

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA**

**EFEITO DA PRÉ-EXPOSIÇÃO A DIETILPROPIONA E A
CAFEÍNA SOBRE O VALOR REFORÇADOR DA
DIETILPROPIONA**

Miriam Garcia Mijares

São Paulo
2005

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE PSICOLOGIA**

**EFEITO DA PRÉ-EXPOSIÇÃO A DIETILPROPIONA E A
CAFEÍNA SOBRE O VALOR REFORÇADOR DA
DIETILPROPIONA**

Miriam Garcia Mijares

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

Orientadora: Profa. Dra. Maria Teresa Araújo Silva

São Paulo
2005

Miriam Garcia-Mijares

Efeito da pré-exposição a dietilpropiona e a cafeína sobre o valor reforçador da dietilpropiona

BANCA EXAMINADORA:

(Nome e Assinatura)

(Nome e Assinatura)

(Nome e Assinatura)

(Nome e Assinatura)

(Nome e Assinatura)

Tese 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, Miriam.

Efeito da pré-exposição a dietilpropiona e a cafeína sobre o valor reforçador da dietilpropiona/Miriam Garcia-Mijares; orientador Maria Teresa Araújo Silva – São Paulo: s.n., 2005. – 135p.

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

1. Dietilpropiona 2. Cafeína 3. Modelos 4. Dependência 5. Sensibilização I. Título.

Às cinco mulheres sem as quais esses oito anos jamais houvessem acontecido:
Janet, Teresa, Susy, Patrícia e Suemi.

AGRADECIMENTOS

Teresa, você sabe a dificuldade que tenho em ser sucinta, e são tantas as coisas que tenho que agradecer a você! O seu tempo, seu interesse, seu exemplo, as longas discussões de tantos os temas, as jantãs na sua casa, os conselhos, os jornais de esquerda, o infinito apoio, seu tempo, as publicações, as licias e o aliche, a segurança, as correções, a sua preocupação, o transporte, a confiança em mim, o meu português, as novas idéias, os artigos, e tantas outras coisas. Mas especialmente, o seu carinho.

Mamá, gracias por enseñarme, con tu ejemplo, que si existen el amor e el apoyo incondicional. Por darme un puerto seguro. Por tu confianza en mi, inclusive cuando no concordabas. Gracias porque a pesar de lo difícil, me apoyaste en la partida, y hoy, a pesar de la distancia, estás presente cada día. Gracias por ser el lazo mas fuerte con Venezuela. Gracias por ver más allá de mí y de mis necesidades. Gracias porque nunca estoy sola. Gracias por tanto y por siempre.

Papá, desde muy temprano me diste la experiencia de la independencia. Eso fue muy importante para mi desarrollo personal y profesional. Ya de “viejos” me permitiste ser tu amiga, y eso, es muy importante para mi vida.

Raquel, por siempre haberme aceptado como soy, por haberme dado los recuerdos más duraderos de mi infancia, por siempre defenderme y por confiar en mi. Y es claro, por mi maravillosa sobrina.

Tía Miriam, gracias por tanto apoyo gratuito. Sabes bien que sin ti no podría haber construido lo que es hoy mi vida.

Tio Oscar, gracias por el apoyo incondicional cada vez que lo necesité.

El resto de mi familia, con todos ustedes guardo una enorme deuda en todos estos años que he estado lejos. Tenerlos como familia siempre me ha dado la seguridad de que las cosas en casa estarán bien.

Hilton, pelas horas de escutar cada avanço, cada coisa que dava errada, cada coisa que dava certa. Pelas discussões, dicas e conselhos. Por ter sido incondicional quando precisei. Por tanto antes, por tanto agora.

Susy, Patrícia e Suemi, por estarem sempre do meu lado e da minha parte. Por serem mais do que amigas, irmãs.

Bia, por ter me permitido participar dos seus planos e sonhos. Por todo o esforço, trabalho e horas no nosso projeto. Por ser sempre tão especial e querida.

Fabio e Juliana, vocês me acompanham desde que entrei no laboratório, há 8 anos. Juliana, obrigada por ter sido amiga e conselheira, pelos momentos fora e dentro do laboratório. Fabio, obrigada por ter-me introduzido na neurociência, por todas as discussões acadêmicas e não acadêmicas tão enriquecedoras, por todas as sugestões idéias que colaboraram de forma importantíssima na realização desse trabalho, e por ter sido sempre um bom amigo.

Ana, sua ajuda foi indispensável para a realização desse trabalho. Obrigada por todo o tempo investido nos experimentos, pela revisão feita e as dicas dadas no trabalho escrito. E especialmente, obrigada pela sua amizade.

Thais e Márcia, obrigada por toda ajuda, apoio e dedicação a este trabalho. Vocês foram excelentes alunas, e hoje, são umas excelentes amigas.

Yumi, por fazer do laboratório um lugar tão gostoso de se estar, por ter virado uma querida amiga.

Massimo, obrigada pelos muitos cafés que me tiravam do trabalho e por ter sempre sido um fantástico amigo.

Paulo, obrigada pelas maravilhosas conversas e risos, pelas trocas de receitas, por ser tão incondicional. (quase esquecia, obrigada por ter arriscado a sua vida jogando sinuca comigo).

Stella, por todas as conversas gostosas dentro do laboratório.... e é claro, pelo cafezinho!!

Eugênia, por ter me ajudado tanto em tão pouco tempo, por fazer que eu torça para terça chegar, por confiar em mim, porque sem você dificilmente houvesse podido concluir este trabalho adiante.

Danilo, por toda a ajuda prestada na elaboração dos programas comportamentais, e por ter resolvido os “paus” dos computadores.

Arnaldo, obrigada por ter sido tão prestativo quando precisei da sua ajuda!!

Lia, obrigada pela sua ajuda nesse dia a dia, por ser tão prestativa e por estar sempre de bom humor, mesmo quando tem trabalho chato a ser feito.

Marcio, obrigada por ter ido além, por estar sempre disposto a me ajudar, por ser tão generoso e amigo.

Angélica, Cris e Eliana, pela linda amizade e alto companheirismo.

Prof. Roberto de Lucia, por todos os valiosos conselhos no exame de qualificação e pela excelente idéia da dietilpropiona.

Prof. Luciano Freitas, por ter ajudado no desenvolvimento dos experimentos pilotos deste trabalho.

Sonia, pela sua incrível eficiência, por ter ajudado tanto nesses horríveis processos burocráticos.

Fátima, bioterista do Biotério Central do Instituto Butantan, obrigada por o excelente serviço no fornecimento de ratos. Agradeço também a maravilhosa “qualidade” dos seus ratos.

Fapesp, pelo apoio econômico que fez possível o desenvolvimento deste trabalho.

Farmácia Ananda, por ter fornecido ajuda na manipulação das substâncias.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
MODELOS ANIMAIS DE ABUSO DE DROGAS	4
Dependência e abuso de drogas	5
<i>Teoria da dependência como escolha</i>	11
<i>Bases neurais da dependência</i>	15
<i>Teoria da Sensibilização do Incentivo</i>	20
Preferência Condicionada de Lugar e Razão Progressiva: dois modelos do potencial de abuso de drogas	26
<i>Preferência condicionada de lugar</i>	27
<i>Razão Progressiva</i>	30
SENSIBILIZAÇÃO	33
Definição e características	34
Sensibilização do comportamento operante	37
Aspectos neurais da Sensibilização	38
Sensibilização e Abuso de drogas	41
CAFEÍNA	44
DIETILPROPIONA	48
Introdução	48
Características e potencial de abuso	49
Uso de DEP no Brasil	54
OBJETIVOS	56
EXPERIMENTO 1	
SENSIBILIZAÇÃO DA ATIVIDADE MOTORA PRODUZIDA PELA PRÉ-EXPOSIÇÃO REPETIDA A DEP	58
Método	59
<i>Sujeitos</i>	59
<i>Droga</i>	59
<i>Equipamento</i>	59
<i>Procedimento</i>	59
<i>Análise Estatística</i>	60
Resultados	62
Discussão	65

EXPERIMENTO 2

EFEITO DA PRÉ-EXPOSIÇÃO REPETIDA A DEP SOBRE A PREFERÊNCIA CONDICIONADA DE LUGAR INDUZIDA PELA DROGA, EM RATOS ADULTOS

68

Método	69
<i>Sujeitos</i>	69
<i>Droga</i>	69
<i>Equipamentos</i>	69
<i>Procedimento</i>	69
<i>Análise Estatística</i>	71
Resultados	72
Discussão	75

EXPERIMENTO 3

EFEITO DA PRÉ-EXPOSIÇÃO A CAF SOBRE A PREFERÊNCIA CONDICIONADA DE LUGAR INDUZIDA PELA DROGA, EM RATOS ADULTOS E ADOLESCENTES.

77

Método	78
<i>Sujeitos</i>	78
<i>Droga</i>	78
<i>Equipamento</i>	78
<i>Procedimento</i>	79
<i>Análise Estatística</i>	80
Resultados	82
Discussão	86

EXPERIMENTO 4

EFEITO DA PRÉ-EXPOSIÇÃO REPETIDA A CAF ORAL NA ADOLESCÊNCIA SOBRE A AUTO-ADMINISTRAÇÃO ORAL DE DEP EM ESQUEMA DE RAZÃO PROGRESSIVA.

90

Método	91
<i>Sujeitos</i>	91
<i>Droga</i>	91
<i>Equipamento</i>	91
<i>Procedimento</i>	92
<i>Análise Estatística</i>	94
Resultados	97
Discussão	107

DISCUSSÃO GERAL	124
Algumas considerações sobre o uso de CAF e DEP	129
Limitações e direções futuras	131
ANEXO A: Peso dos animais dos Experimentos 1 e 2 antes, durante e depois da Fase de Sensibilização.	132
ANEXO B: Comparação da atividade motora da linha de base inicial (LB) com o retorno à linha de base (LB2) do Experimento 1.	134
ANEXO C: Atividade motora de ratos expostos cronicamente a CAF desde a adolescência.	135
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	136

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	A progressão para uso excessivo de drogas.	13
Figura 2.	Número médio de injeções por dia de 14 feniletilaminas sob esquema de FR160.	49
Figura 3.	Efeito da DEP sobre a atividade motora.	59
Figura 4.	Sensibilização da atividade motora produzida pela pré-exposição repetida a DEP.	60
Figura 5.	Efeito da pré-exposição a DEP sobre seu valor reforçador medido pelo modelo de CPP.	68
Figura 6.	Valor reforçador do DEP	69
Figura 7.	Extinção da CPP.	70
Figura 8.	Preferência Condicionada de Lugar associada a DEP em ratos pré-expostos a CAF.	78
Figura 9.	Consumo de líquido e peso corporal na Fase de Sensibilização.	79
Figura 10.	Dose de CAF ingerida na Fase de Sensibilização.	80
Figura 11.	Preferência Condicionada de Lugar associada à DEP em ratos pré-expostos a CAF.	81
Figura 12.	Esquema do procedimento do Experimento 4.	92
Figura 13.	Consumo de líquido e peso na Fase de Sensibilização.	94
Figura 14.	Dose de CAF ingerida na Fase de Sensibilização.	94
Figura 15.	Consumo de líquido e peso na Fase de Habituação a DEP.	95
Figura 16.	Dose de DEP ingerida na Fase de Sensibilização.	96
Figura 17.	Taxa de respostas em FR 2.	97
Figura 18.	Desempenho por dia em razão progressiva.	98
Figura 19.	Índice DEP em PR.	99
Figura 20.	Índice DEP em FR 2.	101
Figura A1.	Efeito da DEP sobre o peso de ratos.	126
Figura B1.	Mudanças na atividade motora e retorno à linha de base produzida pela pré-exposição repetida a DEP	127
Figura C1.	Atividade motora de ratos expostos cronicamente a CAF desde a adolescência	128

Garcia-Mijares, M. e Silva, M. T.A.

Efeito da pré-exposição a dietilpropiona e a cafeína sobre o valor reforçador da dietilpropiona.

RESUMO

A literatura recente sobre drogadicção trata a sensibilização produzida pela pré-exposição a estimulantes como um possível fator na aquisição, manutenção e recaída na dependência gerada por essas drogas. O objetivo desse trabalho foi verificar se a pré-exposição a dietilpropiona (DEP) e cafeína (CAF) sensibilizava ratos ao efeito reforçador da DEP. Quatro experimentos foram realizados. No Experimento 1 um grupo de ratos foi pré-exposto i.p. a DEP, enquanto outro grupo de ratos recebia veículo. Posteriormente foi medido o efeito agudo i.p. de três doses de DEP (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg) sobre a atividade motora. No Experimento 2, o procedimento de pré-exposição foi similar ao descrito para o Experimento 1. Posteriormente, foi medida a preferência condicionada de lugar (CPP) produzida por três doses de DEP (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg). O Experimento 3 constou de duas partes. Na primeira parte, ratos adultos foram pré-expostos a CAF i.p., enquanto que outro grupo recebia veículo. Posteriormente foi medida a CPP induzida por 2,5 mg/kg de DEP. Na segunda parte desse experimento, ratos adolescentes foram pré-expostos oralmente a CAF por 56 dias consecutivos, enquanto que outro grupo de ratos recebia água. Posteriormente foi medida a CPP induzida por 1,0 mg/kg de DEP. No Experimento 4, ratos adolescentes foram submetidos a um procedimento de pré-exposição similar ao descrito para a segunda parte do Experimento 3. Posteriormente foi medido o desempenho sob um esquema de razão progressiva (PR), em que os animais eram reforçados oralmente com uma solução de DEP. Os resultados do Experimento 1 mostraram que as doses de 2,5 e 5,0 mg/kg de DEP aumentaram a atividade motora. Também foi observado que, na dose de 5,0 mg/kg de DEP, esse efeito era maior para os animais que tinham sido pré-expostos, indicando que a CAF sensibilizou o efeito da DEP sobre a atividade motora. Os resultados do Experimento 2 indicaram que as doses de 2,5 e 5,0 mg/kg de DEP produziram CPP, mostrando com isso valor reforçador; porém, não foi observada sensibilização desse efeito. Os resultados do experimento 3 revelaram que nem a pré-exposição oral a CAF desde a adolescência até a idade adulta, nem a pré-exposição i.p. na idade adulta, sensibilizou o valor reforçador da DEP quando medido pelo modelo de CPP. Os resultados do Experimento 4 mostraram que a pré-exposição oral a CAF desde a adolescência até a idade adulta sensibilizou o valor reforçador da DEP quando medido pelo modelo de PR. Os resultados são discutidos em relação aos comportamento medidos pelos modelos usados para medir o valor reforçador da DEP ao potencial de dependência da DEP e à importância do consumo precoce de cafeína na vulnerabilidade à dependência de drogas.

Garcia-Mijares, M. e Silva, M. T.A.

Effect of pre-exposure to diethylpropion or caffeine on the reinforcing value of diethylpropion

ABSTRACT

Recent literature considers sensitization resulting from pre-exposure to psychostimulants as a possible factor in drug addiction acquisition, maintenance and relapse. The aim of this study was to verify if pre-exposure to the psychostimulants diethylpropion (DEP) and caffeine (CAF) would sensitize rats to the reinforcing value of DEP. Four experiments were conducted. In Experiment 1 a group of rats was pre-exposed to DEP while another group received vehicle. After that, the acute effect of i.p. DEP (1.0, 2.5 or 5.0 mg/kg) on motor activity was measured. A similar pre-exposure procedure was conducted in Experiment 2. After that, Conditioned Place Preference (CPP) induced by i.p. DEP (1.0, 2.5 or 5.0 mg/kg) was measured. Experiment 3 was subdivided in two parts. In the first one adult rats were pre-exposed to i.p. CAF while a control group received vehicle. After that, CPP induced by 2.5 mg/kg i.p. DEP was measured. In the second part of this experiment, adolescent rats were pre-exposed to oral CAF for 56 consecutive days, while a control group received water. After that, CPP induced by 1.0 mg/kg i.p. DEP was measured. In Experiment 4, adolescent rats were submitted to a pre-exposure procedure similar to that described for the second part of Experiment 3. After that, their responses reinforced by a DEP solution on a progressive ratio schedule (PR) were measured. Experiment 1 results showed that 2.5 and 5.0 mg/kg DEP increased motor activity. At 5.0 mg/kg this effect was more pronounced in pre-exposed animals. In Experiment 2, the doses of 2.5 and 5.0 mg/kg DEP induced CPP, demonstrating their reinforcing value. However, no sensitization effect was observed. Experiment 3 results revealed that neither pre-exposure to oral CAF from adolescence to adulthood nor i.p. CAF pre-exposure in adulthood sensitized DEP reinforcing value as measured by CPP. Experiment 4 results showed that oral CAF pre-exposure from adolescence to adulthood induced sensitization of DEP reinforcing value as measured by PR breaking point. Results are discussed in terms of the animal models to assess reinforcing value, the abuse potential of DEP and the relevance of early caffeine consumption on the vulnerability to drug dependence.

Garcia-Mijares, M. e Silva, M. T.A.

Efeito de la pre-exposición a dietilpropiona e a cafeína sobre el valor reforzador de la dietilpropiona.

RESUMEN

La literatura actual sobre adicción considera que la sensibilización producida por la pre-exposición a estimulantes es uno de los posibles factores determinantes de la adquisición, mantenimiento y recaída de la dependencia causada por esas drogas. El objetivo de este trabajo fue verificar si la pre-exposición a Dietilpropiona (DEP) y a cafeína (CAF) sensibilizaba a ratas al efecto reforzador de la DEP. Fueran realizados cuatro experimentos. En el Experimento 1, un grupo de ratas fue pre-expuesto i.p a DEP, mientras que otro grupo de ratas recibía vehículo. Posteriormente fue medido el efecto agudo i.p. de tres dosis de DEP (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg) sobre la actividad motora de los animales. En el Experimento 2, fue usado un procedimiento de pre-exposición similar al descrito para el Experimento 1. Posteriormente fue medida la preferencia condicionada de lugar (CPP) producida por tres dosis de DEP (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg). El experimento 3 tuvo dos partes. En la primera parte, ratas adultas fueran pre-expuestas a CAF i.p. mientras que otro grupo recibía vehículo. Posteriormente fue medida la CPP inducida por 2,5 mg/kg de DEP. En la segunda parte de este experimento, ratas adolescentes fueron pre-expuestas oralmente a CAF por 56 días seguidos, mientras que otro grupo de ratas recibía solo agua. Posteriormente fue medida la CPP inducida por 1,0 mg/kg de DEP. En el Experimento 4, ratas adolescentes recibieron un tratamiento de pre-exposición similar al descrito para la segunda parte del Experimento 3. Posteriormente fue medida la ejecución de las ratas en un esquema de razón progresiva que era reforzado oralmente con una solución de DEP. Los resultados del Experimento 1 mostraron que las dosis de 2,5 y 5,0 mg/kg de DEP aumentaron la actividad motora. También fue observado que, en la dosis testada de 5,0 mg/kg de DEP, este efecto era mayor en los animales que habían sido pre-expuestos, indicando que la CAF sensibilizó el efecto de la dietilpropiona sobre la actividad motora. Los resultados del Experimento 2 indicaron que las dosis de 2,5 y 5,0 mg/kg de DEP produjeron CPP, mostrando con eso ser reforzadoras, sin embargo, no fue observada sensibilización de este efecto. Los resultados del Experimento 3 revelaron que ni la pre-exposición oral a CAF desde la adolescencia hasta la adultez, ni la pre-exposición i.p en la adultez, sensibilizó a los animales al valor reforzador de la DEP, cuando este es medido con el modelo de CPP. Los resultados del Experimento 4 mostraron que la pre-exposición oral a CAF desde la adolescencia hasta la adultez, sensibilizó a los animales al valor reforzador de la DEP, cuando este es medido con el modelo de PR. Los resultados son discutidos en relación a los comportamientos medidos por los modelos usados para medir el valor reforzador de la DEP, al potencial de dependencia de la DEP y a la importancia del consumo precoz de CAF en la vulnerabilidad a la dependencia.

“Os homens julgam as coisas de acordo com a disposição dos seus cérebros”. Baruch Espinoza

“Mas a história da ciência nos ensina que o máximo que podemos ambicionar é um aumento sucessivo da nossa compreensão, aprender dos nossos erros, uma aproximação assintótica ao universo, mas com a condição de que a certeza absoluta sempre nos esquivará”. *Carl Sagan*

INTRODUÇÃO

A administração repetida e espaçada de algumas drogas, especialmente psicoestimulantes, pode produzir aumento de certos efeitos neuroquímicos e comportamentais dessa droga ou de drogas similares, fenômeno que é chamado de “sensibilização”. A sensibilização produzida pela pré-exposição a estimulantes é considerada atualmente como um possível fator na aquisição, manutenção e recaída da dependência gerada por essas drogas. Especificamente, propõe-se que o consumo repetido dessas drogas provocaria mudanças de curto e longo prazo no sistema dopaminérgico mesolímbico e em outros sistemas de neurotransmissão relacionados com o reforço, que redundariam em um aumento de sensibilidade desses sistemas ao efeito da mesma droga ou de drogas similares. Se o efeito focalizado for a eficácia da droga como estímulo reforçador, o resultado deve ser um aumento do valor reforçador dessas drogas. (Robinson, 1993; Schenk e Davidson, 1998). Tal como ressaltam Schenk e Davidson (1998), se essa hipótese for correta, a história de pré-exposição a uma droga de abuso será um bom preditor do comportamento de auto-administração dessa ou outras drogas de abuso. 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.

A sensibilização produzida pela administração de estimulantes como anfetamina (ANF) e cocaína (COC) tem sido muito estudada. O interesse em pesquisa por essas drogas deriva, de um lado, dos dados que indicam que são elas as drogas de maior consumo ilícito em vários países, como Brasil, Estados Unidos, Austrália, México, Canadá e Colômbia (Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 1998; United Nations Drug Control Programme, 1997), e de outro, dos dados que mostram que ANF e COC têm alto valor reforçador em modelos animais de abuso, o que facilita a pesquisa experimental em adicção. Nos últimos anos, estimulantes lícitos, como a cafeína (CAF), têm também chamado a atenção dos pesquisadores. Vem aumentando o número de pesquisas relativas aos efeitos de longo/curto prazo, potencial de dependência e sensibilização produzidos pela CAF. Esse aumento parece ser consequência da polêmica inicialmente levantada por Gilliland e Bullock (1984), e posteriormente retomada por Holtzman (1990), sobre a caracterização da CAF como

droga de abuso. Sendo a CAF um dos estimulantes de maior consumo no mundo por adultos e crianças (Bedingfield, King, e Holloway, 1998; Fredholm, Battig, Holmen, Nehlig, e Zvartau, 1999; Griffiths e Mumford, 1995; Nehlig, 1999) e que quando administrada em conjunto com outro estimulantes potencializa o efeito desses últimos, então pode-se entender porque a questão da CAF como droga de abuso incentivou a pesquisa orientada a esclarecer tanto seu potencial de abuso, como sua interação com outras drogas psicoativas, especialmente as de consumo ilícito.

O potencial de abuso de uma droga psicoativa e sua taxa populacional de consumo são, portanto, importantes para determinar a relevância e interesse da pesquisa sobre essa droga, especialmente quando seu consumo dentro da população se traduz em problemas sociais e individuais. Contudo, nem sempre drogas amplamente usadas ou abusadas recebem suficiente atenção da comunidade científica, ou seja, mesmo que seu estudo seja relevante, pareceria que não é “interessante”. Um exemplo disso é o anfetamínico dietilpropiona (DEP). A DEP é o anoréxico de maior consumo “legal” no Brasil, sendo consumida não apenas por adultos mas também por crianças e adolescentes, e as poucas pesquisas que existem sobre seu potencial de abuso mostraram que é eficaz como reforçador em diferentes modelos animais. A relevância de pesquisas sobre essa droga então se torna clara, embora pouco se tenha pesquisado sobre seus efeitos comportamentais e muito ainda falte esclarecer sobre seu potencial de dependência. Assim, o objetivo principal desse trabalho é estudar se a pré-exposição á CAF e a DEP sensibiliza o valor reforçador da DEP, em dois modelos animais de abuso de drogas: preferência condicionada de lugar e razão progressiva. Como objetivo secundário pretende chamar a atenção sobre a necessidade de maior pesquisa sobre a DEP, despertando o interesse da comunidade científica para esse estimulante.

A seguir será apresentada uma breve revisão bibliográfica dos aspectos teóricos e empíricos que dão embasamento ao presente trabalho.

REVISÃO DA LITERATURA

MODELOS ANIMAIS DE ABUSO DE DROGAS¹

Por razões sociais, éticas, legais e até financeiras, usar seres humanos como sujeitos em pesquisas comportamentais, especialmente aquelas centradas em comportamentos “anormais”, é restrito e, conseqüentemente, o estudo desses comportamentos freqüentemente é feito usando paradigmas e procedimentos experimentais com animais, na suposição de que modelam o comportamento humano. Esses paradigmas e procedimentos são tradicionalmente chamados de modelos animais de depressão/esquizofrenia/ansiedade/dependência/abuso. Contudo, tal como aponta Willner (1991), o termo “modelo” é muitas vezes usado dentro da literatura de forma ambígua, e testes de triagem (*screening tests*) e ensaios biocomportamentais (*behavioral bioassays*) são referidos como modelos, confundindo com isso o uso de animais em pesquisas que tomam o comportamento como ferramenta para o estudo de outros processos, com pesquisas cujo objetivo é simular um comportamento humano. No presente trabalho o termo “modelo animal” será definido como aquele cujo objetivo é simular um ou vários comportamento(s) humano(s).

Willner (1991) propõe o uso de três critérios para um modelo animal ser considerado válido. O primeiro, o de validade preditiva, estabelece que o desempenho no modelo deve prever o desempenho da situação modelada. A validade nominal, o segundo critério, estabelece que entre o modelo e a condição modelada devem existir similaridades fenomenológicas. Por último, o critério de validade de construto determina que o modelo precisa estar fundamentado em uma teoria robusta sobre o comportamento em questão.

Como será visto posteriormente, a maioria dos modelos animais freqüentemente usados na pesquisa de abuso/dependência de drogas não cumprem com todos esse critérios, isso porque:

“...é irrealista esperar que algum modelo abarque todos os processos complexos de interação envolvidos na síndrome(s) clínica de abuso de drogas e dependência. Portanto, não existe modelo de abuso/dependência de drogas que preencha todos os critérios de validação que podem ser aplicados. De qualquer forma, é legítimo

¹ Ainda que o termo droga faça referência a qualquer fármaco ou medicamento (Novo Dicionário Básico da Língua Portuguesa - Aurélio), no presente trabalho o termo será usado apenas para designar substâncias psicoativas com potencial de abuso.

esperar que os modelos atinjam ao menos um desses critérios” (Goudie, 1991, p.454).

O critério mais difícil de ser cumprido pelos modelos animais de abuso/dependência é o de validade de construto. A causa, para Goudie (1991), estaria nas discrepâncias teóricas sobre os determinantes desse fenômeno em humanos, o que impossibilita que esses modelos estejam ancorados em alguma “teoria robusta”. Aliás, o problema começa com a obtenção de definições claras para dependência e para abuso que, como será visto em seguida, ainda são controversas.

Dependência e abuso de drogas

“Dependentes são aqueles que planejam usar drogas de forma descontrolada” (Heyman, 1996, p. 561)

O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) define a dependência como um conjunto de sintomas que indicam que uma pessoa usa compulsivamente uma ou mais substâncias apesar dos problemas que esse comportamento possa estar lhe causando. Ou seja, é um comportamento que escapa do controle da pessoa. Porém, os comportamentos de procura e de auto-administração de drogas não são automáticos nem inatos, mas aprendidos e requerem planejamento. Dessa forma pareceria paradoxal afirmar que um comportamento que escapa do controle do indivíduo pode ser aprendido e planejado. Esse aparente paradoxo resulta da suposição, implícita na definição de dependência, de que os sujeitos, quando saudáveis, são livres para escolher seus comportamentos, ou seja, que o controle do comportamento encontra-se dentro do indivíduo. Esse pressuposto marcou as primeiras definições de dependência.

Antes do século 19, a dependência era considerada uma deficiência de caráter, os dependentes consumiam a droga porque gostavam de fazê-lo, eles escolhiam ser “indecentes”, “pecaminosos”, ou seja, tinham o poder de decidir se ingeriam ou não a droga, mas por serem de baixa moral, preferiam ingeri-la (McKim, 2000). Movimentos de reforma social no século 19 mudaram essa concepção. Entre eles, está a formação da Associação Americana para a cura dos Embriagados (*The American Association for the cure of Inebriates*) que, apoiada por médicos e legisladores, divulgava que a dependência era uma doença e que os adictos deviam

ser tratados como vítimas em vez de criminosos ou pecadores. O modelo da dependência como doença ganhou sua maior força no século 20, com a formação do movimento de Alcoólicos Anônimos, e com o trabalho de um dos seus mais importantes teóricos e pesquisadores, E.M. Jellinek. Jellinek (1952, 1960 *apud* Heyman, 1996) publicou uma série de artigos em que defendia que o alcoolismo era uma doença. O autor distinguia entre os usuários que perdiam o controle sobre o consumo do álcool -“*alcohol addicts*”- e aqueles que habitualmente consumiam muito álcool, mas não perdiam o controle sobre seu consumo - “*habitual symptomatic excessive drinkers*”- . Para Jellinek (1952, 1960 *apud* Heyman, 1996), apenas o primeiro (perda de controle sobre o consumo) devia ser tratado como doente. Em 1952 a Organização Mundial da Saúde (OMS) apoiou a visão de Jellinek, definindo o alcoolismo como doença e dando por subentendido que todas as outras formas de dependência de drogas eram também doenças.

A visão da dependência de drogas como doença prevalece fortemente nos dias de hoje. O DSM-IV substituiu a palavra “doença” por “transtorno”, mas a segunda tem como significado implícito a primeira. O que é mais, a distinção entre adicção e consumo excessivo proposta por Jellinek é usada no DSM-IV sob os termos “dependência” e “abuso”, respectivamente. Dessa forma, “a perda de controle” continua sendo a premissa fundamental que define a dependência como doença.

Uma vez estabelecida como doença, então se fez necessário caracterizar a sua etiologia. De um lado surgiram as pesquisas sobre herança genética da dependência. Essas pesquisas mostraram, por exemplo, que filhos de alcoolistas adotados tinham maior probabilidade de desenvolver alcoolismo, e que a coincidência de alcoolismo entre irmãos gêmeos era de 70% (Heyman, 1996). Assim, o achado de que a dependência era herdada fortalecia a hipótese de que era uma doença cuja origem estaria nos genes. Mas como a perda de controle sobre o consumo de uma droga seria herdada? Tal como aponta Heyman (1999), a primeira questão a ser resolvida para responder essa pergunta seria: O quê é o herdado? Por exemplo, existem evidências que indicam que a herança do alcoolismo está associada à procura de emoções (*novelty seeking*) e à sensibilidade alta a baixas doses de álcool (Schuckit, 1994). Esses traços aumentam a probabilidade de desenvolver dependência de álcool, mas não são determinantes do comportamento de beber:

“em vez disso, beber álcool é um conjunto de comportamentos aprendidos, instrumentais. Isso sugere que o que é herdado são os fatores que influenciam a decisão de beber, não o beber por si mesmo” (Heyman, 1996, p. 576)

Outras evidências, experimentais e teóricas, sobre a etiologia da doença dependência provêm do modelo de dependência física. Inicialmente esse modelo foi desenvolvido independentemente do modelo de doença, porém, como será visto em breve, hoje em dia é visto como parte dele por alguns autores. Na sua primeira elaboração, o modelo de dependência física sustentava que a administração repetida da droga produzia mudanças fisiológicas relativamente permanentes no organismo (tolerância) como forma de contrabalançar os efeitos perturbadores da droga. Assim, quando a droga é retirada do organismo (abstinência), aparece uma série de sintomas opostos aos produzidos pela droga (síndrome de abstinência). Esses sintomas são freqüentemente muito aversivos, o que levaria o consumidor em abstinência a procurar a droga como uma forma de aliviá-los. Essa primeira elaboração como explicação única da dependência mostrou-se insuficiente, devido às pesquisas que mostraram que drogas como a COC ou a ANF não produziam sintomas de abstinência graves. Desenvolveu-se então outro conceito, o de dependência psicológica, segundo o qual sintomas de abstinência psicológicos não observados explicariam a dependência em relação a essas drogas. Esses sintomas psicológicos ocorreriam no cérebro, levando a um estado de motivação alta e incontrolável para o consumo da droga.

Com o desenvolvimento tecnológico e teórico das neurociências, o modelo de dependência física/psicológica mudou. A descoberta dos sistemas neurofisiológicos alterados pelas drogas adictivas, dos sistemas associados ao reforço e dos mecanismos dessas alterações, levou aos chamados modelos psicobiológicos, psicofisiológicos ou neuropsicológicos da dependência. Na sua versão mais extrema, o modelo psicobiológico perde completamente o “psico”, sendo apenas neurofisiológico, defendendo que a dependência é uma doença causada apenas pelas mudanças celulares e moleculares que as drogas causam no cérebro:

“a doença da adicção é produzida pela administração crônica das próprias drogas, que causam alterações moleculares de longo prazo nas propriedades de sinalização das células nervosas (neurônios). Em particular as drogas de abuso parecem comandar circuitos intimamente envolvidos no controle da emoção e motivação, diminuindo a introspecção e até a volição da pessoa adicta.” (Hyman, 1995, p.2).

Os defensores dessa posição caracterizam a dependência como uma doença do cérebro: “Que a adicção esteja ligada a mudanças na estrutura e função do cérebro é o que a faz, fundamentalmente, uma doença do cérebro” (Leshner, 1997, p.46). Assim, a dependência fica definida como “uma doença do cérebro que causa perda de controle sobre o uso da droga”. E os modelos de doença e físico/psicológico ficam integrados em um modelo só.

Ainda que no modelo neurofisiológico os fatores psicológicos e sociais da dependência não sejam desprezados, seu papel é diminuído ou simplificado. Por exemplo, Torres e Horowitz (1999) reconhecem que, além dos fatores gênicos (referidos às mudanças produzidas por drogas na expressão gênica de células nervosas), existem também fatores sociais, mas eles teriam impacto apenas naquelas características genéticas associadas a fenótipos com “tendência à droga”. O fator psicológico é tratado como consequência: as mudanças que a droga causa no cérebro produzem alterações no comportamento (auto-administração compulsiva, perda de controle). Contudo, é reconhecido que abordagens comportamentais são eficazes no tratamento da doença, na medida em que tratamentos comportamentais têm mostrado mudar funções cerebrais (Leshner, 1997).

Ainda que seja indiscutível a grande importância das mudanças produzidas no cérebro para entender a dependência, o modelo neurofisiológico resulta incompleto para explicar a aquisição, manutenção e recaída na adicção. Por exemplo, não explica por que pacientes que recebem morfina cronicamente como analgésico não desenvolvem dependência, enquanto que aqueles que auto-administram a droga manifestam forte adicção (Melzack, 1990). Também não integra o volumoso corpo de dados que mostra que manipulações ambientais alteram o efeito de drogas sobre o comportamento, como também o desenvolvimento da dependência. Por último, e quizá a maior objeção, não resolve o paradoxo colocado no início desta discussão: como um comportamento que escapa do controle do indivíduo pode ser aprendido e planejado.

O modelo neurofisiológico não consegue explicar esse paradoxo porque, assim como o modelo de doença tradicional, considera que a dependência é um estado interno do indivíduo e que portanto, para curar essa doença, a solução é mexer no indivíduo. A hipótese básica é que se fosse possível mudar o cérebro do sujeito dependente para o estado original, então a doença poderia ser curada. Assim, as drogas, via cérebro, causam a perda de controle (o comportamento passa a ser involuntário) sobre o seu uso, e via cérebro esse controle pode ser

devolvido. Porém o comportamento de auto-administração de drogas começa bem antes da droga estar dentro do organismo e é um comportamento instrumental. Assim ficaria a questão de como podem ser involuntários comportamentos instrumentais que por definição são voluntários. Ou seja, a contradição continua.

O paradoxo é resolvido quando o controle atribuído à pessoa é colocado no ambiente. A posição tradicional sobre um comportamento ser voluntário ou involuntário está associada à noção de liberdade de escolha, ao controle sobre os próprios atos. Porém, Skinner em 1953 definiu o comportamento voluntário em função dos seus determinantes ambientais. Para esse autor, os comportamentos voluntários são controlados pelas suas conseqüências (estímulos reforçadores), e os comportamentos involuntários por estímulos eliciadores. Esses estímulos eliciadores podiam ser incondicionados (não aprendidos) ou condicionados (aprendidos). Sabe-se atualmente que essa distinção não é tão clara, pois na prática é muito difícil distinguir as influências sobre o comportamento dos estímulos eliciadores da influência dos estímulos reforçadores (Donahoe e Palmer, 1994; Rescorla, 1988). Contudo, a posição de que o comportamento é controlado pelo ambiente continua sendo a premissa fundamental da Análise do Comportamento (AC).

Na teoria comportamental, todo comportamento é conseqüência da interação do indivíduo com o seu ambiente. O comportamento de auto-administração de drogas, característico da dependência, é também então resultado dessa interação:

“O comportamento do drogadicto obedece às mesmas leis do comportamento ‘normal’ de todos os animais....São os eventos ambientais que determinam o comportamento, e não a consciência e autocontrole; assim, aqui não tem sentido a consideração da falta de controle voluntário do drogadicto sobre seu comportamento compulsivo, ou de características morais da sua personalidade. Na abordagem comportamental, a adicção e a dependência geram um comportamento inadequado e lesivo, mas não desviante” (Silva, Guerra, Gonçalves, e Garcia-Mijares, 2001, p. 424).

Em outras palavras, em uma análise comportamental os comportamentos característicos da dependência, como uso compulsivo e consumo maior do que o pretendido, são comportamentos que podem ser entendidos sob os mesmos princípios gerais que explicam outros comportamentos. A droga é então definida como um estímulo cuja função dependerá das conseqüências que produz e/ou do contexto em que é administrada. Por exemplo, pode funcionar como reforçador positivo, ou seja, aumentar a probabilidade de resposta do

comportamento de auto-administração pelos efeitos que produz; ou como reforçador negativo, como no caso da auto-administração gerada pelo alívio dos sintomas de abstinência. Outros estímulos ambientais como o esquema de reforço e pareamentos do efeito da droga com contextos específicos, entre outros, modulariam essa função. Por exemplo, estímulos ambientais associados ao efeito da droga poderiam eliciar “a fissura” pela droga. Essa posição comportamental tem sido frequentemente chamada de “modelo do reforço” da dependência.

O paradoxo pareceria então resolvido. Se o controle não está no sujeito, mas nas conseqüências de consumir a droga, a dependência não é definida nem como doença, nem como perda de controle do sujeito sobre seu comportamento, e sim como um comportamento que aumentou a sua probabilidade porque foi reforçado, e que é mantido pela mesma razão.

Contudo, tal como aponta McKim (2004), o modelo do reforço apresenta um sério problema: usar o reforço como explicação da auto-administração da droga é uma explicação circular. Esse problema já foi apontado por outros autores, em relação ao uso do reforço como explicação do comportamento (por exemplo, Skinner, 1966) e pode ser colocado desta forma: se uma droga é definida como reforçador positivo porque aumenta a probabilidade do comportamento da sua auto-administração, então, dizer que o comportamento de auto-administração acontece porque é reforçado pela droga é uma tautologia, porque usa a própria definição como explicação. Uma forma de resolver esse problema seria explicar o reforço sem incluir seus efeitos sobre o comportamento; por exemplo, o reforço pode ser explicado pelas suas conseqüências sobre o sistema nervoso. Isto será posteriormente detalhado na discussão das bases neurais da dependência.

Um outro problema do modelo do reforço é apontado por Heyman (1996) e McKim (2004), que chamam a atenção sobre o fato de que se bem é certo que o modelo comportamental consegue explicar o comportamento de abuso de drogas, não consegue explicar o de dependência. Segundo a AC o comportamento não é apenas controlado por reforçadores, mas também por punidores e, por definição, um punidor diminui a probabilidade da resposta que o produziu. No caso da dependência os punidores podem ser tão ou mais poderosos que os primeiros, já que as conseqüências negativas sobre a saúde, o trabalho e a interação social aumentam na medida que o sujeito usa mais a droga. Assim um novo paradoxo aparece: Porque o comportamento de auto-administração da droga aumenta mesmo quando as suas conseqüências negativas podem chegar a superar as positivas? Heyman (1996)

observa que isso pode ser entendido quando o consumo de drogas é concebido como uma escolha.

Teoria da dependência como escolha

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 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 e Herrnstein, 1976). Portanto, o estudo de um comportamento não deve envolver apenas os reforçadores e estímulos associados a ele, mas também os comportamentos concorrentes e seus reforçadores.

Em 1961, Herrnstein mostrou que pombos sob esquemas concorrentes de reforço tendiam a distribuir suas respostas entre as diferentes alternativas seguindo um padrão que denominou de “Lei da Igualação”. A Lei da Igualação estabelece que, em uma situação de escolha, a frequência relativa de respostas em cada uma das alternativas igualará a frequência relativa de reforços obtida em cada alternativa. Um número considerável de pesquisas provou que a lei da igualação se estende a outras propriedades do reforço, além da taxa; por exemplo, mostrou-se 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 o atraso relativo do reforço e a taxa de respostas (de Villiers e Herrnstein, 1976). Igualmente essa relação se tem mostrado válida no laboratório e em ambientes naturais e com várias espécies, incluindo seres humanos (Baum, 1974; de Villiers, 1983; McDowell, 1988). Essa generalidade mostra que a igualação não é produto de arranjos experimentais específicos, mas uma propriedade do comportamento.

A Lei da Igualação é uma lei molar, ou seja, ela prediz como os organismos distribuirão seus comportamentos entre várias alternativas ao longo de um período de tempo. Contudo, ela não prediz qual será a escolha do organismo em um momento determinado. Herrnstein e Vaughan (1980) propuseram o termo de “melhoração” para descrever a estratégia usada por animais e humanos no momento da escolha. Segundo os autores, os organismos vão dedicar maior quantidade de tempo e/ou esforço às alternativas das quais se obtém o maior

“benefício” no momento, isto é, naquelas alternativas que possuem a maior taxa local de reforço. O produto final da melhoria, ao longo do tempo, seria a igualação.

Outra estratégia proposta para explicar a escolha momento a momento é a da “otimização” ou “maximização”. A maximização prediz que os sujeitos escolherão a alternativa que no longo prazo possua o melhor valor “custo-benefício” (Rachlin, 1976, 1997). Para determinar qual alternativa possui o maior valor de “custo-benefício” os organismos seguem regras de decisão baseados nas possíveis conseqüências futuras dessa decisão, como por exemplo, o valor do reforço futuro, o esforço envolvido em responder e o valor das outras respostas (Rachlin, 1976). Dessa forma, a escolha não é feita em relação a uma alternativa sobre a outra, mas sobre a melhor combinação de alternativas.

Note-se que para ambas as estratégias a regra de decisão é a mesma, ou seja, a de que o organismo escolherá a melhor opção. A diferença fundamental entre ambas é que para a maximização a escolha atual é feita com base no valor que o reforçador terá no futuro, enquanto que para a melhoria a escolha é feita com base no valor atual do reforçador. Outra diferença é que o resultado final da maximização é a obtenção da maior quantidade de reforço possível em um período de tempo, enquanto que o retorno da melhoria, por basear-se em uma regra local, nem sempre é o ótimo. Segundo Herrnstein e Prelec (1992), as pessoas usam o princípio de melhoria em muitas das suas decisões do dia a dia, o que traz como conseqüência que elas nem sempre sejam ótimas. A dependência de drogas seria um exemplo disso.

Heyman (1996) desenvolveu um modelo teórico mostrando como a dependência de drogas segue o padrão predito pela estratégia de melhoria. Para esse autor a dependência pode ser entendida como um processo em que o valor reforçador da droga e o das atividades concorrentes (como família, trabalho) diminuem com o tempo, sendo essa diminuição maior para as últimas. Na Figura 1 é exemplificado o modelo de Heyman (1996). Os gráficos da esquerda representam a relação entre o valor reforçador local ou do momento (ordenadas) e a proporção de escolha no tempo (abscissas) da droga (linha contínua) e de outras atividades (linha descontínua), e os da esquerda apresentam a mesma relação, mas com o valor reforçador total ou combinado da droga e outras atividades. Dessa forma, os gráficos da direita representam como as conseqüências controlam a escolha segundo a maximização e os da esquerda como as conseqüências controlam a escolha segundo a melhoria. Os gráficos

indicados por *a* representam a situação em que a droga é usada com ausência de sintomas de abuso ou dependência; os gráficos indicados por *b*, o caso em que existe abuso da droga e os *c*, a dependência.

Para todos os gráficos da Figura 1, a função entre a droga e escolha mostra inicialmente um aumento no valor reforçador da droga e nas outras atividades que depois começa a cair no tempo. Quando o consumo da droga não afeta o valor reforçador de outras atividades (*a*), ambas as teorias predizem que os sujeitos escolherão usar a droga 18% das vezes e outras atividades 82%. Porém quando o consumo da droga diminui o valor de outras atividades (*b*), a melhoração prediz que a proporção de escolha da droga será de 45%, enquanto que a otimização prediz que 18% das vezes a droga será escolhida. No caso da dependência (*c*), o consumo da droga diminui fortemente o valor reforçador de outras atividades, e a igualação apenas é obtida quando cerca de 70% das escolhas são pela droga e cerca de 30% pelas outras atividades. Dessa forma o abuso de drogas e a dependência seriam casos em que a frequência de um ato voluntário diminuiria o valor reforçador das conseqüências que ele produz, assim como também o valor das conseqüências produzidas por outros comportamentos.

Heyman (1996) afirma que o modelo explicaria os comportamentos de uso compulsivo da droga e de “perda de controle” característicos da dependência. Quando a preferência encontra-se sob controle da estratégia de maximização (a obtenção da maior quantidade de reforços), o sujeito escolherá menos vezes usar a droga e mais vezes fazer outras atividades; mas se a regra é a de melhoração, então ele optará pela drogas mais vezes, ou seja, mostrará um padrão de dependência. O que então determinaria que uma ou outra estratégia “assuma o controle”? Segundo o autor a evidência empírica indica que, quando as conseqüências do comportamento são mais remotas no tempo, a eficácia da função de maximização aumenta, mas quando o reforço é mais imediato, aumenta a eficácia da função de melhoração. Nesse sentido, as contingências que governam a escolha podem variar e com elas a preferência, independentemente das propriedades das alternativas concorrentes.

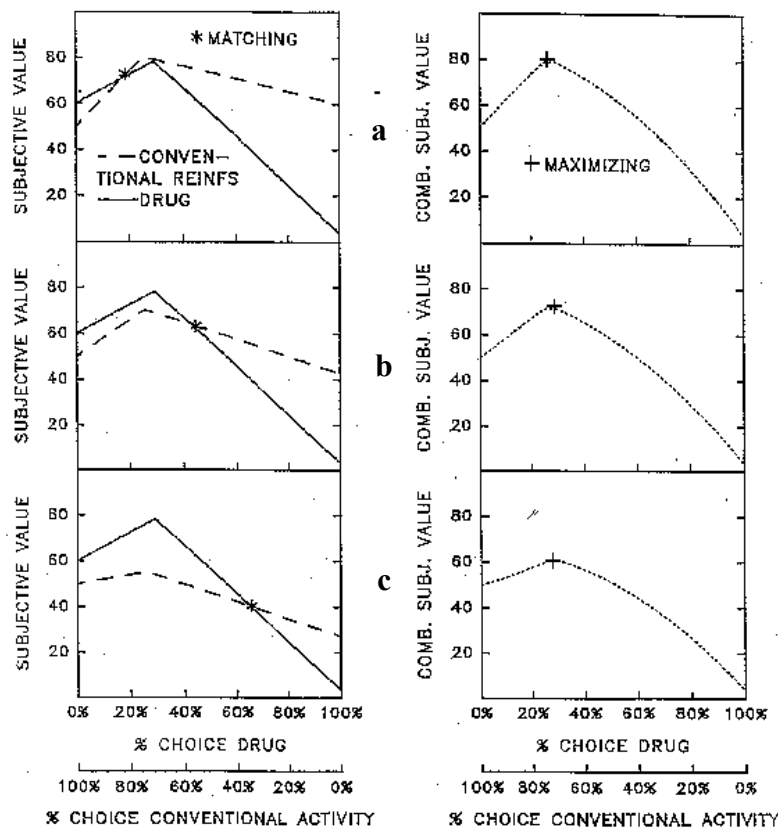


Figura 1. A progressão para uso excessivo de drogas. Os gráficos da esquerda representam a relação entre o valor reforçador local (ordenadas) e a proporção de escolha no tempo (abscissas) da droga (linha contínua) e de outras atividades (linha descontinua), e os da esquerda apresentam a mesma relação, mas com o valor reforçador combinado da droga e outras atividades. *Reproduzido de Heyman (1996)*

Assim como o modelo do reforço, este modelo supõe que as regras usadas para explicar outros comportamentos são as mesmas que explicam o comportamento do dependente; porém, diferentemente do primeiro, o modelo de escolha explica a dependência em termos da relação de concorrência entre consumo da droga e outras atividades. Também se diferencia por considerar as drogas como estímulos com propriedades reforçadoras diferentes de outros reforçadores naturais típicos como água, comida, entre outros. De fato, a igualação e maximização não costumam resultar em comportamentos compulsivos quando as alternativas são esses reforçadores naturais. Então, essa característica das drogas de diminuir o valor reforçador de outras atividades seria o fator que levaria à dependência: comida, esporte, trabalho, por exemplo, não diminuem o valor reforçador de atividades concorrentes, antes o aumentam. Outras características ainda diferenciam as drogas de reforços convencionais: seus

efeitos imediatos, demora em produzir saciação, abstinência e produção de mudanças pronunciadas no sistema nervoso central. Assim, as drogas agiriam como reforçadores atípicos porque produzem comportamentos pouco adaptados através de processos que tipicamente são adaptativos.

Outra teoria, a de Robinson e Berridge (1993; 2001; 2003), também presume que as drogas são estímulos atípicos que alteram processos adaptativos. A “Teoria da Sensibilização do Incentivo”, como é chamada pelos autores, tenta integrar os conhecimentos das neurociências sobre dependência com os conhecimentos derivados da psicologia comportamental. É por essa razão que primeiro serão apresentadas as bases neurais da dependência e depois será discutida a teoria de Robinson e Berridge (1993, 2001, 2003).

Bases neurais da dependência

Como foi colocado, as mudanças produzidas pelas drogas no sistema nervoso são importantes para entender o fenômeno da dependência. A literatura sobre o assunto é extensa, e seu aprofundamento foge dos objetivos deste trabalho, razão pela qual será apresentado apenas um resumo dos achados principais.

O termo “drogas de abuso” agrupa diversos tipos de drogas com diferentes estruturas moleculares, mecanismos de ação e proteínas de ligação. Por exemplo, sabe-se que os opiáceos agem sobre receptores opióides como agonistas diretos, que estimulantes como COC e ANF são agonistas indiretos da DA, e que a CAF bloqueia os receptores de adenosina. Contudo, os comportamentos de abuso e dependência associados a essas substâncias são bastante semelhantes. Acredita-se atualmente que essa similaridade obedece a um mecanismo comum de ação de todas essas drogas no cérebro.

Em 1954 Olds e Milner descobriram que a estimulação elétrica de certas áreas do cérebro do rato era um potente reforçador: o animal executaria um operante para ser estimulado nessas áreas em detrimento de outros comportamentos básicos como comer, dormir e beber. A partir desse achado, muitos pesquisadores se dedicaram à tarefa de estudar os processos neurofisiológicos associados ao reforço. Seus resultados têm mostrado que o sistema dopaminérgico que se projeta desde a tegumento ventral (VTA) ao núcleo *accumbens* (Nac) e a áreas do prosencéfalo, incluindo o estriado dorsal, é o principal circuito associado ao

reforço, incluindo o reforço por drogas de abuso. Frequentemente esse circuito é denominado de “circuito da motivação” ou “circuito do reforço”.

A presença desse circuito nos cérebros da maioria dos vertebrados indica sua antiguidade evolutiva. Em diferentes espécies vertebradas esse sistema está associado a mecanismos de aprendizagem, alimentação, comportamento sexual, entre outros (Nesse e Berridge, 1997), ou seja, a comportamentos essenciais para a sobrevivência do indivíduo e da espécie. De fato, vários trabalhos experimentais mostram que estímulos que agem como reforçadores “naturais” alteram o funcionamento das células dopaminérgicas do circuito do reforço, e que o contexto em que o reforçador é obtido determina o tipo de mudança que a célula terá. Por exemplo, Schultz e colaboradores demonstraram que os neurônios de DA no mesencéfalo de macacos respondem diferencialmente a um reforçador natural dependendo da experiência com o reforçador. Assim, a apresentação de um estímulo novo, mas não associado com outros estímulos ou comportamentos, ocasiona um aumento no disparo das células dopaminérgicas, que decai rapidamente com apresentações subseqüentes. Quando essa apresentação é associada repetidamente a estímulos ambientais no condicionamento respondente, o aumento de atividade dos neurônios, inicialmente correlacionado à apresentação do estímulo incondicionado (US), passa a ser correlacionado ao estímulo condicionado (CS), tal como observado no comportamento do sujeito. Se o procedimento é de condicionamento operante, a mudança na resposta de disparo desses neurônios é similar à observada no condicionamento respondente, ou seja, essas células inicialmente aumentam sua atividade quando o estímulo reforçador (S^R) é apresentado, mas posteriormente esse aumento é observado em correlação com o estímulo discriminativo (S^D). Em processos de extinção, ou seja, quando o CS (ou S^D) deixa de ser pareado com o US (ou S^R), a resposta basal dos neurônios de DA se deprime; por outro lado, quando a quantidade de reforço administrada é aumentada, a atividade de disparo dessas células aumenta ainda mais. Além do mais, os neurônios respondem diferencialmente a CSs associados a diferentes probabilidades de apresentação do US (Apicella, Ljungberg, Scarnati, e Schultz, 1991; Schultz, 1997, 1998; Schultz, Apicella, Scarnati, e Ljungberg, 1992; Schultz, Tremblay, e Hollerman, 2003).

As mudanças no padrão de disparo dos neurônios dopaminérgicos, descritas por Schultz e colaboradores, são coerentes com a idéia de que os neurônios dopaminérgicos do Nac recebem informação do córtex e de outra regiões. Para que a associação entre um US e

um CS (ou entre um S^D, uma resposta motora e um S^R) seja aprendida, o sinal dopaminérgico do Nac e do estriado dorsal precisa interagir com os neurotransmissores das projeções provenientes do córtex, hipocampo e amígdala (áreas associadas ao processamento de informação de estímulos contextuais e a estados fisiológicos e emocionais) e com as projeções eferentes das áreas envolvidas com movimento, como por exemplo o pálido ventral (Carelli, 2002).

Tal como foi mencionado em parágrafos anteriores, drogas que agem como reforçadores também produzem mudanças no circuito do reforço, aparentemente por processos similares aos dos reforçadores primários típicos (comida, água, sexo, por exemplo). Porém, as mudanças produzidas pelas drogas parecem ser mais fortes e permanentes que as causadas pela maioria desses estímulos (em consonância com o afirmado por Heyman (1996), quando compara esses reforçadores primários típicos com as drogas). Ou seja, as drogas de abuso possuem características particulares que fazem delas reforçadores altamente poderosos, e como resultado, estímulos pareados com elas são rápida e fortemente associados aos seus efeitos. Por exemplo, as conseqüências das drogas sobre o sistema nervoso são mais imediatas que as da maioria dos reforçadores típicos (Heyman, 1996), afetam populações de neurônios de DA no Nac diferentes que os reforçadores típicos (Carelli, 2002), e a atividade dos neurônios dopaminérgicos é mais acentuada com essas drogas em comparação a outros reforçadores (Hyman e Malenka, 2001).

Existem duas formas pelas quais a droga poderia induzir mudanças no circuitos neurais: uma resultante da ação farmacológica e outra resultante dos processos de aprendizagem associados a sua administração (Jacobs, Smit, de Vries, e Schoffelmeer, 2003). Hyman e Malenka (2001) consideram que qualquer uma dessas duas formas pode acarretar mudanças na liberação do neurotransmissor e/ou nos receptores do neurotransmissor e/ou no sinal mediado pelo receptor, o que poderia ter como conseqüência mudanças na plasticidade sináptica. As drogas podem também mudar a excitabilidade intrínseca da célula via mudanças nas propriedades dos canais iônicos. E por último, elas podem causar mudanças morfológicas, como a formação de novas conexões sinápticas. Por exemplo, alguns autores sugerem que os mecanismos celulares e moleculares da potenciação de longo prazo (LTP) e da depressão de longo prazo (LTD), que tradicionalmente têm sido associados aos processos de plasticidade neural na aprendizagem, teriam também um papel importante no processo de dependência

(Nestler, 2004). Assim, existem dados indicando que várias das alterações nos receptores glutamatérgicos e na transmissão glutamatérgica no VTA e Nac, após a administração repetida de cocaína e nicotina, estão associadas à formação de LTP e inibição de LTD (Hyman e Malenka, 2001). Como a formação de LTP estaria associada à dependência dessas drogas ainda não está claro.

Mudanças morfológicas têm sido também associadas à administração de drogas de abuso; assim, existem relatos de que a administração repetida de opiáceos diminui o tamanho e calibre dos dendritos e corpo dos neurônios do VTA (Skclair-Tavron e Segal, 1993). As conseqüências funcionais desse efeito ainda não foram precisadas, porém supõe-se que estejam associadas a uma diminuição da atividade dopaminérgica e, conseqüentemente, à disforia observada na abstinência dessa droga. Também existem pesquisas mostrando que a administração repetida de COC ou ANF aumenta o número de dendritos e espículas dos neurônios espinhosos no Nac e nos neurônios piramidais do córtex prefrontal (ambos recebem projeções dopaminérgicas). Essas mudanças persistem pelo menos por um mês após a última exposição à droga (Nestler, 2001).

Além disso, mudanças moleculares de longa e curta duração vêm sendo associadas à formação da dependência. Por um lado, alterações transitórias na expressão gênica de algumas proteínas, como por exemplo, os genes de resposta imediata (IEG) *c-fos* e *c-jun*, foram observadas após a administração de fármacos como COC, ANF, opióides e nicotina (para uma revisão ver Torres e Horowitz, 1999). Acredita-se que alterações na transcrição desses genes podem ser o primeiro passo de uma cadeia de eventos intracelulares que levariam a mudanças na expressão de genes tardios (*late genes*) e, como conseqüência, a alterações de longo prazo nas funções celulares (Graybiel, 1993). Essas mudanças de longo prazo teriam sua contraparte comportamental nos padrões de resposta observados na adicção (uso compulsivo, fissura, abstinência, etc). Por outro lado, mudanças mais permanentes também foram observadas após a administração repetida de drogas de abuso, como super-regulação da via AMPc e aumento na expressão da proteína Δ FosB (uma forma truncada do FosB sem 101 aminoácidos C-terminais).

Existem resultados que mostram que a exposição crônica a opiáceos, COC e álcool causa sobre-regulação da via de sinalização do AMPc no locus coeruleus (LC) e no Nac (Chao e Nestler, 2004). Uma conseqüência importante disso é a ativação da CREB (proteína de

ligação ao elemento de resposta do AMPc - *cAMP response element binding protein*) e da transcrição mediada pela CRE (elemento de resposta do AMPc - *consensus cAMP response element*). No LC, essas mudanças poderiam ser parte dos mecanismos responsáveis pelos sintomas de abstinência observados após a administração crônica de opiáceos e, portanto, da dependência a essas drogas (Chao e Nestler, 2004). No Nac o aumento de atividade da CREB diminui o valor reforçador dessas drogas e de reforçadores naturais, o que pode estar correlacionado com o processo de tolerância observado na dependência (Chao e Nestler, 2004). Em relação a Δ FosB, verificou-se que a administração aguda de drogas de abuso como COC, opióides, ANF, dentre outras, causa apenas pequenos aumentos na expressão desse IEG, mas esses aumentos são mais duradouros do que os que afetam outros membros da família fos, persistindo semanas após a administração da droga ter sido suspensa (Chao e Nestler, 2004). Ao mesmo tempo, existem evidências que indicam que, com administrações repetidas da droga, os níveis de Δ FosB acumulam-se gradualmente, o que sugere que têm funções de longo prazo na regulação da expressão gênica da célula (Chao e Nestler, 2004).

Devido às características do Δ FosB acima mencionadas, várias pesquisas têm procurado desvendar o papel desse gene no comportamento de auto-administração de drogas. Por exemplo, camundongos transgênicos criados para superexpressar Δ FosB no estriado mostram sensibilização da atividade locomotora à COC. Quando testados em modelos animais de adicção (por exemplo, preferência condicionada de lugar e auto-administração em razão progressiva), esses animais também mostram sensibilização aos efeitos reforçadores da droga (Colby, Whisler, Steffen, Nestler, e Self, 2003; McClung e Nestler, 2003). Todos esses dados levaram alguns pesquisadores a sugerir que a acumulação de Δ FosB, resultante da administração repetida de drogas psicoativas, estaria associada à sensibilização do valor reforçador dessa drogas e, com isso, ao processo de abuso e risco de recaída após períodos longos de abstinência (Colby e outros, 2003).

Como já apontado, as mudanças celulares e moleculares relacionadas à administração crônica e dependência de drogas apresentadas nesta breve revisão são apenas uma pequena porção da vasta literatura existente a respeito. Por exemplo, não foram abordados os outros sistemas que interagem com o sistema DA, como os sistemas noradrenérgico, gabaérgico, colinérgico e glutamatérgico, que também participam do processo do reforço e cuja atividade, plasticidade e morfologia são também modificados tanto por reforçadores típicos como por

drogas. Também não foi discutido como substâncias como opiáceos e CAF, que agem em receptores não dopaminérgicos, alteram a transmissão de DA. Contudo, esta revisão evidenciou que, tal como é afirmado em uma análise comportamental, os mecanismos neurais subjacentes ao reforço por drogas são semelhantes aos de outros reforçadores naturais e, nesse sentido:

“... os problemas chave no estudo da adicção e da aprendizagem e memória são equivalentes. Que mudanças moleculares e celulares estão na base de adaptações relativamente permanentes do comportamento? ... De que forma circuitos neurais são alterados por essas adaptações moleculares e celulares que ao final resultam em mudanças no comportamento complexo? Apenas através de uma aproximação integrada que estabeleça laços causais entre os níveis de moléculas, de células, de circuitos e de comportamento será possível compreender as bases da plasticidade neural e comportamental” (Nestler, 2001, p.126-127).

Uma tentativa de integrar vários desses níveis é a teoria de “Sensibilização do Incentivo” proposta por Robinson e Berridge, que tenta integrar as mudanças neurais causadas pelas drogas com as mudanças comportamentais observadas no desenvolvimento da dependência.

Teoria da Sensibilização do Incentivo

A Teoria da Sensibilização do Incentivo do Robinson e Berridge (1993, 2001, 2003) propõe que a sensibilização² é o mecanismo básico da dependência. A proposta desses autores pode ser resumida em 5 pontos básicos:

1. Os sistemas associados ao Nac medeiam funções básicas motivacionais do incentivo³. Especificamente, são responsáveis pela saliência⁴ dos estímulos. A administração repetida de drogas causa mudanças no cérebro (sensibilização neural), e como consequência disso, esses sistemas ficam hipersensíveis a efeitos específicos da droga, e a estímulos associados com a droga.
2. A sensibilização neural produz mudanças psicológicas que fazem que as representações⁵ associadas à droga tenham uma excessiva saliência, acarretando

² Para um detalhamento do processo de sensibilização causado pela administração repetida de drogas ver a secção titulado “Sensibilização” deste trabalho.

³ Dentro dessa teoria o termo “incentivo” seria equivalente ao CS.

⁴ O termo “saliência” faz referência ao grau de controle de um estímulo sobre o comportamento.

⁵ O termo “representação” é usado no sentido cognitivista.

com isso um “querer” patológico da droga. Esse “querer” é definido como a ativação de processos neurais relacionados com a saliência do estímulo.

3. A ativação desses sistemas sensibilizados, ou seja, dos sistemas que atribuem a saliência dos estímulos associados à droga, pode se expressar em fissura pela droga e em comportamentos de procura da droga (“querer”), sem que a pessoa tenha emoções, desejos ou objetivos conscientes dessa procura.
4. Os sistemas sensibilizados responsáveis pela excessiva saliência dos estímulos são diferentes daqueles que medeiam os efeitos hedônicos ou eufóricos das drogas, ou seja, daqueles associados com quanto o indivíduo “gosta” das drogas. Em outras palavras, “querer” é diferente de “gostar” e são diferentes processos psicológicos com diferentes substratos neurais. A sensibilização neural aumenta apenas o “querer”.
5. Na dependência, o comportamento compulsivo e a vulnerabilidade à recaída são causados por esse aumento na saliência dos estímulos associados com a droga. Os indivíduos dependentes são controlados por estímulos incentivadores estabelecidos por processos de associações respondentes estímulo-estímulo.

Em resumo, segundo essa teoria a dependência acontece porque os sistemas neurais responsáveis pela saliência dos estímulos são sensibilizados pela administração repetida da droga. Isso causa que o indivíduo sensibilizado, quando exposto à droga, ou a estímulos associados a ela, queira a droga mesmo não gostando dela. Como para Robinson e Berridge o “gostar” está associado a processos cognitivos, e esses processos não são sensibilizados, então o “querer” a droga pode ser irracional. Assim, a fissura pela droga, que é igualada ao “querer”, seria um processo que aconteceria mesmo quando o sujeito não gosta mais da droga. O deixar de “gostar” pode dever-se a um processo de tolerância, mas de qualquer forma esse processo não seria importante para explicar a dependência.

A Teoria do Incentivo parece responder a várias das questões relevantes sobre a dependência. Por exemplo, na discussão anterior sobre dependência (p. 5-10 deste trabalho) foi colocado que um dos problemas principais dos modelos de doença era a suposição de que os indivíduos controlam seu comportamento e de que uma das características principais da dependência era a perda desse controle. Em relação a isso foi discutido que os

comportamentos de procura e auto-administração de droga são instrumentais, ou seja, voluntários, e que portanto, a caracterização da dependência como perda de controle era um paradoxo. Foi apontado que uma forma de resolver esse paradoxo era alocando o controle do comportamento fora do indivíduo, tal como é proposto pelo modelo comportamental. O modelo da sensibilização do incentivo também coloca o controle do comportamento fora do indivíduo: estabelece que a exposição a estímulos associados à droga (CS) estimula circuitos sensibilizados ao valor incentivo desses estímulos, o que leva à auto-administração da droga. Contudo, esse modelo se diferencia do comportamental pois, mesmo afirmando que esses estímulos adquirem seu valor incentivo por processos de condicionamento, a causa do comportamento é atribuída à sensibilização neural e não a esses processos de aprendizagem.

A questão do porquê os indivíduos dependentes continuam consumindo a droga, mesmo quando as conseqüências individuais e sociais são aversivas, também é tratada por Robinson e Berridge. Se o consumo de drogas é causado apenas pelo “querer”, e o “querer” é apenas causado pela exposição à droga ou a seus estímulos condicionados, então, o consumo de drogas é um comportamento controlado pelo US e CS não pelo S^R, e portanto, não controlado pelas suas conseqüências. Isso explicaria que os sujeitos auto-administrem a droga mesmo tendo conseqüências aversivas.

Por outro lado, mesmo respondendo a essas questões, a teoria da sensibilização do incentivo apresenta alguns problemas. Um primeiro problema é o uso dado ao termo “querer”. O querer é definido como “a ativação dos processos [*neurais*] associados à saliência do estímulo” (Robinson e Berridge, 2003, p. 36), mas “querer” também é considerado um processo psicológico que causa o comportamento de auto-administrar a droga; fica então difícil estabelecer a natureza e função dessa ativação ou processo, quer dizer, não fica claro se “querer” é um comportamento ou um estímulo, o que compromete seu uso como variável causal.

Outro problema com essa teoria é que ela supõe que os processos operantes não são importantes na dependência. O desenvolvimento da dependência se daria por sensibilização da circuitaria associada com a força (saliência) do US (drogas), como também do CS (estímulos ambientais pareados com a droga), e as conseqüências do comportamento resultante não teriam papel importante na dependência. Deve-se ressaltar que os autores não consideram que o consumo de droga seja uma resposta condicionada (CR), mas uma resposta operante

induzida por um CS. Que uma resposta operante seja guiada e alterada por esses estímulos não é novo para a AC. De fato, a maior fonte de dados sobre esse fenômeno provem de pesquisas realizadas sobre o que tem sido denominado de “revalorização”⁶.

No procedimento experimental típico da revalorização ratos são treinados a bater numa barra por comida (TREINO). Depois desse condicionamento, a comida é administrada no mesmo local que o treino foi feito, mas sem a barra. Imediatamente depois da administração de comida, cloreto de lítio (LiCl) é administrado aos ratos (é sabido que essa substância produz enjôo e aversão condicionada à comida com que é pareada). No dia após a sessão de aversão condicionada, a barra é colocada novamente e a resposta na barra medida (TESTE). O maior achado dos experimentos que usam esse arranjo experimental tem sido que os animais diminuem sensivelmente a taxa de respostas por comida no TESTE. Esse efeito não pode ser atribuído a possíveis CRs (náuseas) aos estímulos do local que concorram com a resposta de apertar a barra, já que, quando o TREINO e o TESTE são feitos concorrentemente com outro operante (por exemplo, puxar uma avalanche) reforçado com açúcar (não pareada com o LiCl), a resposta na avalanche permanece sem alterações (Colwill e Rescorla, 1985). Segundo Rescorla (1985) os resultados das pesquisas em revalorização demonstram que associações R-S^R efetivamente acontecem no treino operante. A lógica dessa afirmação é que as manipulações respondentes alteram o valor do estímulo reforçador causando que a taxa de resposta diminua, o que não aconteceria se associações R-S^R não fossem estabelecidas na aprendizagem operante. Mesmo que essa interpretação seja questionada por alguns autores⁷, é curioso que uma versão do paradigma de revalorização tenha sido usada por Wyvell e Berridge (2001) para demonstrar que o que é sensibilizado (fortalecido) na auto-administração de drogas (um operante) são apenas as relações estímulo-estímulo e não as relações resposta-estímulo.

⁶ O termo “revalorização” (*revaluation*) foi introduzido por Donahoe e Burgos (2000) como substituição do termo usado tradicionalmente de “desvalorização” (*devaluation*). O termo “desvalorização” era usado porque os primeiros experimentos sobre esse fenômeno usavam CS de natureza aversiva o que causava diminuição da resposta operante. Hoje em dia sabe-se que se o pareamento é realizado com CS positivos, o efeito é de aumentar a resposta operante. Assim, o termo revalorização abarca ambos os procedimentos em que associações CS-US alteram respostas operantes.

⁷ Donahoe e Burgos (2000) criticam as interpretações de Rescorla (1985) e de outros associacionistas por serem inferências de processos (associações) que não podem ser medidos e testados. Como contrapartida, propõem uma explicação biocomportamental do fenômeno.

Wyvell e Berridge (2001) sensibilizaram ratos aos efeitos da ANF, e treinaram os animais a pressionar uma barra, usando açúcar como reforçador. Posteriormente associaram um estímulo luminoso à administração do açúcar, sem a presença da barra. Depois desse treino a barra foi colocada de novo na caixa e foram medidas as respostas na presença do estímulo luminoso (CS+) e na ausência do estímulo luminoso (CS-), em condição de extinção. Encontraram que o grupo sensibilizado mostrava uma taxa de resposta significativamente maior do que o grupo que não foi pré-exposto à ANF (grupo controle) apenas na presença do CS+. Os autores concluíram: “acreditamos que esses resultados são a mais pura demonstração até agora obtida da teoria da sensibilização do incentivo que postula que a sensibilização aumenta a saliência do incentivo disparado pela recompensa, em um experimento que não pode ser explicado por aprendizagem associativa de recompensa ou por reforço condicionado” (p. 7839). Segundo os autores, o fato de o teste ter sido realizado em extinção eliminaria qualquer explicação operante para os resultados encontrados. O que não é discutido por Wyvell e Berridge (2001) é que seus resultados também mostraram que, embora o grupo sensibilizado mostrou maior número de respostas que o grupo controle na primeira apresentação do CS+, essa resposta diminuiu rapidamente com subseqüentes apresentações desse estímulo. Já na 4^{ta} apresentação do CS+ a resposta do grupo sensibilizado retornou aos níveis de linha de base, equiparando-se com as respostas dadas na situação de CS- e com a taxa do grupo controle. Esses dados indicam que a ausência do reforçador primário (açúcar) controlou a resposta dos animais (extinção) e, portanto, que as conseqüências são também importantes no “querer” o açúcar.

Para finalizar, a teoria da sensibilização do incentivo tem sofrido também críticas de pesquisadores da área clínica em dependência, especialmente de Gawin e Khalsa-Denison (1996), que alegam que várias das afirmações de Robinson e Berridge não coincidem com os dados obtidos com dependentes humanos. Uma das objeções refere-se à proposta da teoria da sensibilização do incentivo de que a dependência não está associada aos efeitos hedônicos (gostar) da droga. Segundo Gawin e Khalsa-Denison (1996), essa afirmação não apenas contradiz os relatos dos dependentes, mas também os dados da pesquisa clínica que mostram que parte da eficácia terapêutica da naltrexona (antagonista opióide usado no tratamento da dependência a opiáceos) deve-se a seus efeitos bloqueadores sobre a euforia (efeito hedônico)

causada pelos opiáceos. O que é mais, aparentemente o desaparecimento desse efeito causado pela naltrexona está associado ao desaparecimento da fissura:

“...os achados clínicos são opostos à previsão da saliência do incentivo em relação à recompensa. A fissura é quase eliminada durante o tratamento com naltrexona, mais que com qualquer outro tratamento farmacológico de dependência e, contrariamente à teoria da sensibilização do incentivo, retorna imediatamente após a suspensão da naltrexona com a percepção de que o “pico” [*high*] da droga está novamente disponível “ (p. 234).

Os autores também citam um amplo conjunto de dados com humanos que indicam que, além da fissura, fatores como disponibilidade da droga, a potência “euforogênica” da droga, sintomas de abstinência, prevalência e força de estímulos associados à droga no ambiente e de reforçadores alternativos, e a prevalência e força de estímulos punitivos, são importantes na determinação do comportamento de abuso de drogas em humanos. Ainda que fora desta discussão, não deixa de chamar a atenção que vários desses fatores sejam coerentes com a teoria de escolha proposta por Heyman (1996), já discutida neste trabalho (p. 10-15). Por último, Gawin e Khalsa-Denison (1996) alegam que Robinson e Berridge usaram exemplos de casos clínicos anedóticos, e sem suficiente fundamentação científica, como demonstração da aplicabilidade da sua teoria à dependência humana, o que enfraqueceria a generalidade dessa teoria.

Resumindo, a teoria da sensibilização do incentivo têm vantagem sobre outras teorias de dependência porque explica várias das questões relevantes desse fenômeno e porque integra os conhecimentos neurofisiológicos da ação das drogas com os princípios comportamentais. Porém, possui vários problemas teóricos e de generalidade que comprometem suas explicações e sua aplicabilidade. Para a autora deste trabalho a teoria da escolha do Heyman (1996) representa a melhor explicação, até agora, do comportamento de dependência, porque além de explicar várias das questões importantes da dependência, é coerente com os dados obtidos na pesquisa clínica. Contudo, a teoria da escolha tem a desvantagem de não ter ainda integrado formalmente os aspectos neurais da dependência.

Outras teorias de dependência, como a “teoria dos processos opostos” de Solomon e Corbit (1974), a teoria da “desregulação homeostática do prazer” de Koob e Le Moal (2001) e a teoria “estimulante psicomotora” de Wise e Bozarth (1987), não serão abordadas nesse trabalho, por terem se mostrado limitadas na sua explicação da dependência. Contudo, a

existência de tantas teorias mostra a dificuldade da demarcação das variáveis e mecanismos que determinam a dependência. Aliás, essa dificuldade é apenas reflexo da diversidade epistemológica que existe dentro da psicologia e da suas explicações do comportamento. Portanto, tal como foi discutido ao início deste capítulo, qualquer modelo animal de dependência terá a limitação de não dar conta de todos os aspectos desse fenômeno, como também estará comprometido em relação a sua validade de construto. Não obstante, se o modelo possuir adequada validade aparente e preditiva, então resultará muito útil na especificação e compreensão das variáveis envolvidas na dependência.

Em continuação, serão apresentados os dois modelos de potencial de abuso de drogas usados neste trabalho: preferência condicionada de lugar e razão progressiva.

Preferência Condicionada de Lugar e Razão Progressiva: dois modelos do potencial de abuso de drogas

Goudie (1991) distingue dois tipos de modelos animais na área de dependência: aqueles que têm por objetivo simular os comportamentos associados à dependência física (tolerância comportamental, abstinência condicionada, entre outros) e aqueles que pretendem indagar o potencial de abuso das drogas e investigar quais as variáveis que determinam que uma droga seja auto-administrada ou consumida abusivamente. Esses últimos baseiam-se na suposição de que a dependência é produto da administração prolongada no tempo. Assim, desvendando as variáveis que levam à auto-administração, pode-se entender uma parte do comportamento de dependência. Na verdade essa distinção não é tão clara, já que é possível delinear arranjos experimentais em que ambos os objetivos estejam presentes. Por exemplo, a tolerância condicionada pode ser estudada em modelos de auto-administração sob esquemas de razão progressiva. Contudo, por razões práticas, no presente trabalho será mantida a distinção proposta por Goudie (1991).

Os modelos cujo objetivo é avaliar o potencial de abuso das drogas se sustentam na noção de valor reforçador. É presumido que, se uma droga é reforçadora, então ela tem potencial de abuso, e que, quanto mais reforçadora uma droga, maior seu potencial de abuso. Essa noção provém de um corpo numeroso de dados que indica que as drogas que agem como reforçadores eficazes em animais (incluindo seres humanos) têm alta probabilidade de gerarem abuso, enquanto que as drogas que não agem como reforçadores, têm baixa ou

nenhuma probabilidade de abuso (Goudie, 1991). Dessa forma, o valor reforçador de uma droga parece ser um bom preditor do seu potencial de abuso.

O termo valor reforçador deriva da noção de “força da resposta” que denota o quanto a resposta (taxa, latência, duração, etc.) é controlada pelo reforço. Pode ser equiparado sem rigor terminológico com os termos “motivação”, “*drive*”, “pulsão”, etc., mas 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 e outros, 2001, p.423).

Empiricamente, o valor reforçador é entendido como um índice derivado da relação resposta-estímulo reforçador, uma vez que o valor do reforçador não é tratado como uma propriedade intrínseca nem do reforço, nem da resposta, mas como uma medida que diz respeito ao grau de controle que um estímulo reforçador exerce sobre a resposta. A operacionalização do conceito de valor do reforçador é definida pelo índice usado, e dependerá da dimensão da resposta, da dimensão do estímulo e do tipo de relação entre eles que seja medido. Note-se ainda que qualquer medida do valor do reforçador é obtida por comparação: verifica-se se o controle sobre o comportamento por um dado estímulo é maior, menor ou igual ao controle por outro estímulo. Por isso, pode-se afirmar que toda medida de valor reforçador de um estímulo é relativa ao valor reforçador 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 respostas e estímulos que informem qual desses estímulos tem maior controle sobre o comportamento, e em quanto esse controle é superior. Neste trabalho foram usados os modelos de preferência condicionada de lugar e de razão progressiva para medir o valor reforçador da DEP.

Preferência condicionada de lugar

Nos últimos anos tem aumentado consideravelmente o número de pesquisas que usam a preferência condicionada de lugar (CPP – *Conditioned Place Preference*) como modelo para medir o valor reforçador. Esse aumento possivelmente se deve, por um lado, à sensibilidade da CPP em discriminar o valor reforçador de diferentes estímulos, e por outro, à simplicidade operacional de seus procedimentos (Swerdlow, Glibert, e Koob, 1989). Dois procedimentos

são freqüentemente usados na pesquisa de abuso de drogas: o "viesado" e o "sem viés". No procedimento viesado o aparelho experimental é delineado de forma de que animais ingênuos mostrem preferência por um lado do compartimento, enquanto que no sem viés o aparelho experimental é delineado para que não exista preferência inicial por nenhum dos compartimentos. O "viesado" tem mostrado várias limitações metodológicas e interpretativas⁸, de modo que apenas será descrito o procedimento "sem viés".

Três etapas caracterizam o procedimento da CPP: a) pré-exposição: o animal é colocado em uma caixa dividida em dois compartimentos de iguais dimensões 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 despendido 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.

Note-se que na CPP é inicialmente medida a ocorrência espontânea de um comportamento operante (tempo alocado a cada compartimento do aparelho experimental). Posteriormente, os efeitos incondicionados da droga são pareados repetidamente a um dos compartimentos (ambiente neutro). Isso é seguido por uma nova medida do tempo alocado a ambos compartimentos. O aumento no tempo alocado ao compartimento associado à droga indica que o ambiente passou a ser um reforçador condicionado positivo desse comportamento. Portanto, a CPP 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 e Silva (1999), as principais vantagens do uso de reforçadores condicionados para avaliar o valor reforçador de drogas são permitir controlar as diferentes dimensões que geralmente acompanham esses reforçadores primários, como mudanças na atividade motora e saciação. A principal limitação é que as medidas obtidas com

⁸ Para uma revisão das limitações do método "viesado" ver Swerdlow e outros (1989).

reforçadores condicionados são indiretas, o que limita sua generalidade. Mais duas limitações relativas especificamente à CPP são apontadas por Swerdlow e outros (1989): nem sempre os resultados obtidos com a CPP são semelhantes aos obtidos com outros modelos (como por exemplo, modelos de auto-administração), e aparentemente sua medida de valor reforçador é pouco sensível a diferentes magnitude do estímulo. Essa última limitação dificulta a construção de curvas dose-resposta, o que complica a comparação do valor reforçador entre diferentes doses de uma mesma droga (Carr, Fibiger, e Phillips, 1989).

Apesar das limitações mencionadas, a CPP oferece uma medida confiável e relativamente simples de potencial de dependência. De fato, numerosas pesquisas com ratos adultos e jovens, assim como com macacos, camundongos e frangos, mostram que quando o efeito de drogas de abuso auto-administradas por humanos (como por exemplo, morfina, COC, ANF, metanfetamina, fencanfamina, DEP, etanol) é pareado com um contexto arbitrário (como o compartimento em uma caixa experimental), os animais passam a preferir o contexto associado à droga (Meririnne, Kankaanpaa, e Seppala, 2001; Planeta e DeLucia, 1998; Shippenberg e Herz, 1987; Shippenberg, LeFevour, e Thompson, 1998; Tzschentke, 1998). Entretanto, drogas que habitualmente não levam a consumo abusivo por seres humanos não produzem CPP, e podem até produzir seu oposto, a aversão condicionada de lugar (*CPA-Conditioned Place Aversion*) (Tzschentke, 1998). Pesquisas que mostram que a co-administração de drogas de abuso com agonistas de DA aumentam a CPP, e que a co-administração com antagonistas de DA a diminuem, também apóiam a validade do modelo de CPP na medição do valor de reforço (Hoffman e Beninger, 1989; Meririnne e outros, 2001; Mithani, Martin-Iverson, Phillips, e Fibiger, 1986; Planeta e DeLucia, 1998). Além disso, a CPP capta a sensibilização do valor reforçador de várias drogas, como ANF, COC, metilfenidato, etanol e morfina (Meririnne e outros, 2001; Planeta e DeLucia, 1998; Shippenberg e outros, 1998). Portanto, o modelo de CPP permite verificar o efeito da pré-exposição de uma droga sobre o valor reforçador dessa droga ou de outra droga.

Em resumo, o modelo de CPP mostra certo grau de validade preditiva, na medida em que a maioria de drogas de abuso produzem CPP. Contudo, como será visto a seguir, seu grau de validade preditiva é inferior ao do modelo de Razão Progressiva, já que não é bom para comparar o potencial de abuso de drogas em termos relativos. Por outro lado, sua validade nominal ainda é incerta devido ao procedimento não simular algum sintoma do abuso de

drogas, mas apesar disso existe certa evidência que pessoas que usam drogas podem procurar ambientes ou estímulos associados aos efeitos da droga devido a suas propriedades como reforçadores condicionados (Goudie, 1991). Para finalizar, o modelo de CPP mostra também alguma validade de construto, já que informa sobre como os processos de aprendizagem respondentes modulam a função da droga como reforçador.

Razão Progressiva

O esquema de Razão Progressiva (PR - *Progressive Ratio*) é amplamente usado como modelo de auto-administração para verificar o valor reforçador de drogas. Em esquemas de PR, o número de respostas exigidas para obter o reforçador aumenta progressivamente com reforços sucessivos. Inicialmente a droga é contingente a um esquema de exigência baixa de resposta, de forma a obter um desempenho estável e alto de auto-administração. A seguir a exigência é aumentada até que a taxa de respostas diminui consideravelmente ou iguala-se a 0. A razão em que o sujeito deixa de responder constitui o denominado Ponto de Ruptura (BP - *Breaking-Point*), e é considerada como medida do valor reforçador do estímulo (Richardson e Roberts, 1996).

A suposição de que o BP pode ser usado como medida do valor reforçador de estímulos deriva de pesquisas que mostram que esse parâmetro é sensível a mudanças na qualidade e quantidade de reforçadores naturais como água e comida (Cheeta, Brooks, e Willner, 1995; Hodos e Kalman, 1963), a mudanças no estado de privação do sujeito (Cheeta e outros, 1995; Ferguson e Paule, 1997) e a mudanças na intensidade elétrica em paradigmas de estimulação elétrica do cérebro (Hodos e Kalman, 1963).

Em pesquisas com drogas de abuso, mostrou-se que o BP varia em função da dose (Richardson e Roberts, 1996; Stafford, LeSage, e Glowa, 1998) e que um antagonista de DA diminui esse parâmetro quando COC é usada como reforçador (Richardson e Roberts, 1996). Também se verificou que a magnitude do BP pode ser um bom preditor de abuso de uma droga: por exemplo, sabe-se que a COC mantém BPs maiores que a ANF, o metilfenidato e a nicotina, o que é consistente com a literatura que mostra que a COC tem maior potencial de abuso em humanos que essas outras drogas (Goudie, 1991; Young e Herling, 1986). O modelo de PR é também sensível para detectar a sensibilização de animais ao valor reforçador de drogas. Por exemplo, Lorrain, Arnold, e Vezina (2000) pré-expuseram ratos a injeções de

ANF por 5 dias. Após um período de abstinência, colocaram os animais em esquemas de FR 1 e FR 2, com ANF endovenosa como reforço. Nesse período não se observaram diferenças entre os ratos pré-expostos e os não pré-expostos. Porém, quando o esquema de PR entrou em vigor, os animais que foram pré-expostos à droga mostraram maiores BPs do que os não pré-expostos, em todas as sessões. Resultados semelhantes foram relatados por Mendrek, Blaha e Phillips (1998). Lorrain e outros (2000) também mostraram que esse efeito perdurava até 21 dias após a última sessão de PR e que, por microdiálise, os ratos pré-expostos a ANF apresentavam maior reatividade à DA no Nac que os ratos não pré-expostos,

Todas essas pesquisas indicam que o modelo de PR tem suficiente validade nominal e preditiva como modelo de potencial de abuso de drogas uma vez que, por um lado, simula uma das características do abuso de drogas (auto-administração persistente da droga mesmo quando o esforço para obtê-la é aumentado), e por outro, discrimina entre diferentes valores reforçadores da droga de forma coerente com os dados sobre o abuso dessas drogas em seres humanos. Além disso, parece também ter alguma validade de construto. Mesmo que, como já foi apontado, seja difícil estabelecer a validade de construto de modelos animais de abuso de drogas, os resultados do modelo de PR têm ajudado a estabelecer a importância de variáveis como custo da resposta e sensibilização no abuso de drogas.

Apesar de ser um modelo muito útil no estudo da drogadicção, a PR tem algumas limitações que devem ser tomadas em consideração no momento da interpretação dos dados. Uma primeira é que o BP pode ser afetado por variáveis como a força requerida para apertar a barra e a altura da barra, entre outros, que parecem não estar associados diretamente como o valor do reforçador (Mobini, Chiang, Ho, Bradshaw, e Szabadi, 2000). Outro problema é a produção de estereotipias quando o reforçador é uma droga estimulante, pois se o animal consumir doses suficientes para produzir esse efeito, o BP pode diminuir (quando a estereotipia se manifesta em comportamentos que não apertar a barra) ou aumentar (quando a estereotipia se manifesta na barra). Portanto, o BP pode mudar como consequência de variáveis não relacionadas ao valor reforçador da droga. Por último, e à semelhança do que acontece com outros procedimentos de auto-administração, efeitos de “teto”, ainda que raros, podem afetar a sensibilidade do BP ao valor reforçador da droga, pois várias drogas podem aparecer com valor reforçador semelhante simplesmente porque existe um limite físico para o número de respostas que um animal pode dar em determinado período de tempo.

Em resumo, os modelo de CPP e PR parecem ser suficientemente válidos para a medição do valor reforçador de drogas. Como as medidas obtidas com esses modelos são sensíveis à sensibilização produzida por drogas, ambos são especialmente úteis na pesquisa desse fenômeno. Como será exposto em continuação, a sensibilização produzida por drogas parece ter um papel importante no comportamento da dependência.

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. Falar que uma pessoa é dependente de uma droga supõe que o consumo da substância é crônico em vez de agudo. 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 conseqüência 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 produzidos 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 e Kalivas, 1997). Nessa mesma época também foi relatado que, assim como ocorre com a tolerância, a sensibilização era mais intensa quando a administração da droga era associada a dicas ambientais (Pierce e Kalivas, 1997).

Foi também nos anos 70 que se começou a pesquisar as bases neurais 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 se mostrado um fenômeno bem complexo, e ao que parece, ainda será preciso muita pesquisa para 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 subseqüentes, diz-se que o indivíduo desenvolveu tolerância à droga. A tolerância é um fenômeno bem conhecido na psicofarmacologia e foi observado em um amplo grupo de substâncias como álcool, alucinógenos, barbitúricos, CAF, cannabinóides, psicoestimulantes e opióides (McKim, 2004). Usa-se o termo “tolerância condicionada” quando o condicionamento, operante ou respondente, afeta o desenvolvimento e expressão da tolerância. A tolerância a uma droga pode se generalizar para outras drogas, especialmente para outras drogas da mesma classe. Esse fenômeno é conhecido como “tolerância cruzada”.

Outro fenômeno resultante da administração repetida de uma droga 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 subseqüentes. 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 com a suspensão da droga, a sensibilização é bem resistente e pode até persistir indefinidamente (Robinson, 1993).

Ainda que o fenômeno de sensibilização seja freqüentemente observado com estimulantes como ANF, COC, metilfenidato, fencamfamina (FCF) e feniletilamina, entre outros (Aizenstein, Segal, e Kuczenski, 1990; Akiyama, Kanzaki, Tsuchida, e Ujike, 1994; Bedingfield, Calder, Thai, e Karler, 1997; DeLucia, Aizenstein, Scavone, e Planeta, 1987; Robinson, 1993; Wolf, 1998) sabe-se que outras drogas de abuso produzem sensibilização do

organismo a seus efeitos estimulantes (ver Wise e 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). Outras drogas que não são estimulantes “clássicos”, mas que têm propriedades estimulantes, também podem produzir sensibilização, como por exemplo, o “êxtase” (metilenedioximetanfetamina), a CAF e a nicotina (Kita, Okamoto, e Nakashima, 1992; Meliska, Landrum, e Landrum, 1990; Robinson, 1993).

A tolerância e a sensibilização são definidas operacionalmente pelo deslocamento da curva dose-resposta resultante do tratamento crônico com uma droga, sendo que a tolerância é constatada pelo deslocamento à direita e a sensibilização pelo deslocamento à 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 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, por um lado porque até agora não se provou que os mecanismos que as induzem sejam diferentes, e por outro lado, 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 ou da 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 ou 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? Um fator pode ser o tipo de efeito estudado. Devido ao desenvolvimento de tolerância ou sensibilização ser observado para alguns dos efeitos da droga e não para todos, alguns autores sugerem que o desenvolvimento de tolerância ou sensibilização depende do efeito que esteja sendo medido (McKim, 2004). Por exemplo, Eichler, Antelman, e Black (1980) observaram que, com a administração crônica de ANF, o comportamento estereotipado de cheirar mostrava sensibilização, enquanto que o de lambar mostrava tolerância. Também existem relatos de que a náusea produzida pela morfina é reduzida após várias administrações da droga, porém a constrição da pupila resultante da administração dessa droga não mostra tolerância (McKim, 2004). Outro fator pode ser o regime de administração, já que um mesmo efeito da droga pode sofrer ou tolerância ou sensibilização, dependendo principalmente desse fator. Por exemplo, Martin-Iverson e Burger (1995) e Reith, Benuck, e Lajtha (1987) administraram COC a animais sob dois regimes diferentes: intermitente (injeções intra-peritoniais - i.p.) e contínuo (infusões endovenosas - i.v.). 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 ou que exista um período de abstinência entre a última dose administrada cronicamente e a primeira dose de teste. Outro trabalho interessante foi desenvolvido por Wolgin (1995), que conseguiu sensibilização da hipofagia causada por ANF 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 regime de administração parece ser um dos determinantes principais no desenvolvimento de tolerância ou sensibilização.

Sensibilização do comportamento operante

Vários dos estudos sobre sensibilização empregam medidas geralmente interpretadas como índices de atividade motora incondicionada, como por exemplo locomoção, cheirar, estereotipia, etc. Contudo, existem estudos que mostram que a pré-exposição a uma determinada droga pode mudar o comportamento operante reforçado por estímulos como comida e água (o comportamento operante reforçado por drogas será discutido posteriormente). Por exemplo, Balcells-Olivero, Richards e Seiden (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 ANF administrada intermitentemente em dose de 1,5 mg/kg (Fase de sensibilização). Após suspender o tratamento por uma semana, foi administrada a animais de ambos os grupos uma dose aguda de 0,5 mg/kg (Fase de teste). Durante ambas as fases o desempenho dos animais no esquema DRL foi medido. Os autores observaram que, na fase de teste, os animais do grupo SEN mostraram aumento da taxa de respostas, diminuição da taxa de reforços e alteração do tempo entre respostas. Esse padrão foi similar ao observado na fase de sensibilização com doses agudas de 1,5 mg/kg de ANF. Também foi verificado que, em animais não pré-expostos, a dose de 0,5 mg/kg de ANF não afetou o desempenho no esquema DRL. Resultados semelhantes foram relatados por Lobarinas, Lau e Falk (1999), quando administraram oral e intermitentemente COC em ratos em um esquema de DRL 45 s.

Como bem apontam Balcells-Olivero e outros (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 várias 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 outros (1997), a ANF foi administrada repetidamente no período de sensibilização, porém não observaram sensibilização do comportamento sob o esquema DRL.

A sensibilização só foi evidente depois de uma semana de suspensão da droga, na fase de teste. De qualquer forma, 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 levar esse ponto em consideração.

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 do comportamento operante que também é difícil de extinguir, isto é, a sensibilização se mantém ainda que a droga já não esteja disponível. O autor sugere que 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 do procedimento, essa observação levanta a questão da intermitência do esquema de administração como fator relevante na sensibilização do organismo ao valor reforçador de estímulos naturais. Assim, pode ser pensado que esquemas intermitentes de reforço “sensibilizam” o organismo ao valor reforçador de estímulos naturais e, como consequência, o valor reforçador desses estímulos é maior sob esses esquemas do que sob esquemas de reforço contínuo. Sendo a resistência à extinção uma medida que indiretamente informa sobre o valor reforçador de um estímulo, e sendo os esquemas intermitentes mais resistentes à extinção, pode-se sugerir que esquemas intermitentes aumentam o valor reforçador do estímulo. Se isso for correto, então será possível especular que os mecanismos neurais subjacentes a ambos os fenômenos são similares.

Aspectos neurais da Sensibilização

A pesquisa das bases neurais da sensibilização tradicionalmente pressupõe que esse fenômeno pode ser estudado em dois momentos diferentes: 1) a indução, também chamada de desenvolvimento, e 2) a expressão (Pierce e Kalivas, 1997). A indução 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 e 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 e Kalivas, 1997, p.194). 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.

A DA foi o primeiro neurotransmissor a ser estudado em relação à sensibilização e, portanto, sobre ela que mais conhecimento se tem. 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), porém é suficiente para sensibilizar a resposta comportamental a uma subsequente administração sistêmica da droga (Kalivas e Weber, 1988). No entanto, quando essa droga é administrada diretamente no Nac, não se observa sensibilização à posterior administração sistêmica posterior da droga (Cador, Bjijou, e Stinus, 1995). Além disso, vários estudos concordam em que, uma vez que houve indução da sensibilização, a ação dos estimulantes sobre os corpos celulares não é necessária para a sua expressão. 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, e Uretsky, 1989; Paulson e 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 como produto de sensibilização (Kolta e outros, 1989). 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 de longo prazo na síntese de proteínas nos corpos celulares, mas que a expressão dessas mudanças acontece 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 e 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 é consistente com a hipótese de que o efeito de longo prazo da administração repetida da droga está relacionado à síntese proteica celular (Robinson, 1993).

Outros neurotransmissores têm sido também estudados em relação à sensibilização. Por exemplo, observou-se que a transmissão glutamatérgica no Nac é necessária para a expressão e desenvolvimento da sensibilização induzida por COC, já que antagonistas dos receptores ionotrópicos NMDA e AMPA impedem o desenvolvimento de sensibilização quando administrados sistêmica ou localmente, e quando administrados localmente bloqueiam a expressão da sensibilização (Karler, Bedingfield, Thai, e Calder, 1997; Li, Vartanian, White, Xue, e Wolf, 1997). Por outro lado, acredita-se que interações entre ambos os sistemas, dopaminérgico e glutamatérgico, sejam necessárias para o desenvolvimento da sensibilização a drogas. Por exemplo, animais sensibilizados por COC e metanfetamina (metANF) mostram aumento na transmissão glutamatérgica e dopaminérgica e aumento de liberação de glutamato no VTA (Kalivas e Duffy, 1998; Shirai, Shirakawa, Nishino, Saito, e Nakai, 1996), assim como mudanças na resposta dos neurônios dopaminérgicos do VTA ao glutamato (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).

Existem indícios de que o sistema serotoninérgico rafe-acumbens poderia também estar envolvido na expressão da sensibilização. Darmani, Martin e 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* mostraram que a liberação de serotonina no Nac causada pela COC é maior em animais pré-tratados com COC (Parsons e Justice, 1993). Porém, segundo Pierce e Kalivas (1997), ainda não foi esclarecido como essas mudanças no sistema serotoninérgico contribuem para a manutenção da sensibilização no longo prazo, e qual é essa contribuição. Outros estudos mostraram ainda alterações na transmissão gabaérgica em ratos sensibilizados com COC (Bonci e Williams, 1996). Também existem relatos de que a depleção de óxido nítrico impede o desenvolvimento da sensibilização a COC (Itzhak, Ali, Martin, Black, e Huang, 1998).

Em conjunto, todos esses dados mostram que a sensibilização é um fenômeno complexo em que possivelmente participam vários sistemas de neurotransmissores.

Sensibilização e Abuso de drogas

Na discussão realizada neste trabalho sobre as teorias de dependência, foi apresentada a teoria de Robinson e Berridge (1993, 2001, 2003) que considera a sensibilização como o processo fundamental da compulsão por drogas. A seguir será apresentada a função que, segundo outros autores, teria a sensibilização na drogadição. Nenhuma dessas propostas chega a formalizar-se em uma teoria, e podem até ser incorporadas a diferentes teorias.

Uma vez que a sensibilização está associada a mudanças no “circuito do reforço”, então a questão do seu papel na dependência e abuso de drogas é pertinente. Algumas pesquisas desenvolvidas para estudar esse problema têm evidenciado que o efeito da pré-exposição a drogas adictivas facilita a aquisição do comportamento de auto-administração das mesmas, o que tem sido interpretado como um efeito de sensibilização aos efeitos reforçadores da droga. Por exemplo, Horger, Shelton, e Schenk (1990) injetaram 10,0 mg/kg de COC em um grupo de ratos, e salina em outro grupo, por 12 dias consecutivos. Posteriormente, os animais foram treinados a bater em uma barra sob 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. Os autores sugerem que a pré-exposição à COC aumentou sua eficácia reforçadora; em outras palavras, os animais foram sensibilizados ao efeito reforçador da droga. Um estudo anterior feito por Woolverton, Cervo e Johanson (1984) já havia mostrado que a auto-administração de baixas doses de MetANF em macacos era adquirida apenas após 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 e Davidson, 1998).

Usando o modelo de CPP, Lett (1989) verificou que a preferência por um ambiente pareado com uma droga também aumentava após a pré-exposição à mesma droga ou a outras drogas. Em um primeiro experimento, o autor observou que a CPP produzida pela ANF era

maior em ratos pré-expostos a essa droga. Em um segundo experimento testou os efeitos do pré-tratamento com COC e com morfina, verificando também sensibilização da CPP. Em mais três experimentos observou sensibilização cruzada: o pré-tratamento com uma das drogas sensibilizou o comportamento de CPP às outras duas; por exemplo, animais pré-tratados com ANF ficavam mais sensíveis à morfina e à COC.

Schenk e Davidson (1998) argumentam que a demonstração de que animais são sensibilizados ao valor reforçador de drogas de abuso leva à hipótese de que 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. Duas pesquisas desenvolvidas com metilfenidato abordaram essa questão. Brandon, Marinelli, Baker e White (2001) pré-expuseram ratos adolescentes (4 semanas de idade) a uma dose baixa de metilfenidato (2,0 mg/kg). Duas semanas após a última administração, testaram o efeito da COC sobre a atividade motora, assim como também sobre a auto-administração i.v. dessa droga contingente ao comportamento de focinhar. Os resultados mostraram que a pré-exposição a essa dose baixa de metilfenidato aumentou a auto-administração de COC, mas não seu efeito motor. Em outro experimento, Andersen, Arvanitogiannis, Pliakas, LeBlanc e Carlezon (2002) também pré-expuseram ratos adolescentes a 2,0 mg/kg de metilfenidato, mas mediram o efeito do valor reforçador da COC usando o modelo de CPP. Ao contrário de Brandon e outros (2001), os resultados desse experimento revelaram que o metilfenidato não mudou o valor reforçador da COC. A diferença de resultados entre esses dois experimentos pode ser produto de diferenças de procedimento.

Em humanos, algumas pesquisas retrospectivas mostraram que crianças hiperativas com história de medicação com metilfenidato apresentam maior tendência a auto-administrar COC quando adultas (Lambert, 2002). Outras relataram falta de associação entre a história de medicação com metilfenidato e auto-administração de COC e ainda há relatos de diminuição do consumo dessa droga (Wilens, Faraone, Biederman, e Gunawardene, 2003). Portanto, pelo menos para o metilfenidato, ainda não existe evidência consistente que permita afirmar que a

pré-exposição a essa droga na infância aumente a probabilidade de auto-administração, na idade adulta, de outras drogas.

As pesquisas sobre sensibilização do valor reforçador levantam a seguinte questão: a administração repetida de estimulantes de uso lícito como da CAF produziria também sensibilização do organismo a seus efeitos e, o que é mais importante, aos efeitos de outras drogas estimulantes como a DEP?

Diante essa questão, cabe detalhar um pouco as características da CAF e da DEP, o que será feito a seguir.

CAFEÍNA

A CAF é uma das substâncias psicoativas de maior consumo no mundo (Fredholm e outros, 1999). Tradicionalmente era considerada como um estimulante leve que não produzia dependência e cujo consumo, agudo ou crônico, tinha poucas conseqüências comportamentais e físicas (Fredholm e outros, 1999; Nehlig, 1999). Contudo, a partir de algumas publicações que sugeriam que a CAF tinha potencial de abuso (Gilliland e Bullock, 1984; Holtzman, 1990), começou a ser considerada a possibilidade de que a CAF gerasse dependência.

A CAF é uma metilxantina que age no sistema nervoso via bloqueio competitivo dos receptores de adenosina (A_1 e A_{2A}). Os receptores A_1 estão localizados em várias áreas do cérebro, sendo sua maior concentração no hipocampo e no córtex cerebral e cerebelar, e com concentração moderada no caudado-putamen e no Nac (Fredholm e outros, 1999). Nessas áreas dopaminérgicas os receptores A_1 estão preferencialmente co-localizados com os receptores D_1 (Garrett e Griffiths, 1997). Por outro lado, os receptores A_{2A} tem sua maior concentração em áreas dopaminérgicas do cérebro e estão co-localizados pós-sinapticamente com receptores D_2 (Garrett e Griffiths, 1997). Aparentemente, a principal função dos receptores de adenosina é inibir a liberação de neurotransmissores excitatórios, e acredita-se que a adenosina seja um dos mais poderosos inibidores (Fredholm e outros, 1999). Dessa forma, a inibição dos receptores de adenosina produzida pela CAF aumenta a transmissão de DA, o que tem sido evidenciado tanto em pesquisas *in vitro* como em pesquisas *in vivo* (Fredholm e outros, 1999). Por exemplo, várias pesquisas mostram que baixas e médias concentrações de CAF produzem aumento da atividade locomotora, efeito que pode ser bloqueado com antagonistas seletivos D_1 e D_2 (Garrett e Griffiths, 1997). Essa interação com os receptores de DA sugere que a adenosina poderia modular o efeito reforçador das drogas de abuso, incluindo a CAF.

O potencial de abuso da CAF ainda é objeto de controvérsia devido à inconsistência dos resultados com modelos animais. Em modelos de auto-administração *i.v.*, que usaram macacos treinados em esquemas operantes, existem resultados que mostram que a CAF não foi reforçadora para nenhum dos animais (Hoffmeister e Wuttke, 1973), que agiu como reforçador para vários dos animais (Collins, Weeks, Cooper, Good, e Russell, 1984), e que

agiu como reforçador para todos os animais (Dworkin, Vrana, Broadbent, e Robinson, 1993). Sob condições em que COC e ANF são confiavelmente auto-administradas, a CAF é auto-administrada inconsistentemente, o que tem dificultado o estabelecimento das doses reforçadoras dessa droga (Griffiths e Mumford, 1995). Em ratos, a CAF tem mostrado baixo ou nenhum valor reforçador em experimentos em que bater na barra era o comportamento reforçado por essa substância (Fredholm e outros, 1999). Entretanto, quando o comportamento reforçado foi focinhar, Kuzmin (dados não publicados, *apud* Fredholm e outros, 1999) observou que a CAF agia consistentemente como reforçadora. Usando um arranjo experimental de auto-administração acoplado, esse autores mostraram que camundongos que recebiam CAF de forma contingente tinham uma taxa de respostas significativamente maior que os animais que a recebiam de forma não-contingente. Que esse comportamento tenha sido mantido estável pela CAF, diferentemente do bater barra, poderia estar relacionado com o fato desse comportamento ser parte do repertório natural de ratos, o que poderia ter facilitado a aprendizagem (Fredholm e outros, 1999).

Em pesquisas de auto-administração oral, a preferência por CAF sobre água tem sido mostrada apenas com doses muito baixas (Heppner, Kemble, e Cox, 1986), e o consumo de doses comportamentalmente ativas só é conseguido depois de exposição forçada (Vitiello e Woods, 1977), ou em procedimentos que geram polidipsia (Falk, Zhang, Chen, e Lau, 1994). De qualquer forma, cabe lembrar que a CAF possui um sabor amargo geralmente aversivo para ratos e humanos, e que humanos consomem CAF em formas em que esse sabor é disfarçado (por exemplo, café e refrigerante). Portanto, ainda é preciso desenvolver experimentos em que a solução com CAF, usada como reforço, esteja adoçada.

Experimentos em que o valor reforçador da CAF foi testado no modelo de CPP têm mostrado resultados mais consistentes que os de auto-administração (Bedingfield e outros, 1998; Patkina e Zvartau, 1998). Patkina e Zvartau (1998) usaram o procedimento de CPP com ratos para verificar o valor reforçador da CAF e compará-lo ao da COC, do etanol e da nicotina. Encontraram que baixas doses (1,5 a 3,0 mg/kg) produziam CPP, enquanto que altas doses (6,0 a 50,0 mg/kg) induziam CPA. Em um segundo experimento, um dos lados da caixa experimental foi pareado com 5,0 mg/kg de COC e o outro lado com 1,5 mg/kg de CAF (doses que produzem maior CPP), e foi medida a preferência do animal. Em um terceiro experimento, com o mesmo procedimento do segundo, em vez de COC usaram etanol, e em

um quarto experimento, a droga de comparação foi a nicotina. Na comparação com a CAF, os animais mostraram preferência muito maior pela COC, mas a preferência pelo etanol e pela nicotina foi semelhante.

As pesquisas em laboratório com seres humanos têm mostrado que: a) a CAF age como reforçador quando administrada oralmente ou i.v; b) quando administrada i.v. o valor reforçador da CAF mostra uma função em U-invertido em relação à dose; c) a preferência por CAF está associada à experiência com a droga, e por último d) quando o preço (custo da resposta) da CAF aumenta o seu consumo diminui (Fredholm e outros, 1999; Griffiths e Mumford, 1995). Esses resultados são relevantes quando se sabe que o consumo de CAF por parte de crianças e adolescentes vem aumentando (Hughes e Hale, 1998), que os refrigerantes são a principal fonte de CAF para esse grupo, e que as indústrias de refrigerantes vêm sustentando por anos que a adição dessa substância às bebidas por elas comercializadas tem apenas o efeito de melhorar o sabor do produto, apesar das pesquisas que mostram que sujeitos adultos não conseguem discriminar entre refrigerantes com cafeína e sem cafeína, o que invalidaria o argumento dessas indústrias (Griffiths e Vernotica, 2000).

A interação da CAF com outras drogas de abuso foi avaliada em algumas pesquisas. Schenk, Valadez, Horger, Snow e Wellman (1994) mostraram que, a administração i.p. de CAF aumentava a auto-administração de COC, em ratos. Os autores obtiveram resultados semelhantes quando a CAF foi administrada i.v. Contudo, Kuzmin, Johansson, Semenova e Fredholm (2000) relataram resultados diferentes. Nessa pesquisa, o procedimento de auto-administração acoplado foi usado para testar o efeito da pré-exposição oral crônica e aguda i.p. a CAF sobre a auto-administração i.v. de COC, em camundongos. Nenhuma das duas formas de administração, oral ou i.p., aumentou o valor reforçador da COC. A diferença entre procedimento e doses usadas poderia explicar a disparidade de resultados obtidas entre os experimentos de Schenk e outros (1994) e Kuzmin e outros (2000).

Também foi estudada a sensibilização comportamental produzida pela CAF sobre seu próprio efeito e sobre o efeito de outras drogas. Duas pesquisas realizadas por Kuribara (Kuribara, 1994a, 1994b) mostraram que a pré-exposição intermitente a CAF não mudava o efeito agudo dessa droga sobre a atividade locomotora de ratos. Os autores também não obtiveram sensibilização do efeito da COC ou da metANF quando os animais foram pré-expostos a CAF. Contudo, observaram que quando a droga de pré-exposição era uma

combinação de CAF com metANF, ou com COC, a sensibilização da atividade locomotora era maior do que quando a droga de pré-exposição era apenas metANF ou COC. Meliska e outros (1990), porém, obtiveram resultados diferentes dos relatados por Kuribara: observaram que o consumo repetido e intermitente de CAF aumentava o efeito estimulante dessa mesma droga sobre o comportamento de correr em roda de atividade em ratos. Além disso, Schenk, Horger e Snow (1990) evidenciaram que a pré-exposição repetida e intermitente a CAF sensibilizava o organismo aos efeitos estimulantes da COC sobre a atividade motora em campo aberto. As pesquisas, portanto, são poucas, seus resultados são contraditórios e os procedimentos diversos, o que dificulta, se não impossibilita, formular conclusões.

Interessante para este trabalho é o estudo de Hoyer e outros (1990), que investigaram a sensibilização da auto-administração i.v. de COC pela pré-exposição a CAF. Mostraram esses autores que ratos pré-expostos adquiriram o comportamento de bater na barra por COC mais rápido do que ratos não pré-expostos a CAF, efeito que ocorreu correlacionado com aumento da resposta dopaminérgica no sistema mesolímbico. Esse dado sugere que a pré-exposição a CAF torna o organismo mais sensível ao valor reforçador da COC.

Quando os resultados obtidos por Horger e outros (1990) são considerados em conjunto com os dados que indicam que o consumo de CAF por seres humanos é alto, torna-se clara a relevância prática do desenvolvimento de pesquisas que revelem o efeito da pré-exposição precoce e crônica a CAF sobre o valor reforçador de estimulantes de abuso. Investigar esses efeitos sobre a auto-administração do estimulante dietilpropiona (DEP) é o principal objetivo desta pesquisa.

DIETILPROPIONA

O uso de fármacos para o tratamento da obesidade tem longa história. A primeira droga usada para esse propósito foi introduzida no ano 1893, um hormônio da tiróide que produzia redução de peso por diminuição do “tecido magro”. Mesmo causando vários efeitos adversos, entre eles morte súbita, esse hormônio foi usado até os anos 80. No ano 1933, o dinitrofenol, um veneno originalmente usado em explosivos, inseticidas e herbicidas, foi introduzido para tratamento do sobre-peso, porém seu uso foi descontinuado por produzir efeitos tóxicos severos. Estima-se que pelos menos 100.000 pessoas foram tratadas com esse fármaco. Em 1938 a ANF e derivados foram introduzidos no mercado e rapidamente tornaram-se as drogas mais usadas para a redução de peso. A ANF é uma droga estimulante do sistema nervoso central com ação simpatomimética e anorexígena que efetivamente produz perda de peso, mas foi retirada do mercado em finais dos anos 50 devido a efeitos colaterais de hipertensão, aumento de frequência cardíaca, distúrbios psiquiátricos (ansiedade e psicose anfetamínica), dependência e morte. Do final da década de 50 ao final da década de 70, vários outros fármacos foram introduzidos visando a redução de peso, como a fentermina (FEN), fenfluramina (PHEN), DEP, mazindol, entre outras. Em 1992 foi publicado um estudo que demonstrava que o uso conjunto de baixas doses de FEN e PHEN era altamente eficaz na redução de peso, com mínimos efeitos colaterais (Weintraub, 1992). Com base nessa única pesquisa, a combinação FEN-PHEN começou a ser amplamente prescrita, mas no ano 1996 começaram a aparecer relatos de problemas cardiovasculares graves associados ao seu uso. Foi o chamado “escândalo fen-phen”, que teve como consequência a sua retirada do mercado no ano 1997.

Essa breve história dos fármacos usados terapêuticamente na redução de peso mostra que a maioria dessas drogas não foram suficientemente testadas antes de entrar no mercado e que poucos foram os estudos realizados para verificar seus possíveis efeitos colaterais de longo prazo. Também mostra que a maioria das pesquisas nessa área focalizaram efeitos colaterais associados à “saúde física”, mas poucas objetivaram medir os efeitos comportamentais e o potencial de dependência dessas drogas. Essa situação não é muito diferente quando se analisam os fármacos usados atualmente para controle de peso.

Atualmente existe uma grande variedade de medicamentos para redução de peso que, segundo seu mecanismo de ação, podem ser divididos em três categorias: supressores do apetite ou anorexígenos (mazindol, FEN, DEP, fendimetrazina, sibutramina, benzofetamina), inibidores da absorção de gorduras no trato gastro-intestinal (orlistat) e aqueles que aumentam o gasto de energia (efedrina). Para o ano 2006 será colocado no mercado um novo antagonista canabinóide .

Características e potencial de abuso

O anorexígeno DEP (2-(diethylamino) propiophenone), também conhecido como anfepramona, é uma feniletilamina, com efeitos estimulantes sobre o SNC. Esses efeitos estão associados ao aumento de DA na fenda sináptica produzido pela droga. Seu mecanismo central de ação é similar ao da ANF: aumenta a liberação de DA nos sinaptosomas e inibe a recaptação desse neurotransmissor através de bloqueio do transportador, sendo porém menos potente que a ANF em produzir esses efeitos (Offermeier e du Preez, 1978). Assim, a DEP pode ser classificada como um agonista indireto do sistema dopaminérgico (Reimer, Martin-Iverson, Urichuk, Coutts, e Byrne, 1995). Existem poucas pesquisas comportamentais sobre essa droga, mas sabe-se que, em ratos, a dose de 7,5 mg/kg produz um aumento na atividade locomotora similar ao produzido por 2,5 mg/kg de ANF (Garantini, Borroni, Menini, e Samanin, 1978) e que doses de 25, 50 e 100 mg/kg produzem comportamentos estereotipados e atividade no EEG similares àqueles produzidos pela ANF (Safta, Cuparencu, Sirbe, e Secareanu, 1976). Macacos sob esquemas operantes controlados por comida mostram diminuição da taxa de respostas em esquemas de razão fixa (FR) e em esquemas de reforço diferencial de baixas taxas de respostas (DRL) sob o efeito de DEP, ANF ou COC (Johanson, 1978). Por outro lado, a DEP (5,0 mg/kg) não tem efeito sobre a latência e velocidade de corrida de ratos treinados a atravessar um corredor por comida, o que é semelhante ao relatado para a ANF (Thurlby e Samanin, 1981).

Na classificação de drogas da convenção de 1971 sobre Substâncias Psicotrópicas da *International Narcotics Control Board* (INCB), a DEP foi classificada no tipo IV. Substâncias dessa categoria se caracterizam por um potencial de abuso médio. Contudo, o relatório do Comitê de Especialistas em Dependência de Drogas da Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*, 2003) deixa claro que “existem poucos dados disponíveis” (p. 5) em relação ao potencial de abuso da DEP e que “a informação disponível não é suficiente” (p. 5)

para mudar sua atual classificação, mesmo existindo relatos de tráfico ilegal dessa substância. Como será notado a seguir, esse relatório coincide com a pouca literatura existente sobre o potencial de abuso da DEP.

Algumas pesquisas de laboratório usando os modelos animais de auto-administração, CPP e discriminação têm fornecido dados sobre o potencial de abuso da DEP. As pesquisas indicam que ratos auto-administram essa droga i.v., na dose de 2,0 mg/kg/infusão, de forma equivalente a doses de 0,25 mg/kg/infusão de ANF i.v (Gotestam e Andersson, 1975a, 1975b). Primatas não humanos auto-administram DEP e, quando lhes é dado acesso ilimitado (0,5 mg/kg por infusão), esses animais podem chegar a auto-administrar a droga até a sobre-dose (Griffiths, Brady, e Snell, 1978a; Griffiths, Brady, e Snell, 1978b; Johanson, 1978). Também foi verificado que ratos, pombos e macacos mostram generalização entre ANF e DEP e entre COC e DEP, de forma dose-dependente (Gotestam, 1977). Em experimentos de escolha foi demonstrado que macacos preferiam DEP a placebo e que a preferência inicial por COC desses animais diminuía quando a dose de DEP era aumentada (Johanson e Schuster, 1977). Resultados similares foram obtidos por Johanson e Uhlenhuth (1978) com seres humanos, quando a preferência por DEP, ANF ou salina foi testada: as pessoas preferiam baixas doses de DEP a salina, e baixas doses de ANF a baixas doses de DEP, mas quando a dose de DEP foi aumentada, a preferência pela ANF foi equivalente à mostrada pela DEP. Os autores concluíram:

“..outros estudos, independentemente da espécie, não concluem que a d-anfetamina e a dietilpropiona sejam diferentes em relação ao seu potencial de abuso. É clara a necessidade de pesquisa adicional tanto em animais como em humanos para determinar se existe alguma diferença significativa entre o potencial de abuso dessas duas drogas. O que é significativo, no entanto, é que ambos os resultados, com animais e humanos, são similares”. (p. 81)

De especial interesse para o presente trabalho são os experimentos desenvolvidos por Brady e outros (1987). Os autores treinaram macacos sob esquemas de FR 160, usando diferentes feniletilaminas (i.v.) como reforçadores. Seus resultados são apresentados na Figura 2. Dentre todas as drogas testadas, nota-se que a ANF foi a mais potente e que a terceira mais potente foi a DEP. Baseados nos resultados mostrados na Figura 2, os autores realizaram uma análise da estrutura molecular dessas substâncias a fim de determinar características químicas que diferenciavam as feniletilaminas que foram auto-administradas das que não foram. Encontraram que as sete drogas não auto-administradas (mostradas à direita da Fig. 2) têm

substituições do anel fenil na posição meta, e que o tamanho do grupo que substituíu o anel estava inversamente associado com seu poder em manter a auto-administração. Concluíram que a estrutura química das feniletilaminas poderia ser um bom preditor do potencial de abuso dessas drogas. Em outro experimento, Brady e outros (1987) treinaram macacos em um esquema de PR, usando como reforço infusões i.v de COC, fenfluramina, clofentermina e DEP. A fenfluramina não manteve a auto-administração dos macacos e a clofentermina manteve baixos BPs em doses intermediárias (1,0 – 5,6 mg/kg). Na dose de 1,0 mg/kg, a DEP não manteve a auto-administração, porém doses entre 1,0 mg/kg e 10,0 mg/kg mantiveram altos BPs, e a partir dessa dose a resposta caiu. Por outro lado, a COC mostrou manter a auto-administração nas doses de 0,03 a 1,0 mg/kg, sendo que a partir daí a função BP/dose cai.

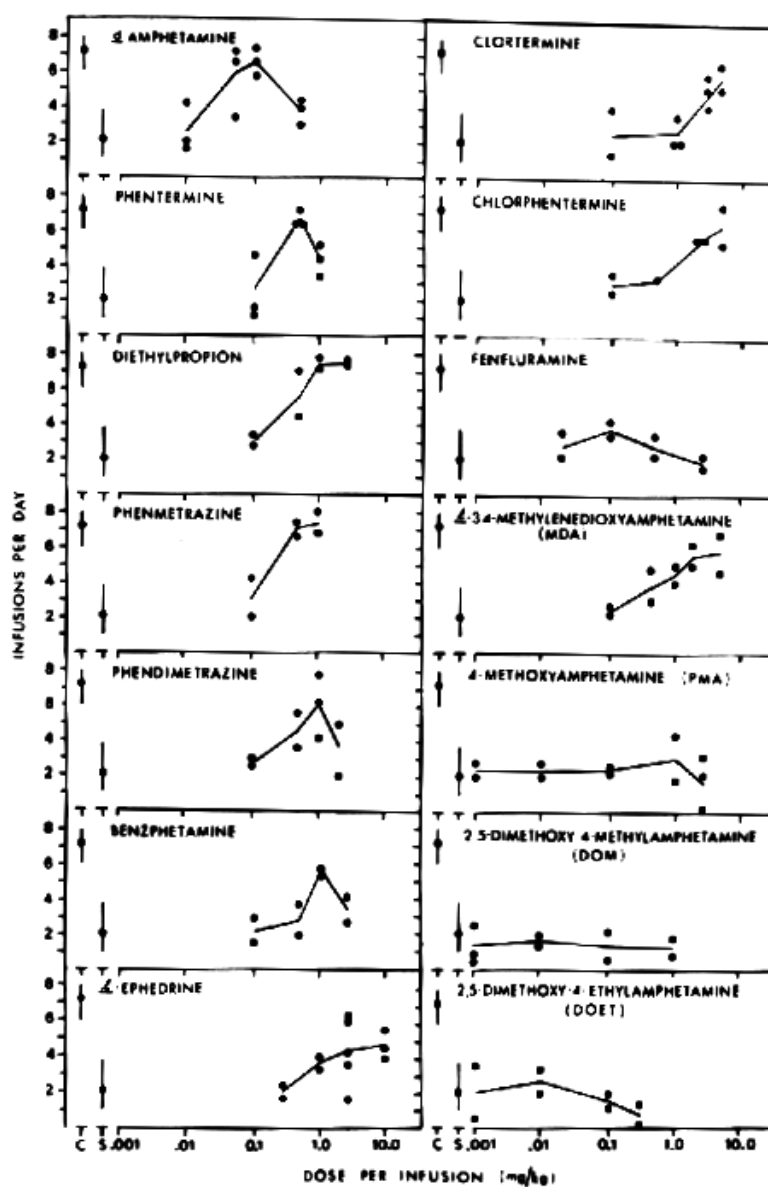


Figura 2. Número médio de injeções por dia de 14 feniletilaminas sob esquema de FR160. As linhas contínuas representam a média para cada dose de droga. Reproduzido de Brady e outros (1987).

Juntando esses resultados com os de outros experimentos realizados pelo mesmo grupo de pesquisa, Brady e outros (1987) fizeram uma análise da relação entre o poder anorexígeno e o valor reforçador de várias substâncias usadas como supressoras de apetite (DEP, ANF, COC, fenmetrazina, clorfentermina, fentermina, clostermina, fenfluramina e fenilpropanolamina). Calcularam um índice denominado razão anorética-reforçadora (dose que suprime 50% do consumo de alimento / menor dose que mantém a auto-administração em

FR 160), em que quanto a maior a razão, maior a potencia reforçadora em relação à potencia anorética do composto. A maior razão obtida foi para a COC, seguida pela DEP e depois, muito próximo da DEP, a ANF (o resto dos composto mostrou razões inferiores em 40% ou mais, em comparação à ANF) . O que esse resultado indica é que para essas três drogas as doses que têm efeito reforçador são bem menores que as doses que têm efeito anorético, sugerindo que o uso desses compostos no tratamento de obesidade em humanos deve ser feito com precaução.

Experimentos que usaram o modelo de CPP também verificaram o valor reforçador da DEP. Reimer e outros (1995) mostraram que a dose de 10, mas não as de 20,0 e 40,0 mg/kg, induziam CPP em ratos, e Planeta e DeLucia (1998) relataram que 15,0 mg/kg, mas não 10,0 ou 20,0 mg/kg, produzia CPP, e que esse efeito reforçador parecia ser mediado por receptores dopaminérgicos D₁. As diferenças de resultados entre as doses em ambos os estudos poderiam estar relacionadas a diferenças no procedimento de CPP usado por cada um: Reimer e outros (1995) usaram o procedimento de CPP sem viés e Planeta e DeLucia (1998) usaram o procedimento com viés. De qualquer forma, e como já foi discutido, está documentado que a CPP é um bom modelo para revelar quais drogas são potencialmente reforçadoras, mas não para discriminar entre diferentes doses de uma mesma droga. No nosso laboratório, usando um protocolo semelhante ao de Reimer e outros (1995), verificamos que as doses de 10,0 mg/kg produzia CPP (Garcia-Mijares e Silva, 2003).

Em resumo, os dados referentes ao valor reforçador da DEP parecem indicar que essa droga tem potencial de abuso, visto que é auto-administrada, que seus efeitos são generalizados para outras drogas adictivas como a ANF e COC, que seres humanos tem por ela preferência em comparação a placebo, e que produz CPP. Contudo, há ainda que investigar sobre a DEP. Por exemplo, aparentemente não existem outros trabalhos, além deste, que tenham testado doses inferiores a 10,0 mg/kg no modelo de CPP, como também não se encontram dados recentes sobre o potencial de abuso dessa droga. Falta também determinar os mecanismos celulares e moleculares pelos quais essa droga poderia causar dependência que são pouco conhecidos, e se seus efeitos são susceptíveis de sensibilização.

Uso da dietilpropiona no Brasil

Levantamentos realizados por pesquisadores do Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) mostram que o uso de anorexígenos anfetamínicos no Brasil é alto, e que possivelmente continua aumentando. Por exemplo, dados fornecidos por Nappo e Carlini (1994) indicam que o consumo dessas drogas no Brasil aumentou de 7,7 toneladas em 1989 para 23,6 toneladas em 1992, o que representa um aumento de mais de 200%. Em levantamento realizado em 1999, revelou-se que os anorexígenos eram os segundos medicamentos psicoativos mais prescritos na cidade de São Paulo, tendo sido ainda relatado que o número de prescrições era 10 vezes maior para mulheres do que para homens (Noto e outros, 2002). Nesse mesmo ano foi relatado que 80% dos pacientes sob tratamento para redução de peso, nas cidades de São Paulo e Brasília, usavam anorexígenos anfetamínicos e que, desses pacientes, 86,6% possuíam um índice de massa corporal igual ou inferior a 29,9, portanto, fora da classificação de “obesidade” (Nappo, Tabach, Noto, Galduroz, e Carlini, 2002). Assim, o elevado uso de anorexígenos anfetamínicos no Brasil não parece justificável como tratamento para a obesidade.

Em relação à DEP, os dados obtidos nesses levantamentos indicam que o consumo dessa substância tem aumentado notavelmente desde 1989, quando aparecia em terceiro lugar entre os anorexígenos de maior consumo, passando ao primeiro lugar em 1992 (Nappo, 1992; Nappo e Carlini, 1994; Noto e outros, 2002). No ano 1998 o CEBRID publicou um estudo que relatava que os anfetamínicos eram a terceira droga (excluindo tabaco e álcool) mais utilizada por estudantes do primeiro e segundo grau, e que a maioria deles tinha por base a DEP (Galduróz, Moto, e Carlini, 1998). Nesse mesmo ano outro estudo informava que essa droga era extensamente prescrita no Brasil com fins terapêuticos na redução de peso (Lima, Béria, Tomasi, e Mari, 1998). Em 1999 foi verificado que a DEP era o anorexígeno de maior prescrição na cidade de São Paulo (Noto e outros, 2002). Não foram encontrados dados de levantamentos nacionais mais atuais, mas dados fornecidos por organizações mundiais indicam que o consumo de DEP no Brasil vem aumentando nos últimos anos.

O último relatório do INCB indica que no ano 2002 os anorexígenos eram o grupo de maior consumo mundial dentre as drogas classificadas como tipo IV, sendo a PHEN e a DEP as mais fabricadas (*International Narcotics Control Board*, 2003). Em relação ao Brasil, as cifras de produção de drogas anorexígenas são importantes: a) o Brasil fabrica três

anorexígenos tipo IV, a DEP, a FEN e o mazindol; b) a fabricação de DEP no ano 2002 foi aproximadamente quatro vezes maior que a de FEN e 400 vezes maior que a de mazindol; c) nos anos 2000-2001 o Brasil apareceu como o maior fabricante do mundo de DEP e o segundo de FEN; d) no ano 2002 o Brasil duplicou a fabricação de DEP e FEN e diminuiu em mais da metade a produção de mazindol em relação ao ano anterior; e) nesse mesmo ano o Brasil foi o único fabricante de DEP, produzindo 16.155 kg e, f) praticamente toda a produção de DEP do Brasil é usada internamente.

Em resumo, os dados epidemiológicos relativos ao consumo de anorexígenos anfetamínicos no Brasil sugerem que a DEP está sendo amplamente usada tanto por crianças como por adultos e que seu consumo vem aumentando, justificando plenamente ser estudado em nosso meio. Nas palavras de Nappo e outros (2002): “o uso desnecessário de tratamentos para a redução de peso e o uso de supressores do apetite, especialmente entre mulheres, tem virado uma verdadeira ‘epidemia’” (p. 162.). Como a DEP é atualmente o anorexígeno anfetamínico mais produzido e consumido no país, então, poder-se-ia arriscar a afirmação de que o uso dessa droga vem se transformando em “uma epidemia”.

OBJETIVOS

O objetivo principal deste trabalho foi verificar o efeito da pré-exposição a CAF sobre o valor reforçador da DEP. Para cumprir esse objetivo foram realizados 4 experimentos, cada um com sub-objetivos específicos:

Experimento 1: Sensibilização da atividade motora produzida pela pré-exposição repetida a DEP. Como já foi colocado, existem poucas pesquisas sobre os efeitos comportamentais e reforçadores da DEP e nenhuma delas informa se doses inferiores a 5,0 mg/kg têm efeito estimulante sobre o comportamento. Ainda que a atividade motora não seja uma medida de valor reforçador, freqüentemente as doses que têm efeito sobre esse comportamento são as mesmas que mostram valor reforçador. Por ser a atividade motora um comportamento relativamente fácil de ser medido, é comum a utilização inicial dessa medida para determinar manipulações experimentais associadas ao valor reforçador. Esse experimento teve dois objetivos específicos: o primeiro foi verificar se a pré-exposição a DEP sensibilizaria ratos adultos a seu efeito estimulante sobre a atividade motora; o segundo foi testar várias doses baixas de DEP a fim de determinar seu efeito estimulante.

Experimento 2: Efeito da pré-exposição repetida a DEP sobre a preferência condicionada de lugar induzida pela droga, em ratos adultos. O objetivo desse experimento foi verificar se a pré-exposição repetida a DEP tornaria os animais mais sensíveis ao valor reforçador dessa droga, medido pelo modelo de CPP. Adicionalmente foram testadas várias doses baixas de DEP a fim de determinar seu efeito reforçador .

Experimento 3: Efeito da pré-exposição a CAF sobre a preferência condicionada de lugar induzida por DEP, em ratos adultos e adolescentes. O objetivo desse experimento foi verificar se pré-exposição a CAF na idade adulta e desde a adolescência sensibilizaria os animais ao valor reforçador da DEP, medido pelo modelo de CPP

Experimento 4: Efeito da pré-exposição repetida a CAF oral na adolescência sobre a auto-administração oral de DEP em esquema de razão progressiva. Esse experimento teve como objetivo verificar mudanças na auto-administração oral de DEP como consequência da pré-exposição crônica a CAF desde a adolescência até a idade adulta. Em outras palavras,

procurou-se observar se a pré-exposição a CAF tornaria os ratos mais sensíveis ao valor reforçador da DEP, quando essa droga é um reforçador em esquema de razão progressiva.

EXPERIMENTO 1

Sensibilização da atividade motora produzida pela pré-exposição repetida a DEP

MÉTODO

O objetivo desse experimento foi verificar se a pré-exposição a DEP sensibilizava os animais ao seu efeito estimulante sobre a atividade motora. Foram testadas várias doses de DEP a fim de avaliar seu efeito estimulante.

Sujeitos

Foram utilizados 34 ratos albinos machos da cepa *Wistar*, experimentalmente ingênuos, de aproximadamente 90 dias, alojados em pares em gaiolas-viveiro de poliuretano semi-transparente com grade superior para a alimentação. Os animais foram mantidos em ciclo de 12 h luz e 12 h escuro (luz às 07:00), com água e comida *ad libitum*.

Droga

A dietilpropiona (GALENA) foi dissolvida em solução salina (0,9% NaCl) e administrada i.p. em volume de 1,0 ml/kg.

Equipamento

O teste de atividade foi conduzido em uma Caixa de Atividade de Campo Aberto (ENV-515 Med-Associates) em policarbonato acrílico transparente, de medidas 42,5 cm x 42,5 cm x 30,5 cm. Para detectar a atividade motora foram usadas fotocélulas infravermelhas (16 x 16 x 16), espaçadas por 2,5 cm. O controle das sessões experimentais e registro dos dados foi feito através de um computador conectado à interface da caixa.

Procedimento

A Tabela 1 resume o tratamento recebido pelos sujeitos de cada grupo nas *Fases de Sensibilização e de Teste*:

1. *Fase de Sensibilização*: Os sujeitos foram distribuídos ao acaso em 6 grupos, três grupos CON e três grupos EXP, conforme esquematizado na Tabela 1. Por sete dias consecutivos, os sujeitos do grupo CON receberam uma injeção diária de 1,0 ml/kg de 0,9% NaCl (veículo), enquanto os animais do grupo EXP receberam uma injeção diária de 20,0 mg/kg de DEP. A administração de droga e salina foi realizada em uma sala

diferente daquela em que o teste de atividade seria feito. Nesta fase o peso dos ratos foi monitorado para verificar o efeito anorético da DEP. Os resultados desses registros, junto com os dos animais do Experimento 2, são apresentados no Anexo A.

2. *Fase de Teste* da Atividade motora: O teste de atividade começou 7 dias após a última injeção da *Fase de Sensibilização*. Nos dois primeiros dias após esse período de “abstinência”, e para fins de habituação, cada rato foi colocado na caixa de atividade sem que nenhuma medida fosse tomada. Dez minutos antes de cada sessão experimental, os animais eram colocados na sala de experimentação para se habituarem ao ambiente.

No terceiro dia, (Linha de Base inicial - LB1) cada animal recebeu uma injeção de salina (1,0 ml/kg i.p.) e, após 15 min, foi colocado na caixa de atividade por 15 minutos. No quarto dia a DEP foi administrada (DROGA). Dois grupos, um CON e outro EXP, receberam 5,0 mg/kg de DEP; outros dois grupos receberam 2,5 mg/kg de DEP e mais dois grupos receberam 1,0 mg/kg de DEP (Tabela 1). Os ratos foram colocados na caixa de atividade 15 minutos após a administração da droga. No quinto dia os animais não foram manipulados experimentalmente. No sexto dia (Retorno à linha de base - LB2) o procedimento descrito para LB1 foi repetido.

Tabela 1

Tratamentos nas *Fases de Sensibilização e Teste* para cada grupo.

FASE DE SENSIBILIZAÇÃO		FASE DE TESTE	n
Grupo	Tratamento	Tratamento	
CON	Veículo	DEP 5,0 mg/kg	6
EXP	DEP 20,0 mg/kg	DEP 5,0 mg/kg	6
CON	Veículo	DEP 2,5 mg/kg	6
EXP	DEP 20,0 mg/kg	DEP 2,5 mg/kg	6
CON	Veículo	DEP 1,0 mg/kg	5
EXP	DEP 20,0 mg/kg	DEP 1,0 mg/kg	5

Análise Estatística

O programa usado para medir atividade permite a distinção entre interrupções repetitivas da mesma fotocélula e interrupções de fotocélulas adjacentes; esta última medida foi usada como índice de atividade motora. Inicialmente foi feita uma ANOVA de medidas

repetidas de dois fatores (Dose x Grupo) entre as medidas de atividade motora em LB1 e LB2. Como não foram encontradas diferenças significativas entre elas (ver Anexo B), foi calculada para cada indivíduo a média LB entre LB1 e LB2. Para analisar se a pré-exposição a DEP sensibilizou a atividade motora foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas de dois fatores (Grupo x Dose) entre as medidas de LB e de DROGA. Quando foram encontrados efeitos significativos de interação, foram feitas ANOVAs de medidas repetidas por fator.

RESULTADOS

A Figura 3 apresenta a atividade motora em LB e DROGA ao longo de 15 min, em função de diferentes doses de DEP, para os grupos CON e EXP na *Fase de Teste da atividade motora*. São apresentadas as médias (\pm EP) por grupo do número de interrupções de fotocélulas por minuto, para cada dose de DEP (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg). Em todos os gráficos dessa figura nota-se leve diminuição da atividade motora ao longo do tempo, a qual é mais aparente na dose de 1,0 mg/kg. Também nessa dose é observada diminuição da atividade motora em relação a LB, especialmente no grupo CON. As doses de 2,5 e 5,0 mg/kg de DEP tiveram, em geral, o efeito de aumentar a atividade motora para ambos os grupos em relação a LB, sendo esse aumento mais pronunciado para o grupo DEP na dose de 5,0 mg/kg. Porém o efeito ao longo dos 15 minutos parece ser mais constante na dose de 2,5 mg/kg. É também evidente nessa Figura 1 que no primeiro minuto na caixa de campo aberto a média de atividade motora na LB é similar à de DEP em todas as doses em ambos os grupos. Dessa forma, parece que a atividade motora no primeiro minuto está associada a outros fatores que não o efeito da droga, e por esse motivo as medidas do primeiro minuto não foram usadas nas análises posteriores.

Na Figura 4 são mostradas as médias (\pm EP) do tempo total da atividade motora na caixa de campo aberto de cada grupo CON e EXP em LB e em cada dose de DEP (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg). Observa-se que a atividade motora aumentou em relação à LB, quando as doses 2,5 e 5,0 mg/kg foram administradas (fator DROGA). Também se pode notar que a dose de 1,0 mg/kg diminuiu a atividade motora em relação à LB. A ANOVA de medidas repetidas revelou que as mudanças entre LB e DROGA foram significativas ($F_{(1,28)} = 29,98$; $p = 0,00$), havendo interação com Dose ($F_{(2,28)} = 25,85$; $p = 0,00$) e Grupo ($F_{(1,28)} = 5,91$; $p = 0,02$), mas não entre os três fatores ($F_{(2,28)} = 0,65$; $p = 0,53$), o que significa que o efeito da DEP sobre a atividade motora foi dependente tanto da dose como do grupo.

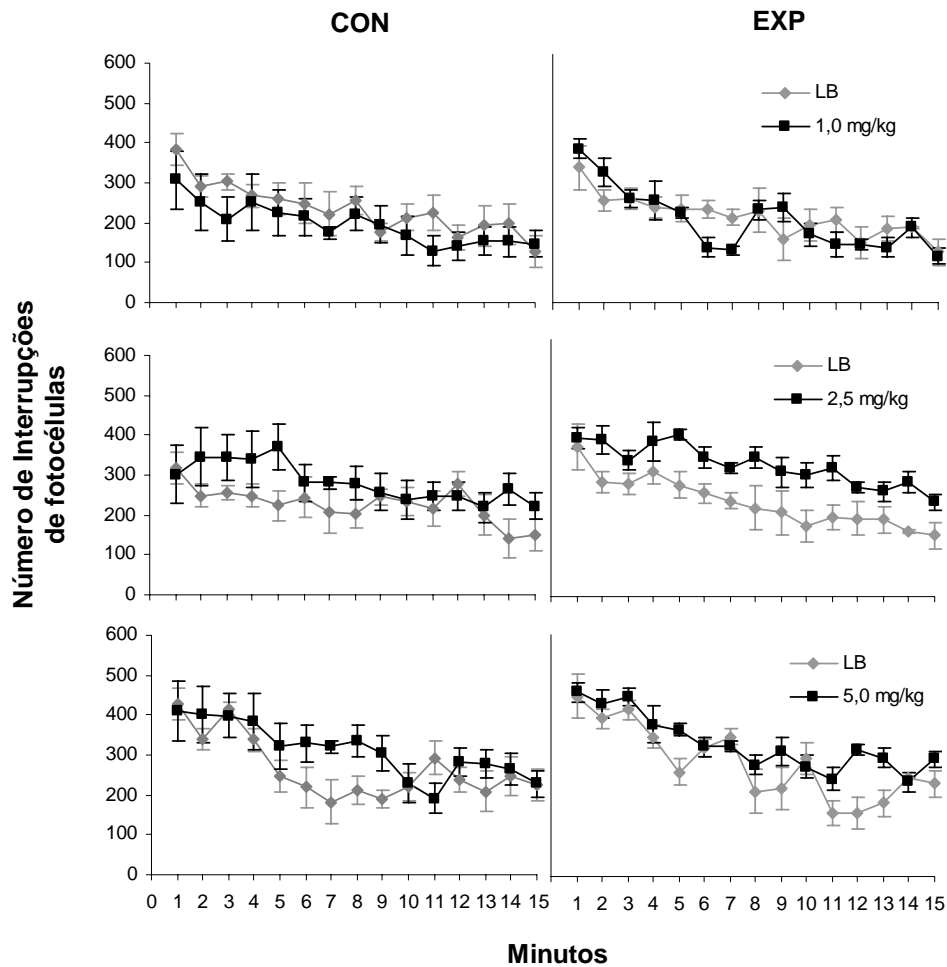


Figura 3. Efeito da DEP sobre a atividade motora. Os dados representam o número de interrupções de fotocélulas (média \pm EP) por minuto na caixa de atividade na *Fase de Teste*. Antes dessa fase, três grupos de ratos receberam uma injeção de 20,0 mg/kg de DEP (gráficos da direita) e outros três grupos de ratos receberam veículo (gráficos da esquerda) por 7 dias consecutivos. Na *Fase de Teste* as medidas representam a atividade após injeção de veículo (LB) e após injeção de DEP nas doses de 1,0, 2,5 ou 5,0 mg/kg.

Foram então realizadas análises dos efeitos principais (ANOVA medidas repetidas) para cada dose de DEP, as quais revelaram que a dose de 1,0 mg/kg diminuiu significativamente a atividade motora ($F_{(1,8)} = 15,17$; $p = 0,01$) em ambos os grupos por igual ($F_{(1,8)} = 0,43$; $p = 0,53$). Na dose de 2,5 mg/kg a análise revelou aumento significativo da atividade motora ($F_{(1,10)} = 24,24$; $p = 0,00$), mas não houve diferenças entre os grupos em relação a esse aumento ($F_{(1,10)} = 2,37$; $p = 0,16$). A dose de 5,0 mg/kg de DEP também

aumentou significativamente a atividade motora ($F_{(1,10)} = 74,10$; $p = 0,00$), sendo esse efeito maior para o grupo EXP do que para o grupo CON ($F_{(1,10)} = 6,24$; $p = 0,03$).

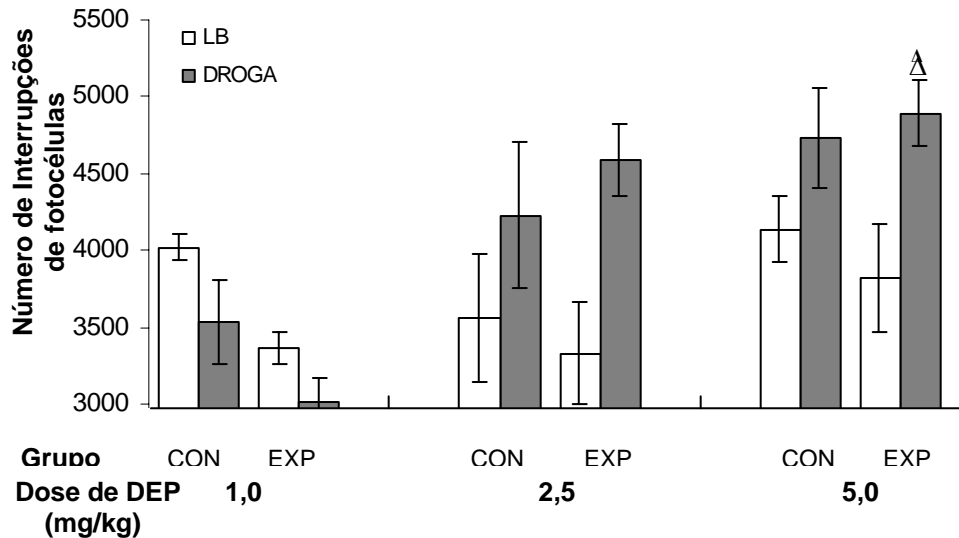


Figura 4. Sensibilização da atividade motora produzida pela pré-exposição repetida a DEP. Os dados representam o número de interrupções de fotocélulas (média ± EP) na caixa de atividade em na *Fase de Teste*. Antes dessa fase, três grupos de ratos receberam uma injeção de 20,0 mg/kg de DEP (Grupo EXP) e outros três grupos de ratos receberam salina (Grupo CON) por 7 dias consecutivos. Na *Fase de Teste* as medidas representam a atividade após injeção de veículo (LB) e após injeção de DEP nas doses de 1,0, 2,5 ou 5,0 mg/kg. Todas as doses testadas mudaram significativamente a atividade motora em relação à LB ($P < 0,01$, efeito antes-depois ANOVA). ^Δ $p < 0,05$ para diferenças entre os grupos em relação às mudanças na atividade motora.

Em resumo, os resultados indicaram que as três doses de DEP testadas alteraram a atividade motora em relação à LB em ambos os grupos, sendo que a dose de 1,0 mg/kg teve o efeito de produzir uma pequena, mas significativa, diminuição desse comportamento, enquanto que as doses de 2,5 e 5,0 mg/kg o aumentaram. A sensibilização produzida pela pré-exposição a DEP foi verificada apenas quando a dose de 5,0 mg/kg foi empregada no teste.

DISCUSSÃO

Este experimento tinha como principal objetivo avaliar se a pré-exposição a DEP sensibilizaria os animais a seu efeito estimulante sobre a atividade motora. Experimentos com ratos têm mostrado que doses entre 5,0 mg/kg e 10,0 mg/kg de DEP têm efeito estimulante sobre a atividade motora de animais, enquanto que o efeito de doses maiores sobre esse comportamento parece ser depressor (Garantini e outros, 1978; Reimer e outros, 1995). Os nossos resultados confirmaram que a dose de 5,0 mg/kg de DEP age como estimulante da atividade motora, e adicionam novos dados à literatura mostrando que a dose de 2,5 mg/kg age também como estimulante. Por outro lado, a dose de 1,0 mg/kg de DEP causou uma pequena diminuição da atividade motora, o que indicaria um efeito dose-dependente dessa droga, em que doses baixas ou altas produzem diminuição da atividade motora, e doses médias seu aumento. A diminuição da atividade motora de sujeitos “íntactos” produzida por doses baixas é também relatada para outros psicoestimulantes. Por exemplo, Kuczenski e Segal (2002) observaram que a administração oral de baixas doses de metilfenidato reduzia leve, mas significativamente, a atividade motora de ratos. Em outras pesquisas George (1989; George, 1990) relatou diminuição da atividade motora de ratos e camundongos em resposta a doses baixas de COC (0,1 a 2,2 mg/kg), com retorno à linha de base quando a dose foi aumentada, e ainda aumento da atividade motora com maiores incrementos de dosagem. A explicação desse efeito depressor sobre a atividade motora de baixas doses de estimulante parece ainda não ser clara, embora George (1989, 1990) tenha sugerido que o efeito depressor de baixas doses de COC poderia estar associado a um aumento da transmissão serotoninérgica, sem alteração da dopaminérgica. Contudo, mesmo que a COC aumentasse a transmissão serotoninérgica, diminuindo com isso a atividade motora (Heffner e Seiden, 1982), esse efeito não explicaria os resultados obtidos por Kuczenski e Segal (2002) com metilfenidato, já que esse estimulante parece não agir sobre o sistema serotoninérgico (Segal e Kuczenski, 1999). Kuczenski e Segal (2002) propuseram outra hipótese: baixas doses de estimulantes poderiam excitar o sistema noradrenérgico sem afetar o dopaminérgico, sendo esse último estimulado apenas por doses maiores. Essa estimulação noradrenérgica teria como efeito a diminuição da atividade motora.

Outra linha de evidência indica que outros fatores, além do efeito farmacológico da droga, poderiam modular o efeito de baixas doses de estimulantes. Morse, Erwin e Jones (1995) observaram que quando a atividade motora era testada primeiro sob o efeito de uma injeção de salina, e depois em uma sessão posterior esse comportamento era medido após ser administrada COC, a atividade motora sob os efeitos dessa droga diminuía em relação a salina. No entanto, quando essa seqüência era invertida, ou seja, quando o efeito da COC sobre a atividade motora era testado primeiro e depois esse comportamento era medido sob efeito de salina, era observado um aumento da atividade motora por COC. Os autores explicam esse resultados por uma interação entre o efeito da droga e resposta à novidade do ambiente: no segundo experimento o aumento da atividade motora seria função do efeito central da COC somado a uma reação dos ratos à novidade do ambiente de teste. Embora em nosso experimento a salina tenha sido administrada no primeiro dia de teste e a DEP no segundo, o efeito da dose de 1,0 mg/kg de DEP de diminuir a atividade motora não pode ser explicado por habituação à caixa de campo aberto já que, para todas as doses testadas, os animais eram habituados a esse aparelho por dois dias seguidos antes da *Fase de Teste*, e ainda assim as doses de 2,5 e 5,0 mg/kg de DEP aumentaram a atividade motora.

Nossos resultados também mostraram que, quando a dose de 5,0 mg/kg de DEP foi usada na *Fase de Teste*, os animais pré-expostos a essa droga tiveram um aumento maior na atividade motora que os não pré-expostos. Em outras palavras, foi verificada sensibilização do efeito agudo da DEP sobre a atividade motora. Esse dado é consistente com a vasta literatura que mostra que a pré-exposição a psicoestimulantes causa sensibilização aos efeitos agudos dessas drogas sobre a atividade motora (para uma revisão ver Pierce e Kalivas, 1997). Contudo, chama a atenção que essa sensibilização apenas tenha sido observada em uma das doses de teste, já que a dose de DEP usada na pré-exposição foi a mesma para todas as doses testadas.

Na maioria das pesquisas em sensibilização, uma ou mais doses de droga são administradas no período de pré-exposição, mas apenas uma dose da droga é usada na *Fase de Teste*. Portanto, essas pesquisas não informam se o aumento da resposta é observado para o efeito agudo de todas as doses da droga em questão. Em concordância com os nossos resultados, a evidência obtida nos poucos estudos que usaram diferentes doses na *Fase de Teste* indica que a expressão da sensibilização não acontece para o efeito agudo de qualquer

dose de droga. Gaytan, Ghelani, Martin, Swann e Dafny (1997) e Gaytan, Yang, Swann e Dafny (2000) pré-expuseram ratos à mesma dose de metilfenidato e posteriormente testaram o efeito de doses agudas dessa droga. Encontraram que a expressão da sensibilização dependia tanto da dose usada na fase de teste como da hora do dia em que a droga era administrada na fase de pré-exposição e na fase de teste. Especificamente, eles verificaram sensibilização da atividade motora para o efeito agudo de baixas doses de metilfenidato, mas não para as doses mais altas. Além do mais, esse efeito foi observado para a fase diurna, mas não para a noturna do experimento. Em outro experimento, utilizando ANF, encontraram um padrão diferente: na fase escura os animais mostraram sensibilização com todas as doses usadas no teste, mas na fase clara a sensibilização foi observada apenas para algumas das doses. Os autores sugerem que a potência (mudança à esquerda na curva dose-resposta) e a eficácia (máximo efeito produzido pela maior dose) de uma droga seriam afetados por ritmos circadianos. De ser essa hipótese certa, nossos resultados poderiam indicar que a administração repetida de DEP durante a fase diurna aumenta a eficácia estimulante dessa droga nessa dose. De qualquer forma, essa explicação seria apenas especulativa e mais pesquisas com a DEP e outros estimulantes precisam ser feitas para entender as diferenças dose-resposta na expressão da sensibilização.

Em resumo, os resultados deste experimento mostraram que na dose testada (1,0 mg/kg) a DEP tem um efeito levemente depressor sobre a atividade motora, enquanto que em doses maiores (2,5 e 5,0 mg/kg) seu efeito é estimulante. Também foi observado que a pré-exposição a esse fármaco produz sensibilização dos efeitos estimulantes da dose de 5,0 mg/kg sobre a atividade motora. Esses resultados indicam, portanto, que o efeito da DEP sobre a atividade motora é similar ao de outros psicoestimulantes típicos como ANF e COC.

EXPERIMENTO 2

Efeito da pré-exposição repetida a DEP sobre a preferência condicionada de lugar induzida pela droga, em ratos adultos.

MÉTODO

O objetivo deste experimento foi verificar se a pré-exposição a DEP sensibilizava os animais ao valor reforçador dessa droga, medido pelo modelo de CPP. Foram também testadas várias doses de DEP a fim de determinar a dose mínima reforçadora.

Sujeitos

Os sujeitos foram 50 ratos albinos machos da cepa *Wistar*, experimentalmente ingênuos, de aproximadamente 90 dias. O resto como no Experimento 1.

Droga

Igual ao Experimento 1

Equipamentos

O teste de CPP foi realizado na mesma caixa descrita no Experimento 1, com a adição de um módulo especialmente elaborado para testar CPP (*Med-Associates*). O módulo de CPP era dividido em dois compartimentos de igual tamanho por uma parede de acrílico preta. No centro da parede havia uma porta tipo guilhotina que, quando retirada, permitia o acesso a ambos os compartimentos. As paredes dos compartimentos eram de acrílico transparente, mas foram revestidas externamente por coberturas plásticas. Um dos compartimentos foi revestido em branco e o piso era similar a tela de arame em aço. O outro compartimento foi revestido em preto e o piso era de grades paralelas em aço.

Para medir o tempo de estadia em cada compartimento foram usadas fotocélulas infravermelhas (16 x 16 x 16), espaçadas por 2,5 cm. O controle das sessões experimentais e o registro dos dados foi feito através de um computador conectado à interface da caixa (*Med Associates*).

Procedimento

A Tabela 2 resume o tratamento recebido pelos sujeitos de cada grupo nas *Fases de Sensibilização* e de *Condicionamento*:

O experimento constou de várias fases:

1. *Fase de Sensibilização*: Os sujeitos foram distribuídos ao acaso em 6 grupos: três grupos EXP e três grupos DEP. Por sete dias consecutivos, os sujeitos dos grupos CON receberam uma injeção diária de 1,0 ml/kg de 0,9% NaCl (veículo), enquanto que os animais dos grupos DEP receberam uma injeção diária de 20,0 mg/kg de DEP em igual volume. Droga e veículo foram administrados em uma sala diferente daquela em que a *Fase de Condicionamento de Lugar* seria feita.

Nesta fase o peso dos ratos foi monitorado para verificar o efeito anorexígeno da DEP. Os resultados desses registros, junto com os dos animais do Experimento 1, são apresentados no Anexo A.

2. *Fase de Condicionamento de Lugar* : essa fase começou após 4 dias da finalização da *Fase de Sensibilização*. Foi usado o procedimento de CPP sem viés. Dez minutos antes de cada sessão experimental, os animais eram colocados na sala de experimentação para se habituarem a esse ambiente. O procedimento de CPP constou das etapas:

- Pré-condicionamento (Dias 1-3): a porta da parede que divide a caixa era retirada e cada rato era colocado em um dos compartimentos (preto ou branco)⁹ por 15 minutos. Nesse período eles podiam explorar livremente toda a caixa. No terceiro dia foi registrado o tempo que cada rato passava em cada compartimento (medida do pré-condicionamento - PRÉ).
- Condicionamento (Dias 4-7): foram realizadas 4 sessões de condicionamento. Cada sessão dessa etapa constava de duas partes. Na primeira parte da sessão, cada rato recebia uma injeção de veículo e era confinado por 30 min a um dos compartimentos da caixa (compartimento pareado com a salina - SAL). Na segunda parte da sessão a droga era administrada e o animal era colocado no outro compartimento da caixa (compartimento pareado com a droga – DROGA) por 30 min. Como mostrado na Tabela 2, um grupo CON e outro EXP recebeu 5,0 mg/kg de DEP, outros dois grupos receberam 2,5 mg/kg de DEP e mais dois grupos receberam 1,0 mg/kg de DEP

⁹ Os sujeitos que eram condicionados com a droga no compartimento preto, eram colocados no branco. Os sujeitos que eram condicionados no compartimento branco, eram colocados no compartimento preto.

- Pós-condicionamento (Dias 8-10)¹⁰: Por três dias consecutivos a porta da parede que dividia a caixa foi aberta. Os ratos foram colocados por 15 min na caixa, e foi medido o tempo que o animal despendia em cada compartimento. Apenas os dados do dia 8 (PÓS) e do dia 10 (PÓS3) foram considerados na análise.

Tabela 2
Tratamento nas Fases de Sensibilização e de Condicionamento de Lugar para cada grupo

FASE DE SENSIBILIZAÇÃO		FASE DE CONDICIONAMENTO	n
<i>Grupo</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Tratamento</i>	
CON	Veículo	DEP 5,0 mg/kg	9
EXP	DEP 20,0 mg/kg	DEP 5,0 mg/kg	9
CON	Veículo	DEP 2,5 mg/kg	8
EXP	DEP 20,0 mg/kg	DEP 2,5 mg/kg	6
CON	Veículo	DEP 1,0 mg/kg	9
EXP	DEP 20,0 mg/kg	DEP 1,0 mg/kg	9

Análise Estatística

Para comparar o valor reforçador da DEP entre as diferentes doses e grupos foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas com dois fatores (Grupo x Dose). Quando efeitos significativos de interação foram encontrados, ANOVAs individuais foram calculados.

Para verificar a extinção do condicionamento no terceiro dia de pós-condicionamento (PÓS3), foi realizada uma ANOVA de dois fatores (Grupo x Dose) para medidas repetidas (PÓS – PÓS3)

¹⁰ Tipicamente, o procedimento de CPP acaba no dia 8. Colocamos mais dois dias de medida como controle do condicionamento e para verificar mudanças entre os grupos em relação à resistência à extinção: como já foi mencionado, a CPP é um modelo de reforço condicionado, portanto a etapa de teste no procedimento de CPP é uma situação de extinção (o estímulo condicionado é apresentado, mas deixa de ser pareado com o efeito da droga). Se a medida do teste é produto do condicionamento, então no terceiro dia de medida sem pareamento deveria ser observada uma diminuição no tempo que o animal passa no compartimento previamente pareado com a droga.

RESULTADOS

É mostrado na Figura 5 o efeito da pré-exposição a DEP sobre o valor reforçador dessa droga, avaliado pelo modelo de CPP. Os dados representam a média do tempo passado no compartimento pareado com a droga nas medidas PRÉ e PÓS da *Fase de Condicionamento de Lugar*. Nota-se que o procedimento de condicionamento deslocou a preferência para o lado pareado com a droga, e que essa mudança foi dose-dependente. A ANOVA de medidas repetidas confirmou que houve mudanças significativas na Preferência de lugar, isto é, entre as medidas de PRÉ e PÓS ($F_{(1,44)} = 11,46$; $p = 0,00$), assim como interação entre Preferência e Dose ($F_{(2,44)} = 3,37$; $p = 0,04$). Não houve interação entre Preferência e Grupo ($F_{(1,44)} = 0,23$; $p = 0,63$), nem entre preferência e esses dois fatores ($F_{(2,44)} = 0,34$; $p = 0,71$).

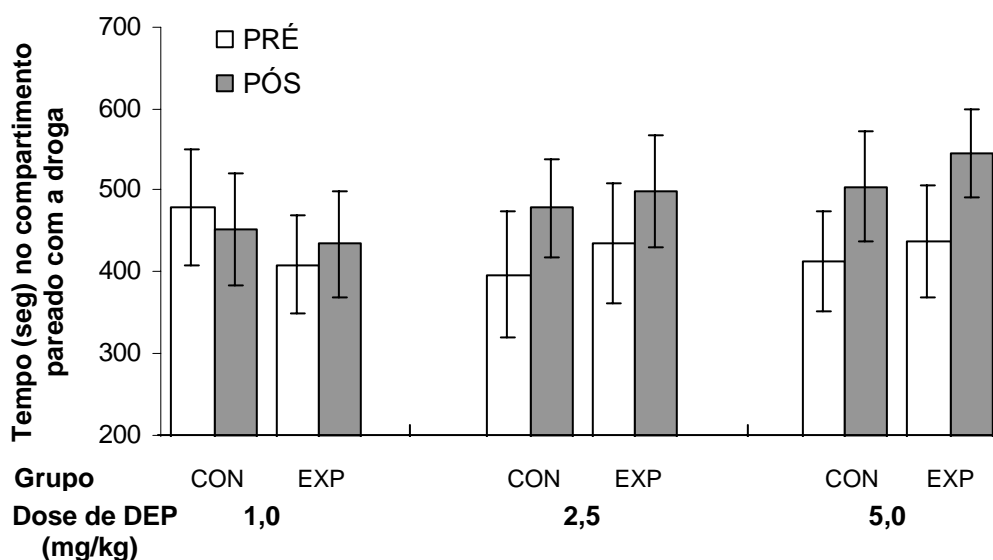


Figura 5. Efeito da pré-exposição a DEP sobre seu valor reforçador medido pelo modelo de CPP. Os dados representam o tempo em segundos (média \pm EP) despendido no compartimento pareado com a droga um dia antes (PRÉ) e um dia depois (PÓS) da etapa de condicionamento da *Fase de Condicionamento de Lugar*. Antes dessa fase, três grupos de ratos receberam uma injeção de 20,0 mg/kg de DEP (Grupo EXP) e outros três grupos receberam veículo (Grupo CON) por 7 dias consecutivos. Durante a *Fase de Condicionamento*, os efeitos de três doses de DEP (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg) foram associados por 30 minutos a um dos lados da caixa, por 4 dias consecutivos.

Devido à mudança na preferência ter sido dependente da dose de DEP, mas não do grupo de pré-exposição, foi conduzida uma ANOVA de medidas repetidas para cada dose, com os dados de todos os sujeitos, com a finalidade de determinar em que doses a DEP produziu CPP. A Figura 6 mostra as médias (\pm EP) do tempo passado no compartimento pareado com a droga nas duas medidas PRÉ e PÓS da *Fase de Condicionamento de Lugar*. Note-se que as médias apresentadas na figura foram calculadas sem discriminar o grupo, para que pudesse ser visualizado em maior detalhe a interação entre a preferência pelo compartimento pareado com a droga e a dose de droga usada nessa fase. Evidencia-se nessa figura um efeito dose-dependente linear na mudança de preferência. Ou seja, o valor reforçador da DEP é maior para a dose de 5,0 mg/kg ($F_{(1,17)} = 16,64$; $p = 0,00$), seguido pela dose de 2,5 mg/kg ($F_{(1,13)} = 10,92$; $p = 0,01$), sendo que na dose de 1,0 mg/kg o valor reforçador da DEP é nulo ($F_{(1,17)} = 0,00$; $p = 0,99$).

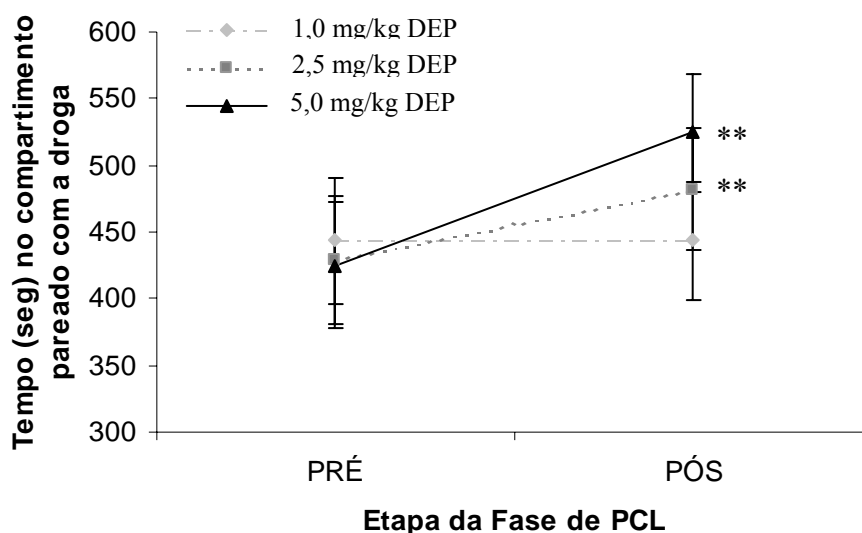


Figura 6. Valor reforçador da DEP. Os dados representam as médias (\pm EP) do tempo em segundos passado no compartimento pareado com a droga nas duas medidas PRÉ e PÓS da *Fase de Condicionamento de Lugar*, para todos os sujeitos. O resto igual à Figura 5. ** $p < 0,01$ para mudanças na preferência em PÓS em relação a PRÉ, conforme ANOVA de medidas repetidas para cada dose.

Com a finalidade de verificar se a CPP produzida pelas doses de 2,5 e 5,0 mg/kg era sensível à extinção e se os grupos se diferenciavam em relação a essa medida, foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas entre a preferência no primeiro (PÓS) e no terceiro (PÓS3) dias de pós-teste. Os dados das medidas de preferência para os dias de PÓS e PÓS3 de cada grupo e

em cada dose são apresentados na Figura 7. Observa-se nessa figura que em PÓS3 houve uma diminuição do tempo despendido no lado pareado com a droga na *Fase de Condicionamento de Lugar*. A ANOVA revelou que essa diminuição foi significativa ($F_{(1,28)} = 11,04$; $p = 0,00$) para ambas as doses e grupos por igual ($F_{(1,28)} = 1,17$; $p = 0,71$ e $F_{(1,28)} = 0,59$; $p = 0,44$, respectivamente), ou seja, não houve interação da mudança de preferência com nenhuma dessas duas variáveis.

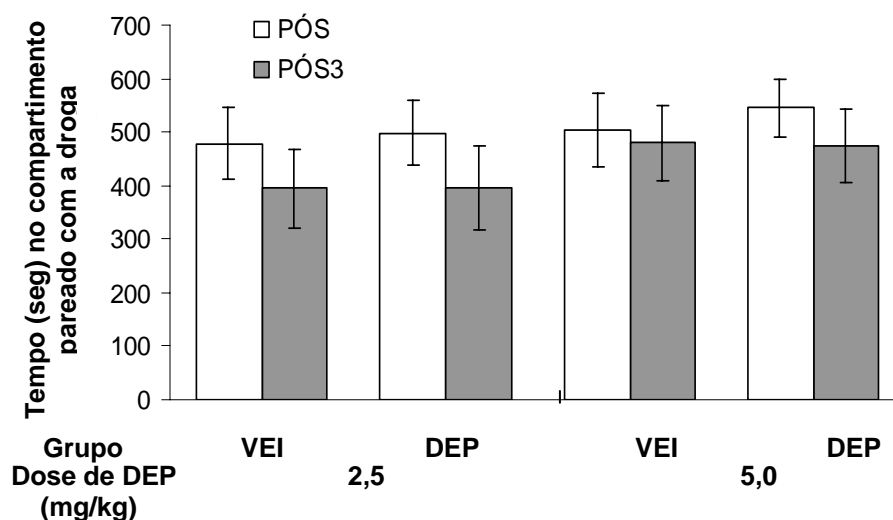


Figura 7. Extinção da CPP. Os dados representam as médias (\pm EP) do tempo em segundos passado no compartimento pareado com a droga no primeiro (PÓS) e terceiro (PÓS3) dia do pós-condicionamento, para todos os sujeitos. O resto igual à Figura 5.

Em resumo, os resultados mostraram que as doses de 2,5 e 5,0 mg/kg, mas não a de 1,0 mg/kg, produziram CPP, e que esse efeito foi sensível à extinção, indicando com isso que a droga agiu como reforçador. No entanto, a pré-exposição a DEP não sensibilizou o valor reforçador dessa droga em nenhuma das doses testadas.

DISCUSSÃO

Neste experimento pretendia-se observar se o valor reforçador da DEP era alterado pela pré-exposição a essa droga. Existe evidência que a DEP é reforçadora na dose de 10,0 e 15,0 mg/kg quando seu valor reforçador é medido pelo modelo de CPP (Planeta e DeLucia, 1998; Reimer e outros, 1995), mas não existem dados que informem sobre o valor reforçador de doses menores. Os resultados obtidos mostraram que a dose de 2,5 e 5,0 mg/kg de DEP, mas não a dose de 1,0 mg/kg, é reforçadora.

Foi sugerido por Bardo e Bevins (2000) que o efeito de CPP induzido por estimulantes estaria associado à familiaridade dos sujeitos com o ambiente experimental: o aumento na atividade motora produzido por estimulantes levaria os animais explorar mais o ambiente no lado associado à droga em oposição ao lado associado com o veículo, onde esse aumento de atividade não ocorreria. Assim, quando testados, os animais tenderiam a preferir o lado da caixa pareado com a droga, não pelo efeito reforçador da droga, mas sim por ter maior familiaridade com esse ambiente. Essa hipótese só poderia ter sido considerada como explicação dos nossos resultados se na *Fase de Condicionamento de Lugar* houvesse sido observado aumento ou igualdade entre o primeiro e o terceiro dia de pós-condicionamento. Em outras palavras, se familiaridade explicasse o maior tempo despendido pelos nossos ratos no lado da caixa pareado com DEP, então na situação de extinção, que caracterizou os dias de pós-condicionamento, não deveria haver diminuição desse tempo, como foi observado, e poder-se-ia até esperar um aumento.

Por outro lado, a pré-exposição a DEP não sensibilizou os animais ao valor reforçador dessa droga. É interessante observar que as doses de DEP que aumentaram a atividade motora foram as mesmas que produziram CPP, demonstrando valor reforçador. Esses resultados são coerentes com os obtidos em outras pesquisas que mostram que as doses de drogas psicoestimulantes que produzem aumento de atividade motora são também eficazes na produção de CPP (Bedingfield e outros, 1998). Essa correlação têm levado alguns autores a sugerir que a ambos os efeitos poderiam estar sendo mediados pelos mesmos sistemas dopaminérgicos (Bedingfield e outros, 1998; Vezina, Lorrain, Arnold, Austin, e Suto, 2002; Wise e Bozarth, 1987). Ficaria então por explicar por que foi observada sensibilização para o

efeito motor, mas não para o valor reforçador. Uma possível explicação seria o tempo entre a última administração da droga na fase de sensibilização e o teste da sensibilização. No Experimento 1, o teste de atividade motora foi realizado 7 dias após a administração da droga, no Experimento 2 o teste de CPP foi realizado 4 dias depois. Sabe-se que o tempo entre a última administração de droga na pré-exposição e o teste de sensibilização é um fator importante para a aquisição de sensibilização. Se esse tempo for muito curto podem não ser produzidas as mudanças no sistema DA associadas à sensibilização (Robinson, 1993). Experimentos com anfetamina têm mostrado sensibilização da CPP após 4 dias da última administração da droga durante a pré-exposição (Lett, 1989), porém a DEP é menos potente que a ANF (Griffiths, Winger, Brady, e Snell, 1976), e é possível que apenas 4 dias entre pré-exposição e teste não tenham sido suficientes para produzir as mudanças neurofisiológicas necessárias para que se observasse sensibilização na CPP. É por isso que nos Experimentos 3 e 4, a serem descritos, o tempo entre a *Fase de Sensibilização* e o teste da sensibilização foi aumentado para 7 dias.

Em resumo, os resultados mostraram que a DEP é uma droga reforçadora e que, portanto, tem potencial de abuso. Esse resultado é relevante devido à disseminação do uso desse estimulante. O fato de não se ter observado sensibilização a seus efeitos reforçadores poderia talvez ser explicado pelo curto tempo entre a última administração de droga na pré-exposição da droga e o teste de sensibilização. Em seguida descreveremos a busca de um possível efeito de sensibilização a DEP pela CAF, que poderá acrescentar dados importantes sobre a relação entre consumo precoce de estimulantes e seu abuso na idade adulta.

EXPERIMENTO 3

Efeito da pré-exposição a CAF sobre a preferência condicionada de lugar induzida pela DEP, em ratos adultos e adolescentes

MÉTODOS

Os objetivos deste experimento foram verificar se:

1. A pré-exposição a CAF na idade adulta sensibilizaria os animais ao valor reforçador da DEP, medido pelo modelo de CPP.
2. A pré-exposição a CAF desde a adolescência até a idade adulta sensibilizaria os animais ao valor reforçador da DEP, medido pelo modelo de CPP.

Sujeitos

Os sujeitos foram 18 ratos albinos machos da cepa *Wistar* de aproximadamente 90 dias de idade (adultos) e 16 ratos albinos machos de 21 dias de idade (adolescentes). Todos os animais eram experimentalmente ingênuos, e foram mantidos em ciclo de 12 h luz e 12 h escuro (luzes às 07:00 h), com líquido e comida *ad libitum*.

Os animais adultos foram alojados em pares em gaiolas-viveiro de poliuretano semitransparente com grade superior para a alimentação. Os animais adolescentes foram mantidos em gaiolas individuais de poliuretano transparente até os 90 dias de idade, período após o qual foram alojados em pares em gaiolas-viveiro semelhantes às descritas para os adultos.

Droga

Na *Fase de Sensibilização* dos ratos adultos foi utilizada cafeína anidra (Merck) dissolvida em solução fisiológica de NaCl, administrada i.p. em volume de 1,0 ml/kg. Na *Fase de Condicionamento de Lugar*, a DEP (2,5 mg/kg) foi preparada como descrito no Experimento 1.

Na *Fase de Sensibilização* dos ratos adolescentes foi usada a mesma substância dissolvida em água na concentração de 0,5 mg/ml. Na fase de condicionamento, a DEP (1,0 mg/kg) foi preparada como descrito no Experimento 1.

Equipamento

Vide Experimento 2.

Procedimento

1. Pré-exposição a CAF na idade adulta e valor reforçador da DEP

A Tabela 3 mostra um esquema do procedimento deste experimento, que constou de duas fases:

1. *Fase de Sensibilização*: Os sujeitos foram distribuídos ao acaso em dois grupos: grupo CON e EXP. Por sete dias consecutivos, os sujeitos do grupo CON receberam uma injeção diária de 0,9% NaCl (1,0 ml/kg), enquanto que os animais do grupo EXP receberam uma injeção diária de 40,0 mg/kg de CAF. A administração da droga e da solução salina foi realizada em uma sala diferente daquela em que a *Fase de Condicionamento de Lugar* foi feita.
2. *Fase de Condicionamento de Lugar*: sete dias depois de finalizada a *Fase de Sensibilização*, começou a *Fase de Condicionamento de Lugar*. O procedimento foi igual ao descrito para o Experimento 2, com a diferença de que na etapa de condicionamento, na segunda sessão experimental, todos os ratos receberam 2,5 mg/kg de DEP (Ver Tabela 3).

Tabela 3

Tratamento nas *Fases de Sensibilização e Condicionamento de Lugar* para cada grupo (adultos).

FASE DE SENSIBILIZAÇÃO		FASE DE CONDICIONAMENTO	n
<i>Grupo</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Tratamento</i>	
CON	veículo	DEP 2,5 mg/kg	9
EXP	CAF 40,0 mg/kg	DEP 2,5 mg/kg	9

2. Pré-exposição a CAF desde a adolescência até a idade adulta e valor reforçador da DEP

Esquematizado na Tabela 4, este procedimento também constou de duas fases:

1. *Fase de Sensibilização*: Após 3 dias de habituação ao biotério, os sujeitos foram isolados nas gaiolas-viveiro. Por 7 dias consecutivos registrou-se o consumo de água de cada sujeito. No oitavo dia os ratos foram distribuídos ao acaso em 2 grupos, um grupo CON e um grupo EXP. Durante 56 dias, os animais do grupo CON receberam

água na gaiola-viveiro e os do grupo EXP recebera CAF dissolvida em água (0,5 mg/ml). O consumo de água ou de solução de CAF foi registrado diariamente. Uma vez retirada a CAF do grupo EXP, foi medido por 7 dias consecutivos o consumo de líquido de ambos os grupos.

A administração de líquido na gaiola-viveiro foi feita através de um bebedouro volumétrico (1/100 ml). A água e a solução de CAF eram trocadas a cada 48 h.

Ao fim do primeiro mês de administração de CAF ou água, foi tomada uma medida de atividade motora por 10 minutos dos ratos de ambos os grupos, com a finalidade de verificar se a CAF estava tendo efeito sobre esse comportamento (ver Anexo 3).

2. *Fase de Condicionamento de Lugar*: Uma semana após o término da *Fase de Sensibilização* começou a *Fase de Condicionamento de Lugar*. O resto do procedimento foi igual ao do Experimento 2, com a diferença de que na etapa de condicionamento, na segunda parte da sessão experimental, todos os ratos receberam 1,0 mg/kg de DEP (Ver Tabela 4).

Tabela 4

Tratamento nas *Fases de Sensibilização e Condicionamento de Lugar* para cada grupo (Adolescentes).

FASE DE SENSIBILIZAÇÃO		FASE DE CONDICIONAMENTO	n
<i>Grupo</i>	<i>Tratamento</i>	<i>Tratamento</i>	
CON	água	DEP 1,0 mg/kg	6
EXP	CAF (0,5 mg/ml)	DEP 1,0 mg/kg	6

Análise Estatística

1. *Pré-exposição a CAF na idade adulta e valor reforçador da DEP*: Para analisar as diferenças entre os grupos CON e EXP em relação ao condicionamento de lugar foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas com um fator (Grupo na *Fase de Sensibilização*).
2. *Pré-exposição a CAF desde a adolescência até a idade adulta e valor reforçador da DEP*: na *Fase de Sensibilização* o consumo de líquido na gaiola-viveiro dos grupos CON e EXP foi comparado usando o teste *t* de Student. Na *Fase de Condicionamento*

de Lugar, diferenças entre os grupos CON e EXP foram comparadas através de uma ANOVA de medidas repetidas com um fator (grupo na *Fase de Sensibilização*).

RESULTADOS

1. Pré-exposição a CAF na idade adulta e valor reforçador da DEP

Na Figura 8 é mostrado o tempo despendido no compartimento pareado com a droga para o grupo EXP e para o grupo CON, no PRÉ e no PÓS. Tal como esperado, ambos os grupos mostraram preferência pelo compartimento associado à droga ($F_{(1,16)} = 9,42$; $p = 0,00$). No entanto, o grupo EXP não mostrou maior preferência que o CON ($F_{(1,16)} = 0,72$; $p = 0,41$).

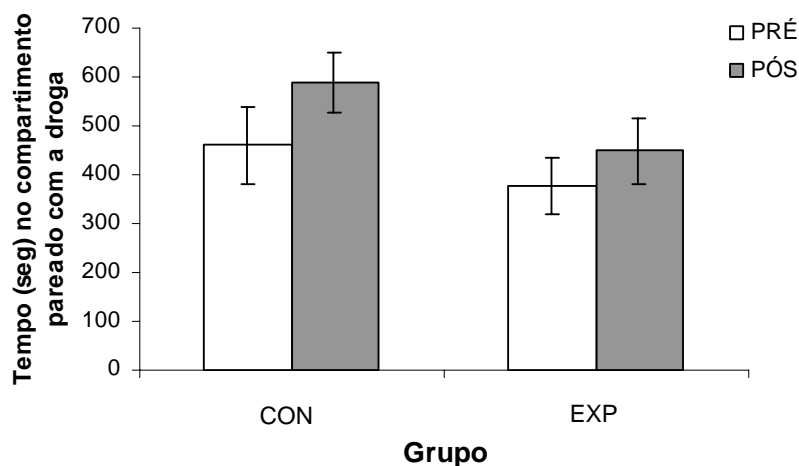


Figura 8. Preferência Condicionada de Lugar associada a DEP em ratos pré-expostos a CAF. Os dados representam o tempo em segundos (média \pm EP) despendido no compartimento pareado com a droga um dia antes (PRÉ) e um dia depois (PÓS) da etapa de condicionamento da *Fase de Condicionamento de Lugar*. Durante essa etapa, os efeitos de 2,5 mg/kg de DEP i.p. foram associados por 30 minutos a um lado do compartimento, por 4 dias consecutivos. Antes da *Fase de Condicionamento de Lugar*, um grupo de ratos recebeu 40,0 mg/kg de CAF i.p. (Grupo EXP) e outro grupo de ratos recebeu salina i.p. (Grupo CON) por 7 dias consecutivos.

2. Pré-exposição a CAF desde a adolescência até a idade adulta e valor reforçador da DEP

Na Figura 9 são apresentadas as médias (\pm EP) de consumo de líquido e o peso dos ratos, para os 56 dias, em blocos de 7 dias, na *Fase de Sensibilização*. Nota-se que até o terceiro bloco (21 dias), ambos os grupos apresentavam médias semelhantes e padrão de

aumento progressivo do consumo de líquido. A partir desse dia o grupo EXP mostrou uma média relativamente constante de consumo, enquanto que o grupo CON só estabilizou o consumo a partir do dia 28. Também a partir do dia 21 o grupo EXP apresentou médias de consumo de líquido levemente inferiores às do grupo CON. O teste *t* de Student revelou que não houve diferenças significativas entre os grupos em relação à média de todos os blocos ($t_{(10)} = 0,75$; $p = 0,45$). As médias do peso dos sujeitos de ambos os grupos também foram similares e apresentou uma tendência progressiva de aumento até o final da *Fase de Sensibilização*.

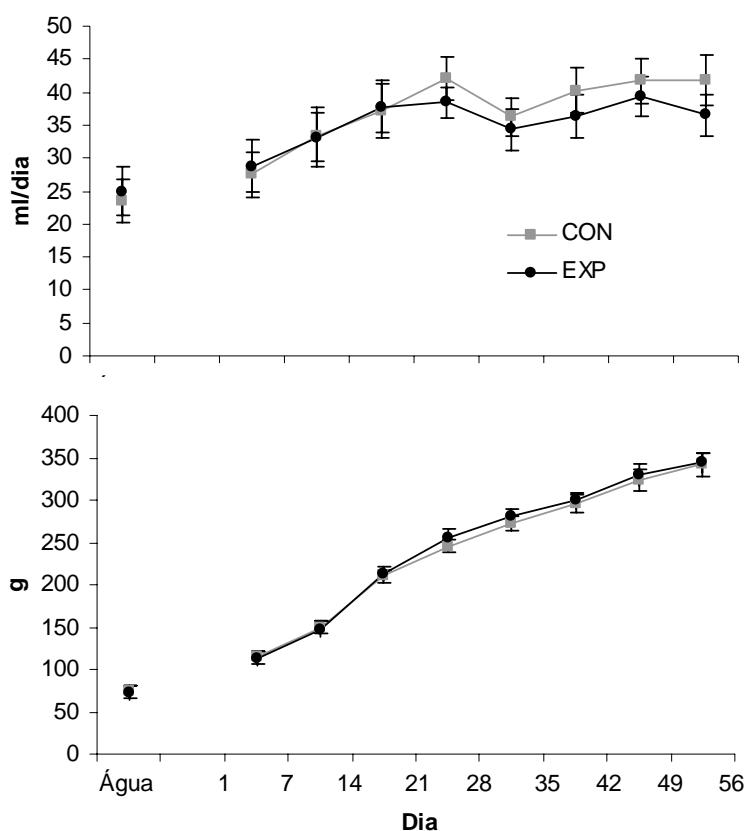


Figura 9. Consumo de líquido e peso corporal na *Fase de Sensibilização*. No gráfico superior é representada a média (\pm EP) do consumo por dia (ml/dia) de líquido na gaiola-viveiro, em blocos de 7 dias. No gráfico inferior é representada a média (\pm EP) do peso corporal (g) em blocos de 7 dias. O grupo EXP recebeu por 56 dias 0,5 mg/ml de cafeína enquanto que o grupo CON apenas recebia água.

As médias (\pm EP) das doses de CAF (mg/kg) ingeridas por dia pelos ratos do grupo EXP para os 56 dias, em blocos de 7 dias, na *Fase de Sensibilização* são apresentadas na

Figura 10. Nos primeiros quatro blocos (do dia 1 até o 28) a dose média ingerida diminuiu rapidamente, e a partir do quarto bloco se observa uma desaceleração dessa diminuição. Esse padrão parece estranho quando comparado com os padrões de consumo de líquido e peso: o consumo de líquido desse grupo nas primeiras três semanas aumentara progressivamente, assim como o peso corporal. A inspeção dos dados individuais (dados não apresentados) revelou que, nos primeiros 14 dias, dois dos 6 sujeitos consumiram doses exageradas de cafeína (entre 152,0 e 208,0 mg/kg CAF/dia) quando comparados ao resto, o que pode ter inflado a média do grupo. De fato, nesse período o EP da média de todo o grupo é bem maior do que nos períodos restantes. O baixo EP observado a partir do dia 14 indica que dose de CAF ingerida foi em média similar para os sujeitos. A dose diária média de CAF ingerida pelos sujeitos no primeiro mês de sensibilização foi de 102,51 (\pm 33,89) mg/kg/dia e no segundo mês de 65,45 (\pm 13,49) mg/kg/dia.

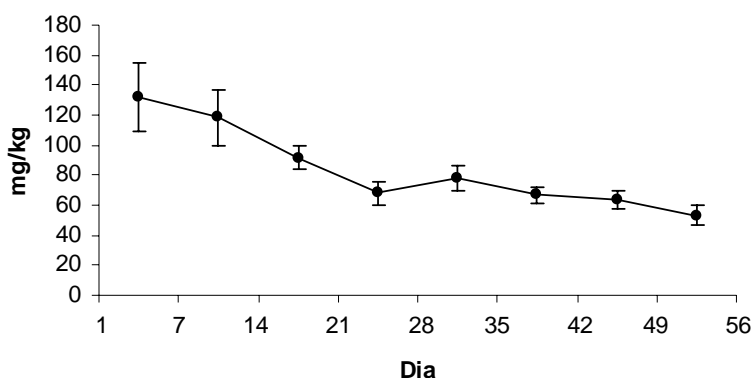


Figura 10. Dose de CAF ingerida na *Fase de Sensibilização*. Os dados representam a média (\pm EP) da dose de CAF (mg/kg/dia) ingerida na gaiola-viveiro, em blocos de 7 dias. O resto igual à Figura 9.

Na Figura 11 são apresentadas para cada grupo (CON e EXP) as médias (\pm EP) do tempo despendido no compartimento associado à DEP nas etapas PRÉ e PÓS da *Fase de Condicionamento de Lugar*. Observa-se nessa figura que houve um aumento do tempo PÓS, despendido no lado pareado com a DEP (1,0 mg/kg i.p.), para todos os ratos, porém esse aumento não foi estatisticamente significativo ($F_{(1,10)} = 3,87$; $p = 0,08$). Também não houve diferença entre os grupos CON e EXP em relação a essa medida ($F_{(1,10)} = 0,73$; $p = 0,41$).

Portanto, a pré-exposição a CAF não produziu aumento do valor reforçador da DEP na dose de 1,0 mg/kg.

Em resumo, os resultados deste experimento confirmaram os resultados obtidos no Experimento 2 de que a dose de 2,5 mg/kg, mas não a de 1,0 mg/kg de DEP, produziu CPP. Também mostraram que a pré-exposição repetida a CAF, seja por via i.p. na idade adulta ou por via oral desde a adolescência, não sensibilizou os animais ao efeito reforçador da DEP

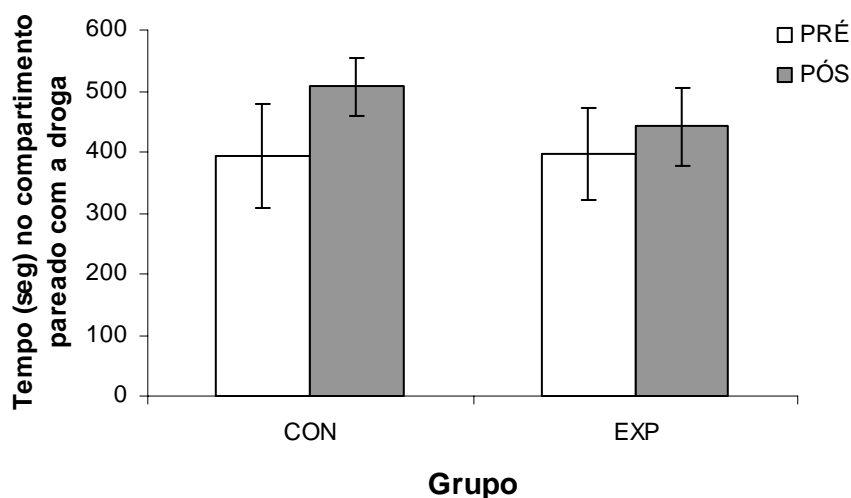


Figura 11. Preferência Condicionada de Lugar associada à DEP em ratos pré-expostos a CAF. Os dados representam o tempo em segundos (média \pm EP) despendido no compartimento pareado com a droga um dia antes (PRÉ) e um dia depois (PÓS) da etapa de condicionamento da *Fase de Condicionamento de Lugar*. Durante essa etapa os efeitos de 1,0 mg/kg DEP i.p. foram associados por 30 minutos a um lado do compartimento, por 4 dias consecutivos. Antes da *Fase de Condicionamento de Lugar*, um grupo de ratos recebeu 0,5 mg/ml de CAF na gaiola-viveiro (Grupo EXP) e outro grupo de ratos recebeu apenas água (Grupo CON) por 56 dias.

DISCUSSÃO

Este experimento tinha como objetivo verificar se ratos pré-expostos agudamente a CAF quando adultos, ou cronicamente desde a adolescência, seriam sensibilizados ao valor reforçador da DEP medido pelo modelo de CPP. A CAF (40,0 mg/kg) foi administrada aos ratos adultos por via i.p. e CAF (0,5 mg/ml) foi fornecida aos animais adolescentes por via oral por 2 meses. Embora em condições diferentes, os resultados deste experimento seguem a mesma direção dos obtidos no Experimento 2: a dose de 2,5 mg/kg, mas não a de 1,0 mg/kg de DEP, produz CPP.

Também foi observado que a pré-exposição a CAF, fosse via i.p. na idade adulta, fosse via oral desde a adolescência, não sensibilizou os animais ao efeito reforçador da DEP quando medido pelo modelo CPP. Esse resultado é diferente dos obtidos em outra pesquisa em que a CAF sensibilizou o valor reforçador de outro estimulante. Horger e outros (1991) observaram sensibilização na latência de aquisição de auto-administração de COC (0.125 mg/ kg- 0.25 mg/ kg i.v.), em um paradigma de pressão à barra em CRF, em ratos que foram pré-expostos a 20,0 mg/kg de CAF por 9 dias seguidos. Experimentos com camundongos mostram, no entanto, resultados diferentes. Assim, em um experimento realizado por Kuzmin e outros (2000), camundongos foram expostos cronicamente por 10 dias seguidos a CAF oral (0.3 g/l) na água da gaiola-viveiro. Sob esse regime, a dose média de CAF consumida pelos sujeitos foi de 150,0 mg/kg/dia. A partir do dia 11, foi medida a auto-administração de COC (2,0 mg/kg i.v.) utilizando a resposta de focinhar em esquema de CRF. Os resultados mostraram que a CAF administrada cronicamente não mudou o valor reforçador da COC, nem o efeito dessa droga sobre a atividade motora. Note-se que diferente dos experimentos com ratos, no experimento de Kuzmin e outros (2000) não houve período de abstinência entre a pré-exposição a CAF e o início da auto-administração de COC, o que poderia explicar que não tinha sido observada sensibilização. Porém não explicaria a diferença entre os resultados obtidos por Horger e outros (1991) e os nossos. Uma possível explicação poderia ser a dose de CAF usada na pré-exposição.

Sabe-se que os efeitos de curto e longo prazo da CAF são bifásicos, dependendo da dose, sendo que doses menores do que 50,0 mg/kg têm efeito estimulante no comportamento e

no SNC, enquanto que doses maiores são depressoras (Fredholm e outros, 1999). Um experimento com ratos, realizado por Gasior, Jaszyna, Peters e Goldberg (2000), exemplifica essa diferença. Os resultados obtidos por esses autores mostraram que a exposição crônica oral por 15 dias a CAF na dose de 0,25 mg/ml (dose média consumida de 23,0 mg/kg/dia), mas não na dose de 1,0 mg/ml (dose média consumida de 81,0 mg/kg/dia) produzia aumento nos efeitos da ANF (1,0- 3,0 mg/kg) e COC (10,0-30,0 mg/kg) sobre a atividade motora. Note-se que a dose média de CAF consumida pelos ratos pré-expostos à solução de 0.25 mg/ml/dia é similar à dose de CAF administrada por Horger e outros (1991). Por outro lado, a dose média consumida de CAF pelos ratos pré-expostos a 1,0 mg/ml/dia é similar à consumida pelos nossos ratos adolescentes. Assim poderia ser pensado que doses baixas de CAF sensibilizam os animais ao valor reforçador de outros estimulantes e que doses médias não têm esse efeito. Contudo, em experimento anterior, esses autores haviam observado que a exposição crônica a 3,0 mg/ml de CAF (dose média consumida 190,0 mg/kg/dia) por 22 dias aumentava os efeitos estimulantes da ANF (0,56, 1,7 e 5,6 mg/kg i.p.) e da COC (10,0 mg/kg e 17,0 mg/kg i.p) sobre a taxa de respostas em esquema FI 30 (Jaszyna, Gasior, Shoaib, Yasar, e Goldberg, 1998). Assim, ficaria por elucidar por que doses de CAF de 23,0 e 190,0 mg/kg/dia teriam efeito potencializador sobre os efeitos da ANF e COC, mas não a dose intermediária de 81,0 mg/kg/dia.

Uma outra explicação é ainda possível para não termos observado sensibilização aos efeitos da DEP após a pré-exposição a CAF. Assim, é dado bem documentado que receptores de adenosina interagem antagonisticamente com os receptores dopaminérgicos. Também existe evidência de co-localização em células dopaminérgicas dos receptores A_1 com os receptores D_1 e dos receptores A_{2A} com os receptores D_2 (Fredholm e outros, 1999). Dessa forma, a CAF aumentaria o efeito estimulante e o valor reforçador de drogas dopaminérgicas por antagonismo competitivo dos receptores A_1 e A_{2A} e, conseqüentemente, por aumento da atividade em D_1 e D_2 . Também tem sido sugerido que a administração repetida de CAF produz mudanças no número e expressão gênica dos receptores de adenosina, o que alteraria a transmissão dopaminérgica (Fredholm e outros, 1999) e, portanto, o efeito de agonistas DA sobre o comportamento. De fato, existem relatos de que, pelo menos em algumas áreas do cérebro, a exposição crônica a CAF muda a expressão de receptores de adenosina. Svenningsson, Le Moine, Fisone e Fredholm (1999) observaram que exposição repetida oral a

0,3 mg/ml (média de consumo diário entre 57,0 e 60,0 mg/kg) e a 50,0 – 100,0 mg/kg i.p. de CAF, por duas semanas seguidas, aumentou o número de receptores A_1 na porção lateral da amígdala e diminuiu o número de receptores A_{2A} em várias áreas do caudado-putamen. Resulta interessante para o nosso trabalho o fato de que esses efeitos foram mais pronunciados em animais dos quais a CAF tinha sido retirada 14 h antes do sacrifício, ou seja, quando sua concentração plasmática era igual a 0,0 mM.

As doses usadas por Svennigson e outros (1999) são semelhantes às usadas no presente experimento, portanto parece adequado supor que a diminuição de receptores A_{2A} observada por esses autores após a administração repetida de CAF também pode ter ocorrido nos nossos animais. Uma diminuição de receptores de adenosina deveria estar associada a uma diminuição no antagonismo que esses receptores exercem sobre a transmissão de DA e, conseqüentemente, a um aumento no efeito de agentes dopaminérgicos como a DEP. Nesse sentido seria esperado que a CPP produzida por DEP aumentasse em ratos pré-tratados com CAF, ao contrário do que verificamos. Talvez os tempos de abstinência prolongados usados nos nossos experimentos expliquem essa contradição. Assim, é possível supor que as mudanças no número dos receptores A_{2A} encontradas por Svennigson e outros (1999) não são permanentes e que em períodos prolongados de abstinência como os usados por nós (7 dias para os animais adultos e 30 dias para os animais adolescentes) esses efeitos sejam revertidos. Isso também poderia explicar o fato de Gasior e outros (2000) e Jazyna e outros (1998) encontrarem potencialização dos efeitos da ANF e COC sobre o comportamento operante e atividade motora, já que esses autores não expuseram os animais a períodos de abstinência. Infelizmente não existem dados que informem sobre a duração das mudanças produzidas pela administração repetida de CAF, após ser suspensa. De qualquer forma, é também possível especular que a mudança no número de receptores de A_{2A} não seja um fator importante na expressão de sensibilização por CAF, já que os resultados obtidos por Horger, Wellman, Morien, Davies e Schenk Horger (1991) e Schenk e outros (1990) mostram que, mesmo após 7 dias de abstinência após exposição a CAF, a auto-administração e os efeitos motores da COC sofrem sensibilização.

Cabe ser destacado que o nosso experimento é o primeiro a estudar o efeito da pré-exposição a CAF sobre a CPP produzida por outras drogas estimulantes, no caso a DEP. Seus resultados deixam muitas perguntas em aberto e chamam a atenção sobre a necessidade de

mais pesquisas que permitam elucidar o efeito da CAF sobre a eficácia reforçadora de outras drogas estimulantes. Como foi ressaltado ao longo da discussão, existem poucos dados comportamentais e moleculares sobre a sensibilização produzida pela CAF na auto-administração e atividade motora de estimulantes dopaminérgicos. Sabe-se que, para a indução de sensibilização produzida por estimulantes ser expressa, são necessários períodos de abstinência da droga entre a última administração e o teste (Robinson, 1993). Várias mudanças moleculares já foram descritas para estimulantes anfetamínicos e COC, e seriam elas as responsáveis pela expressão da sensibilização após administração repetida (para uma revisão ver Johnston e Watts, 2003; Pierce e Kalivas, 1997). Porém, a CAF não é um estimulante típico dopaminérgico, e os mecanismos moleculares pelos quais causaria sensibilização dos efeitos comportamentais de outras drogas estimulantes ainda são desconhecidos. Por exemplo, ratos cronicamente expostos a CAF mostram tolerância aos efeitos motores dessa droga, mas não aos efeitos motores de outras drogas estimulantes (Gasior e outros, 2000) e podem até mostrar potencialização do efeito dessas drogas (Jaszyna e outros, 1998). Também é preciso verificar sob quais circunstâncias a CAF facilitaria a auto-administração de outras drogas já que, como foi apontado, os dados existentes são inconclusivos.

Em resumo, os resultados do presente experimento mostraram que nem a pré-exposição i.p na idade adulta, nem a pré-exposição a CAF oral desde a pré-adolescência, mudaram o valor reforçador do estimulante anfetamínico DEP quando medido pelo modelo de CPP. A literatura revista não ofereceu explicação satisfatória para esses resultados, indicando a necessidade de mais investigações a respeito dos efeitos da exposição repetida a CAF sobre o valor reforçador de outras drogas.

EXPERIMENTO 4

Efeito da pré-exposição repetida a CAF oral na adolescência sobre a auto-administração oral de DEP em esquema de razão progressiva.

MÉTODO

Este experimento teve como objetivo verificar mudanças na auto-administração oral de DEP como consequência da pré-exposição crônica a CAF desde a adolescência até a idade adulta. Em outras palavras, procurava-se observar se a pré-exposição a CAF sensibilizaria os ratos ao valor reforçador da DEP, quando essa droga era contingente a respostas em esquema de razão progressiva

Sujeitos

Foram usados 40 ratos albinos machos da cepa *Wistar*, experimentalmente ingênuos e alojados em gaiolas individuais de poliuretano transparente. Os animais tinham 21 dias de idade ao início do experimento. Foram mantidos em ciclo de 12 h luz e 12 h escuro (luzes às 07:00 h), com comida *ad libitum*. Na *Fase de Sensibilização* os animais tiveram acesso a líquido (água ou solução de CAF) *ad libitum*. Na *Fase de Habituação* o líquido (solução de sacarina ou de DEP) era restrito a 5 horas de acesso por dia. Na Fase de Auto-administração o líquido era restrito a 20 ml de solução de sacarina (SAC) por dia.

Droga

Na *Fase de Sensibilização* foi usada cafeína anidra (Merck) dissolvida em água na proporção de 0,5 mg/ml. Na *Fase de Habituação a DEP* na gaiola-viveiro e na *Fase de Auto-administração*, a DEP foi dissolvida em solução de SAC.

Equipamento

Foram usadas 10 caixas de condicionamento operante de fabricação *Med Associates*, de dimensões 32 x 25 x 21 cm, isoladas acusticamente. Na parede direita, cada caixa tinha uma barra colocada a 8 cm do chão. No lado direito da barra havia um bebedouro colocado a 2 cm do chão. Um estímulo luminoso (luz estímulo) localizado 7 cm acima da barra foi usado na sinalização da disponibilidade do reforço. Na parede esquerda, a 18 cm do chão, uma luz de 2 W (*luz da caixa*) ficava acesa durante cada componente do programa. O reforçador foi administrado através do bebedouro da caixa, de capacidade de 0,01 ml.

O funcionamento das caixas e o registro das respostas foi feito através de um computador *IBM-PC*, com programas e interface da *Med-Associates*.

Procedimento

Um esquema do procedimento é apresentado na Figura 12.

O experimento constou de três fases:

1. *Fase de Sensibilização*: Após 3 dias de habituação ao biotério, os sujeitos foram isolados nas gaiolas-viveiro. Por 7 dias consecutivos o consumo de água foi registrado para cada sujeito. No oitavo dia os ratos foram distribuídos aleatoriamente em 2 grupos, um grupo CON e um grupo EXP. Durante 56 dias, o grupo CON recebia água na gaiola-viveiro e o grupo EXP recebia CAF dissolvida em água (0,5 mg/ml). O consumo de água ou de solução de CAF foi registrado diariamente. A administração de líquido na gaiola-viveiro era feita através de um bebedouro volumétrico (1/100 ml). A água e a solução de CAF eram trocadas a cada 48 h.

Nos dias 28 e 56 de administração de CAF ou água, foi tomada uma medida de 10 minutos de atividade motora dos ratos de ambos os grupos, com a finalidade de verificar se a CAF estava tendo efeito sobre esse comportamento (ver Anexo C).

2. *Fase de Habituação a DEP* na gaiola-viveiro: Após o término da *Fase de Sensibilização* começou a *Fase de Habituação*. Por 5 dias consecutivos, todos os animais tiveram acesso na gaiola-viveiro, por 5 h, a uma solução de SAC (0,5 mg/ml) dissolvida em água. No sexto dia, a DEP (0,1 mg/ml) foi adicionada à solução de SAC de todos os sujeitos. A concentração de DEP foi então gradualmente aumentada até atingir 0,5 mg/ml, ao mesmo tempo em que a concentração de SAC era diminuída gradualmente até atingir 0,25 mg/ml. O critério de mudança de uma concentração de DEP para outra foi o consumo médio de pelo menos 15 ml por dia, durante três dias consecutivos. O acesso a 5 h diárias de solução de DEP na dose de 0,5 mg/ml foi mantido por 30 dias.
3. *Fase de Auto-administração*: essa fase começou com o treino em esquema FR 2, seguida de treino no esquema em PR.

No treino em esquema FR 2, os animais foram expostos por três dias consecutivos a um programa para modelagem da pressão à barra em CRF reforçada com DEP (0,5 mg/ml) dissolvida em solução de SAC (0,25 mg/ml). Cada sessão diária terminava quando eram obtidos 300 reforços. Posteriormente os animais foram expostos a um esquema de FR 2 por cinco dias consecutivos com o mesmo reforçador.

A disponibilidade do reforçador era sinalizada pela luz estímulo que tinha uma duração de 5 s seguida por um período de “tempo sustado” (TO) de 30 s, durante o qual a luz estímulo e a luz da caixa permaneciam desligadas. Cada sessão de FR 2 durou 120 minutos.

O treino em esquema PR (PRDEP) começou uma vez finalizado o Treino em esquema FR 2. No esquema de PR o número de respostas exigidas para obter cada reforço sucessivo de DEP foi determinado pela fórmula descrita por Richardson e Roberts (1996): Razão = $[5^{(n \times 0,2)}] - 5$, com aproximação ao número inteiro mais próximo. A progressão obtida usando essa fórmula foi: 1, 2, 4, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 32, 40, 50, Todas as sessões começavam no mesmo horário, sendo conduzida uma sessão por dia, durante 5 dias. Cada sessão tinha um máximo de duração de 180 min. Da mesma forma que foi descrito para o esquema de FR 2, a disponibilidade do reforçador era sinalizada pela luz estímulo e tinha uma duração de 5 s seguida por um período de “tempo sustado” (TO) de 30 s, durante o qual a luz estímulo e a luz da caixa permaneciam desligadas.

Após finalizadas as sessões nesse esquema de PR foram realizadas duas sessões (uma por dia) no esquema FR 2 com o mesmo reforçador (FR2DEP). Posteriormente os animais foram novamente submetidos por 3 dias ao mesmo esquema de PR, mas com apenas a solução de SAC (0,25 mg/ml) como reforçador para todos os grupos (PRSAC). Após esses 3 dias, passou-se novamente ao esquema FR 2, sendo usado como reforçador a mesma solução de SAC, por 2 dias (FR2SAC).

Durante toda essa fase os animais tiveram acesso a 20 ml de solução de SAC (0,25 mg/ml) 30 min após finalizada a sessão experimental.

Análise Estatística

Fase de Sensibilização: para comparar os pesos e consumo de líquido dos grupos EXP e CON foi realizado o teste *t* de Student.

Fase de Habituação: Para comparar o consumo de líquido, peso e dose ingerida dos grupos EXP e CON foi realizado o teste *t* de Student.

Fase de Auto-administração:

- Treino em FR 2. As médias das taxas de resposta de cada grupo foram comparadas através do teste *t* de Student.
- Desempenho em PR. O BP foi definido como a última razão completada antes de 5 minutos sem resposta ou como a última razão completada na sessão (Mobini, Chiang, Ho, Bradshaw, e Szabadi, 2000). Para cada sujeito foi calculado um índice de valor reforçador da DEP em relação à SAC, o *Índice DEP em PR* (BP em PRDEP menos BP em PRSAC).

Devido à ausência de normalidade na distribuição dos índices DEP em PR (Kolmorov-Smirnov₍₁₂₎= 0,33; $p = 0,01$) e à falta de homogeneidade das variâncias dos grupos (Teste Levene, $F_{(1,10)} = 6,39$; $p = 0,03$), foi realizado inicialmente o teste não paramétrico de Mann-Whitney, que indicou ausência de diferenças significativas entre os grupos ($U = 12$; $p = 0,34$). Porém uma análise da distribuição dos dados revelou que o grupo EXP apresentou os valores extremos (altos e baixos) da distribuição de todos os dados. Segundo Siegel (1977), quando um tratamento gera escores altos e baixos em relação ao grupo controle, as estatísticas relativas a diferenças na tendência central ou em postos “tendem antes a encobrir do que a revelar diferenças grupais” (p.166). Nesses casos o mais apropriado é usar provas estatísticas cuja hipótese nula seja aceita ou rejeitada por diferenças entre grupos em relação à distribuição dos dados. Por esse motivo, foram realizados os testes Moses expandido e Wald-Wolfowitz (Siegel, 1977), para verificar diferenças entre os Índices DEP em PR de cada grupo.

- Desempenho em FR 2 após experiência em PR. Para cada sujeito foi calculado um índice de valor reforçador da DEP em relação à SAC, *Índice DEP em FR 2*

(taxa de respostas em FR2DEP menos taxa de respostas em FR2SAC). Os índices obtidos para cada grupo foram contrastados com o teste t de Student.

RESULTADOS

Fase de Sensibilização

Na Figura 13 são apresentadas as médias (\pm EP) do consumo de líquido de cada grupo experimental e respectivo peso nos 56 dias (em blocos de 7 dias) dessa fase. Observa-se, para ambos os grupos, que o consumo médio de líquido aumentou progressivamente até o dia 28, mantendo-se relativamente constante nos dias subseqüentes. Também se observa que, a partir do dia 7, a média de consumo de líquido e de peso do grupo EXP começou a ser ligeiramente inferior à do grupo CON. Por outro lado, o peso dos sujeitos foi aumentando até o final da fase. Com a finalidade de verificar se a pré-exposição a CAF alterou o consumo de líquido e o peso dos ratos, as médias dos grupos EXP e CON para os valores obtidos a partir da primeira semana de exposição foram comparadas através do teste *t*. Essa análise revelou que a CAF não alterou significativamente nem o consumo de líquido ($t_{(10)} = 1,09$; $p = 0,30$), nem o peso ($t_{(10)} = 1,44$; $p = 0,18$) dos animais.

A quantidade de substância ingerida pelos sujeitos do Grupo EXP foi também analisada. As médias das doses de CAF ingeridas são mostradas na Figura 14, em que pode-se ver que foram relativamente constantes até o dia 28, quando começam a diminuir. Como notado acima, o padrão do consumo de líquido e o peso de ambos os grupos foi similar, de forma que a diminuição da quantidade de CAF ingerida pode ser explicada pelo seguinte padrão: aumento de peso acompanhado de consumo de líquido igual. A dose diária média de CAF ingerida pelos sujeitos no primeiro mês de sensibilização foi de 73,2 (\pm 8,4) mg/dia e no segundo mês de 55,77 (\pm 7,5) mg/dia.

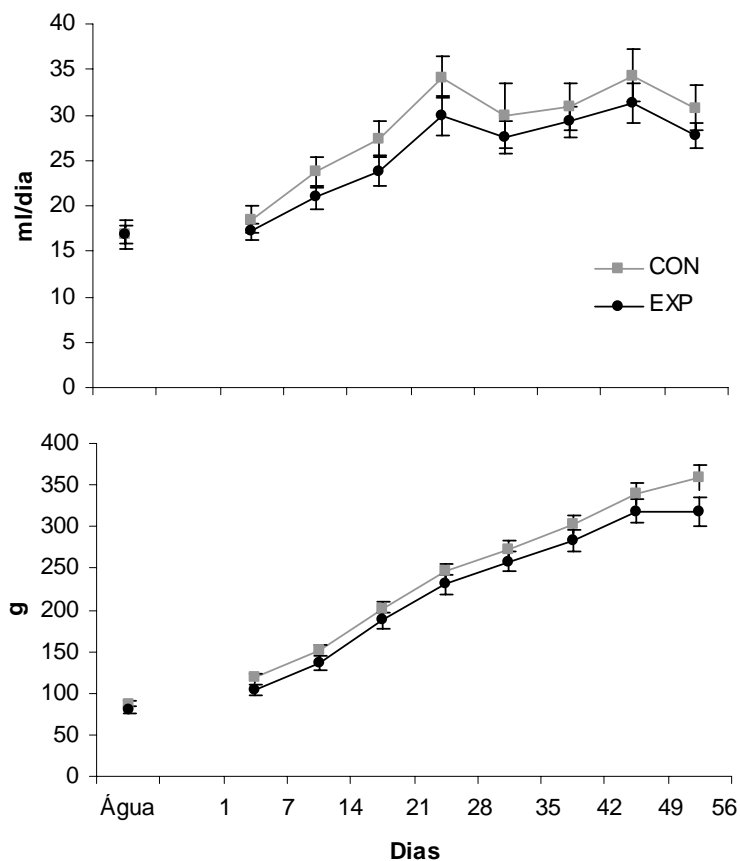


Figura 13. Consumo de líquido e peso na *Fase de Sensibilização*. No gráfico superior são apresentadas a média (\pm EP) do consumo por dia (ml/dia) de líquido na gaiola-viveiro, agrupados em blocos de 7 dias. O grupo EXP recebeu por 56 dias consecutivos 0,5 mg/kg de CAF dissolvida em água enquanto o grupo CON recebia apenas água.

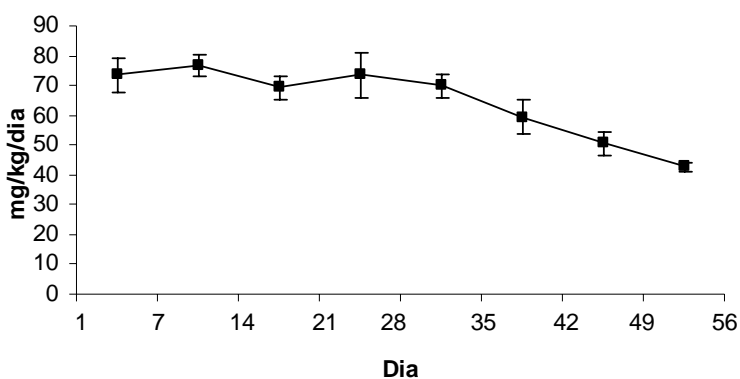


Figura 14. Dose de CAF ingerida na *Fase de Sensibilização*. Os dados representam a média (\pm EP) da dose de CAF ingerida por dia (mg/kg/dia) na gaiola-viveiro nos 56 dias, agrupados em blocos de 7 dias, de exposição dos sujeitos do grupo CAF. O resto igual à Figura 13.

Fase de Habituação a DEP na gaiola-viveiro

Na *Fase de Habituação a DEP* na gaiola-viveiro todos os sujeitos foram privados de água e expostos a 5 horas diárias de DEP dissolvida em solução de SAC. Como mencionado, as concentrações de DEP aumentaram progressivamente de 0,0 mg/ml até 0,5 mg/ml e as de SAC diminuíram progressivamente de 0,5 mg/ml até 0,25 mg/ml. Na Figura 15 são mostradas as médias por grupo (\pm EP) do consumo de líquido e peso em cada concentração de DEP usada nessa fase. Observa-se que tanto o consumo de líquido como o peso diminuíram em função da concentração de DEP.

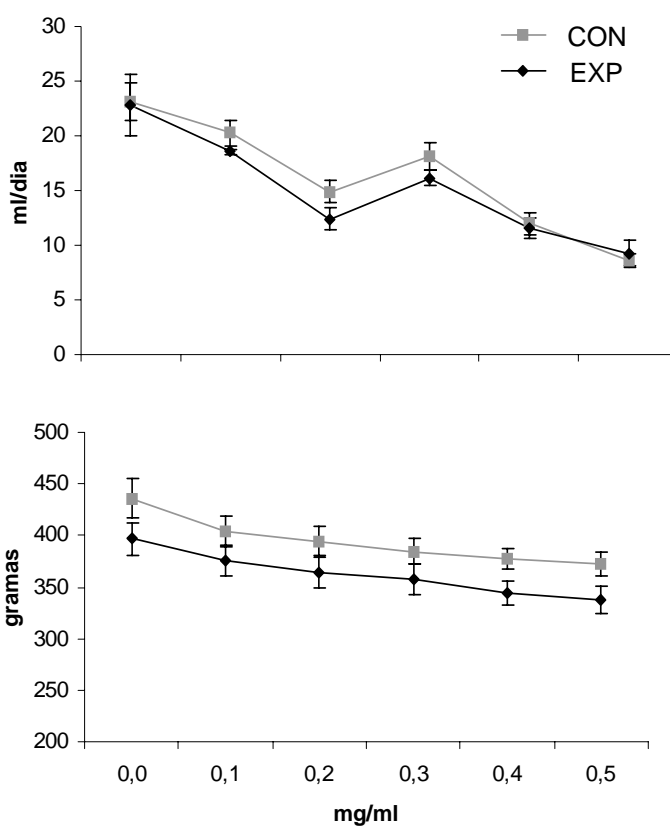


Figura 15. Consumo de líquido e peso na *Fase de Habituação a DEP*. No gráfico superior são apresentadas as médias (\pm EP) do consumo por dia (ml/dia) de líquido na gaiola-viveiro por concentração de DEP (mg/ml). No gráfico inferior os dados representam as médias dos pesos (\pm EP) para essas mesmas concentrações. A DEP foi dissolvida em solução de SAC. As concentrações de SAC diminuíram progressivamente de 0,5 até 0,25 mg/ml e as de DEP aumentaram progressivamente de 0,0 a 0,5 mg/kg. O grupo EXP recebeu por 56 dias consecutivos 0,5 mg/kg de cafeína dissolvida em água enquanto que o grupo CON apenas recebia água.

Na Figura 16 são apresentadas as médias de dose de DEP (mg/kg) consumidas por cada grupo em cada concentração da droga. Nota-se que existe um aumento progressivo da dose ingerida até a concentração de 0,3 mg/ml que depois estabiliza para as concentrações de 0,4 e 0,5 mg/ml.

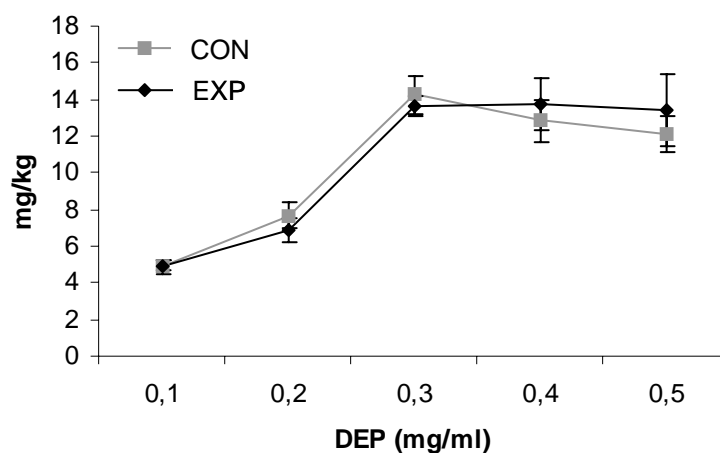


Figura 16. Dose de DEP ingerida na *Fase de Sensibilização*. Os dados representam a média (\pm EP) da dose de CAF ingerida por dia (mg/kg/dia) na gaiola-viveiro por semana de exposição. O resto igual à Figura 5.

Foi realizada a análise da diferença de médias entre os grupos em relação ao peso, consumo de líquido e dose de DEP ingerida no último dia da *Fase de Habituação*, através do teste *t* de Student. Tal como é mostrado na Tabela 5, não houve diferença significativa entre os grupos para nenhuma dessas variáveis.

Tabela 5

Diferença entre médias dos sujeitos dos grupos CON e EXP quanto às variáveis consumo de líquido, peso e dose ingerida no último dia da *Fase de Habituação DEP* na gaiola-viveiro.

Variável	Grupo	Média	DP	t	df	p
Consumo de Líquido (ml)	CON	8,96	1,58	-0,38	10	0,70
	EXP	9,47	2,71			
Peso (g)	CON	375,33	33,89	1,72	10	0,12
	EXP	344,50	27,91			
Dose ingerida (mg/kg)	CON	12,09	2,31	-0,72	10	0,49
	EXP	13,63	4,67			

Fase de Auto-administração

Treino em FR 2

Como descrito no método, o desempenho dos ratos no esquema FR 2 foi medido por 5 dias. Na Figura 17 são mostradas as taxas de respostas para cada dia em que o esquema FR 2 esteve vigente, para os grupos CON e EXP. Na Figura 17a podem ser observados os dados individuais e as médias por grupo da taxa de resposta para cada dia nesse esquema. Observa-se que, embora a média do grupo EXP tenha sido maior que a do grupo CON nos três primeiros dias, a variabilidade intra-grupo é grande, sendo que para dois sujeitos do grupo EXP e em um do grupo CON o controle da solução com DEP sobre a taxa de repostas foi expressivamente maior que para o resto dos sujeitos. Na Figura 17b são mostradas as médias (\pm EP) da taxa de respostas de todos os dias para cada grupo. A comparação estatística dessas médias revelou que não houve diferenças significativas entre as taxas de resposta dos grupos nessa fase ($t_{(10)} = -0,58$; $p = 0,29$).

Em resumo, o desempenho em FR 2 foi similar em ambos os grupos, porém foi observada uma alta variabilidade intra-grupo.

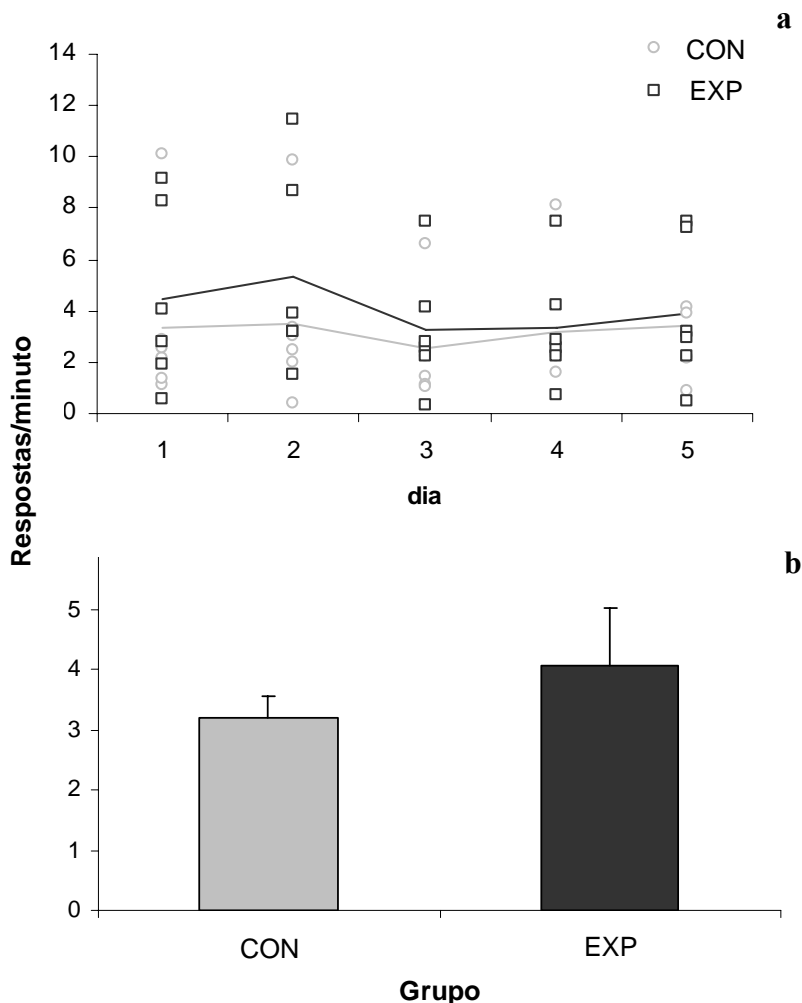


Figura 17. Taxa de respostas em FR 2. Em (a) os dados representam a taxa de respostas (respostas/min) de cada sujeito nos cinco dias em que foram expostos ao esquema de reforço em FR 2. As linhas contínuas representam a média por grupo, linha preta para o grupo EXP e linha cinza para o grupo CON. Em (b) os dados representam a média (\pm EP) da taxa de respostas dos grupos EXP e CON durante a vigência do esquema FR 2. No esquema de FR 2 o reforçador foi DEP (0,5 mg/ml) dissolvida em solução de SAC (0,25 mg/ml). O grupo EXP havia sido pré-exposto por 56 dias consecutivos a 0,5 mg/kg de CAF dissolvida em água enquanto o grupo CON recebia apenas água.

Desempenho em PR

Na Figura 18 são apresentados os dados individuais e as médias por grupo dos pontos de ruptura (BP) alcançados pelo ratos sob o esquema de PR nos dias em que o reforçador disponível foi DEP (PRDEP) e nos últimos dois dias em que foi apenas a solução de SAC (PRSAC). Como mostrado nessa figura, o grupo EXP alcançou maiores médias de BP que o grupo CON em todos os dias em que a condição PRDEP esteve vigente, mas também

apresentou a maior dispersão. Essa diferença entre os grupos praticamente desapareceu quando apenas a solução de SAC foi dada como reforço. A média e desvio padrão de consumo de DEP na condição de PRDEP foi de $0,11 \pm 0,05$ mg/kg para o grupo CON e de $0,15 \pm 0,05$ para o grupo EXP.

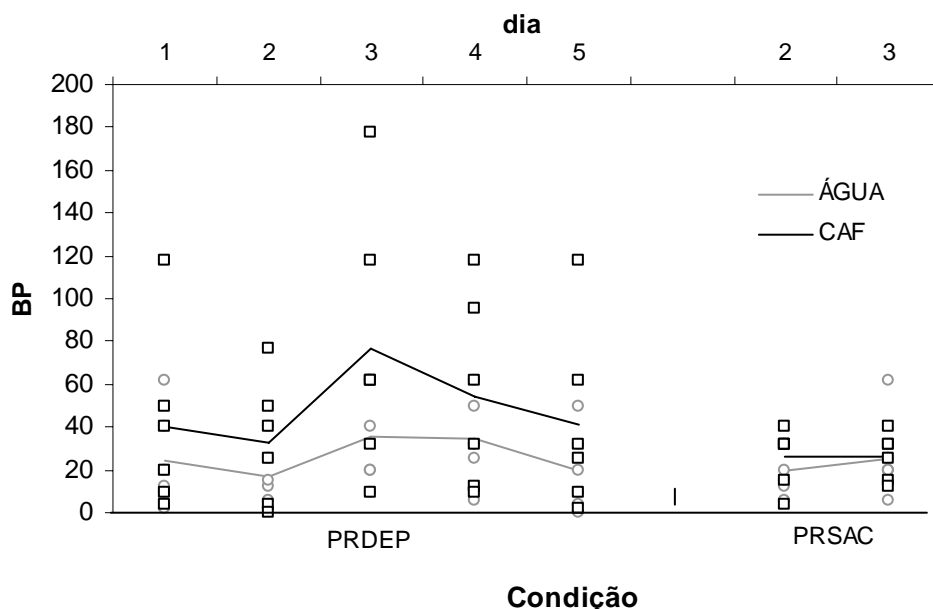


Figura 18. Desempenho por dia em razão progressiva. Os dados representam o ponto de ruptura (BP) de cada sujeito nos sete dias em que foram expostos ao esquema de PR. As linhas contínuas representam a média por grupo, linha preta para o grupo EXP e linha cinza para o grupo CON. Em PRDEP os animais eram reforçados com DEP (0,5 mg/ml) dissolvida em solução de SAC (0,25 mg/ml) e em PRSAC o reforçador era apenas a solução de SAC. O grupo EXP havia sido pré-exposto por 56 dias consecutivos 0,5 mg/kg de CAF dissolvida em água enquanto que o grupo CON apenas recebia água.

Para cada sujeito e grupo (Figura 19) foi calculado um índice de valor reforçador da DEP em relação à SAC (BP em PRDEP menos BP em PRSAC). Como é mostrado no painel (a) dessa figura, em que os dados individuais são apresentados, todos os sujeitos do grupo CON apresentaram um índice igual ou praticamente igual a zero, o que sugere que, quando a exigência de resposta foi aumentada, a DEP teve o mesmo controle sobre a resposta que a solução de SAC. Por outro lado, os sujeitos de grupo EXP apresentaram índices variáveis dentro do grupo: metade dos sujeitos (14, 17, 20) alcançou um índice que indica que o BP foi maior quando a droga era contingente à resposta, um dos sujeitos (12) mostrou um índice apenas um pouco maior que 0 e dois dos sujeitos (9 e 11) obtiveram um índice que indica que

o BP alcançado quando o reforço foi DEP foi menor do que quando foi SAC. Quando os índices de todos os sujeitos são considerados em conjunto, observa-se que os valores extremos (maiores/menores) foram apresentados pelos animais do grupo EXP. O painel (b), onde são representadas as médias (\pm EP) dos índices (PRDEP-PRSAC) por grupo, reflete as diferenças observadas em cada grupo, ou seja, o grupo EXP apresenta um índice expressivamente maior que o grupo CON, mas também uma variabilidade bastante alta.

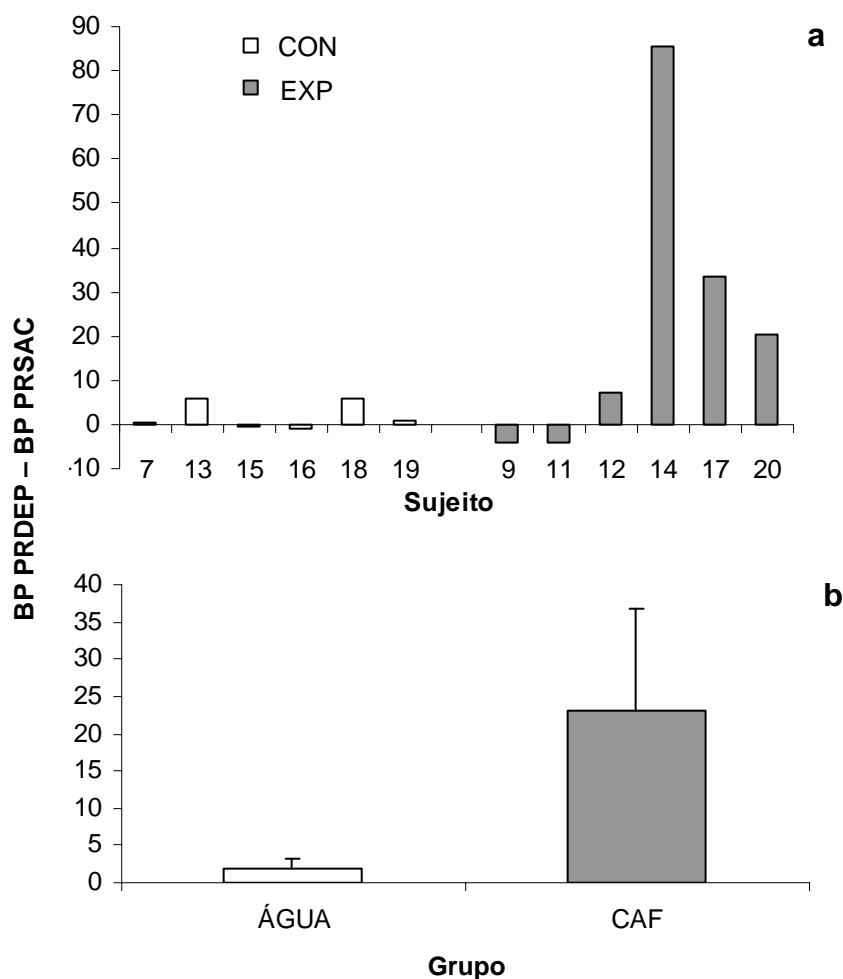


Figura 19. Índice DEP em PR. Os dados representam (a) a diferença entre a média dos BPs obtidos em PRDEP e a média dos BPs obtidos em PRSAC para cada sujeito e (b) a média (\pm EP) por grupo dessa diferença. O resto igual à Figura 10.

Os testes Moses Expandido e Wald-Wolfowitz mostraram que a distribuição dos BPs dos dois grupos foi significativamente diferente (Moses = 6, $p = 0,00$; e Wald-Wolfowitz $Z_{(3 \text{ runs})} = -2,119$; $p = 0,01$). Esses resultados indicam que a pré-exposição a CAF teve dois efeitos

opostos sobre o valor reforçador da DEP: para alguns dos sujeitos aumentou o BP e para outros o diminuiu levemente.

Desempenho em FR 2 após a experiência em PR

Como descrito no método, após as sessões em PR reforçadas com solução de DEP seguiram-se duas sessões em esquema FR 2 reforçadas também com DEP (FR2DEP). Similarmente, as sessões em PR reforçadas com SAC foram seguidas de duas sessões em esquema FR 2 reforçadas com essa solução (FR2SAC). Na Figura 20 são apresentados (a) os dados individuais e (b) as médias (\pm EP) dos índices (FR2DEP – FR2SAC) dos sujeitos dos grupos CON e EXP. Os dados dessa figura mostram que todos os sujeitos emitiram maior número de respostas quando o reforçador foi DEP do que quando foi SAC. Observa-se também que o índice DEP dos animais pré-expostos a CAF (grupo EXP) não foi diferente do índice dos animais não pré-expostos (grupo CON), o que foi confirmado pela análise de diferenças entre médias ($t_{(10)} = 0,42$; $p = 0,34$).

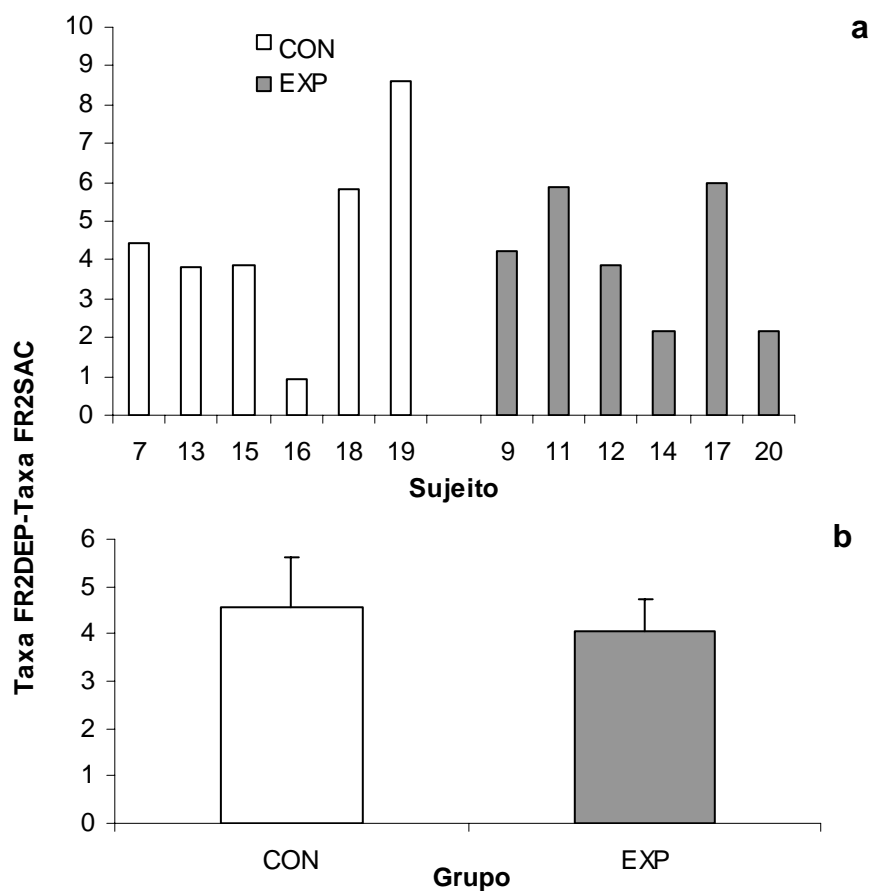


Figura 20. Índice DEP em FR 2. Os dados representam (a) a diferença entre a taxa de respostas em FR2DEP e a taxa de respostas em FR2SAC para cada sujeito e (b) a média (\pm EP) por grupo (CON E EXP) dessa diferença. Em FR2DEP os animais, sob esquema FR 2, foram reforçados com DEP (0,5 mg/ml) dissolvida em solução de SAC (0,25 mg/ml). Em FR2SAC os animais, sob o mesmo esquema FR 2, foram reforçados com apenas a solução de SAC. O grupo EXP havia sido pré-exposto por 56 dias consecutivos 0,5 mg/kg de cafeína dissolvida em água enquanto que o grupo CON apenas recebia água.

DISCUSSÃO

Fase de Habituação a DEP na gaiola viveiro

Nessa fase todos os animais foram “forçados” a consumir DEP dissolvida em uma solução de SAC na gaiola-viveiro. Essa fase foi o resultado de revisão bibliográfica e de experiências-piloto realizadas em nosso laboratório que indicaram que o estabelecimento da auto-administração oral de drogas de abuso sob esquemas operantes é difícil sem o uso de procedimentos específicos que diminuam problemas peculiares à da via oral, especialmente quando são usados modelos animais. Um primeiro problema é que o sabor das drogas geralmente é aversivo, tanto para humanos como para várias espécies de animais (Jentsch, Henry, Mason, Merritt, e Ziriak, 1998; Meisch, 2001; Meisch e Carroll, 1987). Outro problema é que o intervalo entre o consumo oral de uma droga e seu efeito sobre o sistema nervoso pode ser longo (até de 5 minutos), o que dificulta o estabelecimento de associações operantes resposta-reforço (Meisch, 2001). Aliás, é por esses problemas que na pesquisa de auto-administração de drogas a via i.v. é geralmente preferida à via oral. Por que então usar a via oral?

Uma razão do uso da via oral é que muitas das drogas de abuso utilizada por seres humanos são consumidas oralmente (por exemplo, álcool, anfetamina, ecstasy) e, nesse sentido, pesquisas em que essas drogas são auto-administradas oralmente possuem maior validade nominal do que aquelas que usam a via i.v. Por outro lado, o uso da via oral permite o desenvolvimento de pesquisas de longo prazo que não seriam possíveis usando-se a via endovenosa, pois esta última possui problemas associados a seu procedimento, como cirurgia dos animais, oclusão ou deslizamento de cateteres, infecções, entre outros, que limitam o tempo em que um mesmo animal pode ser usado em um experimento. Por último, mesmo com os problemas da via oral, existem várias pesquisas que mostram que as drogas auto-administradas oralmente podem funcionar como potentes reforçadores e que as variáveis que afetam a auto-administração de drogas por via i.v. são as mesmas que afetam a auto-administração oral, como, por exemplo, dose e esquema de reforço (Meisch, 2001).

Como foi apontado, estabelecer drogas como reforçadores por via oral requer certos procedimentos que, em geral, são implementados antes das manipulações operantes. Esses

procedimentos são freqüentemente chamados de “procedimentos de aquisição”, e têm como principal objetivo minimizar os problemas dessa via. Um deles seria, por exemplo, habituar os animais ao sabor amargo das soluções com droga. Contudo, várias pesquisas têm mostrado que esses procedimentos, mais do que habituar os animais, mudam a função do sabor da droga como estímulo. Assim, esse sabor inicialmente aversivo, passa a funcionar como reforçador condicionado ou como estímulo discriminativo dos comportamentos associados à ingestão da droga (Carroll e Meisch, 1979). Essas funções de estímulo condicionado ou discriminativo que o sabor da droga adquire são uma fonte de controle do comportamento não presente na via i.v. Isso explica que a via oral mantenha o comportamento de auto-administração com doses menores de droga do que a via i.v. (Meisch, 2001).

Dessa forma, a *Fase de Habituação* neste experimento teve como objetivo expor os animais a uma experiência inicial com a droga que permitisse formar associações entre as respostas de beber a solução de DEP, o sabor dessa solução e os efeitos centrais dessa droga.

Os resultados obtidos nessa fase mostraram que, mesmo mudando a concentração de DEP, a quantidade de droga ingerida por dia se manteve estável para ambos os grupos experimentais. Esse dado sugere a possibilidade de que os ratos tenham regulado o consumo da solução com DEP. Essa observação é coerente com as pesquisas em auto-administração que mostram que ratos, e outros animais, mantêm relativamente constante a dose de droga ingerida em um período específico de tempo (Lynch e Carroll, 2001). Segundo Lynch e Carroll (2001), três mecanismos foram propostos como explicação dessa regulação do consumo de drogas. O primeiro seria o de “efeitos aversivos da droga”, segundo o qual doses altas de drogas agiriam como estímulos punitivos, suprimindo assim a resposta de consumo após certa quantidade de droga ter sido ingerida. Um segundo mecanismo, denominado de “efeitos diretos da droga”, refere-se a efeitos incondicionados que a droga pode produzir e que podem interferir no comportamento em curso como, por exemplo, alterações na atividade ou coordenação motora ou alterações perceptuais. Assim, em um período específico de tempo, os sujeitos começariam a diminuir a ingestão de droga porque outras respostas eliciadas pela droga concorreriam com esse comportamento. Diversamente do mecanismo dos efeitos aversivos, o mecanismo de “efeitos diretos” não supõe que altas doses de droga sejam aversivas. Aliás, para os proponentes desse mecanismo, altas doses podem até ser mais reforçadoras, mas seus efeitos sobre outros comportamentos “mascaram” o valor reforçador da

droga. O terceiro mecanismo sugerido é o de saciação, segundo o qual os animais diminuem a ingestão de droga até parar devido a que o valor reforçador dessa substância enfraquece progressivamente a medida em que o acesso a esse reforço se repete em períodos curtos de tempo. Esse mecanismo seria análogo ao efeito de saciação produzido por outros reforçadores naturais que deixam de agir como reforçadores após atingida certa taxa de reforços. No caso de drogas, a diminuição no valor reforçador poderia estar associada à saturação dos receptores associados a seu valor reforçador. Assim, este último mecanismo está associado à idéia de que os processos neurais subjacentes ao reforço de drogas são similares àqueles que embasam o reforço “natural”.

Existem experimentos que sugerem que as doses ingeridas pelos nossos animais (aproximadamente 15,0 mg/kg) agem com reforçadoras (Planeta e DeLucia, 1998). Portanto, o mecanismo de “efeitos aversivos” possivelmente não seria adequado para explicar a regulação de consumo de DEP observada em este experimento. Dessa forma, essa regulação poderia ter sido consequência de efeitos da DEP sobre outros comportamentos que concorreram com o consumo, ou de uma diminuição no valor reforçador da droga, ou de ambos os mecanismos agindo ao mesmo tempo.

Os resultados desta fase também mostraram que a pré-exposição a CAF não causou diferenças entre os grupos quanto à quantidade de DEP ingerida. De qualquer forma, já que nessa fase o consumo de DEP era forçado, não era mesmo esperado que os animais mostrassem diferenças no valor reforçador dessa droga. Além disso, diferenças entre os grupos em relação ao consumo da solução de DEP nessa fase seriam difíceis de explicar pelo valor reforçador da droga, já que outros fatores poderiam resultar que o grupo pré-exposto a CAF mostrasse maior ou menor consumo que o grupo não pré-exposto. Por exemplo, a longa experiência do grupo pré-exposto a CAF com soluções com droga (amargas) poderia fazer com que esse grupo mostrasse maior consumo da solução de DEP que o grupo não foi pré-exposto. Contudo, os resultados desta fase sugerem, ao contrário, que a pré-exposição prolongada oral a CAF não alterou o possível efeito aversivo do sabor da solução de DEP.

Fase de Auto-administração

Nessa fase, após treino sob um esquema FR 2, todos animais foram expostos a um esquema de PR nas condições de reforço: solução de SAC+DEP e solução de SAC.

Posteriormente, e sob essas duas condições de reforço, foi medido novamente o desempenho no esquema FR 2.

Os resultados sob o esquema de PR mostraram que o comportamento de auto-administração foi diferente entre os grupos, especificamente, foi observado que a DEP manteve maiores BPs nos ratos pré-expostos a CAF que nos não pré-expostos. Como foi mencionado, experimentos que usam o modelo de PR para medir o valor reforçador de drogas têm mostrado consistentemente que animais pré-expostos a estimulantes exibem BPs maiores que animais não pré-expostos (Lorrain e outros, 2000; Mendrek e outros, 1998; Vezina e outros, 2002). Embora os nossos resultados coincidam em mostrar essa tendência, a variabilidade inter-individual encontrada no grupo pré-exposto precisa ser discutida.

Desempenho em PR: Variabilidade inter-individual na sensibilização produzida pela cafeína

O resultado mais relevante deste experimento foi que, diferentemente do grupo não pré-exposto, metade dos sujeitos do grupo pré-exposto a CAF evidenciou uma marcada preferência pela solução com DEP. Assim, a pré-exposição a CAF sensibilizou o valor reforçador da DEP para alguns dos ratos, mas não para todos. Essa alta variabilidade intra-grupo não é relatada pela maioria dos experimentos que usaram o modelo de PR para medir sensibilização ao valor reforçador (Lorrain e outros, 2000; Mendrek e outros, 1998; Vezina e outros, 2002). Isso possivelmente porque nesses experimentos foi realizada uma pré-seleção dos animais que seriam expostos ao esquema PR. Comumente o critério de seleção usado é o desempenho prévio no treino em FR 2 e, por conseguinte, os animais que não atingem esse critério não são incluídos na etapa em que a PR entra em vigor. No nosso experimento não houve critério de exclusão, e todos os sujeitos, altos e baixos respondentes, foram expostos a todas as etapas experimentais. Dessa forma, é provável que a variabilidade individual encontrada no nosso grupo pré-exposto seja apenas reflexo da variabilidade individual inerente ao fenômeno de sensibilização por drogas no comportamento de auto-administração.

Várias pesquisas já mostraram a existência de diferenças individuais em relação ao valor reforçador de drogas. Por exemplo, quando baixas doses de ANF ou COC (i.v.) são contingentes à pressão de barra ou a focinhar de ratos, apenas alguns desses animais desenvolvem auto-administração dessas drogas (Piazza, Deminiere, Le Moal, e Simon, 1989;

Piazza, Deroche, Rougé-Pont, e Le Moal, 1997; Piazza, Mittleman, Deminiere, Le Moal, e Simon, 1993). Algumas variáveis como a reatividade à novidade, a preferência por soluções adocicadas, a história com estressores e a atividade locomotora basal têm sido associadas à vulnerabilidade a auto-administração de várias drogas de abuso (DeSousa, Bush, e Vaccarino, 2000; Piazza e outros, 1997; Piazza, Deroche-Gamont, Rouge-Pont, e Le Moal, 2000). Essa variáveis parecem também estar correlacionadas com o grau de sensibilização mostrado por sujeitos que auto-administram estimulantes sob esquemas PR (Piazza e outros, 2000). Por outro lado, foi sugerido que diferenças nos níveis basais de DA no Nac, assim como na reatividade desse sistema a drogas e a estressores, poderia explicar as diferenças individuais na propensão a auto-administrar drogas. Especificamente, é proposto que o aumento na secreção de corticoesteróides, presente em certos indivíduos por herança genética ou induzido por estresse, aumentaria a atividade dos neurônios do sistema dopaminérgico mesolímbico e, com isso, aumentaria a sensibilidade desses sujeitos a estímulos novos ou reforçadores, como por exemplo drogas (Piazza e outros, 1997).

Em conclusão, a variabilidade encontrada neste experimento poderia ser explicada em termos de diferenças individuais que causariam que alguns indivíduos sejam mais susceptíveis a desenvolverem sensibilização da auto-administração de DEP após a pré-exposição a CAF.

Por outro lado, o desempenho do grupo pré-exposto a CAF contrasta com o do grupo não pré-exposto: todos os sujeitos desse último grupo mostraram BPs similares em ambas as condições de reforço, solução de SAC + DEP ou solução de apenas SAC. Esse dado parece sugerir que o valor reforçador da DEP é fraco em sujeitos não sensibilizados, já que com aumentos na exigência da tarefa os animais pararam de responder pela droga. Um experimento realizado por Brandon e outros (2001) mostrou resultados bastante similares aos obtidos por nós, mesmo quando a exigência da tarefa não era aumentada. Ratos foram inicialmente pré-expostos a baixas doses de metilfenidato. Posteriormente foram tomadas as medidas da resposta de focinhar em dois orifícios da caixa experimental. O focinhar em um orifício (ativo) era contingenciado com COC (i.v.), enquanto que no outro orifício (inativo) essa resposta não tinha conseqüências. A comparação entre as respostas dadas no orifício ativo com as dadas no orifício inativo foram usadas como medidas de aquisição do comportamento de auto-administração. Os animais pré-expostos a metilfenidato mostraram aumentos progressivos na taxa de respostas por COC durante os dias de aquisição do comportamento de auto-

administração (taxa final de aproximadamente 2 respostas/min e dose aproximada de COC de 9,0 mg/kg). Porém, o grupo não pré-exposto mostrou uma taxa baixa e constante ao longo desses dias (taxa de aproximadamente 0,33 respostas/min e dose aproximada de COC de 1,5 mg/kg). Relevante para o nosso trabalho foi a observação de que o grupo pré-exposto mostrou uma dispersão expressivamente maior que o grupo não pré-exposto e, que nesse último, a diferença entre as respostas emitidas no orifício ativo e as emitidas no orifício inativo, ainda que significativas, foram bastante pequenas. Cabe apontar que os autores usaram uma amostra duas vezes mais numerosa que a usada neste experimento, o que poderia explicar terem encontrado significância estatística. Esse dado reitera a nossa afirmação de que a sensibilização ao valor reforçador de drogas é dependente de variáveis individuais, e de que sob o esquema de PR a DEP foi um reforçador fraco para os animais não sensibilizados. Entretanto, esta última afirmação deve ser observada com cautela, devido a que no esquema PR não foram consumidas doses ativas da droga. Esse ponto será discutido detalhadamente a seguir.

Desempenho em PR: A cafeína sensibilizou o valor reforçador de estímulos condicionados à dietilpropiona

A taxa de reforços gerada pelos esquemas de PR é baixa e, conseqüentemente, nenhum dos ratos deste experimento, pré-expostos ou não, ingeriu doses de droga/sessão que potencialmente tivessem efeito psicoativo. Por isso pode ser presumido que a resposta de auto-administração no esquema de PR não foi mantida pelo efeito central da DEP, mas pelo sabor da solução, que teria agido como reforço condicionado associado ao efeito dessa droga. Como já foi discutido, o sabor da droga é um estímulo que, após sua associação com os efeitos centrais da droga, passa a agir como reforçador condicionado (Meisch, 2001). Essa associação é freqüentemente observada em paradigmas em que a droga é auto-administrada oralmente por períodos prolongados de tempo, como aconteceu no nosso experimento na *Fase de Habituação a DEP*. A interpretação de que a resposta no esquema de PR teria sido controlada pelo sabor da solução com DEP (reforço condicionado), e não pelo efeito direto da droga sobre o sistema nervoso central dos ratos, descarta a possibilidade de que os BPs obtidos, na situação em que a solução de DEP era contingente à resposta, fossem resultado de eventuais efeitos da droga sobre outros comportamentos, como por exemplo a atividade motora.

Shahan, Bickel, Madden e Badger (1999) realizaram uma pesquisa com seres humanos em que o desempenho em PR foi medido sob a contingência de estímulos primários e condicionados. Nesse experimento, os participantes tinham de puxar um pistão para receber sopros de cigarro. O esquema de reforço era de PR e os sopros podiam ser de cigarros com nicotina ou de cigarros sem nicotina. Os sujeitos mostraram BPs similares com ambos os reforçadores. Contudo, quando era dada escolha, os sujeitos preferiam os sopros de cigarro com nicotina. Resultados similares foram encontrados em outros experimentos que usaram um procedimento similar (Rusted, Mackee, Williams, e Willner, 1998; Shahan, Bickel, Badger, e Giordano, 2001). Infelizmente, o procedimento do nosso experimento não permite inferir qual poderia ter sido o comportamento dos grupos sob o esquema PR se doses ativas de DEP houvessem sido dadas. Isso dificulta entender a possível função do sabor da solução de DEP como reforçador condicionado no esquema de PR, especialmente quando é considerado o desempenho em FR 2 em que a solução de DEP manteve a resposta de apertar a barra.

Não foram encontrados experimentos com animais em que a resposta sob PR fosse mantida por reforço condicionado. Porém, experimentos de auto-administração de COC sob esquemas de ordem superior fornecem dados que podem ajudar a compreender o pouco valor reforçador do sabor condicionado à DEP mostrado pelo grupo não pré-exposto sob o esquema PR. Em um esquema de ordem superior o requisito do reforço primário em um determinado esquema, o de primeira ordem, é completar um outro esquema, o de segunda ordem. As respostas no esquema de primeira ordem são reforçadas por um reforçador condicionado, anteriormente pareado com o reforçador primário. Por exemplo, se o esquema for FR 10 (FI 60:S), o sujeito recebe o reforçador condicionado após a primeira resposta depois de 60 s, tendo cumprido o esquema de primeira ordem; depois de passar por 10 desses FI, ele recebe o reforçador primário, completando o esquema de segunda ordem. No estudo de auto-administração de drogas, o desempenho sob o esquema de primeira ordem, antes de ter sido completado pela primeira vez o de segunda ordem, é considerado como medida do valor reforçador do estímulo condicionado à droga. Everitt e Robbins (2000) relataram uma série de experimentos com ratos em que a auto-administração de COC era dependente de um esquema de segunda ordem. Os resultados desses experimentos mostraram que as respostas por COC seguiam um padrão semelhante ao observado em outros esquemas de auto-administração: baixas taxas de resposta com altas doses de droga e altas taxas de resposta com baixas doses.

Porém, quando foi analisada apenas a primeira seqüência de respostas sob o esquema de primeira ordem, quer dizer, quando os animais ainda não tinham recebido a droga e o comportamento era apenas controlado pelo reforço condicionado à droga, o padrão de respostas mostrou-se diferente: baixas taxas de resposta com o reforçador condicionado que havia sido pareado com baixas doses da droga, e altas taxas de respostas com o reforçador condicionado que havia sido pareado a altas doses. Esses resultados indicam que o controle do reforçador condicionado dependerá da dose de droga pareada com o operante, e especificamente, que o valor reforçador do estímulo condicionado é baixo quando a dose de droga a ele associado é baixa e é alto quando a dose de droga pareada é alta.

A quantidade de DEP por reforço fornecida no esquema FR 2 era ínfima (0,005 mg/ml). Assim, somente após certo número de respostas os animais conseguiam ingerir uma quantidade de droga potencialmente ativa sobre o comportamento (aproximadamente 168 respostas por sessão para ingestão de 2,5 mg/kg). Dessa forma, o desempenho em FR 2 poderia estar sob um esquema de ordem superior, supostamente FR 84 (FR 2 : S), em que cada vez que era completado um FR 2 o animal recebia o reforço condicionado (o sabor), e só após cumprir 84 FR 2 o animal recebia o reforço primário (efeito da droga). Por outro lado, a quantidade total de droga ingerida por sessão pelos animais sob esse esquema, ainda que potencialmente ativas, eram baixas. Portanto, poder-se-ia pensar que, nessa fase em que o esquema FR 2 esteve vigente, o sabor da solução com DEP foi associado ao efeito dessas baixas doses de droga. Isso explicaria por que no esquema PR, em que os animais respondiam ao sabor condicionado à droga, esse estímulo tenha mostrado tão baixo valor reforçador para o grupo não pré-exposto. Dessa forma, o que os nossos resultados indicam é que doses baixas de DEP têm baixo valor reforçador, quando essa medida é tomada do desempenho em esquemas de PR reforçados com estímulos condicionados à droga. Por outro lado, o fato de termos encontrado que uma parte dos ratos do grupo pré-exposto a CAF, mas nenhum do não pré-exposto, mostrou BPs maiores para a solução de DEP que para a de SAC, sugere que a CAF pode ter aumentado o valor reforçador dessas doses baixas de DEP, levando os animais a responderem mais pelo sabor condicionado a essa droga. Os resultados obtidos na re-apresentação do esquema FR 2 parecem apoiar essa hipótese.

Desempenho em FR 2: a taxa de respostas por dietilpropiona é maior que por sacarina

No treino prévio sob FR 2 já tinha sido observado que os grupos não mostravam diferenças significativas na taxa de respostas, mas a interpretação desses resultados em relação à auto-administração de DEP está comprometida pelo fato de não terem sido tomadas medidas do desempenho dos animais tendo apenas a solução de SAC como reforçador. Portanto, apenas serão discutidos os resultados obtidos quando os animais foram novamente expostos a esse esquema e ambos os reforçadores foram testados (deve ser lembrado que ao finalizar cada condição de PR entrava de novo em vigência um esquema FR 2 que era reforçado com o mesmo reforçador usado no esquema PR que o precedia).

Diferentemente do observado sob o esquema de PR, o desempenho de todos animais sob FR 2 foi superior para a solução que continha DEP comparada à solução que apenas continha SAC, o que indica que a DEP foi igualmente reforçadora tanto para os animais pré-expostos a CAF como para os não pré-expostos. Embora algumas pesquisas tenham mostrado que a pré-exposição a outros estimulantes produz maiores taxas de auto-administração sob esquemas FR, esse efeito somente é observado durante a fase de aquisição, em ratos ingênuos, e quando baixas doses de droga são contingentes a esse comportamento (Horger e outros, 1990; Piazza, Deminiere, le Moal, e Simon, 1990). Por outro lado, o desempenho em FR não permite discriminar animais pré-expostos de não pré-expostos quando o reforço consiste em altas doses de drogas (Lorrain e outros, 2000; Mendrek e outros, 1998; Vezina e outros, 2002). Além do mais, como também mostrado neste experimento, diferenças entre esses grupos em relação à auto-administração de drogas são apenas reveladas quando um esquema de PR entra em vigência (Lorrain e outros, 2000; Mendrek e outros, 1998; Vezina e outros, 2002).

As doses ingeridas de DEP pelos nossos ratos sob o esquema de FR 2 não foram altas (aproximadamente 6,0 mg/kg), portanto a dose de droga parece não ser o fator principal que explique a diferença dos nossos resultados com os dos experimentos que mostraram sensibilização da auto-administração de drogas sob FR (Horger e outros, 1990; Piazza e outros, 1990). De fato, Kuzmin e Johanson (2000) também relataram que animais pré-expostos a CAF não mostravam sensibilização da auto-administração de baixas doses de COC. Na pesquisa desenvolvida por esses autores, camundongos foram pré-expostos cronicamente a CAF oral e agudamente a CAF i.p. e foi medido o comportamento de focinhar reforçado em

CRF com COC. Kuzmin e Johanson (2000) observaram que a pré-exposição a CAF não aumentou a taxa de resposta por nenhuma das várias doses de COC testadas (de 0,2 a 1,6 mg/kg/infusão). Esses resultados indicam que, mesmo quando doses baixas de estimulante foram usadas como reforço, o desempenho no esquema em FR não evidenciou sensibilização ao valor reforçador da COC.

Uma observação interessante dos dados obtidos em pesquisas de aquisição de auto-administração de estimulantes em esquemas de FR é que, após estabelecida a auto-administração da droga, a diferença na taxa de resposta entre os animais sensibilizados e os não sensibilizados desaparece (Schenk e Davidson, 1998). Isso significa que é a aquisição, e não a manutenção da resposta por droga, que diferencia esses animais. No nosso experimento, as medidas em FR 2 foram obtidas após várias sessões de auto-administração, caracterizando assim mais a manutenção do que a aquisição do comportamento de auto-administração de DEP. Nesse sentido, os nossos resultados coincidem como os da literatura, mostrando que, uma vez estabelecido o comportamento de auto-administração, as respostas por droga de sujeitos sensibilizados e não sensibilizados é similar em esquemas em que a razão de respostas é baixa. Ficaria então por ser respondido por que os efeitos da pré-exposição a CAF se evidenciaram sob o esquema PR e não sob o esquema de FR 2.

Por que sob PR mas não sob FR 2 foi observada sensibilização produzida pela cafeína?

Uma primeira explicação seria que, no esquema de FR 2, os animais obtinham com o tempo doses ativas de droga, o que poderia ter aumentado sua atividade motora e, conseqüentemente, sua taxa de respostas. Dessa forma, o desempenho em FR 2 não estaria medindo o valor reforçador da DEP, mas apenas seu efeito de ativação motora. Por outro lado, o desempenho em PR, por ter sido apenas contingenciado com estímulos condicionados, estaria medindo apenas o valor reforçador da droga. Se essa hipótese fosse certa, seria esperado que, em uma sessão sob o esquema de FR 2, a taxa de respostas dos animais aumentasse após atingida a dose necessária para aumentar a atividade motora, ou seja, a taxa de respostas ao início do experimento deveria ser menor que ao final do experimento. Resultados obtidos em outro experimento realizado no nosso laboratório (dados não publicados), cujo procedimento foi similar ao descrito aqui, mostraram que o padrão de auto-administração sob FR 2 não correspondia a essa hipótese: a taxa de respostas se mantinha

relativamente constante ao longo da sessão com uma pequena diminuição ao final. Por outro lado, mesmo que o desempenho observado em FR 2 fosse apenas consequência da ativação motora produzida pela DEP, os sujeitos sensibilizados deveriam ter mostrado uma taxa maior que os não sensibilizados.

Outra explicação pode ser sugerida a partir da teoria da escolha. Segundo essa teoria toda resposta é resultado de uma escolha, pois em qualquer ambiente existem várias alternativas de respostas (Herrnstein, 1970). Assim, mesmo em situações experimentais controladas em que apenas uma alternativa de resposta é reforçada experimentalmente (como seriam os esquemas FR 2 e PR deste experimento), existem outras alternativas de resposta que são reforçadas por outros estímulos do ambiente (por exemplo os ratos, além de bater na barra, podiam também explorar, cheirar, limpar o corpo, etc). Responder em uma alternativa ou outra dependerá do valor do reforçador associado à resposta em cada alternativa, ou seja da magnitude com que o estímulo reforçador controla a resposta. Variáveis do ambiente, como a taxa de reforço, a demora do reforço, a qualidade e quantidade do reforçador, o custo da resposta, entre outras, determinam o valor do reforçador dos estímulos (Bradshaw, Szabadi, e Ruddle, 1983; de Villiers e Herrnstein, 1976; Heyman e Monaghan, 1994). Variáveis internas também determinam o valor do reforçador, como por exemplo, o grau de privação/saciação e alterações do sistema nervoso produzidas por drogas (Bradshaw, Szabadi, Ruddle, e Pears, 1983; Heyman e Seiden, 1985). No esquema de FR2, o custo da resposta era baixo, a taxa de reforços alta e ambas essas variáveis eram constantes, situação possivelmente similar às várias das outras alternativas de resposta do ambiente. Sob essas condições, o valor reforçador da DEP estava otimizado por essas variáveis externas, o que poderia ter gerado taxas de respostas altas, tanto nos sujeitos sensibilizados como nos não sensibilizados, que produziram um efeito teto. Esse efeito teto poderia ter mascarado a sensibilização produzida pela CAF. Por outro lado, no esquema PR, entre uma resposta e outra, o custo da resposta aumentava e a taxa de reforços diminuía, enquanto que essas variáveis permaneciam constantes nas outras possíveis alternativas do meio. Assim, o valor reforçador da DEP estava reduzido por duas importantes variáveis externas, e possivelmente em desvantagem em relação às outras alternativas. Essa situação permitiu que a sensibilização produzida pela CAF pudesse ser observada como um aumento no valor reforçador da DEP.

Uma outra explicação alternativa para as diferenças observadas entre FR 2 e PR é proposta por alguns autores: esquemas fixos de baixa exigência de resposta mediriam aspectos da auto-administração de drogas diferentes dos medidos pelos esquemas de PR. Especificamente, os primeiros seriam mais sensíveis para detectar o impacto hedônico das drogas, enquanto que os segundos mediriam a saliência do incentivo “droga”, o que estaria mais associado à procura de droga (Lorrain e outros, 2000; McGregor e Roberts, 1995; Mendrek e outros, 1998; Vezina e outros, 2002). McGregor e Roberts (1993; 1995) conduziram uma série de experimentos em que mostraram que injeções intracerebrais de SCH 23390 (antagonista D_1) na amígdala e no estriado aumentavam a taxa de respostas sob um esquema de FR, mas não tinham efeito sobre o BP obtido em um esquema de PR. Por outro lado, quando foram dadas injeções desse antagonista no Nac e no córtex prefrontal medial, observaram aumento da taxa de respostas sob FR e diminuição do BP. Os aumentos da taxa sob FR estariam associados a uma diminuição do efeito central da droga em todas essas áreas, o que causaria um aumento compensatório da auto-administração, um efeito parecido ao produzido pela tolerância. Segundo os autores, esse efeito central estaria ligado a estímulos interoceptivos associados à qualidade eufórica ou prazerosa da droga, ou seja, a seus efeitos reforçadores. Já a diminuição do BP estaria associada à diminuição do valor reforçador da droga, entendido este como o comportamento de procura de droga (motivação). Portanto, para McGregor e Roberts (1993, 1995), o Nac e o córtex prefrontal medial estariam envolvidos em ambos os processos: reforço e valor do reforço das drogas, enquanto que a amígdala e o estriado apenas mediarão processos de reforço. É interessante notar a semelhança dessa explicação com a teoria de Robinson e Berridge (1993, 2001, 2003), em que os mecanismos responsáveis pelo efeito hedônico das drogas são diferenciados daqueles responsáveis pela procura de droga. De fato, outros autores já sugeriram que os resultados obtidos por McGregor e Roberts (1995) dariam suporte para a teoria da saliência do incentivo de Robinson e Berridge (1993, 2001, 2003) e que apoiariam a noção de que esquemas de PR mediriam esse aspecto da dependência (Mendrek e outros, 1998).

Ainda que os resultados de McGregor e Roberts (1993, 1995) mostrem que o mecanismo neural do controle das drogas sobre o comportamento é diferente sob esquemas em FR do que sob esquema PR, a interpretação desses resultados têm pelo menos um problema teórico: é presumido que o efeito prazeroso das drogas é equivalente a sua função

reforçadora. Teórica e operacionalmente, a definição de um estímulo como reforçador não é dada pelos seus efeitos subjetivos ou interoceptivos, mas pelos seus efeitos sobre o comportamento. Assim, um estímulo pode não ser prazeroso e mesmo assim ser reforçador, apenas precisa aumentar a probabilidade da resposta que o precedeu. Portanto, o que os resultados de McGregor e Roberts (1993, 1995) indicam é que certas áreas cerebrais estão associadas ao processo de reforço, e que o desempenho sob diversos esquemas de contingências é afetado diferencialmente por manipulações nessas áreas. Assim, esses resultados não podem ser considerados evidência de que uma ou outra área está associada aos efeitos hedônicos ou de incentivo da droga.

Por outro lado, que esses resultados sustentem a hipótese de que o desempenho em PR esteja associado a processos de procura de droga e de valor do incentivo, tal como é proposto por Mendrek e outros (1998), contradiz a evidência empírica que indica que a amígdala tem papel importante na manutenção do comportamento reforçado com estímulos condicionados (Everitt e Robbins, 2000). De qualquer forma essa afirmação, de que esquemas de PR mediriam apenas a procura de droga e esquemas de FR mediriam apenas o reforço de drogas, não deixa de ser controvertida. Se definimos a procura de droga como a cadeia de respostas cujo resultado final é a obtenção do efeito da droga, então fica difícil afirmar que esquemas de FR, em que o animal emite respostas associadas à obtenção de droga, não é também um comportamento de procura de droga. Similarmente, desde que a resposta sob esquemas de PR é mantida por contingências de reforço, então, a função reforçadora da droga é também medida por esse esquema.

Everitt e Robbins (2000) argumentaram que, devido à contingência da maioria das pesquisas que usam o modelo de auto-administração envolver doses ativas da droga, a execução nesses esquemas não pode ser considerada apenas como “procura de droga” mas também de “consumo de droga”. É por isso que, para esses autores, o comportamento de procura de droga pode ser medido confiavelmente apenas em situação de reforço condicionado, já que nessa condição o responder não é afetado pelos possíveis efeitos centrais e periféricos da droga. Ainda que em humanos diferenciar a procura da droga do consumo da droga é às vezes difícil, em modelos animais o “consumo de droga” refere-se ao padrão de respostas mostrado sob esquemas operantes, como por exemplo a frequência e tempo entre respostas, quando diferentes drogas e doses da droga são administradas. O fenômeno de

“regulação da ingestão” já discutido neste trabalho pode ser entendido sob a definição de consumo de droga. Assim, os termos de “procura de droga” e “consumo de droga” serão usados neste trabalho para descrever padrões de resposta associados à presença ou ausência da droga e não a sua função como estímulo reforçador.

No presente experimento as respostas sob o esquema de FR 2 eram mantidas tanto pelo sabor condicionado da droga como por seu efeito central. No esquema de PR, por outro lado, as respostas eram mantidas apenas pelo sabor condicionado da droga, mas não pelo seu efeito central. Portanto, pode ser proposto que as diferenças no desempenho por DEP observadas sob ambos os esquemas devem-se a que sob FR 2 foram medidos predominantemente os aspectos do “consumo de droga”, e que sob o esquema PR, as respostas medidas caracterizariam mais a procura de droga. A CAF então poderia ter sensibilizado os processos neurais associados com esse último, mas não com o primeiro. Contudo, a evidência empírica indica que a distribuição dos receptores de adenosina em co-localização com os receptores de DA é bastante generalizada (Fredholm e outros, 1999; Garrett e Griffiths, 1997), e que tanto reforçadores primários, como reforçadores condicionados agem sobre o sistema dopaminérgico (Everitt e Robbins, 2000; Schultz, 1997). Portanto, fica difícil explicar por que a CAF teria causado mudanças permanentes em certos neurônios de DA e não em outros.

Outra forma de abordar a diferença de resultados entre os esquemas FR 2 e PR é analisando a situação de contingência que eles estabelecem. O esquema de FR 2 estabelece uma situação estável de contingência: sempre duas respostas entre um reforço e o próximo. Já no esquema de PR a contingência entre reforços contíguos não é constante e sempre muda para uma exigência maior. Em outras palavras, sob o esquema de FR 2 a probabilidade de reforço se mantém constante durante toda a sessão experimental, enquanto que sob o esquema PR essa probabilidade diminui da última resposta reforçada à próxima.

O esquema de PR estabelece uma situação de discrepância comportamental

A contingência estabelecida pelo esquema de PR, em que a probabilidade de reforço entre uma resposta e outra muda, pode ser comparada à situação em que um sujeito está aprendendo relações entre o ambiente e suas respostas, em que a probabilidade de reforço ainda não controla o comportamento e, nesse sentido, é incerta. Segundo Donahoe e Palmer (1994), a seleção de relações estímulos-resposta ou resposta-estímulo acontece em situações

de “discrepância comportamental”. A discrepância comportamental acontece quando a presença de um estímulo eliciador evoca respostas que são incompatíveis com o comportamento em curso. Para os autores a discrepância comportamental seria um dos mecanismos principais da aprendizagem. Em termos não técnicos, a discrepância comportamental pode ser entendida como “surpresa”: quando um estímulo do ambiente “surpreende” o organismo, os estímulos e respostas que antecederam o estímulo “surpresa” são associados a ele. Com a experiência repetida, a discrepância desaparece e o comportamento que foi aprendido se estabiliza. Essa observação é coerente com a proposta de Rescorla e Wagner (1972) de que não se dá mais nenhuma aprendizagem quando a relação CS-US está bem estabelecida e o CS prediz confiavelmente o US. É também coerente com a afirmação de Schultz e outros (2003) de que “a aprendizagem consiste em ir mudando o comportamento até que o resultado se iguale à predição” (p. 321).

Segundo Donahoe, Palmer e Burgos (1997), correlatos neurais da discrepância comportamental são fornecidos pelos trabalhos de Schultz e colaboradores, que mediram a atividade neural *in vivo* de células dopaminérgicas no VTA de macacos em situação de aprendizagem (Apicella e outros, 1991; Schultz, 1997, 1998; Schultz e outros, 1992; Schultz e outros, 2003). Schultz e colaboradores mostraram que a apresentação de um estímulo novo e filogeneticamente importante (US) aumentava o disparo dos neurônios dopaminérgicos e que quando esse estímulo era repetidamente precedido de um estímulo ambiental arbitrário (CS) esse aumento passava a ser observado já não associado ao US, mas à presença do CS. Após o treino, e em situação em que o CS predizia 100% a presença do US, esse neurônios paravam de responder a ambos os estímulos. Também mostraram um padrão similar para aprendizagens operantes sob contingência tríplice, em que a resposta sob CRF era seguida por reforço primário .

Em trabalho posterior, Fiorillo, Tobler e Schultz (2003) observaram que a atividade dos neurônios dopaminérgicos no VTA e outras áreas dopaminérgicas mudava em função da probabilidade associada à apresentação do US. Quando a probabilidade de ocorrência do US era igual a 1,0 (cada probabilidade de ocorrência era sinalizada por um CS específico), a atividade basal dos neurônios dopaminérgicos não mudava, enquanto que com probabilidades menores que 1,0 esses neurônios aumentam sua atividade basal, mesmo após longo treino. Os autores sugeriram que esses neurônios dopaminérgicos codificam informação associada com

estímulos novos e suas relações com situações variáveis do meio. Outro dado interessante foi que, quando os animais eram colocados em situação de extinção, a resposta dos neurônios dopaminérgicos diminuía em contigüidade temporal com o momento em que o US havia sido apresentado no passado.

Os resultados de Fiorillo e outros (2003) sugerem que, com probabilidades de reforço menores que 1, os neurônios de DA são sempre ativados após a apresentação do reforçador, situação que pode ser comparada com uma em que o animal está “sempre aprendendo”. Isso apóia a nossa colocação de que na situação de FR 2 os sujeitos estavam em situação não de aquisição, mas de manutenção do comportamento de auto-administração. E também fornecem uma nova perspectiva para entender o desempenho sob PR, que pode ser visto como uma situação em que os animais estão inicialmente em “discrepância”, em que a probabilidade de reforço vai diminuindo progressivamente até ser praticamente igual a 0. Razões em que a probabilidade de reforço passa a ser muito próxima de 0 caracterizariam uma situação de extinção.

A cafeína aumentou a resistência a extinção

Vezina e outros (2002) desenvolveram um experimento em que ratos sensibilizados a ANF auto-administravam essa droga sob um esquema de PR. Além das medidas comportamentais, foram também medidos *in vivo* os níveis extracelulares de DA no Nac. Os resultados mostraram que o grupo pré-exposto mostrava BPs significativamente maiores que o não pré-exposto (aproximadamente razão 12 para o primeiro e 50 para o segundo). Em ambos os grupos houve um potencialização da liberação de DA produzida pelas infusões de ANF nas primeiras razões do esquema mas, com aumentos da exigência da resposta, a capacidade da ANF de potencializar a liberação de DA foi diminuindo progressivamente até que não mais induziu mudanças, momento em que os animais também pararam de responder. Uma das observações mais interessantes desse trabalho foi que os animais sensibilizados mostraram maior resistência a essa diminuição que os não sensibilizados. Foi proposto que essa diminuição estava associadas a mudanças no valor reforçador da ANF com aumentos da exigência. Especificamente, os autores sugeriram que os neurônios DA não responderam mais à ANF porque a contingência estabelecida pelas altas exigências de resposta resultou em que essa droga não fosse mais reforçadora. O que esses autores não consideraram foi a possibilidade de que, após certo número de respostas exigidas pelo esquema, os animais

tenham entrado em extinção. Como foi colocado, em situação de extinção a atividade dos neurônios de DA se deprime (Fiorillo e outros, 2003), de forma que se pode pensar que, quando a exigência de respostas sob esquema PR foi muito alta, houve uma depressão na atividade desses neurônios. Nessa situação, a ANF agiu não sobre neurônios em atividade basal, mas em atividade diminuída e, como consequência, a respostas dessas células à ANF foi menor. Em ratos não sensibilizados, a ANF não aumentou a atividade dos neurônios além dos níveis basais, mas em ratos sensibilizados a resposta dos neurônios a essa droga superou os níveis basais, o que explicaria que esses animais ainda respondessem com razões altas.

Como já foi várias vezes colocado, os nossos ratos não receberam doses ativas de DEP sob o esquema de PR, por isso resulta curiosa a similaridade entre os BPs mostrados pelos animais sensibilizados do experimento de Vezina e outros (2002) e os nossos. De qualquer forma, isso permite especular que, no nosso experimento, a pré-exposição prematura e crônica a CAF causou mudanças no sistema nervoso dos ratos, de forma tal que aumentou a ativação dos neurônios de DA produzida pela apresentação de estímulos condicionados aos efeitos da DEP. Essas mudanças não foram evidenciadas no comportamento de auto-administração sob o esquema de FR 2 e apenas foram observáveis quando o esquema de PR entrou em vigência. Isso devido a que sob o esquema de PR, mas não sob o esquema de FR 2, é estabelecida uma situação de discrepância comportamental em que a atividade dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos muda em resposta a apresentação do reforçador. É possível que por essa razão o PR seja um modelo mais sensível para detectar mudanças no valor reforçador de estímulos.

DISCUSSÃO GERAL

Ao começar esta pesquisa queríamos responder a várias perguntas relacionadas ao valor reforçador da DEP e aos efeitos da pré-exposição a CAF sobre o valor reforçador desse estimulante. Essas perguntas levaram à elaboração de quatro experimentos que tinham como objetivo responder a uma ou várias das perguntas que nos formulamos: doses menores que 5,0 mg/kg de DEP têm efeito estimulante? (Experimento 1); doses menores que 10,0 mg/kg de DEP são reforçadoras? (Experimento 2); a pré-exposição a DEP sensibiliza os animais aos efeitos dessa droga sob o comportamento? (Experimentos 1 e 2); a pré-exposição a CAF sensibiliza os animais aos efeitos reforçadores da DEP? (Experimento 3); e por último, a pré-exposição a CAF na adolescência muda a resposta desses animais ao efeito reforçador da DEP? (Experimentos 3 e 4).

No Experimento 1 foi verificado que doses agudas de 2,5 e 5,0 mg/kg i.p de DEP, mas não de 1,0 mg/kg, aumentavam a atividade motora. Também foi observado que, na dose de 5,0 mg/kg de DEP, esse efeito era maior para os animais que tinham sido pré-expostos à droga, ou seja, que esse comportamento foi sensibilizado após a exposição repetida a DEP. No segundo experimento, os resultados indicaram que as doses de 2,5 e 5,0 mg/kg de DEP produziram CPP, mostrando com isso valor reforçador; porém, não foi observada sensibilização desse efeito. No terceiro experimento encontramos que nem a pré-exposição oral a CAF desde a adolescência até a idade adulta, nem a pré-exposição i.p. na idade adulta, sensibilizou o valor reforçador da DEP quando medido pelo modelo de CPP. No quarto, e último experimento, os resultados mostraram que a pré-exposição oral a CAF desde a adolescência até a idade adulta sensibilizou o valor reforçador da DEP quando medido pelo modelo de PR.

Esse breve resumo dos resultados indica que uma das perguntas relevantes deste trabalho ainda não está claramente respondida: a pré-exposição a CAF sensibiliza o valor reforçador da DEP? A resposta seria “não” se apenas fossem considerados os resultados do Experimento 3, entretanto a resposta seria “sim” se só os dados do Experimento 4 fossem avaliados. Assim, para responder essa pergunta, parece necessário primeiro clarear essa aparente contradição entre esses dois experimentos, ou seja, por que sob o modelo PR, mas

não sob o CPP, foi verificada sensibilização cruzada entre CAF e DEP em relação ao valor reforçador da DEP.

Uma aproximação para a solução dessa questão é considerar diferenças de procedimento entre as diferentes fases desses experimentos. Cabe lembrar que o Experimento 3 constava de duas partes, na primeira das quais foram usados ratos adultos, e na segunda ratos adolescentes. Como no Experimento 4 também foram usados ratos adolescentes, só a segunda parte do Experimento 3 será usada para comparação entre esses experimentos.

Na *Fase de Sensibilização* de ambos os experimentos, ratos de 21 dias de idade foram pré-expostos a 0,5 mg/ml de CAF por 56 dias. No Experimento 3, sete dias pós finalizada a pré-exposição foi realizado o teste de CPP. No Experimento 4, um mês após finalizada a pré-exposição foi realizado o teste de auto-administração sob esquema PR. Portanto, uma primeira hipótese em relação a diferenças entre os resultados obtidos nesses experimentos seria que a sensibilização produzida pela CAF apenas seria observável após períodos maiores que sete dias. Porém, como já foi colocado na discussão do Experimento 3, os dados em relação ao tempo necessário de abstinência para observar o efeito sensibilizador da CAF são controvertidos e insuficientes e, além do mais, existem resultados que mostram que 7 dias de abstinência são suficientes para observar aumentos na auto-administração de outras drogas estimulantes (Horger e outros, 1991; Schenk e outros, 1990). Outra explicação parece, portanto, ser necessária.

Durante o período que abarcou a *Fase de Sensibilização* e a fase de teste do condicionamento de lugar do Experimento 3, os animais não foram manipulados experimentalmente. Por outro lado, no Experimento 4 os ratos foram forçados a beber DEP na gaiola-viveiro durante esse período. Surge então a questão se, na *Fase de Habituação à DEP* do Experimento 4, a CAF mais do que sensibilizar o valor reforçador da DEP, interagiu com o efeito desta última. Diversos experimentos têm mostrado que a administração crônica de estimulantes diminui alguns dos seus efeitos sobre o comportamento: de fato, a sensibilização a essas substâncias é apenas observada após períodos de abstinência (Robinson, 1993). A exposição forçada a DEP na gaiola foi crônica, e não houve período de abstinência experimentalmente programado entre o término dessa fase e o começo da *Fase de Auto-administração*. Assim, poderia ser pensado que a pré-exposição a CAF não aumentou o valor reforçador da DEP, mas diminuiu a tolerância produzida pela exposição crônica a esse

estimulante. Infelizmente, além do consumo de líquido e de DEP, não foram coletados outros dados comportamentais durante essa fase que pudessem trazer informação a esse respeito. Os resultados sobre o consumo de DEP nessa fase parecem não esclarecer essa questão. Ambos os grupos, pré-exposto e não pré-exposto a CAF, consumiram doses/dia semelhantes de DEP durante essa fase, e ambos mostraram regulação da dose consumida: diminuíram o consumo de líquido na medida em que a concentração de DEP foi aumentada, mantendo assim a dose/dia constante. Para que o desenvolvimento de tolerância pudesse ser inferido, o consumo da dose/dia de DEP deveria ter aumentado, pelo menos para o grupo não pré-exposto (maior dose para obter o mesmo efeito). Por outro lado, um efeito sensibilizador da CAF poderia ter sido observado nessa fase se o grupo pré-exposto houvesse diminuído o consumo de DEP (menor dose para obter o mesmo efeito).

Quiçá a diferença mais importante entre esses experimentos foi o modelo usado em cada um para medir o valor reforçador da DEP, já que em outros experimentos esses modelos têm também mostrado resultados divergentes. Andersen e outros (2002) pré-expuseram ratos adolescentes a injeções i.p. de metilfenidato (2,0 mg/kg). Posteriormente mediram a CPP produzida por COC (10,0 mg/kg). Encontraram que a pré-exposição a metilfenidato, em vez de aumentar, diminuía a CPP produzida pela COC. Por outro lado, Brandon e outros (2001) também pré-expuseram ratos adolescentes a metilfenidato (2,0 mg/kg i.p.), e posteriormente mediram a aquisição de auto-administração de baixas doses i.v de COC (75 microg/kg) sob o esquema de FR 1. Os dados mostraram que os animais pré-expostos mostravam uma taxa de respostas significativamente maior a dos não pré-expostos nos dias de aquisição da auto-administração. Uma primeira hipótese para a diferença de resultados entre esses dois experimentos poderia ser a dose de COC usada no teste. No entanto, uma análise realizada por nós dos dados relatados por Brandon e outros (2001) revelaram que a dose média de COC consumida pelos ratos desse experimento ao final da última sessão foi de aproximadamente 9,0 mg/kg, ou seja, similar à usada por Andersen e outros (2002). Por outro lado, é relevante a similaridade entre os resultados dessas pesquisas e os nossos, sobretudo considerando que as drogas e vias de exposição usadas no nosso experimento foram diferentes das usadas nesses outros dois experimentos. Isso sugere que diferenças no comportamento medido por ambos os modelos poderiam explicar a discordância nos resultados obtidos com a CPP e com o esquema de PR.

Como já foi apontado, o modelo de CPP mede respostas operantes por reforços condicionados à droga, enquanto que no procedimento de auto-administração usado por Brandon e outros (2001) o comportamento foi reforçado com a droga. Por outro lado, nos nossos experimentos as respostas sob ambos os modelos foram medidas com reforçadores condicionados. Portanto, a natureza adquirida ou primária do reforçador parece também não explicar as diferenças entre os resultados obtidos com o esquema de CPP e os esquemas operantes de auto-administração usados por Brandon e outros (2001) e por nós no Experimento 4. Em vez disso, sugerimos que a explicação estaria nas contingências estabelecidas pelos diferentes modelos.

Na discussão do Experimento 4 referimos dados que mostravam que os neurônios dopaminérgicos respondiam à apresentação do reforço quando a sua probabilidade de ocorrência era diferente de 1, e quando um comportamento estava sendo adquirido. Também colocamos que essas situações corresponderiam à chamada “discrepância comportamental”, necessária para a aquisição, mas não a manutenção, de associações entre respostas e estímulos. Caracterizamos o esquema PR como uma situação em que as contingências mudavam entre um reforçador e outro e, portanto, em que se produzia discrepância. Assim, o Experimento 4 e o experimento de Brandon e outros (2001) seriam semelhantes em relação à situação de contingência em que o valor reforçador dos estímulos foi medido: em ambos as medidas foram tomadas sob situações de discrepância comportamental. No modelo de CPP, entretanto, a probabilidade de reforço é igual a 1,0 ou muito próxima de 1,0, já que cada vez que o animal entra no compartimento associado à droga os estímulos associados a ela “são apresentados”. Outra particularidade do modelo de CCP, que o diferencia dos modelos de auto-administração aqui discutidos, é que o tempo em que o reforço está disponível não é manipulado pelo experimentador. Devido a o parâmetro de valor reforçador medido por esse modelo ser o tempo, a taxa de respostas emitida pelo sujeito é irrelevante, de forma que o animal apenas precisa emitir um comportamento para obter acesso indefinido ao reforço. Essas duas características permitem inferir que dificilmente a contingência estabelecida pela CPP seja de discrepância.

Nossa hipótese é que modelos em que o animal é submetido a uma situação de discrepância comportamental são mais sensíveis para discriminar diferenças no valor reforçador dos estímulos. No caso do abuso de drogas, e já de modo especulativo, é possível

que a contingência de “incerteza” estabelecida por esses modelos selecione o tipo de respostas que se correspondem com o comportamento de procura de droga, característicos do abuso de drogas. Dessa forma, a diferença entre os modelos de FR ou CPP e modelos de PR não seria, como tem sido proposto, que os primeiros meçam apenas o processo de reforço ou impacto hedônico/eufórico da droga e que os segundos meçam o valor reforçador ou valor do incentivo da droga (Lorrain e outros, 2000; McGregor e Roberts, 1995; Mendrek e outros, 1998; Vezina e outros, 2002). A diferença estaria nas contingências estabelecidas por cada um desses modelos que selecionam relações resposta-estímulo e estímulo-resposta específicas, que se expressam em padrões de respostas diferenciais e, dependendo de qual o padrão, podem ser agrupadas sob os termos de “procura de droga” ou de “consumo de droga”.

Por último, o fato de termos encontrado que a pré-exposição a CAF sensibiliza os animais ao valor reforçador da DEP sob o modelo de PR, mas não sob o modelo de CPP, sugere que os dados obtidos no Experimento 2 devem ser observados com cautela. Nesse experimento observamos que a pré-exposição a DEP não aumentou a CPP produzida por essa droga e concluímos que os animais não foram sensibilizados. O que pode ser realmente concluído desse experimento é que sob o modelo de CPP não foi possível verificar se a DEP sensibilizou ou não os animais. Esse mesmo raciocínio se aplica para os resultados da primeira parte do Experimento 3 em que não foi observada sensibilização à CPP produzida pela DEP após pré-exposição a CAF.

Em resumo, os nossos resultados mostraram que baixas doses de DEP aumentavam a atividade motora. Também evidenciaram que quando um ambiente era pareado com baixas doses de DEP, a preferência por esse ambiente aumentava, indicando com isso que essa droga age como reforçador em ratos. Foi também observado que só os ratos pré-expostos cronicamente a CAF na adolescência responderam por estímulos condicionados a DEP quando foi aumentada a exigência da resposta. Esses resultados, em conjunto, levantam várias questões, como por exemplo, o efeito do consumo de CAF na infância e adolescência sobre o consumo posterior de outras substâncias psicoativas na idade adulta e o uso da DEP para o controle de peso.

Algumas considerações sobre o uso de cafeína e de dietilpropiona

“O pesquisador vibra e se coloca na pele de um Orfeu... une dois mundos que parecem separados. Alcança o privilégio dos deuses: transcende com sucesso os interditos. Isso explica por que bandos de pesquisadores se debruçam, subitamente, sobre um assunto...”
(Paulo Caro, 1999 em entrevista dada a Pessis-Pasternak)

Existem vários dados comportamentais, incluindo os obtidos neste trabalho, que mostram que a CAF potencializa o efeito de estimulantes típicos quando co-administrada com esses, e que a pré-exposição a CAF pode aumentar o valor reforçador desses estimulantes (Bedingfield e outros, 1998; Cauli e Morelli, 2002; Fredholm e outros, 1999; Garrett e Griffiths, 1997; Griffiths e Mumford, 1995). Embora prevaleçam inconsistências e controvérsias em relação a esses dados comportamentais (Fredholm e outros, 1999), a evidência sobre a interação da CAF com a DA parece ser mais forte. Assim, a CAF, via antagonismo dos receptores de adenosina, interage com o sistema dopaminérgico em várias áreas do cérebro, incluindo o sistema mesolímbico (Garrett e Griffiths, 1997; Svenningsson e outros, 1999) e a pré-exposição crônica e intermitente oral ou i.p. a CAF produz alterações na expressão de receptores de adenosina e aumenta o efeito de outros estimulantes sobre a atividade dos neurônios do sistema mesolímbico (Fredholm e outros, 1999; Garrett e Griffiths, 1997; Meliska e outros, 1990). Em outras palavras, a ingestão de CAF tem conseqüências comportamentais e neurais, não é inócua. Isso contrasta com a afirmação de indústrias de refrigerantes de que a CAF adicionada aos refrigerantes “não tem conseqüências”¹¹ sobre o comportamento ou saúde dos consumidores, especialmente crianças e adolescentes, e de que baixas doses de CAF são até recomendáveis para crianças e mulheres em idade reprodutiva (Coca-Cola Company, 2005). Essas indústrias alegam que a CAF é adicionada às bebidas por eles fabricadas apenas para melhorar o sabor. Também essa afirmação não parece ser

¹¹ A idéia deste trabalho surgiu em finais de 1999, após assistir na TV a uma reportagem norte-americana, em que era questionado o consumo de CAF por crianças. Um dos diretores de uma das grandes empresas de refrigerantes foi entrevistado, e declarou que a CAF que colocavam nos refrigerantes era inócua para a saúde e comportamento das crianças.

sustentada pelos dados experimentais que mostram que adultos não conseguem discriminar sabores entre refrigerantes com CAF e os descafeinados (Griffiths e Vernotica, 2000). Assim, não existe evidência na literatura científica que justifique que refrigerantes e outras bebidas consumidas regularmente por crianças contenham CAF. Quiçá ainda seja muito cedo para afirmar sem dúvidas que a CAF predispõe algumas pessoas a consumir outras drogas, mas dado que as conseqüências de longo prazo do consumo de CAF não estão bem estabelecidas, e dado que essa substância não parece ser um ingrediente importante na palatibilidade dos refrigerantes, é intrigante que ainda essas indústrias insistam em fabricar refrigerantes cafeinados e por que os governos o permitem.

Mais intrigante que a comercialização de refrigerantes com CAF para crianças é a ampla prescrição de drogas anorexígenas como tratamento para perda de peso, especialmente da DEP. Como foi já apontado, a informação ainda é pouca em relação às conseqüências, de curto e longo prazo, sobre o comportamento e sistema nervoso central do consumo dessa droga. Mesmo assim, a DEP é o anorexígeno mais receitado no Brasil (Nappo, 1992; Nappo e Carlini, 1994; Noto e outros, 2002) e é usado em outras partes do mundo. Por que? A história do uso médico dos anorexígenos no tratamento da obesidade revela que a maioria dessas drogas forma introduzidas no mercado sem suficiente pesquisa em relação aos seus efeitos sobre a saúde, sendo ainda mais deficiente a informação que se tinha a respeito de seus efeitos sobre o comportamento e seu potencial de abuso. As causas desse fenômeno podem ser várias e devem incluir motivos políticos e/ou econômicos e/ou sociais. Mesmo assim, não deixa de surpreender a pouca atenção prestada dado ao assunto pela comunidade científica.

Em conclusão, os resultados obtidos neste trabalho somam-se a outros que mostram que o anorexígeno dietilpropiona é reforçador e tem potencial de abuso. Como os indicadores do consumo e prescrição dessa droga no Brasil sugerem que essa droga é amplamente usada, especialmente por mulheres adolescentes e adultas, que esse uso está aumentando, e que freqüentemente a DEP é prescrita concomitantemente com ansiolíticos e antidepressivos, é imperativo que não apenas seu potencial de abuso, mas seu potencial de dependência e interação com outras drogas seja bem esclarecido. Os dados obtidos também verificaram que a pré-exposição a CAF na adolescência sensibiliza os animais ao valor reforçador da DEP, o que, em coerência com outras pesquisas, sugere que o consumo de CAF por essa população pode causar alterações no sistema nervoso de longo prazo e afetar o comportamento futuro.

Limitações e direções futuras

Embora os resultados deste trabalho tenham respondido várias das perguntas colocadas em relação ao potencial de abuso da DEP e aos efeitos da pré-exposição a CAF sobre seu valor reforçador, também deixaram em aberto várias questões. Por exemplo, doses maiores de DEP (como a de 5,0 mg/kg) devem ser testadas para confirmar o efeito da pré-exposição a CAF sobre a CPP produzida por esse anorexígeno. Também seria importante utilizar uma amostra maior para verificar o efeito da pré-exposição a CAF sobre a auto-administração oral de DEP. Assim mesmo, seria importante que doses ativas de DEP fossem usadas como reforçadoras desse comportamento de auto-administração, para verificar, entre outras coisas, a potência reforçadora dessa droga em animais não pré-expostos, em situação em que os efeitos centrais dessa droga são contingentes à resposta.

Outras questões, não diretamente relacionadas com este trabalho, mas que precisam ser elucidadas, são os efeitos de longo prazo sobre o comportamento e sistema nervoso central da CAF e da DEP, incluindo as alterações moleculares e celulares produzidas por seu uso contínuo.

Ao final todos esses trabalhos deveriam responder à questão primordial: Exatamente quais as conseqüências de consumir repetidamente essas substâncias? Ou mais coloquialmente “O quê diabos nós e nossos filhos estamos consumindo?”

ANEXO A

Peso dos animais dos Experimentos 1 e 2 antes, durante e depois da Fase de Sensibilização.

Na *Fase de Sensibilização* dos Experimentos 1 e 2 um grupo de ratos recebeu 20,0 mg/kg de DEP (grupo EXP) enquanto outro grupo recebia apenas veículo (Grupo CON). Com a finalidade de verificar se essa dose de DEP tinha efeito sobre a ingestão de alimentos foram tomadas medidas dos pesos dos animais. Na Figura A1 são apresentadas as médias (\pm EP) dos pesos por grupo para o dia antes da administração da droga ou linha de base (dia 0), aos três dias (dia 3) e seis dias (dia 6) de administração de DEP e dois dias (dia 9) depois da suspensão de DEP. Observa-se nessa figura que no dia 0 a média do peso dos grupos era semelhante, mas nos dias restantes as médias dos grupos começam a diferir, sendo que o grupo CON mostra um aumento progressivo no peso e o grupo EXP mantém o peso relativamente constante até o dia 6. Também pode ser notado que apenas com dois dias de suspensão da droga o peso dos animais do grupo DEP aumentou até superar levemente o peso do dia 0.

Para confirmar o efeito da DEP sobre o peso dos ratos foi realizada uma ANOVA de medidas repetidas entre os grupos, que mostrou que de fato houve mudança no peso ao longo do tempo ($F_{(3,84)} = 14,31$; $p = 0,00$), e interação entre esse efeito e os grupos ($F_{(3,84)} = 6,82$; $p = 0,00$). A análise post-hoc de Bonferroni mostrou que as mudanças de peso foram apenas significativas para o grupo CON ($p < 0,00$), mas não para o grupo EXP ($p > 0,05$). Devido a que o padrão dos ratos não tratados com DEP foi de aumento de peso, o padrão de manutenção de peso dos ratos do grupo DEP indica que houve um efeito anorexígeno da droga.

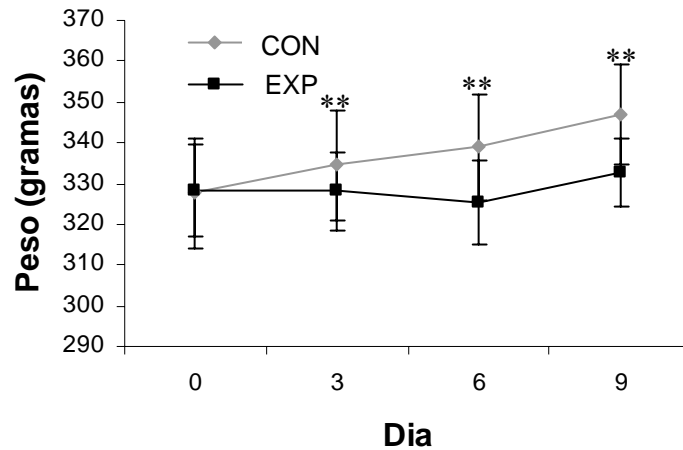


Figura A1. Efeito da DEP sobre o peso de ratos. Os dados representam a média do peso em gramas dos dois grupos de ratos usados nos Experimento 1 e 2 antes, durante e depois da *Fase de Sensibilização*. Na fase de sensibilização os ratos do grupo EXP receberam 20,0 mg/kg i.p. de DEP e os do grupo CON apenas veículo, por 7 dias consecutivos. O dia 0 representa o dia antes da fase de sensibilização, os dias 3 e 6 representam o terceiro e sexto dia dessa fase e o dia 9 dois dias depois de suspensão a administração de DEP. **P<0,01 para o grupo EXP em relação ao dia 0 segundo o teste Bonferroni.

Em resumo, os resultados mostraram que a DEP teve efeito anorexígeno na dose de 20,0 mg/kg. O leve aumento do peso observado em relação à linha de base dois dias após a suspensão da droga não deixa de ser um dado interessante em relação ao uso dessa droga para o tratamento da obesidade. De qualquer forma, maior número de medidas deveria ser feitas para verificar o efeito de longo prazo da DEP sobre o peso. Por exemplo, seria importante saber se administrada por mais tempo se desenvolve tolerância a esse efeito anorexígeno.

ANEXO B

Comparação da atividade motora da linha de base inicial (LB) com o retorno à linha de base (LB2) do Experimento 1.

Na Figura B1 são apresentados os resultados mostrados na Figura 4 do Experimento 1 em conjunto com os dados de LB2 desse experimento. Nota-se que para todas as doses houve retorno à LB1. A ANOVA de medidas repetidas entre LB1 e LB2 confirmou que, de fato, não houve diferenças significativas entre essas duas medidas ($F_{(1,28)} = 0,02$; $p = 0,90$), nem interação com o grupo ($F_{(1,28)} = 1,04$; $p = 0,32$) ou a dose ($F_{(1,28)} = 1,33$; $p = 0,28$). Portanto, as medidas de atividade motora de LB1 e LB2 foram equivalentes.

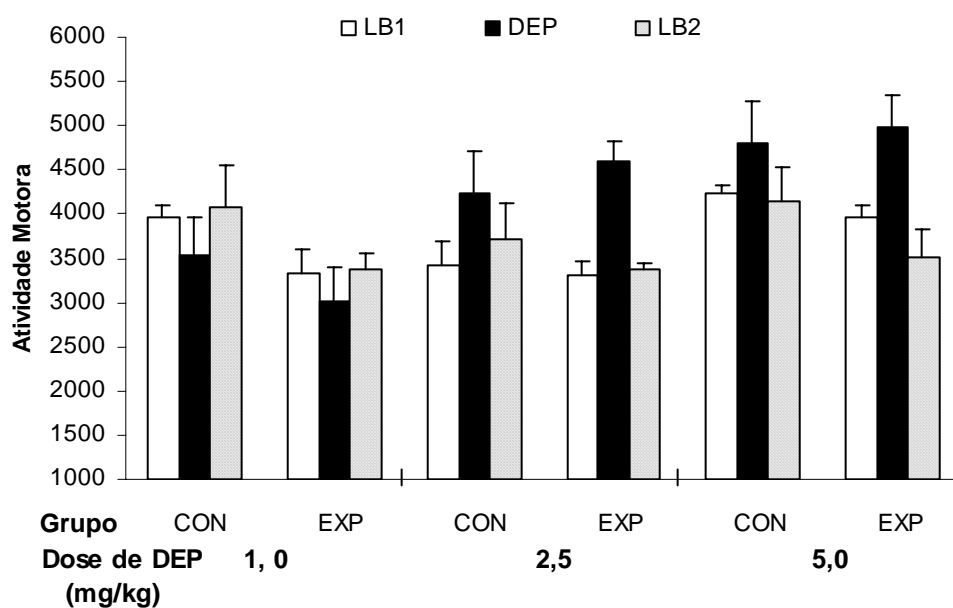


Figura B1. Mudanças na atividade motora e retorno à linha de base após a pré-exposição repetida a DEP. Os dados representam o número de interrupções de fotocélulas (média + EP) na caixa de campo aberto para as medidas da *Fase de Teste*. Antes da *Fase de Teste*, três grupos de ratos receberam uma injeção de 20 mg/kg de DEP (Grupos DEP) e outros três grupos de ratos receberam salina (Grupos SAL) por 7 dias consecutivos. O primeiro dia da *Fase de Teste*, todos os animais receberam injeção de veículo (LB1), no segundo dia receberam DEP (DEP) e no terceiro dia foi injetada de novo veículo (LB2). Três doses de DEP foram testadas (1,0, 2,5 e 5,0 mg/kg).

ANEXO C

Atividade motora de ratos expostos cronicamente a CAF desde a adolescência.

Na Figura C1 são apresentadas as médias (\pm EP), por grupo (CON e EXP), das medidas de atividade motora realizadas nos dias 28 e 56 da *Fase de Sensibilização* dos Experimentos 3 e 4. Observa-se que a atividade motora diminuiu do primeiro ao segundo mês ($F_{(1,22)} = 82,82$; $p = 0,00$) para ambos os grupos por igual ($F_{(1,22)} = 0,05$; $p = 0,83$).

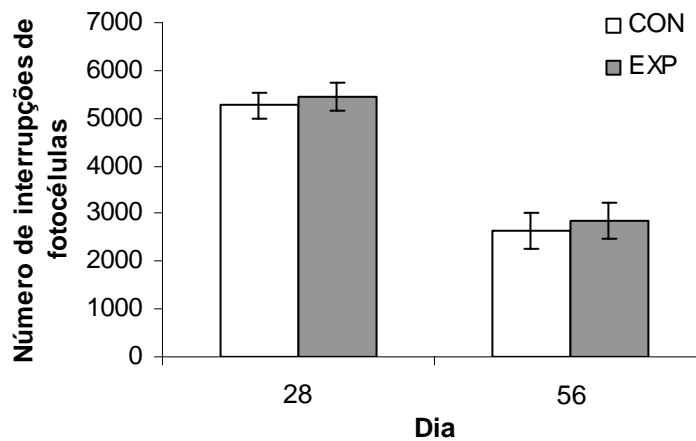


Figura C1. Atividade motora de ratos expostos cronicamente a CAF desde a adolescência. Os dados representam a média (\pm EP) do número de interrupções de fotocélulas (média) na caixa de atividade motora. Um grupo de ratos recebeu 0,5 mg/ml de CAF na gaiola-viveiro (Grupo EXP) e outro grupo de ratos recebeu apenas água (Grupo CON) por 56 dias. Durante esse período duas medidas de atividade motora foram realizadas; a primeira medida foi realizada no dia 28, e a segunda no dia 56. Posteriormente, seis animais do grupo CON e seis do EXP foram usados como sujeitos do Experimento 3. O resto dos animais (6 CON e 6 EXP) foram usados como sujeitos do Experimento 4.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aizenstein, M. L., Segal, D. S., e Kuczenski, R. (1990). Repeated amphetamine and fencamfamine: sensitization and reciprocal cross-sensitization. *Neuropsychopharmacology*, 3, 283-290.
- Akiyama, K., Kanzaki, A., Tsuchida, K., e Ujike, H. (1994). Methamphetamine-induced behavioral sensitization and its implications for relapse of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 251-257.
- Andersen, S. L., Arvanitogiannis, A., Pliakas, A. M., LeBlanc, C., e Carlezon, W. A., Jr. (2002). Altered responsiveness to cocaine in rats exposed to methylphenidate during development. *Nature Neuroscience*, 5, 13-14.
- Apicella, P., Ljungberg, T., Scarnati, E., e Schultz, W. (1991). Responses to reward in monkey dorsal and ventral striatum. *Experimental Brain Research*, 85, 491-500.
- Balcells-Olivero, M., Richards, J. B., e Seiden, L. S. (1997). Sensitization to amphetamine on the differential-reinforcement-of-low-rate 72-s schedule. *Psychopharmacology*, 133, 133-207.
- Bardo, M. T. e Bevins, R. A. (2000). Conditioned place preference: what does it add to our preclinical understanding of drug reward? *Psychopharmacology (Berl)*, 153, 31-43.
- Baum, W. M. (1974). Choice in free-ranging wild pigeons. *Science*, 185, 78-79.
- Bedingfield, J. B., Calder, L. D., Thai, D. K., e Karler, R. (1997). The role of the striatum in the mouse in behavioral sensitization to amphetamine. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 56, 305-310.
- Bedingfield, J. B., King, D. A., e Holloway, F. A. (1998). Cocaine and caffeine: Conditioned place preference, locomotor activity, and additivity. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 61, 291-296.
- Blackman, D. E. (1989). Behavioral tolerance and sensitization: definitions and explanations. Em G. A.J. e M. W. Emmett-Oglesby (Eds.), *Psychoactive drugs: tolerance and sensitization*. NJ: Humana Press.
- Bonci, A. e Williams, D. L. (1996). A common mechanism mediates long-term changes in synaptic transmission after chronic cocaine and morphine. *Neuron*, 16, 631-639.
- Bradshaw, C. M., Szabadi, E., e Ruddle, H. V. (1983). 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., e Pears, E. (1983). Herrnstein's equation: Effect of deprivation level on performance in variable-interval schedules. *Behaviour Analysis Letters*, 3, 267-273.
- Brady, J. V., Griffiths, R. R., Hienz, R. D., Ator, N. A., Lukas, S. E., e Lamb, R. J. (1987). Assessing drugs for abuse liability and dependence potential in laboratory primates. Em M. A. Bozarth (Ed.), *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs* (pp. 45-85). New York: Springer-Verlag.
- Brandon, C. L., Marinelli, M., Baker, L. K., e White, F. J. (2001). Enhanced reactivity and vulnerability to cocaine following methylphenidate treatment in adolescent rats. *Neuropsychopharmacology*, 25, 651-661.

- Cador, M., Bjijou, Y., e 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.
- Carelli, R. M. (2002). Nucleus accumbens cell firing during goal-directed behaviors for cocaine vs. 'natural' reinforcement. *Physiology and Behavior*, *76*, 379-387.
- Carr, G. D., Fibiger, H. C., e Phillips, A. G. (1989). Conditioned place preference as a measure of drug reward. Em J. M. Liebman e S. J. Cooper (Eds.), *The Neuropharmacological Basis of Reward*. Oxford: Clarendon Press.
- Carroll, M. E. e Meisch, R. A. (1979). Concurrent etonitazene and water intake in rats: role of taste, olfaction, and auditory stimuli. *Psychopharmacology (Berl)*, *64*, 1-7.
- Cauli, O. e Morelli, M. (2002). Subchronic caffeine administration sensitizes rats to the motor-activating effects of dopamine D(1) and D(2) receptor agonists. *Psychopharmacology (Berl)*, *162*, 246-254.
- Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, C. E. B. R. I. D. (1998). Os anfetamínicos entre os estudantes brasileiros. *Boletim CEBRID*, *34*.
- Chao, J. e Nestler, E. J. (2004). Molecular neurobiology of drug addiction. *Annual Review of Medicine*, *55*, 113-132.
- Cheeta, S., Brooks, S., e Willner, P. (1995). Effects of reinforcer sweetness and the D2/D3 antagonist raclopride on progressive ratio operant performance. *Behavioural Pharmacology*, *6*, 127-132.
- Coca-Cola Company. (2005). *Your Health and our beverages--The Facts: Facts on caffeine and soft drinks*. Data de Acesso, Ano de acesso
- Colby, C. R., Whisler, K., Steffen, C., Nestler, E. J., e Self, D. W. (2003). Striatal cell type-specific overexpression of DeltaFosB enhances incentive for cocaine. *Journal of Neuroscience*, *23*, 2488-2493.
- Collins, R. J., Weeks, J. R., Cooper, M. M., Good, P. I., e Russell, R. R. (1984). Prediction of abuse liability of drugs using IV self-administration by rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *82*, 6-13.
- Colwill, R. M. e Rescorla, R. A. (1985). Post-conditioning devaluation of a reinforcer affects instrumental responding. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, *11*, 120-132.
- Darmani, N. A., Martin, B. R., e Glennon, R. A. (1992). Repeated administration of low doses of cocaine enhances the sensitivity of 5-HT₂ receptor function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *41*, 519-525.
- de Villiers, P. A. (1983). Elección de los programas concurrentes y una formulación cuantitativa de la ley del efecto. Em W. K. Honig e J. E. R. Staddon (Eds.), *Manual de Conducta Operante* (1era. ed.). Mexico: Trillas.
- de Villiers, P. A. e Herrnstein, R. J. (1976). Toward a law of response strength. *Psychological Bulletin*, *83*, 1131-1153.
- DeLucia, R., Aizenstein, M. L., Scavone, C., e Planeta, C. d. S. (1987). The effects of chronic treatment with fencamfamine on body weight, food intake and stereotyped behaviour in rats. *General Pharmacology*, *18*, 299-301.
- DeSousa, N. J., Bush, D. E., e Vaccarino, F. J. (2000). Self-administration of intravenous amphetamine is predicted by individual differences in sucrose feeding in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, *148*, 52-58.

- Donahoe, J. W. e Burgos, J. E. (2000). Behavior Analysis and reevaluation. *Journal of Experimental Analysis of Behavior*, 74, 331-346.
- Donahoe, J. W. e Palmer, D. C. (1994). *Learning and Complex Behavior*: Allyn and Bacon.
- Dworkin, S. I., Vrana, S. L., Broadbent, J., e Robinson, J. H. (1993). Comparing the reinforcing effects of nicotine, caffeine, methylphenidate and caffeine. *Medicinal Chemistry Research*, 2, 593-602.
- Eichler, A. J., Antelman, S. M., e 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.
- Everitt, B. J. e Robbins, T. W. (2000). Second-order schedules of drug reinforcement in rats and monkeys: measurement of reinforcing efficacy and drug-seeking behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*, 153, 17-30.
- Falk, J. L., Zhang, J., Chen, R., e Lau, C. E. (1994). A schedule induction probe technique for evaluating abuse potential: comparison of ethanol, nicotine and caffeine, and caffeine-midazolam interaction. *Behavioural Pharmacology*, 5, 513-520.
- Ferguson, S. A. e Paule, M. G. (1997). Progressive ratio performance varies with body weight in rats. *Behavioural Process*, 40.
- Fiorillo, C. D., Tobler, P. N., e Schultz, W. (2003). Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*, 299, 1898-1902.
- Fredholm, B. B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A., e Zvartau, E. E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews*, 51, 83-133.
- Galduróz, J. C., Moto, A. R., e Carlini, E. A. (1998). *IV Levantamento sobre o Uso de Drogas entre Estudantes de 1º e 2º graus*. São Paulo: CEBRID.
- Garantini, S., Borroni, E., Menini, T., e Samanin, R. (1978). Differences and similarities among anorectic drugs. Em S. Garantini e R. Samanin (Eds.), *Central Mechanism of Anorectic Drugs* (pp. 329-342). New York: Raven Press.
- Garcia-Mijares, M. e Silva, M. T. A. (2003). Sensitization to the conditioned reinforcing properties of diethylpropion. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 63, 43.
- Garrett, B. E. e Griffiths, R. R. (1997). The role of dopamine in the behavioral effects of caffeine in animals and humans. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 57, 533-541.
- Gasior, M., Jaszyna, M., Peters, J., e Goldberg, S. R. (2000). Changes in the ambulatory activity and discriminative stimulus effects of psychostimulant drugs in rats chronically exposed to caffeine: effect of caffeine dose. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 295, 1101-1111.
- Gawin, F. H. e Khalsa-Denison, M. E. (1996). Is Craving Mood-Driven or Self-Propelled? Sensitization and "Street" Stimulant Addiction. *NIDA Research Monograph*, 163, 224-250.
- Gaytan, O., Ghelani, D., Martin, S., Swann, A., e Dafny, N. (1997). Methylphenidate: diurnal effects on locomotor and stereotypic behavior in the rat. *Brain Research*, 777, 1-12.
- Gaytan, O., Yang, P., Swann, A., e Dafny, N. (2000). Diurnal differences in sensitization to methylphenidate. *Brain Research*, 864, 24-39.
- George, F. R. (1989). Cocaine produces low dose locomotor depressant effects in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 99, 147-150.

- George, F. R. (1990). Cocaine produces low dose locomotor depressant effects in NBR and F344 rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 37, 795-798.
- Gilliland, K. e Bullock, W. (1984). Caffeine: A potential drug of abuse. *Advances in Alcohol and Substance Abuse*, 3, 53-73.
- Gonçalves, F. L. e Silva, M. T. A. (1999). Mecanismos fisiológicos do reforço. Em R. R. Kerbaux e R. C. Wielenska (Eds.), *Sobre Comportamento e Cognição* (Vol. 4). Santo André: ARBytes.
- Gotestam, K. G. (1977). The discriminative properties of amphetamine analogues tested in self-administering rats under maintained stimulus control. *Addictive Behaviors*, Vol 2, 27-33.
- Gotestam, K. G. e Andersson, B. E. (1975a). Assessment of reinforcing properties of amphetamine analogues in self-administering rats. *Postgraduate Medical Journal*, 51 Suppl 1, 80-83.
- Gotestam, K. G. e Andersson, B. E. (1975b). Self-administration of amphetamine analogues in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 3, 229-233.
- Goudie, A. J. (1989). Behavioral techniques for assessing drug tolerance and sensitization. Em A. A. Boulton, G. B. Baker e A. J. Greenshaw (Eds.), *Psychopharmacology* (Vol. 13). NJ: Humana Press.
- Goudie, A. J. (1991). Animals models of drug of abuse and dependence. Em P. Willner (Ed.), *Behavioural models in psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Graybiel, A. M. (1993). Acute effects of psychomotor stimulant drugs on gene expression in the striatum. *NIDA Research Monograph*, 125, 72-81.
- Griffiths, R. R., Brady, J. V., e Snell, J. D. (1978a). Progressive-ratio performance maintained by drug infusions: comparison of cocaine, diethylpropion, chlorphentermine, and fenfluramine. *Psychopharmacology (Berl)*, 56, 5-13.
- Griffiths, R. R., Brady, J. V., e Snell, J. D. (1978b). Relationship between anorectic and reinforcing properties of appetite suppressant drugs: implications for assessment of abuse liability. *Biological Psychiatry*, 13, 283-290.
- Griffiths, R. R. e Mumford, G. K. (1995). Caffeine-a drug of abuse? Em F. E. Bloom e D. J. Kupfer (Eds.), *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press.
- Griffiths, R. R. e Vernotica, E. M. (2000). Is caffeine a flavoring agent in cola soft drinks? *Archives of Family Medicine*, 9, 727-734.
- Griffiths, R. R., Winger, G., Brady, J. V., e Snell, J. D. (1976). Comparison of behavior maintained by infusions of eight phenylethylamines in baboons. *Psychopharmacology*, Vol 50, 251-258.
- Heffner, T. G. e Seiden, L. S. (1982). Possible involvement of serotonergic neurons in the reduction of locomotor hyperactivity caused by amphetamine in neonatal rats depleted of brain dopamine. *Brain Research*, 244, 81-90.
- Heppner, C. C., Kemble, E. D., e Cox, W. M. (1986). Effects of food deprivation on caffeine consumption in male and female rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24, 1555-1559.
- Herrnstein, R. J. (1961). Relative and absolute strenght of response as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 4, 267-272.
- Herrnstein, R. J. (1970). On the law of effect. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 13, 243-266.
- Herrnstein, R. J. e Prelec, D. (1992). A Theory of addiction. Em G. Loewenstein e J. Elster (Eds.), *Choice over time*. New York: Russell Sage Press.

- Herrnstein, R. J. e Vaughan, W. (1980). Melioration and behavioral allocation. Em J. E. R. Staddon (Ed.), *Limits to action: The allocation of individual behavior*. N.Y.: Academic Press.
- Heyman, G. M. (1996). Resolving the contradictions of addiction. *Behavioral and Brain Sciences*, 19, 561-610.
- Heyman, G. M. e 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. e 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.
- Hodos, W. e Kalman, G. (1963). Effects of increment size and reinforcer volume on progressive ratio performance. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 6, 387-392.
- Hoffman, D. C. e 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 and Behavior*, 33, 273-279.
- Hoffmeister, F. e Wuttke, W. (1973). Self-administration of acetylsalicylic acid and combinations with codeine and caffeine in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 186, 266-275.
- Holtzman, S. G. (1990). Caffeine as a model drug of abuse. *Trends in Pharmacological Sciences*, 11, 355-356.
- Horger, B. A., Shelton, K., e 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., e Schenk, S. (1991). Caffeine exposure sensitizes rats to the reinforcing effects of cocaine. *Neuroreport*, 2, 53-56.
- Hughes, J. R. e Hale, K. L. (1998). Behavioral effects of caffeine and other methylxanthines on children. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 6, 87-95.
- Hyman, S. E. (1995). What is addiction? *Draft based on an article that appeared in the Harvard Medical Alumni Bulletin, Winter*.
- Hyman, S. E. e Malenka, R. C. (2001). Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nature Review of Neuroscience*, 2, 695-703.
- International Narcotics Control Board, I. (2003). *Psychotropic Substances: Statistics for 2002, Assessments of Medical and Scientific Requirements for Substances in Schedule II, III and IV*: United Nations Publication.
- Itzhak, Y., Ali, S. F., Martin, J. L., Black, M. D., e Huang, P. L. (1998). Resistance of neuronal nitric oxide synthase-deficient mice to cocaine-induced locomotor sensitization. *Psychopharmacology*, 140, 378-386.
- Jacobs, E. H., Smit, A. B., de Vries, T. J., e Schoffelmeer, A. N. (2003). Neuroadaptive effects of active versus passive drug administration in addiction research. *Trends in Pharmacological Sciences*, 24, 566-573.
- Jaszyna, M., Gasior, M., Shoaib, M., Yasar, S., e Goldberg, S. R. (1998). Behavioral effects of nicotine, amphetamine and cocaine under a fixed-interval schedule of food reinforcement in rats chronically exposed to caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*, 140, 257-271.

- Jentsch, J. D., Henry, P. J., Mason, P. A., Merritt, J. H., e Ziriach, J. M. (1998). Establishing orally self-administered cocaine as a reinforcer in rats using home-cage pre-exposure. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 22, 229-239.
- Johanson, C. E. (1978). Effects of intravenous cocaine, diethylpropion, d-amphetamine and perphenazine on responding maintained by food delivery and shock avoidance in rhesus monkeys. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 204, 118-129.
- Johanson, C. E. e Schuster, C. R. (1977). A comparison of cocaine and diethylpropion under two different schedules of drug presentation. Em E. H. Ellinwood e M. M. Kilbey (Eds.), *Cocaine and Other stimulants* (pp. 545-570). New York: Plenum Press.
- Johanson, C. E. e Uhlenhuth, E. H. (1978). Drug self-administration in humans. *NIDA Research Monograph*, 68-85.
- Johnston, C. A. e Watts, V. J. (2003). Sensitization of adenylate cyclase: a general mechanism of neuroadaptation to persistent activation of Galpha(i/o)-coupled receptors? *Life Science*, 73, 2913-2925.
- Kalivas, P. W. e Duffy, P. (1998). Repeated cocaine administration alters extracellular glutamate in the ventral tegmental area. *Journal of Neurochemistry*, 70, 1497-1502.
- Kalivas, P. W. e Weber, B. (1988). Amphetamine injection into the ventral mesencephalon sensitizes rats to peripehal amphetamine and cocaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*, 245.
- Karler, R., Bedingfield, J. B., Thai, D. K., e Calder, L. D. (1997). The role of the frontal cortex in the mouse in behavioral sensitization to amphetamine. *Brain Research*, 757, 228-235.
- Kita, T., Okamoto, M., e Nakashima, T. (1992). Nicotine-induced sensitization to ambulatory stimulant effect produced by daily administration into the ventral tegmental areae and the nucleus accumbens in rats. *Life Science*, 50, 583-890.
- Kolta, M. G., Shreve, P., e 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. e Le Moal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 97-129.
- Kuczenski, R. e Segal, D. S. (2002). Exposure of adolescent rats to oral methylphenidate: preferential effects on extracellular norepinephrine and absence of sensitization and cross-sensitization to methamphetamine. *Journal of Neuroscience*, 22, 7264-7271.
- Kuribara, H. (1994a). Caffeine enhances the stimulant effect of methamphetamine, but may not affect induction of methamphetamine sensitization of ambulation in mice. *Psychopharmacology (Berl)*, 116, 125-129.
- Kuribara, H. (1994b). Modification by caffeine of the sensitization to methamphetamine and cocaine in terms of ambulation in mice. *Life Sciences*, 55, 933-940.
- Kuzmin, A., Johansson, B., Semenova, S., e Fredholm, B. B. (2000). Differences in the effect of chronic and acute caffeine on self-administration of cocaine in mice. *European Journal of Neuroscience*, 12, 3026-3032.
- Lambert, N. M. (2002). Stimulant treatment as a risk factor for nicotine use and substance abuse. Em P. S. Jensen e J. R. Cooper (Eds.), *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Kingston: Civic Research Institute.
- Leshner, A. L. (1997). Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 278, 45-47.

- 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., e 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.
- Lima, M. S., Béria, J. U., Tomasi, E., e Mari, J. J. (1998). Use Of Amphetamine-Like Appetite Suppressants: A Cross- Sectional Survey In Southern Brazil. *Substance Use and Misuse*, 33, 1711-1719.
- Lobarinas, E., Lau, C. E., e Falk, J. L. (1999). Sensitization of operant behavior to oral cocaine with increasing- and repetitive-dose regimens. *Behavioural Pharmacology*, 10, 15-26.
- Lorrain, D. S., Arnold, G. M., e Vezina, P. (2000). Previous exposure to amphetamine increases incentive to obtain the drug: long-lasting effects revealed by the progressive ratio schedule. *Behavioural and Brain Research*, 107, 9-19.
- Lynch, W. J. e Carroll, M. E. (2001). Regulation of drug intake. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 9, 131-143.
- Martin-Iverson, M. T. e Burger, L. Y. (1995). Behavioral sensitization and tolerance to cocaine and the occupation of dopamine receptors by dopamine. *Molecular Neurobiology*, 11, 31-46.
- McClung, C. A. e Nestler, E. J. (2003). Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. *Nature Neuroscience*, 6, 1208-1215.
- McDowell, J. J. (1988). Matching theory in natural human environments. *The Behavior Analyst*, 11, 95-109.
- McGregor, A. e Roberts, D. C. (1993). Dopaminergic antagonism within the nucleus accumbens or the amygdala produces differential effects on intravenous cocaine self-administration under fixed and progressive ratio schedules of reinforcement. *Brain Research*, 624, 245-252.
- McGregor, A. e Roberts, D. C. (1995). Effect of medial prefrontal cortex injections of SCH 23390 on intravenous cocaine self-administration under both a fixed and progressive ratio schedule of reinforcement. *Behavioral Brain Research*, 67, 75-80.
- McKim, W. A. (2000). *Drugs and behavior: an introduction to behavioral pharmacology*. NJ: Prentice Hall.
- Meisch, R. A. (2001). Oral drug self-administration: an overview of laboratory animal studies. *Alcohol*, 24, 117-128.
- Meisch, R. A. e Carroll, M. E. (1987). Oral drug self-administration: Drugs as reinforcers. Em M. A. Bozarth (Ed.), *Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs*. New York: Springer-Verlag.
- Meliska, C. J., Landrum, R. E., 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.
- Melzack, R. (1990). The tragedy of needless pain. *Scientific American*, 262, 27-33.
- Mendrek, A., Blaha, C. D., e Phillips, A. G. (1998). Pre-exposure of rats to amphetamine sensitizes self-administration of this drug under a progressive ratio schedule. *Psychopharmacology*, 135, 416-422.
- Meririnne, E., Kankaanpaa, A., e Seppala, T. (2001). Rewarding properties of methylphenidate: sensitization by prior exposure to the drug and effects of dopamine D1- and D2-receptor antagonists. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 298, 539-550.

- Mithani, S., Martin-Iverson, M. T., Phillips, A. G., e Fibiger, H. C. (1986). The effects of haloperidol on amphetamine- and methylphenidate-induced conditioned place preferences and locomotor activity. *Psychopharmacology*, *90*, 247-252.
- Mobini, S., Chiang, T. J., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., e Szabadi, E. (2000). Comparison of the effects of clozapine, haloperidol, chlorpromazine and d-amphetamine on performance on a time-constrained progressive ratio schedule and on locomotor behaviour in the rat. *Psychopharmacology (Berl)*, *152*, 47-54.
- Morse, A. C., Erwin, V. G., e Jones, B. C. (1995). Behavioral responses to low doses of cocaine are affected by genetics and experimental history. *Physiology and Behavior*, *58*, 891-897.
- Nappo, S. A. (1992). Consumo de anorexígenos tipo-anfetamina (dietilpropiona, fenproporex, mazindol) e de fenfluramina no Brasil: prejuízo ou benefício para a saúde. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, *41*, 417-421.
- Nappo, S. A. e Carlini, E. A. (1994). Anoréticos: situação atual no Brasil. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, *38*, 69-75.
- Nappo, S. A., Tabach, R., Noto, A. R., Galduroz, J. C., e Carlini, E. A. (2002). Use of anorectic amphetamine-like drugs by Brazilian women. *Eating Behaviors*, *3*, 153-165.
- Nehlig, A. (1999). Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *23*, 563-576.
- Nesse, R. M. e Berridge, K. C. (1997). Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science*, *278*, 63-66.
- Nestler, E. J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nature Review of Neuroscience*, *2*, 119-128.
- Nestler, E. J. (2004). Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, *47 Suppl 1*, 24-32.
- Noto, A. R., Carlini, E. A., Mastroianni, P., Alves, V. C., Galduroz, J. C. F., Kuroiwa, W., e outros. (2002). Analysis of prescription and dispensation of psychotropic medications in two cities in the State of São Paulo, Brazil. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *24*, 68-73.
- Offermeier, J. e du Preez, H. G. (1978). Effects of anoretics on uptake and release of monoamines in synaptosomes. Em S. Garantini e R. Samanin (Eds.), *Central Mechanisms of anorectic drugs*. New York: Raven Press.
- Parsons, L. H. e Justice, 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.
- Patkina, N. A. e Zvartau, E. E. (1998). Caffeine place conditioning in rats: comparison with cocaine and ethanol. *European Neuropsychopharmacology*, *8*, 287-291.
- Paulson, P. E. 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.
- Piazza, P. V., Deminiere, J. M., Le Moal, M., e Simon, H. (1989). Factors that predict individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Science*, *245*, 1511-1513.
- Piazza, P. V., Deminiere, J. M., le Moal, M., e Simon, H. (1990). Stress- and pharmacologically-induced behavioral sensitization increases vulnerability to acquisition of amphetamine self-administration. *Brain Research*, *514*, 22-26.

- Piazza, P. V., Deroche, V., Rougé-Pont, F., e Le Moal, M. (1997). Behavioral and biological factors associated with individual vulnerability to psychostimulant abuse. *NIDA Research Monograph*, *169*, 105-133.
- Piazza, P. V., Deroche-Gamont, V., Rougé-Pont, F., e Le Moal, M. (2000). Vertical shifts in self-administration dose-response functions predict a drug-vulnerable phenotype predisposed to addiction. *Journal of Neuroscience*, *20*, 4226-4232.
- Piazza, P. V., Mittleman, G., Deminiere, J. M., Le Moal, M., e Simon, H. (1993). Relationship between schedule-induced polydipsia and amphetamine intravenous self-administration. Individual differences and role of experience. *Behavioral Brain Research*, *55*, 185-193.
- Pierce, R. C. e Kalivas, P. W. (1997). A circuitry model of the expression of behavioral sensitization to amphetamine-like psychostimulants. *Brain Research Reviews*, *25*, 192-216.
- Planeta, C. S. e DeLucia, R. (1998). Involvement of dopamine receptors in diethylpropion-induced conditioning place preference. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *31*, 561-564.
- 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.
- Reimer, A. R., Martin-Iverson, M. T., Urichuk, L. J., Coutts, R. T., e Byrne, A. (1995). Conditioned place preferences, conditioned locomotion, and behavioral sensitization occur in rats treated with diethylpropion. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *51*, 89-96.
- Reith, M. E., Benuck, M., e 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.
- Rescorla, R. A. (1985). Associationism in animal learning. Em L. G. Nilsson e T. Archer (Eds.), *Perspectives in learning and memory*. New Jersey: Erlbaum.
- Rescorla, R. A. (1988). Pavlovian conditioning: Its not what you think it is. *American Psychologist*, *43*, 151-160.
- Rescorla, R. A. e Wagner, A. R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement. Em A. H. Black e W. F. Prokasy (Eds.), *Classical conditioning 2: Current research and theory*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Richardson, N. R. e Roberts, D. C. (1996). Progressive ratio schedules in drug self-administration studies in rats: a method to evaluate reinforcing efficacy. *Journal of Neuroscience Methods*, *66*, 1-11.
- Robinson, T. E. (1993). Persistent sensitizing effects of drugs on brain dopamine systems an behavior: implications for addiction and relapse. Em S. G. Korenman e J. D. Barchas (Eds.), *Biological Basis of Substance Abuse*. N.Y.: Oxford University Press.
- Robinson, T. E. e Berridge, K. C. (1993). The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Research Reviews*, *18*, 247-291.
- Robinson, T. E. e Berridge, K. C. (2001). Incentive-sensitization and addiction. *Addiction*, *96*, 103-114.
- Robinson, T. E. e Berridge, K. C. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, *54*, 25-53.
- Rusted, J. M., Mackee, A., Williams, R., e Willner, P. (1998). Deprivation state but not nicotine content of the cigarette affects responding by smokers on a progressive ratio task. *Psychopharmacology (Berl)*, *140*, 411-417.

- Safta, L., Cuparencu, B., Sirbe, A., e Secareanu, A. (1976). Experimental observations on the effect of amphetamine on the behavior, locomotion, pentetrazol seizures and electroencephalogram. *Psychopharmacology*, 50, 165-169.
- Schenk, S. e Davidson, E. S. (1998). Stimulant preexposure sensitizes rats and humans to the rewarding effects of cocaine. *NIDA Research Monograph*, 169, 56-82.
- Schenk, S., Horger, B., e Snow, S. (1990). Caffeine preexposure sensitizes rats to the motor activating effects of cocaine. *Behavioural Pharmacology*, 1, 447-451.
- Schenk, S., Valadez, A., Horger, B. A., Snow, S., e Wellman, P. J. (1994). Interactions between caffeine and cocaine in tests of self-administration. *Behavioural Pharmacology*, 5, 153-158.
- Schuckit, M. A. (1994). Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 151.
- Schultz, W. (1997). Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Current Opinion in Neurobiology*, 7, 191-197.
- Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, 1-27.
- Schultz, W., Apicella, P., Scarnati, E., e Ljungberg, T. (1992). Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *Journal of Neuroscience*, 12, 4595-4610.
- Schultz, W., Tremblay, L., e Hollerman, J. R. (2003). Changes in behavior-related neuronal activity in the striatum during learning. *Trends in Neuroscience*, 26, 321-328.
- Segal, D. S. e Kuczenski, R. (1999). Escalating dose-binge treatment with methylphenidate: role of serotonin in the emergent behavioral profile. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 291, 19-30.
- Shahan, T. A., Bickel, W. K., Badger, G. J., e Giordano, L. A. (2001). Sensitivity of nicotine-containing and de-nicotinized cigarette consumption to alternative non-drug reinforcement: a behavioral economic analysis. *Behavioural Pharmacology*, 12, 277-284.
- Shahan, T. A., Bickel, W. K., Madden, G. J., e Badger, G. J. (1999). Comparing the reinforcing efficacy of nicotine containing and de-nicotinized cigarettes: a behavioral economic analysis. *Psychopharmacology (Berl)*, 147, 210-216.
- Shippenberg, T. S. e 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., e Thompson, A. C. (1998). Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine and cocaine: differential effects of the kappa-opioid receptor agonist U69593. *European Journal of Pharmacology*, 345, 27-34.
- Shirai, Y., Shirakawa, O., Nishino, N., Saito, N., e Nakai, H. (1996). Increased striatal glutamate transporter by repeated intermittent administration of methamphetamine. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 50, 161-164.
- Siegel, S. (1977). *Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento*. São Paulo: Mcgraw-Hill.
- Silva, M. T. A., Guerra, L. G. G. C., Gonçalves, F. L., e Garcia-Mijares, M. (2001). Análise funcional da dependência de drogas. Em H. J. Ghilardi, M. B. B. P. Madi, P. P. Queiroz e M. C. Scoz (Eds.), *Sobre comportamento e cognição*. Santo André: ESEtec.
- Skinner, B. F. (1953). *Science and human behavior*. New York: MacMillan.

- Skinner, B. F. (1966). Phylogeny and ontogeny of behavior. *Science*, *153*, 1205-1213.
- Sklair-Tavron, L. e Segal, M. (1993). Neurotrophic effects of cAMP generating systems on central noradrenergic neurons. *Brain Research*, *614*, 257-269.
- Solomon, R. L. e Corbit, J. D. (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychological review*, *81*, 119-145.
- Stafford, D., LeSage, M. G., e Glowa, J. R. (1998). Progressive-ratio schedules of drug delivery in the analysis of drug self-administration: a review. *Psychopharmacology (Berl)*, *139*, 169-184.
- Svenningsson, P., Le Moine, C., Fisone, G., e Fredholm, B. B. (1999). Distribution, biochemistry and function of striatal adenosine A2A receptors. *Progress in Neurobiology*, *59*, 355-396.
- Swerdlow, N. R., Glibert, D., e Koob, G. F. (1989). Conditioned drug effects on spatial preference: critical evaluation. Em A. A. Bouton, G. B. Baker e A. J. Greenshaw (Eds.), *Psychopharmacology* (Vol. 13). New Jersey: Humana Press.
- Thurlby, P. L. e Samanin, R. (1981). Effects of anorectic drugs and prior feeding on food-rewarded runway behavior. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *14*, 799-804.
- Torres, G. e Horowitz, J. M. (1999). Drugs of Abuse and Brain Gene Expression. *Psychosomatic Medicine*, *61*, 630-645.
- Tzschentke, T. M. (1998). Measuring reward with the conditioned place preference paradigm: a comprehensive review of drug effects, recent progress and new issues. *Progress in Neurobiology*, *56*, 613-672.
- United Nations Drug Control Programme, U. N. D. C. P. (1997). *World Drug Report: UNDCP*.
- Vezina, P., Lorrain, D. S., Arnold, G. M., Austin, J. D., e Suto, N. (2002). Sensitization of midbrain dopamine neuron reactivity promotes the pursuit of amphetamine. *Journal of Neuroscience*, *22*, 4654-4662.
- Vitiello, M. V. e Woods, S. C. (1977). Evidence for withdrawal from caffeine by rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *6*, 553-555.
- Weintraub, M. (1992). Long-term weight control study: conclusions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *51*, 642-646.
- Wilens, T. E., Faraone, S. V., Biederman, J., e Gunawardene, S. (2003). Does stimulant therapy of attention-deficit/hyperactivity disorder beget later substance abuse? A meta-analytic review of the literature. *Pediatrics*, *111*, 179-185.
- Willner, P. (1991). Behavioural models in psychopharmacology. Em P. Willner (Ed.), *Behavioural models in psychopharmacology*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Wise, R. A. e Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, *94*, 469-492.
- 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.
- Woolverton, W. L., Cervo, L., e Johanson, C. E. (1984). Effects of repeated methamphetamine administration on methamphetamine self-administration in rhesus monkeys. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *21*, 737-741.
- World Health Organization, W. (2003). *WHO Expert Committee on Drug Dependence : thirty-third report*. Geneva: World Health Organization.

Wyvell, C. L. e Berridge, K. C. (2001). Incentive sensitization by previous amphetamine exposure: increased cue-triggered "wanting" for sucrose reward. *Journal of Neuroscience*, 21, 7831-7840.