U = 76$, $p > 0,5$), indicando que a administração repetida de FCF não mudou o efeito dessa droga sobre o valor do estímulo reforçador.

Tabela 11

Resumo dos resultados para valor reforçador (R_e) após a primeira administração de FCF (DROGA) ou veículo (VEI).

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Mediana</i>	<i>Soma dos postos</i>	<i>U</i>
VEI	12	17,00	204	54 ^x
DROGA	15	11,60	174	

^x $p < 0,1$

Tabela 12

Resumo dos resultados para valor reforçador (R_e) após administração repetida de FCF (DROGA) ou veículo (VEI).

<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Posto Médio</i>	<i>Soma dos postos</i>	<i>U</i>
VEI	12	15,17	182	76
DROGA	15	13,07	196	

A análise por dia de tratamento experimental (Figura 22) revelou que para todos os dias de administração de FCF/veículo o grupo DROGA apresentou valores médios de R_e menores do que o grupo VEI. Observa-se ainda que nos dias de LBI há uma tendência crescente na média de R_e de ambos os grupos.

Figura 22. Porcentagem de R_e dos grupos controle (VEI) e experimental (DROGA) em relação a LB por dia de tratamento. O resto igual a Figura 19

Resumindo, o efeito agudo da administração de 1,75 mg/kg de FCF foi de aumentar o valor reforçador, relação que não foi alterada após a administração repetida desse estimulante.

DISCUSSÃO

EXPERIMENTOS 1 E 2

O primeiro e segundo experimento tinham como principal objetivo avaliar o efeito agudo de três doses de FCF (0,88, 1,75, 3,5 mg/kg) sobre a taxa de respostas, a capacidade motora e o valor reforçador dos estímulos. Em ambos os experimentos, com alimento ou água como reforçador (Experimento 1 e 2, respectivamente), o efeito da droga sobre a distribuição dose-resposta foi similar para todos os parâmetros estudados, diferenciando-se apenas em magnitude: em todas as condições experimentais (linha de base, veículo e doses de FCF), a sacarose manteve maiores taxas de respostas e mostrou maior valor reforçador (menor Re) do que a água. Por esses motivos se justifica que a discussão dos resultados desses experimentos seja feita em conjunto.

Os resultados obtidos mostraram que o efeito agudo das três doses de FCF foi de aumentar a taxa total de respostas, sendo esse efeito maior para a dose de 1,75 mg/kg. A distribuição desses aumentos em relação à dose sugere que a função dose/resposta da FCF deve ser quadrática (*U*-invertido), ou seja, há aumento progressivo da taxa total de respostas em doses baixas e intermedeiras e diminuição em doses altas. Esse tipo de distribuição é teoricamente esperado para estimulantes (Thompson & Boren, 1983) e empiricamente relatado para ANF (Heyman, 1983; Heyman & Seiden, 1985; Phillips, Willner, Sampson, Nunn, & Muscat, 1991b; Willner, Towell, & Muscat, 1987), COC (Van Haaren, 1992) e MET (Heyman, 1992).

A análise de cada componente do esquema múltiplo mostrou que, tal como observado com ANF, COC e MET (Heyman, 1992; Heyman & Seiden, 1985; Phillips et al., 1991b; Van Haaren, 1992), a mudança na taxa de respostas produzida pela FCF foi dependente do esquema: a taxa aumentou nos esquemas de maior intervalo (VI60 e VI90), mas praticamente não mudou nos

esquemas de intervalos médios e pequenos (VI4, VI6, VI8, VI12, VI27, VI39). Em outras palavras, a FCF apenas aumentou a taxa de respostas nos esquemas de menor taxa de reforços.

Esse efeito dependente do esquema dos estimulantes sobre a taxa de respostas tem sido frequentemente relacionado com os IRTs gerados por cada esquema na linha de base (Dews, 1958; Van Haaren, 1992). Os estimulantes teriam o efeito de encurtar os IRTs longos - entre 5 e 10 s - sem mudar substancialmente os IRTs curtos - 1 s ou menos - (Dews, 1958; Van Haaren, 1992); como consequência a taxa de respostas aumentaria nos esquemas que geram IRTs longos, como por exemplo alguns esquemas de FI, e variaria pouco nos esquemas que geram IRTs curtos, como por exemplo alguns esquemas de FR. Nesta pesquisa não foi feita uma avaliação sistemática dos IRTs produzidos pelos diferentes esquemas de VI; contudo, a inspeção visual de um grupo de registros acumulados selecionados ao acaso sugere que, de fato, aqueles desempenhos em VIs que foram mudados pela administração de FCF evidenciaram claramente IRTs bem maiores que os VIs em que não se observaram mudanças no desempenho.

Duas explicações alternativas são possíveis. A primeira seria que os esquemas com os menores intervalos mantiveram a máxima taxa de respostas de linha de base que os sujeitos poderiam dar nessa situação experimental, e por isso a taxa de respostas seria insensível ao efeito estimulante da FCF. Em outras palavras, a taxa de respostas nos esquemas de VI menores mostraria o frequentemente chamado “efeito de teto”. A outra explicação é oferecida por Heyman & Seiden (1985) que propõem que o efeito de um estimulante sobre a taxa de respostas em esquemas de VI poderia ser melhor explicado pelo valor do reforçador que pelos IRTs de linha de base. Segundo os autores, se o efeito de uma droga qualquer é o de mudar o valor do reforçador (medido como R_e) sem mudar a capacidade motora (medido com k), então: “...uma mudança na eficácia do reforço é sinónimo de mudanças reforço-dependentes na razão droga/linha de base das taxas de respostas...” (p.159). Ou seja, se o efeito de

uma droga é mudar R_e , sem alterar k , então o efeito da droga estará inversamente relacionado com a taxa de reforços obtida no esquema²³. Em um experimento que media o efeito da ANF e MET sobre o desempenho em esquemas múltiplos observou-se que doses médias dessas drogas aumentavam R_e , não mudavam k e aumentavam a taxa de respostas, sendo que esse aumento na taxa de respostas era inversamente associado às taxas de reforços obtidos (Heyman, 1992; Heyman & Seiden, 1985).

Os resultados obtidos nos Experimentos 1 e 2 foram similares àqueles encontrados por Heyman (1992) e Heyman & Seiden (1985). Ou seja, foi observado que as doses de FCF utilizadas diminuíram o valor de R_e , deixando k inalterado. Portanto, a administração aguda de FCF teve como efeito o aumento do valor do estímulo reforçador, sem alteração significativa da capacidade motora. Isso sugere que o efeito estimulante da FCF sobre alguns comportamentos seria o de alterar a relação resposta-consequência, e não apenas “a resposta”.

Esse efeito “estimulante” da FCF sobre o valor reforçador dos estímulos ambientais encontra-se possivelmente associado ao efeito que essa droga tem sobre o sistema DA. Várias pesquisas mostram que o sistema DA encontra-se associado ao reforço e várias hipóteses já foram feitas em relação ao processo envolvido²⁴. Por exemplo, Kalivas et. al. (1993) afirmaram que a transmissão DA no circuito VTA – NA - VP estaria associada ao valor motivacional dos estímulos, e que o aumento de transmissão nesse circuito deveria aumentar esse valor motivacional. Considerando que a FCF aumenta a transmissão DA nesse circuito (Seyfried, 1983), então era esperado que o efeito dessa droga fosse o aumento do valor reforçador.

Paradigmas de auto-administração e de reforço condicionado têm comprovado amplamente que os estimulantes funcionam como reforçadores positivos tanto

²³ Os detalhes matemáticos dessa hipótese podem ser encontrados em Heyman & Seiden (1985)

²⁴ para uma revisão ver o apartado “aspectos neurais do reforço” neste trabalho.

em seres humanos como em animais. Considerando que os estimulantes mudam o valor do reforçador de outros estímulos do meio, surge a pergunta: a FCF e outros estimulantes mantêm o comportamento apenas por seus efeitos no SNC ou por mudanças no valor do reforçador dos estímulos do meio. Em outras palavras: será que a estimulação de certas circuitarias neuronais é reforçante *per se*, ou será que as mudanças na relação meio-indivíduo produzidas por essa estimulação é o que reforça?. Uma forma de abordar o problema seria presumir que a estimulação do SNC e as mudanças na relação meio-indivíduo são inseparáveis. Poder-se-ia pensar, por exemplo, que os estimulantes reforçam porque interagem com o sistema DA, o que por sua vez muda a interação indivíduo-ambiente, e com isso o valor reforçador dos estímulos do meio. Como já foi mencionado, no presente trabalho demonstrou-se que a FCF não muda apenas a resposta do indivíduo, mas a relação resposta - reforço. Nesse sentido, a observação de que a administração aguda de FCF aumenta o valor do reforçador dos estímulos do meio, soma-se à evidência que indica que essa droga tem potencial de abuso.

EXPERIMENTO 3

O Experimento 3 tinha como objetivo verificar se a administração repetida e intermitente da FCF sensibilizava o organismo ao efeito dessa droga sobre a taxa de respostas, a capacidade motora e o valor do reforçador do estímulo. Pretendeu-se verificar se o efeito da FCF sobre esses parâmetros era maior após a administração repetida dessa droga.

Os resultados relativos ao primeiro dia de administração da droga foram consistentes com os obtidos nos Experimentos 1 e 2, ou seja, a administração aguda de FCF aumentou a taxa total de respostas, aumento que foi observado sobretudo nos componentes com os maiores intervalos, não mudou k e diminuiu R_e .

A administração repetida de FCF não alterou os efeitos observados com a administração aguda. Várias pesquisas já mostraram que a administração

repetida de doses altas de FCF (entre 6 e 10 mg/kg) sensibilizava os sujeitos ao efeito dessa droga sobre a atividade motora (estereotipia) (McDowell, 1981; Planeta et al., 1995b). A presente pesquisa difere desses trabalhos fundamentalmente em dois aspectos: a dose de droga que foi administrada e o comportamento medido. Nesses trabalhos o comportamento medido foi a atividade motora, especificamente o comportamento estereotípico produzido por doses altas de FCF; no presente trabalho, foi administrada repetidamente uma dose média de FCF e o comportamento medido foi operante. Assim, o fato de não se ter obtido sensibilização nesta pesquisa poderia ser explicado por:

a) *O comportamento operante não é sensibilizado após a administração repetida de FCF.* Infelizmente não existem outras pesquisas que meçam o efeito da administração repetida de FCF sobre o comportamento operante; porém, pesquisas que utilizaram outros estimulantes como ANF e COC já mostraram sensibilização do comportamento operante de pressão à barra após a administração repetida dessas drogas (Balcells-Olivero et al., 1997; Lobarinas et al., 1999). Considerando as semelhanças entre a FCF e as drogas citadas, parece pouco provável que a explicação de que o comportamento operante não é sensibilizado pela administração repetida de FCF seja correta.

b) *A dose administrada repetidamente (1,75 mg/kg) é muito baixa para produzir sensibilização comportamental.* É possível que a dose de FCF usada seja muito baixa para promover as mudanças neuronais necessárias para o desenvolvimento e expressão da sensibilização. Por exemplo, a maioria das pesquisas com ANF usaram doses relativamente mais altas (entre 2,0 e 4,0 mg/kg) do que a dose de FCF aqui utilizada para desenvolver a sensibilização. Isso sugere que possivelmente seja necessária a administração de doses altas de estimulante para produzir sensibilização. Meliska et al (1990) relataram sensibilização aos efeitos estimulantes da cafeína após a auto-administração sub-crônica de doses médias dessa substância, porém os sujeitos auto-administravam várias vezes ao dia da dose moderada eram auto-administradas pelos sujeitos, o que poderia gerar um efeito aditivo, resultando em altas doses

diárias de cafeína. Infelizmente não existem na literatura relatos que especifiquem que doses médias de estimulante não produzem sensibilização.

Poder-se-ia ainda hipotetizar que, não apenas a dose, mas a dose em relação ao número de administrações foi a causa de não se ter obtido sensibilização neste experimento. Assim, poder-se-ia pensar que, se a mesma dose fosse administrada sub-cronicamente por um período significativamente maior de tempo, então se observaria sensibilização. Futuras pesquisas poderiam testar se essa hipótese é correta.

Por último, chama a atenção o fato de que, ainda que a taxa de respostas inter-droga tenha-se mantido relativamente estável ao longo do experimento, k e R_e mostraram aumentos progressivos inter-droga aparentemente relacionados com o tempo, sendo que esses parâmetros foram estáveis durante a linha de base. Teoricamente, se k e R_e aumentam proporcionalmente, então a taxa de respostas deveria mesmo manter-se estável; o que chama a atenção é que esse parâmetros mudem com o passar do tempo a partir do começo da pré-exposição à droga. Uma possível explicação seria que o organismo vai desenvolvendo com o tempo tolerância ao efeito residual da droga (“efeito do dia seguinte”). Por exemplo, está bem documentado que a suspensão de estimulantes como ANF e COC produz aumento de apetite e letargia (McKim, 1997). Ora, o aumento progressivo da capacidade motora e diminuição progressiva do valor do reforçador na linha de base inter-droga poderia refletir tolerância a esses efeitos associados à suspensão da droga.

Em conclusão, os resultados obtidos nos três experimentos foram consistentes com as demonstrações de que a FCF tem efeitos sobre o comportamento similares aos de outros estimulantes, e apoiam a hipótese de que o aumento da taxa de respostas observado após sua administração está relacionado a mudanças no valor reforçador dos estímulos. Esse dado soma-se a outras pesquisas que indicam que essa droga tem potencial de dependência. Adicionalmente os resultados também sustentam as hipóteses que relacionam o sistema dopaminérgico ao processo do reforço.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acquas, E., Carboni, E., Leone, P., & Di Chiara, G. (1989). SCH23390 blocks drug-conditioned place-preference and place aversion: anhedonia (lack of reward) or apathy (lack of motivation) after dopamine receptor blockade?. *Psychopharmacology*, 99, 151-155.
- Aizenstein, M. L., Planeta, C., & DeLucia, R., (1995). Effect of apomorphine on rat motor activity induced by fencamfamine and other indirect psychostimulant drugs. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 28, 995-998.
- Aizenstein, M. L., Scavone, C., Bernardi, M. M., & Delucia, R. (1983). Comparative biochemical and behavioural effects of fencamfamine and dl-amphetamine in rats. *Progress in Neuropsychopharmacological and Biological Psychiatry*, 7, 187-194.
- Aizenstein, M. L., Segal, D. S., & Kuczenski, R. (1990). Repeated amphetamine and fencamfamine: sensitization and reciprocal cross-sensitization. *Neuropsychopharmacology*, 3, 283-290.
- Akiyama, K., Kanzaki, A., Tsuchida, K., & Ujike, H. (1994). Methamphetamine-induced behavioral sensitization and its implications for relapse of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 251-257.
- Angrist, B., & Sudilovsky, A. (1978). Central nervous system stimulants. In L. L. Iverson, S. D. Iverson, & S. H. Snyder (Eds.), *Handbook of Psychopharmacology* (Vol. II). NY: Plenum.
- Apicella, P., Ljungberg, T., Scarnati, E., & Schultz, W. (1991). Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Experimental Brain Research*, 85, 491-500.
- Apicella, P., Scarnati, E., Ljungberg, T., & Schultz, W. (1992). Neuronal activity in monkey striatum related to the expectation of predictable environmental events. *Journal of Neurophysiology*, 68, 945-960.
- Arens, D. M., & Curthoys, I. S. (1982). *The Neurosciences and Behaviour*. Sydney: Academic Press.
- Babbini, M., Gaiardi, M., & Bartoletti, M. (1975). Persistence of chronic morphine effect upon activity in rats 8 months after ceasing the treatment. *Neuropharmacology*, 14, 611-614.
- Badiani, A., Anagnostaras, S. G., & Robinson, T. E. (1995a). The development of sensitization to the psychomotor stimulant effects of amphetamine is enhanced in novel environment. *Psychopharmacology*, 117, 443-452.

- Badianni, A., Browman, K. E., & Robinson, T. E. (1995b). Influence of novel versus home environments on sensitization to the psychomotor stimulant effects of cocaine and amphetamine. *Brain Research*, 674, 291-298.
- Badianni, A., Camp, D. M., & Robinson, T. E. (1997). Enduring enhancement of amphetamine sensitization by drug-associated environmental stimuli. *Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 282, 787-794.
- Balcells-Olivero, M., Richards, J. B., & Seiden, L. S. (1997). Sensitization to amphetamine on the differential-reinforcement-of-low-rate 72-s schedule. *Psychopharmacology*, 133, 133-207.
- Baum, W. M. (1972). Choice is a continuous procedure. *Psychonomic Science*, 28, 263-265.
- Baum, W. M. (1974a). Choice in free-ranging wild pigeons. *Science*, 185, 78-79.
- Baum, W. M. (1974b). On two types of deviation from the matching law: bias and undermatching. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 22, 231-242.
- Baum, W. M. (1975). Time allocation in human vigilance. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 23, 45-53.
- Baum, W. M. (1999). *Compreender o Behaviorismo*. Porto Alegre: ArtMed.
- Bedingfield, J. B., Calder, L. D., Thai, D. K., & Karler, R. (1997). The role of the striatum in the mouse in behavioral sensitization to amphetamine. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 56, 305-310.
- Belke, T. W., & Heyman, G. M. (1994). Increasing and signaling background reinforcement: effect on the foreground response-reinforcer relation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 61, 65-81.
- Beninger, R. J. (1991). Receptor subtype-specific dopamine agonist and antagonist and conditioned behaviour. In P. Willner & J. Scheel-Krüger (Eds.), *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. N.Y.: John Wiley and Sons.
- Beninger, R. J., Cheng, M., Hahn, B. L., Hoffman, D. C., Mazurski, E. J., Morency, M. A., Ramm, P., & Stewart, R. J. (1987). Effects of extinction, pimozide, SCH 23390, and metoclopramide on food-rewarded operant responding of rats. *Psychopharmacology*, 92, 343-349.
- Beninger, R. J., Hoffman, D. C., & Mazurski, E. J. (1989). Receptor subtype-specific dopaminergic agents and conditioned behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 13, 113-122.
- Beninger, R. J., & Rinaldi, R. (1992). The effects of amphetamine, apomorphine, SKF38393, quinpirole and bromocriptine on responding for conditioned reward in rats. *Behavior Pharmacology*, 3, 155-163.
- Bernardi, M. M., Aizenstein, M. L., DeLucia, R., & Scavone, C. (1985). Influence of phenoxybenzamine on the stereotyped behaviour induced by fencamfamine

- in rats: evidence for a qualitative alteration. *General Pharmacology*, 16, 403-405.
- Blackburn, J. R., Phillips, A. G., Jakubovic, A., & Fibiger, H. C. (1989). Dopamine and preparatory behavior: II. A neurochemical analysis. *Behavioral Neuroscience*, 103, 15-23.
- Blackman, D. E. (1989). Behavioral tolerance and sensitization: definitions and explanations. In G. A.J. & M. W. Emmett-Oglesby (Eds.), *Psychoactive drugs: Tolerance and Sensitization*. NJ: Humana Press.
- Bonci, A., & Williams, D. L. (1996). A common mechanism mediates long-term changes in synaptic transmission after chronic cocaine and morphine. *Neuron*, 16, 631-639.
- Bonhomme, N., Cador, M., Stinus, L., le Moal, M., & Spampinato, U. (1995). Short and long-term changes in dopamine and serotonin receptor binding sites in amphetamine-sensitized rats: a quantitative autoradiographic study. *Brain Research*, 675, 215-223.
- Bozarth, M. A. (1991). The mesolimbic dopamine system as a model reward system. In P. Willner & J. Sheel-Krüger (Eds.), *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. NY: John Wiley and Sons.
- Bradshaw, C. M., Szabadi, E., & Bevan, P. (1977). Effect of punishment on human variable-interval schedule of reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 27, 275-279.
- Bradshaw, C. M., Szabadi, E., & Bevan, P. (1978). Effect of variable-interval punishment on the behavior of humans in variable-interval schedules of monetary reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 29, 161-166.
- Bradshaw, C. M., Szabadi, E., & Ruddle, H. V. (1983a). Herrnstein's equation: Effect of response-force requirement on performance in variable-interval schedules. *Behaviour Analysis Letters*, 3, 93-100.
- Bradshaw, C. M., Szabadi, E., Ruddle, H. V., & Pears, E. (1983b). Herrnstein's equation: Effect of deprivation level on performance in variable-interval schedules. *Behaviour Analysis Letters*, 3, 267-273.
- Broekkamp, C. L., Pijnenburg, A. J., Cools, A. R., & Van Rossum, J. M. (1975). The effect of microinjections of amphetamine into the neostriatum and the nucleus accumbens on self-stimulation behaviour. *Psychopharmacologia*, 42, 179-83.
- Browman, K. E., Badiani, A., & Robinson, T. E. (1998). The influence of environment on the induction of sensitization to the psychomotor activating effects of intravenous cocaine in rats is dose-dependent. *Psychopharmacology*, 137, 90-98.

- Cador, M., Bijiou, Y., & Stinus, L. (1995). Evidence of a complete independence of the neurobiological substrates for the induction and expression of behavioral sensitization to amphetamine. *Neuroscience*, 65, 385-395.
- Carroll, M. E., & Lac, S. T. (1997). Acquisition of IV amphetamine and cocaine self-administration in rats as a function of dose. *Psychopharmacology*, 129, 206-214.
- Carroll, M. E., & Stotz, D. C. (1983). Oral d-amphetamine and ketamine self-administration by rhesus monkeys: effects of food deprivation. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 227, 28-34.
- Carr, G. D., & White, N. M. (1983). Conditioned place preference from intra-accumbens but not intra-caudate amphetamine injections. *Life Sciences*, 33, 2551-2557.
- CEBRID. (1998). Os anfetaminicos entre os estudantes brasileiros. *Boletim CEBRID*, 34.
- Comer, S. D., Haney, M., Foltin, R. W., & Fischman, M. W. (1996). Amphetamine self-administration by humans: Modulation by contingencies associated with task performance. *Psychopharmacology*, 127(1), 39-46.
- Chen, C. S. (1968). A study of the alcohol tolerance effect and an introduction of a new behavioural technique. *Psychopharmacologia*, 12, 433-440.
- Chu, B., & Kelly, A. E. (1992). Potentiation of reward-related responding by psychostimulants infusion into nucleus accumbens: role of dopamine receptor subtypes. *Psychobiology*, 20, 153-162.
- Chung, S. H., & Herrnstein, R. J. (1967). Choice and delay of reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 10, 67-74.
- Collier, G. H. (1982). *Determinants of choice*. Paper presented at the 1981 Nebraska Symposium on Motivation: Response structure and Motivation, Lincoln: University of Nebraska.
- Collier, G. H., Johnson, D. F., Hill, W. L., & L.W., K. (1986). The economics of the law of effect. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 46, 113-136.
- Conger, R., & Killen, P. (1974). Use of concurrent operants in small group research: A demonstration. *Pacific Sociological Review*, 17, 399-416.
- Cooper, D. A. (1999). Future synthetic Drugs of Abuse. In Rhodium (Ed.), http://rhodium.lycaeum.org/chemistry/future_drugs.html.
- Corrigal, W. A., & Coen, K. M. (1991). Cocaine self-administration is increased by both D1 and D2 antagonists. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 39, 799-802.
- Darmani, N. A., Martin, B. R., & Glennon, R. A. (1992). Repeated administration of low doses of cocaine enhances the sensitivity of 5-HT₂ receptor function. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 41, 519-525.

- de Villiers, P. (1983). Elección de los programas concurrentes y una formulación cuantitativa de la ley del efecto. In W. K. Honig & J. E. R. Staddon (Eds.), *Manual de Conducta Operante* (1era. ed.). Mexico: Trillas.
- de Villiers, P. A., & Herrnstein, R. J. (1976). Toward a law of response strength. *Psychological Bulletin*, 83, 1131-1153.
- Delbeke, F. T., & Debackere, M. (1981). Detection and metabolism of fencamfamine and the influence of acetazolamide on its urinary excretion. *Biopharmacology and Drug Disposition*, 2, 17-30.
- DeLucia, R., Aizenstein, M. L., & Planeta, C. S. (1991). Effect of fencamfamine on avoidance performances of rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 24, 307-309.
- DeLucia, R., Aizenstein, M. L., Scavone, C., & Planeta, C. d. S. (1987a). The effects of chronic treatment with fencamfamine on body weight, food intake and stereotyped behaviour in rats. *General Pharmacology*, 18, 299-301.
- DeLucia, R., Bernardi, M. M., Scavone, C., & Aizenstein, M. L. (1984). On the mechanism of central stimulation action of fencamfamine. *General Pharmacology*, 15, 407-410.
- DeLucia, R., Planeta, C. d. S., Scavone, C., & Aizenstein, M. L. (1987b). Reduction of food intake by fencamfamine in rats. *General Pharmacology*, 18, 21-23.
- DeLucia, R., & Planeta, C. S. (1989). Padrões de uso de psicoestimulantes e energizantes por universitários: análise do período 1983-1988. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 11, 111-113.
- DeLucia, R., Planeta, C. S., Aizenstein, M. L., & Scavone, C. (1997a). Repeated administration intensifies the reinforcing effect of fencamfamine in rats. *General Pharmacology*, 29, 265-267.
- DeLucia, R., Planeta, C. S., Ferreira, M. P., Aizenstein, M. L., & Scavone, C. (1997b). Circadian time-dependent effects of fencamfamine on inhibition of dopamine uptake and release in rat striatal slices. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30, 637-640.
- Dews, P. B. (1958). Studies on behavior: IV. Stimulant actions of methamphetamine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 122, 137-147.
- Eichler, A. J., Antelman, S. M., & Black, C. A. (1980). Amphetamine stereotypy is not a homogeneous phenomenon: sniffing and licking show distinct profiles of sensitization and tolerance. *Psychopharmacology*, 68, 287-290.
- Ferger, B., Stahl, D., & Kuschinsky, K. (1996). Effects of cocaine on the EEG power spectrum of rats are significantly altered after its repeated administration: do they reflect sensitization phenomena? *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 353, 545-551.

- Fernandez, E., & McDowell, J. J. (1995). Response-reinforcement relationships in chronic pain syndrome: applicability of Herrnstein's law. *Behaviour Research & Therapy*, 33, 855-863.
- Foltin, R. W. (1997). Food and amphetamine self-administration by baboons: effects of alternatives. *Journal of Experimental Analysis Behavior*, 68, 47-66.
- Gallistel, C. R., Boytim, M., Gomita, Y., & Klebanoff, L. (1982). Does pimozide block the reinforcing effect of brain stimulation? *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 17, 769-781.
- Gawin, F. H., & Ellinwood, E. H. (1988). Cocaine and other stimulants actions, abuse and treatment. *New England Journal of Medicine*, 318, 1173-1183.
- Gilbert, D. B., Dembsky, J. E., Stein, L., & Belluzi, J. D. (1986). Dopamine and reward: conditioned place preference induced by dopamine D2 receptor agonist. *Society for Neuroscience Abstracts*, 12, 938.
- Gnegy, M. E., Hewlett, G. H. K., Yee, S. L., & Welsh, M. J. (1991). Alterations in clamodulin content and localization in areas of rat brain after repeated intermittent amphetamine. *Brain Research*, 562, 6-12.
- Gonçalves, F. L., & Silva, M. T. A. (1999). Mecanismos fisiológicos do reforço. In R. R. Kerbaui & R. C. Wielenska (Eds.), *Sobre Comportamento e Cognição* (Vol. 4). Santo André: ARBytes.
- Gorenstein, C., DeLucia, R., & Gentil, V. (1983). Uso de psicoestimulantes e energizantes por universitários. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 29, 45-46.
- Gorenstein, C., DeLucia, R., & Gentil, V. (1988). Psychostimulant effects of fencamfamine in healthy volunteers. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 21, 475-477.
- Goudie, A. J. (1989). Behavioral techniques for assessing drug tolerance and sensitization. In A. A. Boulton, G. B. Baker, & A. J. Greenshaw (Eds.), *Psychopharmacology* (Vol. 13). NJ: Humana Press.
- Grech, D. M., Spealman, R. D., & Bergman, J. (1996). Self-administration of D1 receptor agonist by squirrel monkeys. *Psychopharmacology*, 125, 97-104.
- Hamilton, A. L., Stellar, J. R., & Hart, E. B. (1985). Reward, performance, and the response strength method in self-stimulating rats: Validation and neuroleptics. *Physiology & Behavior*, 35, 897-904.
- Hammer-Jr, R. P. (1989). Cocaine alters opiate receptor binding in critical brain reward regions. *Synapse*, 3, 55-60.
- Heidbreder, C. A., Thompson, A. C., & Shippenberg, T. S. (1996). Role of extracellular dopamine in the initiation and long term expression of behavioral sensitization to cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278, 490-502.

- Henry, D. J., Hu, X.-T., & White, F. J. (1998). Adaptations in the mesoaccumbens dopamine system resulting from repeated administration of dopamine D1 and D2 receptor-selective agonist: relevance to cocaine sensitization. *Psychopharmacology*, 140, 233-242.
- Hernandez, L., & Hoebel, B. G. (1990). Feeding can enhance dopamine turnover in the prefrontal cortex. *Brain Research Bulletin*, 25(6), 975-979.
- Herrnstein, R. J. (1970). On the law of effect. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 13, 243-266.
- Herrnstein, R. J., & Vaughan, W. (1980). Melioration and behavioral allocation. In J. E. R. Staddon (Ed.), *Limits to action: The allocation of individual behavior*. N.Y.: Academic Press.
- Heyman, G. M. (1983). A parametric evaluation of the hedonic and motoric effects of drugs: pimozide and amphetamine. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 40, 113-122.
- Heyman, G. M. (1992). Effects of methylphenidate on response rate and measures of motor performance and reinforcement efficacy. *Psychopharmacology*, 109, 145-152.
- Heyman, G. M., & Herrnstein, R. J. (1986). More on concurrent interval-ratio schedules: a replication and review. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 46, 331-351.
- Heyman, G. M., & Monaghan, M. M. (1994). Reinforcer magnitude (sucrose concentration) and the matching law theory of response strength. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 61, 505-516.
- Heyman, G. M., & Oldfather, C. M. (1992). Inelastic preference for ethanol in rats: an analysis of ethanol's reinforcing effects. *Psychological Science*, 3, 122-130.
- Heyman, G. M., & Seiden, L. S. (1985). A parametric description of amphetamine's effect on response rate: changes in reinforcement efficacy and response topography. *Psychopharmacology*, 85, 154-161.
- Hoffman, D. C., & Beninger, R. J. (1988). Selective D1 and D2 dopamine agonists produce opposing effects in place conditioning but not in conditioned taste aversion learning. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 31, 1-8.
- Hoffman, D. C., & Beninger, R. J. (1989). The effects of selective dopamine D1 or D2 receptor antagonists on the establishment of agonist-induced place conditioning in rats. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 33, 273-279.
- Hollerman, J. R., Tremblay, L., & Schultz, W. (1998). Influence of reward expectation on behavior-related neuronal activity in primate striatum. *Journal of Neurophysiology*, 80, 947-963.
- Horger, B. A., Shelton, K., & Schenk, S. (1990). Preexposure sensitizes rats to the rewarding effects of cocaine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 37, 707-711.

- Horger, B. A., Wellman, P. J., Morien, A., Davies, B. T., & Schenk, S. (1991). Caffeine exposure sensitizes rats to the reinforcing effects of cocaine. *Neuroreport*, 2, 53-56.
- Ikemoto, S., Glazier, B. S., Murphy, J. M., & McBride, W. J. (1997). Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *Journal of Neuroscience*, 17, 8580-8587.
- Itzhak, Y. (1997). Modulation of cocaine- and methamphetamine-induced behavioral sensitization by inhibition of brain nitric oxide synthase. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 282, 521-527.
- Itzhak, Y., Ali, S. F., Martin, J. L., Black, M. D., & Huang, P. L. (1998). Resistance of neuronal nitric oxide synthase-deficient mice to cocaine-induced locomotor sensitization. *Psychopharmacology*, 140, 378-386.
- Iwamoto, E. T. (1986). Comparison of the pharmacologic effects of N-allylnormetazocine and phencyclidine: Sensitization, cross-sensitization, and opiod antagonism activity. *Psychopharmacology*, 89, 221-229.
- Kalivas, P. W. (1995). Interactions between dopamine and excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychostimulants. *Drug & Alcohol Dependence*, 37, 95-100.
- Kalivas, P. W., Churchill, L., & Klitenick, M. A. (1993). The circuitry mediating the translation of motivational stimuli into adaptative motor response. In P. W. Kalivas & C. D. Barnes (Eds.), *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry* : CRC Press.
- Kalivas, P. W., & Duffy, P. (1998). Repeated cocaine administration alters extracellular glutamate in the ventral tegmental area. *Journal of Neurochemistry*, 70, 1497-1502.
- Kalivas, P. W., & Stewart, J. (1991). Dopamine transmission in the initiation and expression of drug- and stress-induced sentizitation of motor activity. *Brain Research*, 16, 223-244.
- Kalivas, P. W., & Weber, B. (1988). Amphetamine injection into the ventral mesencephalon sensitizes rats to peripehal amphetamine and cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 245, 1095-1102.
- Karler, R., Bedingfield, J. B., Thai, D. K., & Calder, L. D. (1997). The role of the frontal cortex in the mouse in behavioral sensitization to amphetamine. *Brain Research*, 757, 228-235.
- Karler, R., Calder, L. D., & Bedingfield, J. B. (1994). Cocaine behavioral sensitization and the excitatory amino acids. *Psychopharmacology*, 115, 305-310.
- Karler, R., Calder, L. D., Chaudhry, I. A., & Turkanis, S. A. (1989). Blockade of "reverse tolerance" to cocaine and amphetamine by MK-801. *Life Science*, 45, 599-606.

- Kelleher, R. T., & Morse, W. H. (1969). Determinants of the behavioral effects of drugs. In D. H. Tedeschi & R. E. Tedeschi (Eds.), *Importance of Fundamental Principles in Drug Evaluation*. NY: Raven Press.
- Kita, T., Okamoto, M., & Nakashima, T. (1992). Nicotine-induced sensitization to ambulatory stimulant effect produced by daily administration into the ventral tegmental area and the nucleus accumbens in rats. *Life Science*, 50, 583-890.
- Koechling, U., Colle, L. M., & Wise, R. A. (1988). Effects of SCH 23390 on motivational aspects of deprivation-induced feeding. *Psychobiology*, 16, 207-212.
- Kolta, M. G., Shreve, P., & Uretsky, N. J. (1989). Effect of pretreatment with amphetamine on the interaction between amphetamine and dopamine neurons in the nucleus accumbens. *Neuropharmacology*, 28, 9-14.
- Koob, G. F., Le, H. T., & Creese, I. (1987). The D1 dopamine receptor antagonist SCH 23390 increases cocaine self-administration in the rat. *Neuroscience Letters*, 79, 315-320.
- Koob, G. F., Robledo, P., Markou, A., & Caine, S. B. (1993). The mesocorticolimbic circuit in drug dependence and reward - a role for the extended amygdala. In P. W. Kalivas & C. D. Barnes (Eds.), *Limbic Motor Circuits and Neuropsychiatry*: CRC Press.
- Kuczenski, R., & Segal, D. S. (1988). Psychomotor stimulant-induced sensitization: Behavioral and neurochemical correlates. In P. W. Kalivas & C. D. Barnes (Eds.), *Sensitization in the nervous system*. N.J.: Telford Press.
- Kuczenski, R., Segal, D. S., & Aizenstein, M. L. (1991). Amphetamine, cocaine, and fencamfamine: relationship between locomotor and stereotypy response profiles and caudate and accumbens dopamine dynamics. *Journal of Neuroscience*, 11, 2703-2712.
- Kuczensky, R. (1983). Biochemical behavioural and clinical perspectives. In I. Creese (Ed.), *Stimulants: Neurochemical, Behavioural and Clinical Perspectives*. NY: Raven Press.
- Kurumiya, S., & Nakajima, S. (1988). Dopamine D1 receptors in the nucleus accumbens: involvement in the reinforcing effect of tegmental stimulation. *Brain Research*, 448, 1-6.
- Leone, P., & Di Chiara, G. (1987). Blockade of D-1 receptors by SCH 23390 antagonizes morphine- and. *European Journal of Pharmacology*, 135, 251-254.
- Lessov, C. N., & Phillips, T. J. (1998). Duration of sensitization to the locomotor stimulant effects of ethanol in mice. *Psychopharmacology*, 135, 374-382.
- Lett, B. T. (1989). Repeated exposures intensify rather than diminish the rewarding effects of amphetamine, morphine and cocaine. *Psychopharmacology*, 98, 357-362.

- Li, Y., Vartanian, A. J., White, F. J., Xue, C. J., & Wolf, M. E. (1997). Effects of the AMPA receptor antagonist NBQX on the development and expression of behavioral sensitization to cocaine and amphetamine. *Psychopharmacology*, 134, 266-276.
- Lienau, A. K., & Kuschinsky, K. (1997). Sensitization phenomena after repeated administration of cocaine or D-amphetamine in rats: associative and non-associative mechanism and the role of dopamine in the striatum. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 355, 531-537.
- Ljungberg, T., Apicella, P., & Schultz, W. (1992). Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 67, 145-163.
- Lobarinas, E., Lau, C. E., & Falk, J. L. (1999). Sensitization of operant behavior to oral cocaine with increasing- and repetitive-dose regimens. *Behavioural Pharmacology*, 10, 15-26.
- Lobb, B., & Davison, M. C. (1975). Preference in concurrent interval schedules: a systematic replication. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 24, 191-197.
- Lyness, W. H., Friedle, N. M., & Moore, K. E. (1979). Destruction of dopaminergic nerve terminals in nucleus accumbens: effect on d-amphetamine self-administration. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 11, 553-556.
- Martens, B. K., & Houk, J. L. (1989). The application of Herrnstein's law of effect to disruptive and on-task behavior of a retarded adolescent girl. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 51, 17-27.
- Martens, B. K., Lochner, D. G., & Kelly, S. Q. (1992). The effects of variable-interval reinforcement on academic engagement: a demonstration of matching theory. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 2, 143-151.
- Martin-Iverson, M. T., & Burger, L. Y. (1995). Behavioral sensitization and tolerance to cocaine and the occupation of dopamine receptors by dopamine. *Molecular Neurobiology*, 11, 31-46.
- Matthews, R. T. (1988). Effects of fencamfamine on single unit activity of mesencephalic dopaminergic neurons in rats. *Journal of Neural Transmission*, 71, 45-55.
- Mazur, J. E. (1981). Optimization theory fails to predict performance of pigeons in a two-response situation. *Science*, 214, 823-825.
- Mazur, J. E. (1998). *Learning and Behavior*. N.J.: Prentice Hall.
- Mazurski, E. J., & Beninger, R. J. (1986). The effects of (+)-amphetamine and apomorphine on responding for a conditioned reinforcer. *Psychopharmacology*, 90, 239-243.

- McDowell, J. J. (1981). On the validity and utility of Herrnstein's hyperbola in applied behavior analysis. In C. M. Bradshaw, E. Szabadi, & C. F. Lowe (Eds.), *Quantification of steady-state operant behavior*. Amsterdam: Elsevier.
- McDowell, J. J. (1988). Matching theory in natural human environments. *The Behavior Analyst*, 11, 95-109.
- McDowell, J. J., & Wood, H. M. (1984). Confirmation of linear system theory prediction: Changes in Herrnstein's k as a function of changes in reinforcer magnitude. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 41, 183-192.
- McDowell, J. J., & Wood, H. M. (1985). Confirmation of linear system theory prediction: Rate of change of Herrnstein's k as a function of response-force requirement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 43, 61-73.
- McKim, W. A. (1997). *Drugs and Behavior: an introduction to behavioral pharmacology*. NJ: Prentice Hall.
- McMillen, B. A. (1983). CNS stimulants: Two distinct mechanisms of action for amphetamine-like drugs. *Trends in Pharmacological Science*, 4, 429-432.
- McSweeney, F. K. (1975). Matching and contrast on several concurrent treadle-press schedules. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 23, 193-198.
- Meliska, C. J., Landrum, R. E., & Landrum, J. T. (1990). Tolerance and sensitization to chronic and subchronic oral caffeine: Effects on wheelrunning in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 35, 477-479.
- Millenson, J. R., & Leslie, J. C. (1979). *Principles of behavioral analysis*. NY: MacMillan.
- Mirenowicz, J., & Schultz, W. (1996). Preferential activation of midbrain dopamine neurons by appetitive rather than aversive stimuli. *Nature*, 379, 449-451.
- Mogenson, G. J., Takigawa, M., Robertson, A., & Wu, M. (1979). Self-stimulation of the nucleus accumbens and ventral tegmented area of Tsai attenuated by microinjections of spiroperidol into the nucleus accumbens. *Brain Research*, 171, 247-259.
- Morelli, M. (1997). Dopamine/glutamate interaction as studied by combining turning behaviour and c-Fos expression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 21, 505-509.
- Nakajima, S., & O'Regan, N. B. (1991). The effects of dopaminergic agonists and antagonists on the frequency-response function for hypothalamic self-stimulation in the rat. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 39, 465-468.
- Nestler, E. J., Terwillier, R. Z., Walker, J. R., Sevarino, K. A., & Duman, R. S. (1990). Chronic cocaine treatment decreases levels of the G protein subunits $G_{i\alpha}$ and $G_{o\alpha}$ in discrete regions of rat brain. *Journal of Neurochemistry*, 55, 1079-1082.

- Neuringer, A. J. (1969). Delayed reinforcement versus reinforcement after a fixed interval. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 12, 375-383.
- Nevin, J. A. (1979). Reinforcement schedules and response strength. In M. D. Zeiler & P. Harzem (Eds.), *Reinforcement and the Organization of Behavior*. NY: Wiley.
- Nied, J., & Smith, R. M. (1982). Identification of fencanfamine. *Microgram*, 15, 168-172.
- Olds, J. (1977). *Drives and reinforcements: Behavioral studies of hypothalamic functions*. NY: Raven Press.
- Parsons, L. H., & Justice Jr., J. B. (1993). Serotonin and dopamine sensitization in the nucleus accumbens, ventral tegmental area and dorsal raphe nucleus following repeated cocaine administration. *Journal of Neurochemistry*, 61, 1611-1619.
- Paulson, P. E., & Robinson, T. E. (1995). Amphetamine-induced time-dependent sensitization of dopamine neurotransmission in the dorsal and ventral striatum: a microdialysis study in behaving rats. *Synapse*, 19, 56-65.
- Pecins-Thompson, M., & Peris, J. (1993). Behavioral and neurochemical changes caused by repeated ethanol and cocaine administration. *Psychopharmacology*, 110, 443-450.
- Pennartz, C. M. (1996). The ascending neuromodulatory systems in learning by reinforcement: comparing computational conjectures with experimental findings. *Brain Research - Brain Research Reviews*, 21, 219-245.
- Peris, J., Boyson, S. J., Cass, P., Curella, P., Dwoskin, L. P., Larson, G., Lin, L. H., Yasuda, R. P., & Zahniser. (1990). Persistence of neurochemical changes in dopamine systems after repeated cocaine administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 253, 38-44.
- Pettit, H. O., Ettenberg, A., Bloom, F. E., & Koob, G. F. (1984). Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 84, 167-173.
- Phillips, A. G., Pfaus, J. G., & Blaha, C. D. (1991a). Dopamine and motivated behavior: insights provided by In Vivo analyses. In P. Willner & J. Sheel-Krüger (Eds.), *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action*. NY: John Wiley and Sons.
- Phillips, G., Willner, P., Sampson, D., Nunn, J., & Muscat, R. (1991b). Time-, schedule-, and reinforcer-dependent effects of pimozide and amphetamine. *Psychopharmacology*, 104, 125-131.
- Pierce, R. C., & Kalivas, P. W. (1995). Amphetamine produces sensitized increases in locomotion and extracellular dopamine preferentially in the nucleus accumbens shell of rats administered repeated cocaine. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 275, 1019-1029.

- Pierce, R. C., & Kalivas, P. W. (1997). A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research - Brain Research Reviews*, 2, 192-216.
- Pilotte, N. S., Sharpe, L. G., & Kuhar, M. J. (1994). Withdrawal from repeated intravenous infusions of cocaine persistently reduces binding to dopamine transporters in the nucleus accumbens of Lewis rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 269, 963-969.
- Planeta, C. d. S. (1992). *Potencial de dependência da fencamfamina: Avaliação em modelos experimentais*. Tese apresentada para a obtenção do título de Doutor em ciências (Farmacologia), Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Planeta, C. d. S., Aizenstein, M. L., & DeLucia, R. (1995a). Reinforcing properties of fencamfamine: involvement of dopamine and opioid receptors. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 50, 35-40.
- Planeta, C. d. S., Aizenstein, M. L., Scavone, C., & DeLucia, R. (1989a). Behavioral and neurochemical effects of fencamfamine on rats: a chronobiologic approach. *Chronobiology Int*, 6, 313-320.
- Planeta, C. S., DeLucia, R., & Aizenstein, M. L. (1994a). Effects of fencamfamine withdrawal in rats. *General Pharmacology*, 25, 931-934.
- Planeta, C. S., DeLucia, R., & Aizenstein, M. L. (1995b). The behavioral sensitization induced by fencamfamine is not related to plasma drug levels. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 28, 667-670.
- Planeta, C. S., DeLucia, R., Aizenstein, M. L., & Oliveira, G. H. (1994b). Daily variation in plasma concentration of fencamfamine and striatal dopamine receptors in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 27, 737-741.
- Planeta, C. S., DeLucia, R., Aizenstein, M. L., & Scavone, C. (1989b). On the mechanism which mediates the effects of long-term administration of fencamfamine in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 22, 881-883.
- Planeta, C. S., Scavone, C., De Lucia, R., & Aizenstein, M. L. (1987). Behavioural effects of long-term administration of fencamfamine: neurochemical implications. *General Pharmacology*, 18, 347-349.
- Plaud, J. J. (1992). The prediction and control of behavior revisited a review of the matching law. *Journal of Behavioral Therapeutic and Experimental Psychiatry*, 23, 25-31.
- Porter, J. H., & Villanueva, H. F. (1988). Assessment of pimozide's motor and hedonic effects on operant behavior in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 31, 779-786.
- Rachlin, H. (1976). *Behavior and Learning*. San Francisco: W.H. Freeman and Company.

- Rachlin, H. (1997). *Introduction to Modern Behaviorism*. N.Y.: W.H. Freeman and Company.
- Ranaldi, R., & Beninger, R. J. (1993). Dopamine D1 and D2 antagonists attenuate amphetamine-produced enhancement of responding for conditioned reward in rats. *Psychopharmacology*, 113, 110-118.
- Ranaldi, R., Pantalony, D., & Beninger, R. J. (1995). The D1 agonist SKF 38393 attenuates amphetamine-produced enhancement of responding for conditioned reward in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 52, 131-137.
- Reid, M. S., & Berger, S. P. (1996). Evidence for sensitization of cocaine-induced nucleus accumbens glutamate release. *Neuroreport*, 7, 1325-1329.
- Reid, M. S., Ho, L. B., & Berger, S. P. (1998). Behavioral and neurochemical components of nicotine sensitization following 15-day pretreatment: studies on contextual conditioning. *Behavioural Pharmacology*, 9, 137-148.
- Reith, M. E., Benuck, M., & Lajtha, A. (1987). Cocaine disposition in the brain after continuous or intermittent treatment and locomotor stimulation in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 243, 281-287.
- Reynolds, J. E. F. (1982). *Martindale the extra pharmacopoeia*. London: The Pharmaceutical Press.
- Risner, M. E., & Cone, E. J. (1986). Intravenous self-administration of fencamfamine and cocaine by beagle dogs under fixed-ratio and progressive-ratio schedules of reinforcement. *Drug and Alcohol Dependence*, 17, 93-102.
- Risner, M. E., Jackson-Smith, P. A., & Cone, E. J. (1985). Discriminative stimulus properties and schedule effects of fencamfamine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 23, 449-456.
- Robbins, T. W., & Koob, G. F. (1978). Pipradrol enhances reinforcing properties of stimuli paired with brain stimulation. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 8, 219-222.
- Robertson, A. (1989). Multiple reward systems and the prefrontal cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 13, 163-160.
- Robinson, T. E. (1993). Persistent sensitizing effects of drugs on brain dopamine systems and behavior: implications for addiction and relapse. In S. G. Korenman & J. D. Barchas (Eds.), *Biological Basis of Substance Abuse*. N.Y.: Oxford University Press.
- Robinson, T. E., & Becker, J. B. (1982). Behavioral sensitization is accompanied by an enhancement in amphetamine-stimulated dopamine release from striatal tissue in vitro. *European Journal of Pharmacology*, 85, 253-254.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, 18, 247-291.

- Savastano, H. I., & Fantino, E. (1994). Human choice in concurrent ratio-interval schedules of reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 61, 453-463.
- Schenk, S., & Davidson, E. S. (1998). Stimulant preexposure sensitizes rats and humans to the rewarding effects of cocaine. *NIDA Research Monograph*, 169, 56-82.
- Schenk, S., & Partridge, B. (1997). Sensitization and tolerance in psychostimulant self-administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 57, 543-550.
- Schroeder, S. R., & Holland, J. G. (1969). Reinforcement of eye movement with concurrent schedules. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 12, 897-903.
- Schultz, W. (1994). Behavior-related activity of primate dopamine neurons. *Revue Neurologique*, 150, 634-639.
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191-197.
- Schultz, W. (1998). The phasic reward signal of primate dopamine neurons. *Advances in Pharmacology*, 42, 686-690.
- Schultz, W., Apicella, P., & Ljungberg, T. (1993a). Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *Journal of Neuroscience*, 13, 900-913.
- Schultz, W., Apicella, P., Ljungberg, T., Romo, R., & Scarnati, E. (1993b). Reward-related activity in the monkey striatum and substantia nigra. *Progress in Brain Research*, 99, 227-35.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., & Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of Neuroscience*, 12, 4595-4610.
- Schultz, W., & Romo, R. (1988). Neuronal activity in the monkey striatum during the initiation of movements. *Experimental Brain Research*, 71, 431-436.
- Schultz, W., & Romo, R. (1990). Dopamine neurons of the monkey midbrain: contingencies of responses to stimuli eliciting immediate behavioral reactions. *Journal of Neurophysiology*, 63, 607-624.
- Seyfried, C. A. (1983). Dopamine uptake inhibiting versus dopamine releasing properties of fencamfamine: an in vitro study. *Biochemistry Pharmacology*, 32, 2329-2331.
- Shippenberg, T. S., & Herz, A. (1987). Place preference conditioning reveals the involvement of D1-dopamine receptors in the motivational properties of mu- and kappa-opioid agonists. *Brain Research*, 436, 169-172.
- Shippenberg, T. S., LeFevour, A., & Thompson, A. C. (1998). Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine and cocaine: differential effects

- of the k-opioid receptor agonist U69593. *European Journal of Pharmacology*, 345, 27-34.
- Shirai, Y., Shirakawa, O., Nishino, N., Saito, N., & Nakai, H. (1996). Increased striatal glutamate transporter by repeated intermittent administration of methamphetamine. *Psychiatry & Clinical Neurosciences*, 50, 161-164.
- Shoaib, M., Schindler, C. W., Goldberg, S. R., & Pauly, J. R. (1997). Behavioural and biochemical adaptations to nicotine in rats: influence of MK801, an NMDA receptor antagonist. *Psychopharmacology*, 134, 212-130.
- Shuster, L., Webster, G. W., & Yu, G. (1975). Increased running response to morphine in morphine pre-treated mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 192, 64-67.
- Silva, M. T. (1990). *Um modelo para diferenciar efeitos reforçadores e motores de drogas: dados preliminares*. Paper presented at the I Congresso interno do núcleo de Neurociências da USP., Univesidade de São Paulo. Neurociencias.
- Simansky, K. J., Bourbonais, K. A., & Smith, G. P. (1985). Food-related stimuli increase the ratio of 3,4-dihydroxyphenylacetic acid to dopamine in the hypothalamus. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 23, 253-258.
- Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms*. N.Y.: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1940). The nature of operant reserve. *Psychological Bulletin*, 37, 423.
- Smith, C. B. (1964). Effects of d-amphetamine upon operant behavior of pigeons: enhancement by resperine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 146, 167-174.
- Sorg, B. A., Davidson, D. L., Kalivas, P. W., & Prasad, B. M. (1997). Repeated daily cocaine alters subsequent cocaine-induced increase of extracellular dopamine in the medial prefrontal cortex. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 281, 54-61.
- Spyraki, C., Fibiger, H. C., & Phillips, A. G. (1982). Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. *Psychopharmacology*, 77, 379-382.
- Staddon, J. E. (1992). Rationality, melioration, and law-of-effect models for choice. *Psychological Science*, 3, 136-141.
- Stahl, D., Ferger, B., & Kuschinsky, K. (1997). Sensitization to d-amphetamine after its repeated administration: evidence in EEG and behaviour. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 356, 335-340.
- Stein, L., Xue, B. G., & Beluzzi, J. D. (1993). A cellular analogue of operant conditioning. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 60, 41-53.

- Steward, J. (1992). Conditioned stimulus control of the expression of sensitization of the behavioral activating effects of opiates and stimulant drugs. In I. Gomerzano & E. A. Wasserman (Eds.), *Learning and Memory: the behavioral and biological substrates*. N.J.: Erlbaum.
- Stinus, L., & Thierry, A. M. (1973). Self-stimulation and catecholamines. II. Blockade of self-stimulation by treatment with alpha-methylparatyrosine and the reinstatement by catecholamine precursor administration. *Brain Research*, 64, 189-198.
- Stubbs, D. A., & Pliskoff, S. S. (1969). Concurrent responding with fixed relative rate of reinforcement. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 12, 887-895.
- Swordlow, N. R., Glibert, D., & Koob, G. F. (1989). Conditioned drug effects on spatial preference: critical evaluation. In A. A. Bouton, G. B. Baker, & A. J. Greenshaw (Eds.), *Psychopharmacology* (Vol. 13). New Jersey: Humana Press.
- Tang, M., & Falk, J. L. (1987). Oral self-administration of cocaine: Chronic excessive intake by schedule induction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 28, 517-519.
- Thompson, T., & Boren, J. J. (1983). Farmacología conductual operante. In W. K. Honig & J. E. R. Staddon (Eds.), *Manual de Conducta Operante*. México, D.F.: Trillas.
- Townsend, J. (1991,). Brain Reward System. <http://www.gday-mate.com/brainreward>.
- UNDCP. (1997). *World Drug Report*. UNDCP.
- Unterwald, E. M., Ho, A., Rubinfeld, J. M., & Kreek, M. J. (1994). Time course of the development of behavioral sensitization and dopamine receptor up-regulation during binge cocaine administration. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 270, 1387-1396.
- Valadez, A., & Schenk, S. (1994). Persistence of the ability of amphetamine preexposure to facilitate acquisition of cocaine self-administration. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 47, 203-205.
- Van Der Merwe, P. J., Hundt, H. K., Muller, F. O., & Van Velden, D. P. (1988). Drugs in sport. The first 5 years of testing in South Africa. *South Africa Medicine Journal*, 74, 161-162.
- Van Haaren, F. (1992). Differential effects of cocaine on high and low response rates maintained with and without rate requirements. *Behavioural Pharmacology*, 3, 435-441.
- Vanderschuren, L. J. M. J., Tjon, G. H. K., Nestby, P., Mulder, A. H., Schoffelmeer, A. N. M., & De Vries, T. J. (1997). Morphine-induced long-term sensitization to the locomotor effects of morphine and amphetamine depends

- on the temporal pattern of the pretreatment regimen. *Psychopharmacology*, 131, 115-122.
- Wearden, J. H., & Burgess, I. S. (1982). Matching since Baum (1979). *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 38, 339-348.
- Weed, M. R., Paul, I. A., Dwoskin, L. P., Moore, S. E., & Woolverton, W. L. (1997). The relationship between reinforcing effects and *in vitro* effects of D1 agonist in monkeys. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283, 29-38.
- Weed, M. R., & Woolverton, W. L. (1995). The reinforcing effects of Dopamine D1 receptor agonist in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275, 1367-1374.
- Weston, P. F., & Overstreet, D. H. (1976). Does tolerance develop to low doses of d- and l-amphetamine on locomotor activity in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 5, 645-649.
- White, F. J. (1996). Synaptic regulation of mesocorticolimbic dopamine neurons. *Annual Review: Neuroscience*, 19, 405-436.
- White, F. J., Hu, X. T., Zhang, X. F., & Wolf, M. E. (1995). Repeated administration of cocaine or amphetamine alters neuronal responses to glutamate in the mesoaccumbens dopamine system. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 273, 445-454.
- White, F. J., & Kalivas, P. W. (1998). Neuroadaptations involved in amphetamine and cocaine addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 141-153.
- Willner, P., Sampson, D., Phillips, G., & Muscat, R. (1990). A matching law analysis of the effects of dopamine receptor antagonists. *Psychopharmacology*, 101, 560-567.
- Willner, P., Towell, A., & Muscat, R. (1987). Effects of amphetamine and pimozide on reinforcement and motor parameters in variable-interval performance. *Journal of Psychopharmacology*, 1, 140-153.
- Wilson, J. M., Levey, A. I., Bergeron, C., Kalasinski, K., Ang, L., Peretti, F., Adams, V. I., Smialek, J., Anderson, W. R., Shannak, K., Deck, J., Niznik, H. B., & Kish, S. J. (1996). Striatal dopamine, dopamine transporter, and vesicular monoamine transporter in chronic cocaine users. *Annals of Neurology*, 40, 428-439.
- Wise, R. A. (1978). Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits?. *Life Sciences*, 22, 535-542.
- Wise, R. A. (1982). Neuroleptics and operant behavior: The anhedonia hypothesis. *Behavioral and Brain Sciences*, 5, 39-87.
- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychology Reviews*, 94, 469-492.

- Wise, R. A., & Rompre, P.-P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225.
- Wise, R. A., Spindler, J., deWit, H., & Gerberg, G. J. (1978). Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food. *Science*, 201, 262-264.
- Wolf, M. E. (1998). The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Progress in Neurobiology*, 54, 679-720.
- Wolgin, D. L. (1995). Development and reversal sensitization to amphetamine-induced hypofagia: role of temporal, pharmacological, and behavioral variables. *Psychopharmacology*, 117, 49-54.
- Wolverton, W., & Johnson, K. M. (1992). Neurobiology of cocaine abuse. *Trends in Pharmacological Science*, 13, 193-200.
- Woolverton, W. L., Cervo, L., & Johanson, C. E. (1984a). Effects of repeated methamphetamine administration on methamphetamine self-administration in rhesus monkeys. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 21, 737-741.
- Woolverton, W. L., Goldberg, L. I., & Ginos, J. Z. (1984b). Intravenous self-administration of dopamine receptor agonists by rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 230, 678-683.
- Xu, X., & Domino, E. F. (1994). Phencyclidine-induced behavioral sensitization. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 47, 603-608.
- Yeomans, J. (1988). Mechanisms of brain-stimulation reward. In A.N.Epstein & A. R. Morrison (Eds.), *Progress in Psychobiology and Physiological Psychology*. San Diego: Academic Press Inc.
- Yokel, R. A., & Piekens, R. (1974). Drug level of d- and l-amphetamine during intravenous self-administration. *Psychopharmacologia*, 34, 255-264.
- Yokel, R. A., & Wise, R. A. (1975). Increased lever pressing for amphetamine after pimozide in rats: implications for a dopamine theory of reward. *Science*, 187, 547-549.
- Yoshida, H., Ohno, M., & Watanabe, S. (1995). Roles of dopamine D1 receptors in striatal fos protein induction associated with methamphetamine behavioral sensitization in rats. *Brain Research Bulletin*, 38, 393-397.\

ANEXO A: Estatísticas descritivas, teste de normalidade e teste de esfericidade dos resultados do EXPERIMENTO 1

A.1. Estatísticas descritivas: Média (mean), mediana (median), desvio padrão (Std. Dev.), erro padrão (Std. Error), coeficiente de variação (Coef. Var.), assimetria (Skewness) curtose (Kurtosis)

	TAXA					K					Re				
	LB	VEI	0.88	1.75	3.5	LB	VEI	0.88	1.75	3.5	LB	VEI	0.88	1.75	3.5
Mean	12.72	15.67	18.87	25.59	19.78	73.85	92.01	96.50	104.52	76.66	241.58	270.54	258.78	182.17	135.93
Median	18.77	17.09	18.64	24.01	21.58	64.25	80.67	97.43	103.05	84.91	221.56	267.40	271.22	168.49	122.83
Std. Dev.	7.87	5.19	5.26	9.26	6.36	19.65	33.55	34.09	37.83	26.38	92.34	55.93	110.10	85.60	32.48
Std. Error	2.49	1.64	1.66	2.93	2.01	6.21	10.61	10.78	11.96	8.34	29.20	17.69	34.82	27.07	10.27
Coef. Var.	0.39	0.33	0.28	0.36	0.32	0.38	0.37	0.35	0.36	0.34	0.38	0.21	0.43	0.47	0.24
Skewness	-0.29	-0.71	-0.54	-0.28	-0.16	1.85	0.20	0.47	0.18	-0.31	-0.29	0.24	-0.17	1734.00	1036.00
Kurtosis	0.79	-0.45	0.23	-0.50	-0.12	4.01	-0.97	-0.81	-0.54	-1353.00	0.79	-1.143	-0.12	2271.00	-0.05

A.2. Teste Shapiro-Wilk de normalidade (*Test of Normality*) para a distribuição da taxa de resposta global (Taxa), de k e de R_e em cada condição: Linha de Base (LB), Veículo (SALINA) e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg).

Tests of Normality Taxa

Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.
LB	.978	9	.948
SALINA	.891	9	.266
D0.88	.953	9	.693
D1.75	.988	9	.990
D3.5	.941	9	.560

Tests of Normality K

Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.
LB	.787	9	.019
SALINA	.946	9	.624
D0.88	.925	9	.448
D1.75	.977	9	.945
D3.5	.908	9	.357

Tests of Normality Re

Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.
LB	.758	9	.010**
SALINA	.917	9	.405
D0.88	.951	9	.671
D1.75	.951	9	.672
D3.5	.859	9	.100

** . This is an upper bound of the true significance.

A.3. Teste Mauchly de esfericidade (*Mauchly's Test of Sphericity*) para o modelo de medidas repetidas (veículo - FCF 0,88 mg/kg – FCF 1,75 mg/kg e FCF 3,5 mg/kg) associado aos parâmetros: taxa de respostas (Taxa), k e R_e .

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
TAXA	.322	7.608	5	.183	.686	.927	.333

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.

b. Design: Intercept
Within Subjects Design: TAXA

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
K	.272	8.755	5	.123	.546	.667	.333

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.

b. Design: Intercept
Within Subjects Design: K

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
RE	.308	7.907	5	.165	.603	.769	.333

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.

b. Design: Intercept
Within Subjects Design: RE

ANEXO B: Estatísticas descritivas, teste de normalidade e teste de esfericidade dos resultados do EXPERIMENTO 2

B.1. Estatísticas descritivas: Média (mean), mediana (median), desvio padrão (Std. Dev.), erro padrão (Std. Error), coeficiente de variação (Coef. Var.), assimetria (Skewness) curtose (Kurtosis)

	TAXA					K					Re				
	LB	VEI	0.88	1.75	3.5	LB	VEI	0.88	1.75	3.5	LB	VEI	0.88	1.75	3.5
Mean	29.27	34.29	48.50	52.78	45.04	87.91	118.23	117.91	123.61	110.05	217.32	234.31	161.94	129.46	138.81
Median	30.91	38.28	50.60	52.20	49.17	96.08	131.91	109.02	126.10	113.47	187.92	211.17	142.72	136.08	122.27
Std. Dev.	11.59	13.11	19.55	17.42	16.87	19.57	36.84	46.40	38.89	49.33	116.29	64.88	83.97	45.45	57.63
Std. Error	0.40	4.37	6.52	5.81	5.62	6.52	12.28	15.47	12.96	16.44	38.76	21.63	27.99	15.15	19.21
Coef. Var.	3.86	0.38	0.40	0.33	0.37	0.22	0.31	0.39	0.32	0.45	0.54	0.28	0.52	0.35	0.42
Skewness	-0.15	-0.10	-0.04	-0.14	0.25	-0.21	-0.45	0.31	0.21	1.07	1.18	1.44	0.09	-0.01	0.14
Kurtosis	-0.16	-1.39	-1.29	-1.14	-0.39	-1.12	-0.15	-1.17	-0.01	1.03	0.69	1.26	-1.02	-0.38	-1.01

B.2. Teste Shapiro-Wilk de normalidade (*Test of Normality*) para a distribuição da taxa de resposta global (Taxa), de k e de R_e em cada condição: Linha de Base (LB), Veículo (SALINA) e três doses de FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg). condição.

Tests of Normality Taxa

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
LB	.983	9	.973
SALINA	.932	9	.484
D0.88	.942	9	.572
D1.75	.959	9	.758
D3.5	.972	9	.900

Tests of Normality K

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
LB	.924	9	.443
SALINA	.841	9	.070
D0.88	.941	9	.568
D1.75	.978	9	.951
D3.5	.875	9	.186

Tests of Normality Re

	Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.
LB	.877	9	.195
SALINA	.938	9	.527
D0.88	.937	9	.525
D1.75	.965	9	.829
D3.5	.963	9	.800

B.3. Teste Mauchly de esfericidade (*Mauchly's Test of Sphericity*) para o modelo de medidas repetidas (veículo - FCF 0,88 mg/kg – FCF 1,75 mg/kg e FCF 3,5 mg/kg) associado aos parâmetros: taxa de respostas (Taxa), k e R_e .

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
TAXA	.590	3.542	5	.620	.772	1.000	.333

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

^a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.

^b. Design: Intercept
Within Subjects Design: TAXA

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
K	.327	7.523	5	.189	.613	.787	.333

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

^a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.

^b. Design: Intercept
Within Subjects Design: K

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
RE	.567	3.817	5	.580	.712	.978	.333

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

^a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.

^b. Design: Intercept
Within Subjects Design: RE

ANEXO C: Teste de esfericidade e equivalência de covariância calculados para comparar os resultados dos EXPERIMENTOS 1 e 2

C.1. Teste Box de equivalência de covariâncias para as distiruições dos parâmetros taxa de respostas (Taxa), k e R_e .

Box's Test of Equality of Covariance Matrices^a

Box's M	50.614
F	2.266
df1	15
df2	1130
Sig.	.004

Tests the null hypothesis that the observed covariance matrices of the dependent variables are equal across groups.

a. Design:
Intercept+GRU
PO
Within Subjects
Design: K

Box's Test of Equality of Covariance Matrices^a

Box's M	10.812
F	.484
df1	15
df2	1130
Sig.	.949

Tests the null hypothesis that the observed covariance matrices of the dependent variables are equal across groups.

a. Design:
Intercept+GRU
PO
Within Subjects
Design: RE

Box's Test of Equality of Covariance Matrices^a

Box's M	38.073
F	1.705
df1	15
df2	1130
Sig.	.044

Tests the null hypothesis that the observed covariance matrices of the dependent variables are equal across groups.

a. Design:
Intercept+GRU
PO
Within Subjects
Design: TAXA

C.2. Teste Mauchly de esfericidade (*Mauchly's Test of Sphericity*) para as distribuições dos parâmetros taxa de respostas (Taxa), k e R_e .

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
TAXA	.255	21.078	9	.013	.652	.826	.250

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.

b. Design: Intercept+GRUPO
Within Subjects Design: TAXA

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
K	.207	24.279	9	.004	.626	.786	.250

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

- a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.
- b. Design: Intercept+GRUPO
Within Subjects Design: K

Mauchly's Test of Sphericity^b

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon ^a		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
RE	.607	7.689	9	.568	.854	1.000	.250

Tests the null hypothesis that the error covariance matrix of the orthonormalized transformed dependent variables is proportional to an identity matrix.

- a. May be used to adjust the degrees of freedom for the averaged tests of significance. Corrected tests are displayed in the layers (by default) of the Tests of Within Subjects Effects table.
- b. Design: Intercept+GRUPO
Within Subjects Design: RE

ANEXO D : *Outliers*, teste de normalidade e estatísticas descritivas dos resultados do EXPERIMENTO 3

D.1. Figura de caixa e bigodes (Box and whiskers) da distribuição da taxa de respostas do grupo controle no FCF1 (n=15). Foi destacado o sujeito 257C indicado como *Outlier*, que foi excluído da análise grupal.

D.2. Distribuição da taxa de resposta (Rp/m) por dia de tratamento dos sujeitos 260 e 253 do grupo controle, excluídos da análise grupal.

D.3. Distribuição do parâmetro k (r/m) dos grupos controle (Veículo) e experimental (Droga) nas condições (tratamento) de linha de base (LB1 – LB3) e Habituação à injeção (HI1 – HI3).

D.4. Teste Shapiro-Wilk de normalidade (*Test of Normality*) das distribuições dos grupo controle (.00) e experimental (1.00) dos parâmetro R_e , k e taxa global de respostas (TX) nas condições: Administração aguda de 1,75 mg/kg de FCF ou veículo (FCF1), administração de 0,88 mg/kg de FCF (TESTE) e linha de base inter-droga (LBI)

Tests of Normality

GRUPO		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
REFCF1	.00	.323	12	.001	.729	12	.010**
	1.00	.170	15	.200*	.899	15	.095
RETESTE	.00	.196	12	.200*	.888	12	.135
	1.00	.292	15	.001	.774	15	.010**
RELBI	.00	.203	12	.186	.941	12	.484
	1.00	.219	15	.051	.881	15	.050
KFCF1	.00	.240	12	.055	.880	12	.094
	1.00	.139	15	.200*	.978	15	.932
KTESTE	.00	.251	12	.036	.865	12	.062
	1.00	.169	15	.200*	.903	15	.117
KLBI	.00	.156	12	.200*	.979	12	.949
	1.00	.252	15	.011	.838	15	.011
TXFCF1	.00	.172	12	.200*	.866	12	.064
	1.00	.184	15	.184	.909	15	.168
TXTESTE	.00	.117	12	.200*	.955	12	.664
	1.00	.167	15	.200*	.908	15	.158
TXLBI	.00	.183	12	.200*	.905	12	.248
	1.00	.151	15	.200*	.944	15	.448

** . This is an upper bound of the true significance.

* . This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

D.5. Estatísticas descritivas para os grupos controle (VEI) e experimental (DROGA). nos parâmetros taxa de respostas (Taxa), k e R_e nas condições de tratamento: administração aguda de 1,75 mg/kg de FCF (Agudo) e 0,88 mg/kg de FCF (Repetido).

	Taxa				K				R_e			
	VEI		DROGA		VEI		DROGA		VEI		DROGA	
	Agudo	Repetido	Agudo	Repetido	Agudo	Repetido	Agudo	Repetido	Agudo	Repetido	Agudo	Repetido
Mean	110.49	153.40	148.06	163.76	105.82	130.08	113.66	123.35	116.74	85.72	82.66	82.55
Median	115.54	154.31	135.17	149.89	96.87	106.74	110.36	119.35	93.05	80.28	73.21	70.65
Std. Dev.	18.96	34.14	45.14	60.26	30.52	42.66	30.90	40.55	64.92	33.11	39.64	53.07
Std. Error	5.47	9.86	11.65	15.56	8.81	12.32	7.98	10.47	18.74	9.56	10.74	13.70
Coef. Var.	0.17	0.22	0.30	0.37	0.29	0.33	0.27	0.33	0.56	0.39	0.48	0.64
Skewness	-1.07	0.20	0.90	0.76	1.27	0.66	0.37	0.88	1.99	0.54	1.04	2.01
Kurtosis	0.26	-0.35	0.08	-0.50	2.15	-1.11	-0.34	-0.20	3.60	-1.25	0.52	4.45