Maria Teresa Araujo Silva

MODELOS COMPORTAMENTAIS EM
NEUROCIÊNCIAS

Tese de Livre-Docência apresentada ao
Instituto de Psicologia da Universidade de São
Paulo

São Paulo
2003

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

Silva, M. T.A.

Modelos Comportamentais em neurociências/Maria Teresa Araujo
Silva. – São Paulo: s.n., 2003. – 132p.

Tese (livre docência) – Instituto de Psicologia da Universidade de
São Paulo. Departamento de Psicologia Experimental.

1. Modelos 2. Análise comportamental 3. Drogas psicoativas
4. Adicção 5. Reforço I. Título.

RECONHECIMENTO

Agradeço a todos os que me ensinaram tudo – mestres, colegas, alunos. Nesta tese está evidente a colaboração criativa dos alunos de pós-graduação, mas está oculta sua imensa disponibilidade e sua convivência amigável dentro e fora do laboratório. Agradeço aos que me deram as condições básicas para que este trabalho pudesse ser feito – familiares, auxiliares de laboratório, bioteristas, faxineiros, seguranças, secretários. Em especial agradeço ao Professor Fred S. Keller, pela iluminação irreversível; ao Rodolfo Azzi, pelo exemplo inimitável de autenticidade radical; e ao Diego.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS.....	i.
LISTA DE FIGURAS.....	ii.
LISTA DE TABELAS.....	iii.
RESUMO.....	iv.
ABSTRACT.....	v.
 MODELOS COMPORTAMENTAIS EM NEUROCIÊNCIAS	
I. INTRODUÇÃO.....	4
II. MODELOS ANIMAIS DE PSICOPATOLOGIA: FUNDAMENTOS.....	8
III. MODELOS DE ANSIEDADE.....	14
III.1. INTRODUÇÃO: Uma multiplicidade de modelos.....	14
III.2. EXPERIMENTOS.....	21
III.2.a Um modelo de medo incondicionado: o labirinto em cruz elevado.....	21
III.2.b. Uma outra forma de ansiedade: o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).....	26
IV. MODELOS DE ESQUIZOFRENIA.....	34
IV.1. INTRODUÇÃO: A inibição latente como modelo de esquizofrenia.....	34
IV.2. EXPERIMENTOS.....	46
IV.2.a. Facilitação da inibição latente (LI) pelo antipsicótico atípico risperidona.....	46
IV.2.b. Efeitos de um psicoestimulante: fencanfamina.....	53
IV.2.c. Um estudo da mediação neuroquímica da LI	58
IV.2.d. Efeito de um antidepressivo: fluoxetina.....	64
V. MODELOS DE DEPENDÊNCIA.....	68
V.1. INTRODUÇÃO: A dependência de drogas e o reforço.....	68
V.2. EXPERIMENTOS.....	74
V.2.a. A fluoxetina e a eficácia de reforçadores condicionados.....	74
V.2.b. Efeito da fencanfamina sobre o valor reforçador do estímulo, avaliado pelo modelo da Lei da Igualação.....	76
V.2.c. Auto-administração oral de morfina e comportamento reforçado por acesso a roda de corrida.....	87
V.2.d. Perspectivas: sensibilização e valor reforçador, comportamento compulsivo e adicção.....	91
V.3. ESTUDOS HUMANOS.....	96
VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	102
VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	108
VIII. APÊNDICES.....	121
Apêndice 1 – Silva, Alves & Santarem 1999	
Apêndice 2 – Alves, Guerra & Silva, 1999	
Apêndice 3 – Alves & Silva, 2001	
Apêndice 4 – Alves, DeLucia & Silva, 2002	
Apêndice 5 – Silva & Heyman, 2001	

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CER	Resposta emocional condicionada
CS	Estímulo condicionado
D ₁ , D ₂	Receptor dopaminérgico D1, D2
FI	Intervalo fixo
FLX	Fluoxetina
FT	Tempo fixo
Ip	Intraperitoneal
ISRS	Inibidores seletivos de recaptação de serotonina
LB	Linha de base
LI	Inibição latente
RIS	Risperidona
US	Estímulo incondicionado
VEI	Veículo

LISTA DE FIGURAS

Fig.		Pág.
1	Curvas típicas de respostas acumuladas de um rato em VI 22 mostrando a inexistência de tolerância cruzada entre Δ^9 -THC e LSD-25.	5
2	Latência de entrada em compartimento pareado a choque e defecação em ratos adrenalectomizados, hipofisectomizados e normais.	7
3	Efeitos da fluoxetina em ratos expostos ao labirinto em cruz elevado.	25
4	Polidipsia induzida: frequência das categorias de comportamento observadas sob fluoxetina ou veículo.	30
5	Polidipsia e fluoxetina: volume de água ingerida e taxa de respostas de pressão à barra .	31
6	Registros cumulativos ilustrativos de cinco padrões de resposta em um esquema de DRL 15 s, colhidos imediatamente após a administração de drogas.	35
7	Inibição latente: média e EP da razão de supressão dos grupos veículo ou risperidona em cada uma das três condições de dose.	49
8	Risperidona administrada no condicionamento da inibição latente: média $\pm$ EP das razões de supressão dos grupos droga ou veículo.	52
9	Efeito da fencanfamina na inibição latente: média $\pm$ EP das razões de supressão dos grupos que receberam veículo ou fencanfamina.	55
10	Pré-tratamento com risperidona: média $\pm$ EP das razões de supressão nos dois experimentos de bloqueio da fencanfamina.	56
11	Média $\pm$ EP da razão de supressão dos grupos de bloqueio da fencanfamina por pimozida, metoclopramida e ritanserina.	62
12	Média $\pm$ EP da razão de supressão dos grupos de bloqueio da fencanfamina por SCH23390 em três doses.	63
13	SCH23390 e placa quente: média $\pm$ EP da latência de reação ao estímulo térmico após injeção de veículo ou SCH em três doses.	63
14	Média $\pm$ EP das razões de supressão na inibição latente de grupos de ratos que receberam fluoxetina ou veículo.	67
15	Fluoxetina e reforço condicionado: média $\pm$ EP do Índice de Eficácia para os grupos fluoxetina e veículo.	75
16	Curva hipotética relacionando taxa de respostas e taxa de reforços.	78
17	Taxa global de respostas no esquema múltiplo, nas condições de veículo e fencanfamina em três doses.	82
18	Relação hiperbólica entre taxa de respostas e taxa de reforços, para veículo e três doses de fencanfamina.	83
19	Taxa de respostas em cada um dos cinco intervalos do esquema múltiplo, expressa em média da porcentagem relativa à linha de base.	84
20	Média $\pm$ EP dos valores obtidos para k e R_e nas sessões de veículo ou fencanfamina em três doses.	84
21	Efeito da auto-administração de morfina sobre o correr em roda de atividade e sobre a pressão à barra pela oportunidade de correr.	89
22	Mudanças na taxa de pressão à barra reforçada por acesso à roda e na velocidade de corrida na roda nas sessões de morfina e pós-morfina.	90
23	Frequência média de eventos de consumo de maconha, definidos como ocorrência de pelo menos uma baforada após um cigarro ser aceso, nos padrões D (descendente) e S (estável).	98

LISTA DE TABELAS

Tabelas	Pág.
1. Alguns modelos representativos de ansiedade.	18
2. Tipo e número de perfis obtidos em cada tratamento com droga, no esquema de DRL.	36

RESUMO

Este texto agrega e sistematiza trabalhos prévios da autora, em torno do tópico de modelos comportamentais animais utilizados em neurociências. Discutem-se os fundamentos do uso de modelos animais de psicopatologia, e as bases dos procedimentos utilizados no laboratório para modelar (1) ansiedade, (2) esquizofrenia e (3) dependência. São descritos experimentos em que se mostrou efeito ansiogênico da fluoxetina aguda e crônica no labirinto em cruz elevado; atenuação da polidipsia induzida por esquema pela fluoxetina crônica; facilitação da inibição latente (LI) pelo antipsicótico atípico risperidona; bloqueio da LI pelo psicoestimulante fencanfamina; antagonismo dopaminérgico D_2 no efeito da fencanfamina sobre a LI; ineficácia da fluoxetina como psicoestimulante; efeito da fluoxetina na eficácia do reforço condicionado; aumento do valor reforçador sem prejuízo motor por ação da fencanfamina; e desvalorização de um reforçador não consumatório devido ao consumo oral crônico e autocontrolado de morfina. Em perspectiva, delineiam-se experimentos para verificar se a exposição precoce e continuada à cafeína aumenta o valor reforçador de droga de abuso na idade adulta, e se o comportamento compulsivo induzido por esquema é correlacionado com a drogadicção. Considera-se ao final que o desenvolvimento de modelos comportamentais animais adequados constitui uma contribuição singular da psicologia para a neurociência, e que o uso de modelos comportamentais adequados é um instrumento importante para entender a ação de drogas psicoativas, para conhecer as alterações orgânicas de transtornos psiquiátricos, e para ampliar a dimensão da análise comportamental.

ABSTRACT

This text assembles the author's previous work on animal behavioral models employed in neurosciences. Conceptual foundations for using animal models of psychopathology are discussed, as well as the rationale for laboratory procedures modeling (1) anxiety, (2) schizophrenia and (3) drug addiction. The experiments described have shown an anxiogenic effect of acute and chronic fluoxetine in the elevated plus-maze; reduction by fluoxetine of schedule-induced polydipsia; facilitation of latent inhibition (LI) by the atypical antipsychotic risperidone; LI antagonism by the psychostimulant fencamfamine; role of dopaminergic antagonism at the D2 receptor in fencamfamine-induced blocking of LI; lack of effect of fluoxetine as a psychostimulant; effect of fluoxetine on conditioned reinforcement; increase by fencamfamine of the reinforcing value of the stimulus independently of motor deficit; and loss of reinforcing value of a nonconsummatory stimulus due to chronic oral self-administration of morphine. Experiments have now been designed in order to test whether chronic early exposure to caffeine would increase the reinforcing value of addictive drugs later in life, and whether there is a correlation between schedule-induced compulsive behavior and drug abuse. It is concluded that the development of suitable animal behavioral models make up a specific contribution of psychology to neurosciences, as they are an important tool in understanding the action of psychoactive drugs, in studying organic alterations in psychiatric disorders, and in extending the scope of behavioral analysis.

MODELOS COMPORTAMENTAIS EM NEUROCIÊNCIAS

“Não estou negligenciando o avanço obtido na unificação do conhecimento quando termos em um nível de análise são definidos (‘explicados’) em um nível inferior. Eventualmente chegar-se-á a uma síntese das leis do comportamento e do sistema nervoso ...” (Skinner, 1938).

Este texto resume e sistematiza diversos trabalhos da autora e seus colaboradores. Para não sobrecarregar o texto, foram omitidas referências bibliográficas e detalhes de método e análise estatística que se encontram nas publicações anexadas (Apêndices 1 a 5).

O principal problema da Psicologia diz respeito à relação do sujeito com o mundo. Vítima passiva do ambiente, ou agente ativo na construção do seu eu? Contra a posição convencional impregnada na linguagem e nos costumes, em que o comportamento é determinado por agentes internos, Skinner defendeu a determinação ambiental do comportamento. Primeiro mostrou, em alentado trabalho experimental com animais, a ordem existente na relação entre contingências de reforço e comportamento. Sobre esse sólido fundamento empírico, estendeu a análise para complexos comportamentos humanos, sempre mantendo o princípio explanatório de seleção por conseqüências. Particularmente importante foi a extrapolação desse princípio para o comportamento verbal, que permitiu a incorporação das experiências privadas de pensamentos e emoções à análise comportamental e se tornou a marca do behaviorismo radical. O “mundo dentro da pele” tornara-se acessível sem que fosse preciso lhe conceder o *status* de agente autodeterminado.

Um outro mundo dentro da pele é estudado pela fisiologia. A fisiologia descerra para o psicólogo o ambiente interno do organismo. Separado pela pele do mundo externo, o organismo é povoado por estímulos musculares e químicos, e por respostas viscerais, glandulares, elétricas e neuroquímicas. Esses estímulos e respostas são sujeitos a associações pavlovianas e a seleção por conseqüências, até em nível celular. Como ignorá-los? (Silva, 1984). O que será colocado neste texto é a possibilidade crescente de ser o conhecimento das neurociências interpretado como parte integrante da análise comportamental, de forma que o mundo interno e o mundo externo sejam estudados como uma unidade.

O estudo de drogas psicoativas através dos modelos animais que serão aqui relatados coloca inevitavelmente o problema da relação entre

neurociência e análise comportamental. Skinner explicitou claramente essa relação, ao declarar que a interação com o ambiente resulta em um organismo modificado, e é esse organismo que se comportará no futuro. Nele ficam guardadas as raízes passadas do comportamento, é ele que preenche as lacunas temporais entre o que se faz hoje e nos afetará amanhã. Cabe à neurociência descobrir o que mudou nesse organismo modificado, preenchendo a lacuna deixada pela história filológica e ontogenética. Nessa tarefa, enfrenta o desafio de “distinguir cuidadosamente entre o que se sabe sobre o que está dentro [da caixa preta] e o que é meramente inferido” (Skinner, 1974) p. 212. Mais ainda, é preciso inserir os dados de neurociências no sistema comportamental. Desses dados, interessam especialmente aqueles voltados para o papel do sistema nervoso no comportamento. Se é certo que fisiologia e análise do comportamento são ciências independentes e complementares (Tourinho, Teixeira, & Maciel, 2000), também é verdade que para a natureza é tudo uma coisa só, e que a compreensão do comportamento pede que se elimine tanto quanto possível a fragmentação (Silva, 1988). Como aponta Skinner, o sistema nervoso é muito menos acessível do que o comportamento e o ambiente, de forma que a previsão e controle do comportamento acabam dependendo basicamente das contingências. Mas como variável dependente, o comportamento é função também de processos neurobiológicos, genes, drogas, variáveis sobre as quais se sabe cada vez mais. O controle neural ainda é matéria de ficção ou abrange aplicações restritas, mas talvez venha a se ampliar quando, usando a expressão de Skinner, a neurologia tiver dado à ciência comportamental “o que o DNA deu à genética” (Skinner, 1984) p. 707.

Nesse sentido, as drogas que atuam no sistema nervoso central colocam uma questão à parte. Invadem a caixa preta, atuam diretamente sobre o sistema nervoso central, não são ficção e não são de aplicação restrita (Silva, 1988). Afetam o sistema nervoso como “contraseleções”,

mudando o “ambiente que subseqüentemente irá selecionar o comportamento aprendido” (Donahoe & Palmer, 1994) p.25. Tornam aguda a necessidade de estabelecer uma ponte entre análise comportamental e neurociências, necessidade que tem sido um tema recorrente na literatura e que é preocupação central neste texto (Donahoe, 1996; Reese, 1996a; Thompson, 1994; Tourinho et al., 2000).

Os modelos comportamentais animais são parte dessa ponte. Muitas vezes utilizando uma terminologia híbrida, como requer o diálogo multidisciplinar, dirigem-se a compreender o comportamento humano complexo enquanto variável dependente de eventos ambientais mas também de processos neurobiológicos. Ora deparam-se com termos psiquiátricos ligados à definição de transtornos mentais, ora com termos farmacológicos e bioquímicos ligados à busca de substratos neurais de comportamentos, ora com termos cognitivos ligados a referenciais teóricos diversos do behaviorismo. Este texto procura interligar, na perspectiva da análise do comportamento, trabalhos experimentais utilizando modelos comportamentais animais.

I. INTRODUÇÃO

Em 1968, o Prof. Elisaldo A. Carlini, então na Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, me propôs a realização de um experimento para verificar se maconha e LSD atuavam através de um mecanismo de ação comum (Silva, Carlini, Claussen, & Korte, 1968). Utilizamos uma linha de base operante, e mostramos que ratos tolerantes ao Δ^9 -THC continuavam sensíveis ao LSD-25, e vice-versa (Figura 1). A droga era a variável que alterara a probabilidade da resposta (Skinner, 1938).

Figura 1. Curvas típicas de respostas acumuladas de um rato em VI 22. Depois de 28 injeções diárias de 10 mg/kg de Δ^9 -THC o animal mostrava tolerância à droga, mas reagiu a 200 μ g/kg de LSD-25, mostrando a inexistência de tolerância cruzada entre as duas drogas.

Mas era também a variável que alterara o sistema nervoso central. O dia em que pudéssemos observar diretamente os detalhes dessa alteração, poderíamos falar dela usando os mesmos princípios e dentro do mesmo sistema com que analisamos as interações do organismo externo com o meio. Nas palavras de Skinner, “Uma pequena parte do universo está contida dentro da pele de cada um de nós. Não há razão porque ela deva ter um status físico especial pelo fato de estar situada dentro desses limites, e eventualmente a anatomia e a fisiologia dela nos darão uma descrição completa” (Skinner, 1974) p. 28.

Não valeria a pena um incursão ao mundo dentro da pele, nos dois sentidos: o mundo das emoções encobertas e o mundo de seu correlato fisiológico?

Essa incursão inicial me foi proporcionada apor um estágio como pesquisadora da FAPESP no laboratório do Prof. Neal E. Miller, na

Rockefeller University (Nova York), obtida por iniciativa do Prof. Carlini. Trabalhos clássicos de Miller analisavam o medo como variável motivacional interveniente (Miller, 1959). Junto com Jay M. Weiss, nos propusemos a avaliar o medo em animais pelo seu comportamento operante, instalado por motivação aversiva: esquivar-se de um estímulo discriminativo de perigo, através de uma resposta negativamente reforçada ou da supressão de resposta anteriormente punida. Sobre essas respostas de “esquiva ativa” e “esquiva passiva” observamos efeitos de manipulações do sistema hipófise adrenal, comparando ratos adrenalectomizados, hipofisectomizados e normais. Sob extinção, os animais adrenalectomizados sustentaram a resposta por mais tempo que os normais, os hipofisectomizados por menos. A sensibilidade do modelo foi amplificada com o uso de estímulos distantes, em um gradiente de generalização, dos estímulos originalmente associados ao medo. No caso da punição, por exemplo, aspectos do contexto experimental foram deliberadamente alterados. Um exemplo ilustrativo desse efeito é mostrado na Figura 2.

Sugeriu-se na ocasião a conclusão, até hoje sustentável, de que a rápida liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em situações de estresse aumentaria a excitabilidade do sistema nervoso central de forma indiferenciada, afetando respostas emocionais. Liberada mais lentamente em resposta ao ACTH, a corticosterona restauraria o nível basal do sistema, um sistema de retroalimentação negativa de presumível origem filogenética atuando em harmonia com as contingências do meio (Weiss, McEwen, Silva, & Kalkut, 1970; Weiss, McEwen, Silva, & Kalkut, 1969). Interligado a esse estudo comportamental, registramos com Donald W. Pfaff a atividade de neurônios isolados do hipocampo em animais que podiam se movimentar livremente. Observamos que a corticosterona diminuía, e o ACTH aumentava, a atividade dessas unidades. A interação do hipocampo com a função hipófise-adrenal se

apresentava como um passo a mais na descoberta da mediação do comportamento emocional (Pfaff, Silva, & Weiss, 1971). Minha tese de doutorado retomou o problema do ângulo comportamental, investigando o papel da deficiência de adrenalina no efeito antes observado em ratos adrenalectomizados. Acrescentamos um grupo de animais que haviam tido medula adrenal extirpada, e confirmamos as conclusões iniciais sobre o papel do eixo hipófise-adrenal na extinção da esquiiva, tomada como modelo de medo (Silva, 1973, 1974).

Figura 2 . Latência de entrada em compartimento pareado a choque e defecação em ratos adrenalectomizados, hipofisectomizados e normais. O efeito hormonal foi magnificado quando as condições contextuais foram modificadas.

O Prof. Jeffrey A. Gray, então trabalhando também no laboratório do Prof. Miller em licença sabática de seu posto em Oxford, resolveu por à prova sua concepção de medo. Medo é igual a frustração, dizia ele, e portanto seus substratos neurofisiológicos deveriam ser os mesmos. Com implacável raciocínio dedutivo, o Prof. Gray planejava experimentos em que estudava a resistência à extinção após reforço intermitente como

modelo de frustração. Partindo da observação de que nessa situação o amobarbital, tomado como instrumento ansiolítico, acelera a extinção, e de que os efeitos dessa droga são consideravelmente semelhantes a efeitos de lesões no hipocampo e na área medial do septo, realizamos com Lillian Quintão experimentos que delinearam uma via neurofisiológica entre os eventos externos controladores e o efeito comportamental (Gray, Quintão, & Silva, 1972; Gray & Silva, 1971; Gray, Silva, & Quintão, 1972). Concluiu-se que os efeitos da punição, como os da extinção, seriam em parte mediados pelo ritmo teta do hipocampo, este por sua vez sob controle de um marca-passo localizado na área septal medial. Trabalhos posteriores do Prof. F.G. Graeff expandiram essa linha, chegando à proposta de um sistema cerebral mediador de respostas de defesa (Graeff, 1990).

Esses experimentos de intervenção direta em um sistema endócrino e em um sistema cerebral, assim, se somaram a inúmeros outros em que se procura descerrar o mundo encoberto do sistema nervoso central – ou, nas palavras de Skinner, descobrir “como um organismo se modifica quando é exposto a contingências de reforço” (Skinner, 1974), p. 215.

II. MODELOS ANIMAIS DE PSICOPATOLOGIA: FUNDAMENTOS

Nesse percurso, foi se acentuando minha convicção da importância do modelo comportamental utilizado para definir efeitos de variáveis farmacológicas ou fisiológicas. Qual a relação entre o medo de ser assaltado e o ratinho que hesita em entrar na caixa onde sofreu um choque? E o medo de lugares altos? E a tristeza, a frustração, a depressão? E os comportamentos que fogem à normalidade estatística? E uma alucinação? Como dar significado humano aos experimentos animais? Começamos no laboratório um estudo experimental sistemático

de modelos comportamentais animais de psicopatologia. Utilizamos o termo psicopatologia no seu sentido tradicional e corrente, embora consideremos que os mesmos princípios regem o comportamento estatisticamente normal e os desvios dessa normalidade (Sidman, 1989/1995). E procuramos sempre não perder de vista os fundamentos conceituais dos modelos utilizados.

O grande interesse atual pelos modelos experimentais de psicopatologia vem da milionária indústria farmacêutica que está ininterruptamente sintetizando e testando novas substâncias; do interesse científico em descobrir bases neurobiológicas de diversas patologias; e da necessidade de clarear o próprio conceito dessas patologias. A análise experimental do comportamento tem dado substancial contribuição ao desenvolvimento de modelos animais, alguns dos quais amplamente utilizados em Neurociências. Por exemplo, em experimentos sobre dependência de drogas, o potencial de adicção de uma substância é freqüentemente avaliado pela sua capacidade de gerar auto-administração. Outro procedimento muito utilizado é o de discriminação do estado interno produzido pela droga, em que esse estado é o estímulo discriminativo para uma resposta, e avalia-se o grau de similaridade entre o efeito de diversas drogas, tal qual sentido pelo animal: trata-se de um modelo do “mundo dentro da pele”. As dificuldades com modelos surgem quando o fenômeno modelado é um nome que designa um conjunto complexo de comportamentos, muitas vezes mal definido ou multidefinido, que nem sempre variam conjuntamente e que provavelmente têm etiologias diversas. Tal é o caso da depressão, da esquizofrenia, e da ansiedade.

Em trabalho publicado com Luiz Guilherme G.C. Guerra, analisamos o conceito de modelo experimental animal para estudo de patologias humanas (Guerra & Silva, 2002). Entender o ser humano

através do animal faz parte da análise experimental do comportamento como ciência biológica. As leis básicas do comportamento se aplicam aos organismos nas diferentes escalas da filogenia: os estímulos podem ser físicos ou verbais, mas continuam sendo estímulos; podemos ser afetados por privação, por drogas ou por vozes que ouvimos, e todos alteram nossa emoção e nossa predisposição para responder ao mundo. O essencial no modelo é que o estímulo físico se torne mais parecido com o estímulo verbal, ou que o efeito de uma droga simule um estado corporal humano, e assim por diante. Trataremos então, a seguir, de como podemos fazer essa imitação do humano, através do comportamento animal.

Como instrumentos para compreender processos observados em seres humanos, os modelos devem ter uma função definida pelo que pretendem explicar ou descrever. No caso de “psicopatologias”, o foco não é todo e qualquer comportamento humano, mas aqueles comportamentos que em nossa cultura são chamados de distúrbios ou transtornos mentais e para os quais há demanda social por uma compreensão sistematizada. Essa demanda vem sendo atendida atualmente pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da Associação Psiquiátrica Americana - DSM-IV (APA, 1994), embora com restrições (Hyman, 2003). Como mencionamos, não acreditamos que os comportamentos indicativos de transtorno para os quais se criam modelos sejam de natureza distinta de comportamentos ditos normais, mas apenas se deseja que os modelos englobem variáveis relevantes aos problemas de saúde mental (Skinner, 1972/1999). Em sentido estrito, tais modelos são apenas procedimentos de validade definida pela precisão com que mimetizam um transtorno mental humano. Para tanto, precisam guardar similaridade com certos aspectos do transtorno, ainda que haja no comportamento humano características singulares. Torna-se necessário encontrar um denominador comum entre comportamento humano e animal, o que implica o estudo de processos

comportamentais ou biológicos comuns a diferentes espécies. Seguindo Willner (Willner, 1991) e Overall (Overall, 2000), consideramos que o denominador comum pode envolver similaridade em (1) topografia de resposta, (2) seletividade a determinadas classes de drogas, ou (3) processos envolvidos.

Num exemplo do primeiro caso, aquele da similaridade topográfica entre resposta de humanos com transtorno mental e resposta de animais, uma alucinação tátil humana poderia ser simulada pelo morder da própria pele, resposta essa que o animal emitiria se algum inseto imaginário pousasse em sua pele; ou a simulação de ansiedade poderia se dar pela maior defecação, e assim por diante. Um problema que se levanta é o de que a mesma topografia não implica uma mesma função. Ou seja, a suposta alucinação ou ansiedade no animal poderiam ser devidas apenas à ação periférica da droga testada, e não à sua ação no sistema nervoso central.

O segundo caso de paralelo entre comportamento humano e animal não implica a necessidade de similaridade topográfica, mas supõe apenas que o modelo seja sensível a certa classe de drogas e portanto tenha valor preditivo. Aqui, um procedimento pode ser considerado um modelo porque certa classe de droga eficaz na clínica tem um efeito diferencial também sobre um comportamento animal. Por exemplo, um comportamento muito agressivo como o de ratos que atacam camundongos pode não ser típico do que se encontra na depressão, mas pode ser sensível a drogas antidepressivas. Assim, esses modelos podem servir para testes de triagem comumente feitos pela indústria farmacêutica, nos quais se busca separar o joio do trigo entre os diversos compostos químicos testados para ulterior tratamento de transtornos. O que interessa, nesses testes de triagem, é que o modelo seja seletivo e que possa prever o efeito de novos compostos químicos, ainda que não

mostre similaridade fenomenológica entre o comportamento animal e o humano.

Há, porém, dois limites nos modelos cuja validade depende só de seletividade para certa classe de drogas. Em primeiro lugar, pode-se suspeitar que processos distintos controlem os distintos comportamentos que estão sendo comparados no homem e no animal. Assim, se antidepressivos têm um efeito diferencial no animal, talvez esse efeito seja o de gerar alguma predisposição secundária, e não o de simular a função antidepressiva do medicamento. O segundo limite é ser a seletividade validada através de drogas de estrutura química já conhecida. O procedimento só é considerado modelo quando detecta drogas de eficácia clínica já reconhecida. Entretanto, drogas com estrutura química diferente poderiam ser terapeuticamente eficazes mas não ter efeito quando testadas sobre o modelo. Portanto, há necessidade de cautela com modelos de seletividade, pois poderiam ocorrer (1) um falso positivo, em que uma droga de estrutura química similar àquela selecionada pelo modelo tem efeito sobre o modelo mas não sobre a depressão, ou (2) um falso negativo, em que uma droga de estrutura química diferente tem efeito sobre a depressão mas não sobre o modelo.

Um terceiro tipo de modelo envolve mais do que similaridade topográfica ou seletividade para novas drogas. Certamente a simulação mais convincente de um aspecto psicopatológico implica que o processo básico dos comportamentos animal e humano seja o mesmo. Em procedimentos comportamentais, contingências definidas devem controlar desempenhos específicos e comuns ao homem e ao animal, de maneira que possamos reconhecer a forma e a função do comportamento. A similaridade de processo aumenta quando se adicionam medidas fisiológicas, como acontece por exemplo na comparação de dados relativos ao sistema dopaminérgico de humanos e de animais. Na sua

formulação ideal, um modelo simularia um distúrbio em sua etiologia, mecanismos fisiológicos, comportamentos típicos, tratamento e prevenção (Seligman, 1977/1975).

Tratando ainda da relevância de medidas fisiológicas, vale dizer que vemos atualmente o uso cada vez mais amplo de técnicas que permitem a análise cuidadosa de dados cerebrais. Algumas das práticas mais valorizadas para a elucidação da fisiologia de comportamentos patológicos envolvem lesão do tecido cerebral de animais, administração intracerebral de drogas, monitoramento eletrofisiológico de neurônios, e técnicas de neuroimagem. Também são promissores os estudos com animais geneticamente modificados, em que se elimina a produção de proteína importante para algum comportamento específico. É preciso cautela, porém, ao extrapolar o significado desses dados, pois falsamente poder-se-ia atribuir uma síndrome complexa à manifestação apenas de determinada proteína ou sítio cerebral. Assim, a esquizofrenia passaria indevidamente a ser considerada uma exacerbação dopaminérgica do sistema mesolímbico, ou a depressão passaria a ser vista como um mau funcionamento de vias serotoninérgicas ou de receptores de glutamato (Plutchik, 2001). Há aqui o risco de salientar o lado orgânico de um distúrbio, abandonando a análise de contingências, e criando uma prática que supervaloriza a droga como terapia.

Finalmente, há que considerar que qualquer modelo se vinculará a uma determinada visão de psicopatologia. A criação de um modelo não se desvincula da cultura que classificou os transtornos. Entretanto, se por um lado os manuais psiquiátricos podem estimular a criação de modelos animais segundo uma classificação de distúrbios mentais, por outro lado é verdade que o conhecimento mais aprofundado de características biocomportamentais através de modelos animais também pode contribuir para uma eventual renovação das classificações diagnósticas.

III. MODELOS DE ANSIEDADE

III.1 INTRODUÇÃO: Uma multiplicidade de modelos

Com esse pano de fundo, consideremos então a ansiedade (Silva, 1997). Ansiedade é uma palavra que descreve um evento privado, e como tal se originou em nosso repertório verbal por via de uma das formas pelas quais aprendemos a descrever nosso mundo interno. É uma construção social que passa pela comunidade verbal, pelos testes e escalas de ansiedade, pelos critérios do DSM-IV. Ansiedade, no Aurélio, é ânsia, e ânsia é “aflição, angústia, perturbação de espírito causada pela incerteza, ou pelo receio”; ou, num segundo verbete, é “receio sem objeto ou relação com qualquer contexto de perigo, e que se prende, na realidade, a causa psicológica inconsciente”. O dicionário junta, assim, o senso comum à psicanálise, e nessa sopa de letras acaba acertando com os contextos que determinam o uso estatisticamente vulgar da palavra ansiedade. Ignoremos as causas fictícias de incerteza e receio, mais aquelas delegadas ao inconsciente, e nos sobram no uso vulgar os sentimentos privados, pessoais e intransferíveis, de aflição, angústia, perturbação de espírito, receio. Mas faltam ainda elementos que o uso vulgar reconhece: falta o frio na barriga, o coração apertado, o nó na garganta, a mão suada, a paralisia geral. Falta dizer de onde veio tudo isso – se é certo que muitas vezes o sujeito da ansiedade é incapaz de fazê-lo, e que o terapeuta tem dificuldade em descobrir, isso não quer dizer que não possamos formular uma definição que abarque o uso vulgar e lhe acrescente o que a análise comportamental permitir. Skinner aborda a questão procurando o que é comum às várias definições psicológicas para esse verbal ansiedade, concluindo que a ansiedade é o nome usualmente dado à condição resultante da presença de um estímulo que precede tipicamente um estímulo aversivo, com um intervalo de tempo

suficiente para que se observem mudanças comportamentais: fortes respostas emocionais, elas próprias aversivas, respostas do sistema nervoso autônomo, comportamento de esquiva, interferência com o comportamento operante. A condição antecedente pode ser composta de múltiplos estímulos, se o evento aversivo foi inesperado, ou se foi repetido muitas vezes em muitas circunstâncias — e então estamos diante da ansiedade generalizada, quando a ameaça está por toda a parte. E o sujeito pode passar a evitar não só o estímulo aversivo, mas sua própria reação de ansiedade (Skinner, 1953).

Tradicionalmente reserva-se o nome medo para respostas incondicionadas eliciadas por estímulos ameaçadores específicos, como, por exemplo, em William James, Watson ou Darwin. Seguindo a tendência atual de textos de psicologia e de neurociências, chamaremos esse padrão de ansiedade incondicionada ou medo, enquanto que as respostas condicionadas por pareamento com esses reflexos serão chamadas de ansiedade condicionada ou simplesmente ansiedade. Mas o essencial, neste como em outros termos psicológicos, é que o comportamento emocional é uma questão de definição, e definições consistentes baseadas nas operações que produzem os diversos estados emocionais ainda não funcionam como termos técnicos (Catania, 1998/1999; Millenson & Leslie, 1979).

Como encontrar um modelo animal para estudar, em condições controladas, esses comportamentos classificados como ansiedade? O modelo ideal, cujos fundamentos vimos de analisar, simularia a condição humana na causa, nos efeitos, na terapia, nos mecanismos cerebrais; teria utilidade prática, permitindo detectar, por exemplo, efeitos seletivos de drogas; e ainda teria consistência teórica, inserindo-se dentro de um sistema psicológico. Na prática, a validação dos modelos acaba sendo feita principalmente pela sua resposta a drogas psicoativas, embora

também contem sua força teórica e seu poder de simulação, quando existem. A validação pela droga é, naturalmente, um problema: podemos ter um cego guiando outro cego. No caso da ansiedade, a droga parâmetro é o diazepam -- o conhecido Valium® (Barrett & Vanover, 1993). O diazepam é considerado ansiolítico devido a seus efeitos sobre a ansiedade humana tal como conceituada e medida por determinados instrumentos de acesso ao mundo interno. Mudem-se a conceituação e os instrumentos e mudará o diazepam. Mas este é um problema inevitável no estágio atual de conhecimento.

Apresentamos a seguir alguns modelos de ansiedade representativos, seja pelo seu valor histórico, pelo seu valor preditivo, ou pelo seu valor teórico. Esses modelos, conforme mostra a Tabela 1, baseiam-se em respostas condicionadas ou incondicionadas ao estímulo aversivo. Os modelos que se valem de respostas incondicionadas são às vezes chamados etológicos, porque se fundam em respostas a estímulos incondicionados, portanto instaladas no repertório comportamental pela filogênese. Sua característica comum é a apresentação de uma situação inatamente aversiva, caracterizada pela novidade ou por algum outro fator. Nos três primeiros modelos mencionados na Tabela o fator novidade é relevante, e a tendência à exploração que produz fontes de reforço é contraposta à inibição pela probabilidade desconhecida de encontrar predadores. O campo aberto é talvez o mais antigo desses chamados “testes” de ansiedade, e nele se mede a atividade motora pela ambulação, pelo erguer-se e pelo limpar, e a reatividade autonômica pela defecação e micção. Os dois outros são semelhantes e têm mostrado resultados mais confiáveis, manipulando como estímulo desencadeante da ansiedade os elementos espaço aberto, no labirinto em cruz elevado, e luminosidade, no modelo da caixa claro-escuro. Nessa caixa, o aumento de cruzamentos para a área iluminada é considerado indicativo de queda

de ansiedade, na medida em que o animal enfrenta mais o estímulo aversivo; no labirinto, o maior número de entradas nos braços abertos, onde estão os espaços abertos e portanto perigosos, é que é tomado como índice de baixa ansiedade. Esses dois modelos detectam o efeito ansiolítico de benzodiazepínicos de forma consistente e seletiva, sensível a diferentes doses e a bloqueio por antagonistas. Carecem, porém, de um dos problemas de modelos baseados na atividade exploratória: não se sabe se é o valor reforçador negativo ou positivo da situação que está sendo afetado. Já os modelos baseados em respostas agressivas são pobres preditores de efeito ansiolítico, o que seria de se esperar dada a variedade de tipos de agressão. Mas é preciso reconhecer que pelo menos um modelo teórico de agressão partilha elementos comuns com a etiologia da ansiedade: sabe-se que, sob estimulação aversiva, animais procuram oportunidades de agredir. Aqui, como em outros pontos, faz falta um melhor conhecimento da ansiedade humana: seria a agressão ansiolítica? Outro modelo de cunho etológico, recente, é o de exposição do animal ao odor de predadores. Esse modelo só responde a altas doses de benzodiazepínicos, produz alguns efeitos neuroquímicos opostos aos de outros modelos, e de uma maneira geral tem pobre correlação com estes. O modelo de interação social se baseia na frequência de interações entre dois animais colocados juntos, sendo o aumento dessa frequência tomado como índice de redução de ansiedade. Esse modelo é sensível a benzodiazepínicos, mas também classifica um antidepressivo, a paroxetina, como ansiolítico. É um resultado interessante, que confirma a observação clínica de melhora da ansiedade em pacientes depressivos com essa droga, e que coloca de novo a questão da inespecificidade das síndromes psicopatológicas, com suas áreas de sobreposição.

Tabela 1. Alguns modelos representativos de ansiedade

R Incondicionadas	R Condicionadas
Open-field	CER: supressão de comportamento não punido
Labirinto elevado	R de alarme potenciada por CS ⁻
Claro-escuro	Conflito: supressão de comportamento punido
Interação social	R de enterrar CS ⁻
Agressão	
Odor de predador	

De todos os modelos baseados em respostas incondicionadas, o labirinto em cruz elevado é talvez o mais empregado atualmente (Handley & McBlane, 1993; Hogg, 1996; Treit, 1985). Desde 1984, cerca de 100 laboratórios em todo o mundo o utilizam. Consta de dois braços que se cruzam, um aberto e outro fechado por paredes. O animal é colocado na intersecção dos dois braços e um observador ou uma câmera registra o número de entradas em cada braço e o tempo neles despendido. A situação nova e em especial o espaço aberto são os US potencialmente geradores de ansiedade. O modelo tem validade preditiva para drogas ansiolíticas da classe dos benzodiazepínicos. Tem validade teórica na medida em que é sensível a procedimentos aversivos como exposição prévia a cheiro de gato, derrota, natação forçada ou iluminação forte, e provoca liberação de corticóides e defecação, características respostas fisiológicas a estímulos aversivos. É capaz de selecionar ratos “ansiosos” e “não ansiosos”, que depois vão se diferenciar pela vulnerabilidade ao álcool: são os ansiosos que mais consomem uma solução de álcool oferecida ao lado de água pura (Spanagel, 1995). Tem relativa especificidade, embora classifique a anfetamina, que é até ansiogênico em muitas circunstâncias, como ansiolítico, talvez devido ao aumento de atividade locomotora produzido pela droga. Não tem linha de base, e a

variabilidade entre sujeitos é muito grande. Alguns fatores dessa variabilidade são conhecidos, como cepa e manipulação anterior. Como esses fatores genéticos e ambientais afetam hormônios e neurotransmissores, abre-se aqui um campo de estudo de interação da droga com o estado neurobiológico do organismo. O conhecimento desses fatores não impede, porém, o problema do falso negativo: novos ansiolíticos, de mecanismo de ação diferente dos benzodiazepínicos, apresentam resultados conflitantes no labirinto, aparecendo em diferentes estudos como ansiolíticos, ansiogênicos ou inócuos (Dawson & Tricklebank, 1995). Essa inconsistência parece indicar que o modelo capta *um* tipo de ansiedade, relacionada a *um* tipo de estímulo aversivo.

Dentre os modelos baseados em respostas aprendidas, a resposta emocional condicionada ou supressão condicionada (CER) ocupa lugar histórico e teórico de destaque. Trata-se de supressão da resposta operante positivamente reforçada, diante da apresentação de um estímulo tornado aversivo pela associação com choque. Análoga de certa forma à CER mas utilizando uma resposta incondicionada como guia é a potenciação, por um CS aversivo, de uma resposta de alarme provocada por ruído forte. Só que aqui o efeito, em vez da supressão operante, é a sensibilização respondente. O uso da supressão condicionada não correspondeu, na prática, à expectativa gerada pela teoria do modelo: os resultados de experimentos com drogas mostraram-se em geral inconsistentes. Várias explicações foram aventadas para essas inconsistências, mas nenhuma evitou que o modelo fosse paulatinamente abandonado. Muito mais utilizados são os modelos de conflito, em que o próprio comportamento punido fornece os CS negativos e controla comportamentos de esquiva dita passiva, que conflitam com o comportamento operante em curso. Aparecem numa versão consumatória, em que a resposta de beber é punida, no teste de Vogel; e numa versão tipicamente operante, em que a resposta de pressão ou bicar é que é

punida.

Particularmente interessante dentre esses é o “teste de Geller”, em que um esquema múltiplo permite avaliar efeitos diferenciais sobre a linha de base punida e a não punida. Em um experimento típico, o efeito do benzodiazepínico é de liberar o comportamento punido, enquanto que a frequência de respostas no componente não-punido permanece igual ou diminui. Como as frequências nos componentes punido e não punido são medidas no mesmo animal, o componente aversivo é dissociado do apetitivo, eliminando o problema anteriormente notado nos modelos de exploração do ambiente. E ao contrário do labirinto, esse modelo já se mostrou capaz de discriminar os novos ansiolíticos não--benzodiazepínicos, além de apresentar boa correlação com a potência clínica dos benzodiazepínicos. O modelo é seletivo, responde a vários tipos de ansiolíticos, e não responde a anfetamínicos, antidepressivos, antipsicóticos ou morfina. Um contraponto ao procedimento de Geller é o curioso paradigma indicado ao final da tabela, que envolve a um tempo uma resposta ativa específica-da-espécie e um CS aversivo: um rato que recebeu choque ao tocar um objeto enterrará esse objeto se tiver condição para tanto. Esse “enterrar defensivo” é reduzido por benzodiazepínicos, e não é afetado por outras drogas, exceto por neurolépticos.

Em conclusão, podemos sumarizar as vantagens e desvantagens dos diversos modelos (Dawson & Tricklebank, 1995). Os modelos baseados em respostas incondicionadas são rápidos e fáceis, utilizam equipamento de baixo custo, não exigem treinamento, não exigem restrição de água ou comida, utilizam estímulos de origem natural; por outro lado, seus índices podem ser confundidos por alterações motoras, apresentam considerável variabilidade na linha de base, os sujeitos não podem ser reutilizados, não se prestam à observação de efeitos crônicos de drogas devido à habituação do comportamento, há problemas de replicação inter

e intralaboratórios. Os modelos baseados em respostas condicionadas têm como vantagem a linha de base consistente e replicável, a possibilidade de reutilização dos sujeitos, a previsão relativamente confiável do potencial ansiolítico no ser humano, o isomorfismo entre o CS aversivo e o sentimento de ameaça na ansiedade humana; mas por sua vez exigem treino extenso e restrição alimentar ou hídrica, são afetados por sedação e relaxamento muscular, e nem sempre apresentam resultados consistentes em resposta a drogas, exceto pelos benzodiazepínicos.

Uma conclusão a tirar da variabilidade de resposta dos diversos modelos às drogas ansiolíticas é a necessidade de analisar as dimensões psicológicas da ansiedade no nível humano, elucidando sua provável natureza heterogênea, que aparece na diversidade dos modelos e situações que tentam simulá-la. Um debate em simpósio eletrônico, envolvendo um painel de especialistas, concluiu consensualmente que os modelos animais existentes geram diferentes tipos de ansiedade (Andreatini et al., 2001). Há diante dessa complexidade uma tendência atual para focalizar aspectos isolados da ansiedade, como aliás de outras síndromes comportamentais complexas como depressão ou esquizofrenia. Nas palavras de Green e Hodges, “um modelo ‘puro’ de ansiedade aguarda que a ansiedade humana seja desvendada” (Green & Hodges, 1991).

III.2 EXPERIMENTOS

III.2.a. Um modelo de ansiedade incondicionada: o labirinto em cruz elevado

Difícil falar de medo incondicionado. Ao ser concebido, o organismo já começa a ser afetado pela história ontogenética; ao ser exposto a um ambiente perigoso, o contexto já começa a adquirir função aversiva condicionada. Entretanto, podemos tratar a primeira resposta a

esse ambiente como originária primordialmente da história da espécie, devendo portanto sua função original ser buscada na filogênese. Vários modelos animais de ansiedade, inclusive os que vimos anteriormente, dependem de condicionamento e, portanto, de aprendizagem ontogenética. Entretanto, os organismos diferem em sua sensibilidade inata a estímulos aversivos, e essa diferença pode influir na vulnerabilidade aos efeitos desses estímulos. Um modelo “etológico”, fundado na ansiedade incondicionada, poderia ser útil no estudo da ação ansiolítica de drogas e das vias neurais do medo. Além disso, estaríamos mostrando que o diálogo entre o comportamentalista e o etólogo é viável e necessário, quando se procura inserir os termos de um no sistema do outro. Inspiradas pelo trabalho do Prof. Graeff e seus colaboradores com esse modelo, e em sintonia com pesquisas de nosso laboratório explorando a ação da fluoxetina, investigamos com Érica M.M. Santarem os efeitos desse antidepressivo no modelo do labirinto em cruz elevado. Como já assinalado, esse modelo se baseia no conflito entre duas tendências de base filogenética: explorar ambientes novos e evitar espaços abertos. Supõe-se que quanto maior a proporção de entradas e de tempo despendido nos braços abertos do labirinto, menor a ansiedade do animal. O trabalho resumido a seguir foi publicado no *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* e reproduzido no Apêndice 1 (Silva, Alves, & Santarem, 1999).

Conhecida principalmente pelo nome comercial de Prozac®, a fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), classe de drogas antidepressivas que sucedeu aos antidepressivos tricíclicos. É amplamente prescrita para depressão, mas também para distúrbios relacionados à ansiedade, como transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), pânico, fobia social e bulimia. Entretanto, sendo o aumento de transmissão serotoninérgica classicamente relacionado à

ansiedade, sua ação pró-serotonérgica faria prever o recrudescimento da ansiedade. A eficácia clínica da fluoxetina exige administração prolongada, mas tanto na administração aguda como na crônica seus efeitos levam a intensificação da liberação e transmissão serotonérgica. Os efeitos da fluoxetina em diversos modelos animais de ansiedade eram contraditórios, e reduzidos os estudos utilizando administração crônica. No experimento descrito a seguir examinamos o efeito da fluoxetina aguda e crônica no labirinto elevado em cruz. Foi também investigada uma possível interação desse efeito com restrição alimentar, pois havia relato de efeito diferencial do regime de administração em um modelo dependente de restrição alimentar.

Utilizamos como sujeitos ratos *Wistar* ingênuos, alojados individualmente em ambiente de temperatura e umidade constantes, em ciclo de luz não invertido de 12 h. O peso de metade dos animais foi mantido em 80% de seu peso *ad lib*, a outra metade teve acesso livre a ração padrão de roedores, e a água ficou permanentemente disponível. Os animais eram manuseados diariamente para pesagem. Utilizamos um labirinto elevado em cruz construído em madeira, iluminado a partir de cima por uma única lâmpada de 14 W. Os animais foram distribuídos em 8 grupos combinando as condições Droga (Fluoxetina ou Veículo), Regime de tratamento (Agudo ou Crônico) e Condição alimentar (Privados ou Saciados). Em ordem alternada e sob condição cega, cada animal foi colocado no aparelho por 5 min, e foram registrados manualmente o número de entradas em cada braço e o tempo nele despendido. Dependendo do regime de tratamento de seu grupo, cada rato havia recebido, previamente à exposição ao labirinto, uma ou 22 injeções intraperitoneais (ip) de hidrocloreto de fluoxetina (FLX) dissolvida em Tween-80 e solução fisiológica de cloreto de sódio, na dose de 5 mg/kg/ml, ou o veículo (VEI) correspondente. Os dados foram submetidos a uma análise de variância de três fatores com dois níveis em

cada fator, conforme as condições listadas acima. A Figura 3 sumariza os resultados obtidos. Não houve interação entre as condições, mas detectou-se efeito principal significativo das três condições: (1) a FLX diminuiu significativamente os quatro índices medidos – tempo despendido nos braços abertos, porcentagem de entradas nos braços abertos, número total de entradas e número de entradas no braço fechado; (2) animais sob restrição de alimento mostraram aumento na proporção de tempo despendido e de número de entradas nos braços abertos, no número total de entradas e no número de entradas no braço fechado, e (3) ratos sob regime crônico de administração de FLX ou de VEI também registraram aumento do tempo despendido e do número de entradas nos braços abertos.

Concluimos sugerindo que a fluoxetina aguda e crônica tem efeito ansiogênico, em consonância com seu efeito sobre o sistema serotoninérgico. A ansiedade após administração aguda poderia estar relacionada com o aumento de 5-HT extracelular que ocorre nessa situação. Na condição crônica os neurônios serotoninérgicos sofrem mudanças neuronais de longo prazo, que adaptam o sistema ao excesso de transmissor. Por exemplo, após administração crônica de fluoxetina, sabe-se que ocorre dessensibilização de autoreceptores 5-HT_{1A} e conseqüente redução na inibição retroativa sobre os neurônios da rafe, origem do sistema, como também dessensibilização de autoreceptores 5-HT_{1B} e conseqüente redução na inibição retroativa da liberação de serotonina. Ambas as mudanças resultam na intensificação da transmissão serotoninérgica.

Ainda assim, o efeito clínico da fluoxetina levava à expectativa de um efeito diferencial entre os regimes agudo e crônico de administração. O efeito ansiogênico é compatível com relatos de aumento de ansiedade

nos primeiros dias de administração, mas não com seu uso cada vez mais freqüente no tratamento de transtornos de ansiedade. Aqui a questão

Figura 3. Efeitos da fluoxetina em ratos expostos ao labirinto em cruz elevado. Porcentagem de tempo despendido nos braços abertos, porcentagem de entradas nos braços aberto, número total de entradas e número de entradas no braço fechado, para os oito grupos do experimento. São apresentadas as médias $\pm$ EP. FLX = fluoxetina, VEI = veículo, Ag = agudo, Cr = Crônico, Pr = privado, Sac = saciado.

do modelo é crucial. Chamar um procedimento experimental de modelo de ansiedade é uma simplificação. Os sintomas de ansiedade são heterogêneos e multideterminados, como bem mostra a descrição do

DSM-IV, e é possível que o modelo do labirinto em cruz elevado não seja sensível aos sintomas específicos aliviados pela fluoxetina crônica. O principal critério de validade desse modelo é sua sensibilidade à ação ansiolítica de benzodiazepínicos, mas muitos dos transtornos de ansiedade são resistentes a essas drogas. Fobia, pânico e comportamentos obsessivos compulsivos estão entre eles, e são justamente aqueles em que a fluoxetina é eficaz clinicamente. Apesar de ser o labirinto concebido como um modelo de reação a estímulos incondicionalmente eliciadores de medo, é possível que outros modelos de base incondicionada, como a reação do rato ao odor de gato ou o modelo de polidipsia para o transtorno obsessivo-compulsivo, fossem capazes de detectar a ação ansiolítica da fluoxetina crônica.

III.2.b. *Uma outra forma de ansiedade: o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC)*

Estudamos então o efeito da fluoxetina na polidipsia induzida por esquema. A polidipsia induzida por esquema é o beber excessivo que ocorre quando animais privados, submetidos a um esquema intermitente de liberação de alimento, têm acesso a água. O beber ocorre tipicamente após a liberação do alimento e excede em muito a ingestão normal diária dos sujeitos sob as mesmas condições de privação. Outros comportamentos induzidos por esquema foram demonstrados, tais como correr, roer, ingerir lascas de madeira, lambrer jatos de ar, etc., mas a polidipsia no rato continua sendo o comportamento mais ampla e consistentemente reproduzido, sendo por isso considerado protótipo dos demais.

Teoricamente, o estudo da polidipsia é importante pelo questionamento de sua origem e função (Haydu & Silva, 1997; Santarem & Silva, 1999). Já do ponto de vista prático, a polidipsia induzida por

esquema tem interesse por ter sido proposta como um modelo de comportamentos “excessivos” ou “compulsivos” de seres humanos. Exemplos desses comportamentos incluem os chamados “maus hábitos” como comer em excesso, alcoolismo, abuso de drogas, ou comportamentos repetitivos e pouco adaptativos, como a “compulsão” de roer unhas ou brincar com objetos. Embora seja claro que variáveis ontogenéticas influenciam esses comportamentos, sua ritualização os aproxima de padrões fixos de ação. Nessa perspectiva etológica, especula-se que esses rituais e obsessões podem ser explicados como um disparo de comportamentos pré-programados filogeneticamente devido a sua relevância biológica. Envolveriam vias serotoninérgicas que, sob tensão, seriam ativadas em retroalimentação positiva ininterrupta (Rapoport, 1989). O caráter excessivo do comportamento adjunto em geral e da polidipsia em particular foi explicitamente apontado mais recentemente por Woods como um possível modelo animal de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) (Woods et al., 1993).

Pacientes com sintomas de TOC vêm sendo tratados com sucesso por inibidores da recaptação serotoninérgica, seletivos ou não, como por exemplo, clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e paroxetina. Tomando a polidipsia induzida como modelo de comportamentos compulsivos, investigamos se a polidipsia seria sensível à ação dessas drogas (Santarem, Toscano, & Silva, 2003). Administrando cronicamente fluoxetina e clomipramina em ratos obtivemos, ao mesmo tempo que Woods e colaboradores, resultados favoráveis à hipótese da polidipsia como modelo animal de TOC. Utilizáramos, e também esses pesquisadores, como esquema indutor de polidipsia um esquema de tempo fixo (FT), em que a liberação do alimento é independente de qualquer resposta. Observamos redução da polidipsia, tal como previsto pela hipótese de ação ansiolítica da fluoxetina, mas reconhecemos que esse efeito poderia ser secundário a uma redução da atividade motora. Com o

intuito de esclarecer esse ponto, investigamos no experimento descrito a seguir o efeito da fluoxetina sobre a polidipsia induzida, mas utilizando um esquema de liberação de alimento dependente da resposta de pressão à barra, o esquema de intervalo fixo (FI). Além disso, outros comportamentos relacionados à atividade motora foram observados ao longo das sessões. A fluoxetina foi administrada crônica e sequencialmente nas doses de 5 e 10 mg/kg. Com esse procedimento foi possível observar simultaneamente o efeito da droga sobre o comportamento induzido e o comportamento operante.

Os sujeitos foram ratos *Wistar*, machos, alojados em gaiolas individuais e mantidos em 80% de seu peso *ad lib*, sem restrição de água. Foram utilizadas caixas de condicionamento operante de controle computadorizado. Todas eram equipadas com uma barra, dispensador de pelotas, e garrafa de água milimetrada com tubo de aço conectado a drincômetro. Registraram-se as respostas de pressão à barra e de lamber o tubo de aço. Cada caixa, com seus acessórios, foi confinada em caixas de isolamento acústico. Uma janela de vidro permitia a observação do sujeito.

Os animais foram treinados a responder em esquema de intervalo fixo FI 60 s. Dos 30 sujeitos iniciais foram excluídos aqueles que consumiam menos de 3 ml de água por sessão. Dessa forma, foram selecionados 16 ratos que completaram 34 sessões de FI 60. Essas sessões compuseram a fase de (1) *linha de base* (LB), até o nível final de ingestão de água se estabilizar entre 10 e 15 ml por sessão; (2) *tratamento*, quando os sujeitos foram pareados pelo grau de polidipsia e distribuídos em dois grupos, um tratado com fluoxetina (grupo FLX) e o outro com veículo (grupo VEI). Os sujeitos do grupo FLX receberam cloridrato de fluoxetina dissolvido em Tween-80 e diluído em água destilada. Os sujeitos do grupo VEI receberam 1 ml/kg do veículo. As

injeções (ip) foram administradas diariamente por 49 dias. Nos primeiros 28 dias, a dose administrada ao grupo FLX foi de 5 mg/kg/ml (Fase 5 mg), e nos 21 dias seguintes foi de 10 mg/kg/ml (Fase 10 mg). Nos dias de teste de polidipsia as injeções foram administradas uma hora antes das sessões experimentais. Durante o tratamento, as sessões de FI 60 foram realizadas uma vez por semana, durante 7 semanas, totalizando 5 sessões de FLX 5 mg e 3 sessões de FLX 10 mg. Foi feita observação individual de comportamentos previamente categorizados como locomover-se (LOC), farejar (FAR) e erguer-se (ERG) na última sessão de LB, da Fase 5 mg e da Fase 10 mg, de forma que cada sujeito foi submetido a um total de 3 sessões de observação. A observação começava 10 min após o início da sessão experimental e durava 3 min. Foi calculada a média do volume de água ingerida e da taxa de pressão à barra nas últimas 5 sessões de LB e da Fase 5 mg e nas últimas 3 sessões da Fase 10 mg. Os dados de volume de água ingerida e de pressão à barra foram transformados em porcentagem relativa à LB, para cada sujeito, e submetidos à análise de variância para medidas repetidas tendo as Fases (5 mg e 10 mg) como fator intragrupo e Droga (FLX e VEI) como fator entre grupos.

Os resultados da observação do comportamento estão apresentados na Figura 4. Apenas a frequência de farejar foi significativamente diferente entre os dois grupos, os animais sob efeito de FLX apresentando mais ocorrências dessa categoria do que seus controles, em ambas as doses.

Figura 4. Frequência das categorias observadas na última sessão das fases 5 mg e 10 mg dos grupos FLX e VEC. Os pontos representam valores percentuais médios relativos à LB; linhas verticais representam erro padrão da média. Diferença entre grupos estatisticamente significativa para a categoria FAR ($p < 0,05$).

A Figura 5 mostra em porcentagem o volume médio de água ingerida e a taxa de respostas de pressionar a barra nas três últimas sessões semanais das Fases 5 e 10 mg. Constata-se, nitidamente, que o volume de água ingerida e a taxa de pressão à barra diminuíram em relação ao VEC quando a dose de FLX aumentou de 5 para 10 mg/kg. Confirmando essa impressão, a análise estatística detectou interação significativa entre Fase e Droga nas duas medidas, em 10 mg.

Por último, ainda como estimativa de efeito motor, analisou-se a latência da resposta de lamber e a duração da pausa pós-reforço na última sessão das Fases 5 mg e 10 mg. Não se observou nenhuma diferença significativa entre os grupos.

Neste estudo, portanto, a fluoxetina administrada cronicamente na dose de 10 mg/kg reduziu a polidipsia induzida por esquema. Woods et al. (1993) obtiveram esse resultado utilizando a dose de 5 mg/kg, que no presente trabalho mostrou-se ineficaz. A discrepância é provavelmente devida a diferenças no esquema de liberação de alimento (FI x FT), na menor quantidade de alimento liberada, na duração da sessão 80% menor.

Figura 5. Volume de água ingerida e taxa de respostas de pressão à barra aos 14, 21 e 28 dias de tratamento com FLX 5 mg; e aos 7, 14 e 21 dias de tratamento com FLX 10 mg, para os grupos FLX e VEI. Os pontos representam valores percentuais médios relativos à LB; linhas verticais representam erro padrão da média.

A fluoxetina tem potência relativamente baixa em seu efeito sobre a polidipsia, quando comparada a outros compostos serotoninérgicos (Martin et al., 1998). É possível que a interação das diferenças de procedimento notadas acima com a utilização de uma dose no limiar da dose eficaz explique a ausência de efeito com 5 mg. Apesar dessa ausência, os efeitos observados na dose de 10 mg podem ser interpretados como resultado, não só do aumento da dose, mas também de um efeito cumulativo da administração nas semanas anteriores. O resultado é condizente com o relato clínico de que o efeito terapêutico da fluoxetina no TOC e na depressão se manifesta somente após 4 a 6 semanas de tratamento, e muitas vezes requer aumento de dose (Marques, 2001; Rivas-Vazquez & Blais, 1997).

A redução do responder em FI observada na dose de 10 mg poderia levantar a hipótese de ser a diminuição da polidipsia por ação da fluoxetina uma consequência de menor atividade motora, mais do que da ação anticomulsiva da droga. No entanto, o antidepressivo não produziu queda significativa na frequência de qualquer das categorias de atividade observadas. A única categoria em que foi observada diferença significativa entre os grupos foi “farejar”, mas o efeito foi na direção de maior atividade no grupo tratado com droga. Talvez esse aumento no farejar fosse indicativo de maior vigilância em relação aos estímulos do ambiente. Nessa interpretação, o efeito encontraria um paralelo na ação terapêutica de antidepressivos na área cognitiva. Porém, quando testamos posteriormente o efeito da fluoxetina em um modelo de inibição latente (relatado abaixo), não houve indícios de que essa droga intensificasse o controle por estímulos.

Independentemente da análise do resultado na perspectiva da polidipsia como modelo de TOC, é importante notar aqui a experimentação farmacológica como instrumento de compreensão de aspectos teóricos de análise do comportamento. Os resultados são condizentes com os estudos que mostram que, sob ação de drogas, o comportamento induzido e o comportamento operante sofrem alterações na mesma direção (Bowers, Halberda, Mullen, & May, 1997; Flores & Pellón, 1995; Weissenborn, Blaha, Winn, & Phillips, 1996). A contingência operante foi o diferencial do presente experimento, e verificou-se que tanto a polidipsia como a taxa de pressão à barra diminuíram na dose de 10 mg e não foram alteradas na dose de 5 mg. Como já visto, essa redução não parece ser consequência de perturbação da atividade motora. Por outro lado, sabe-se desde as primeiras pesquisas de Falk que o ritmo de desenvolvimento da polidipsia é inversamente proporcional ao nível de privação, o mesmo ocorrendo com a taxa de pressão à barra (Falk, 1969). Sendo a fluoxetina um agente anoréxico, o

menor valor reforçador do alimento pode ter funcionado como variável motivacional reduzindo a força de ambos os comportamentos. Qualquer que seja o fator explicativo dessa redução, o ponto mais relevante a notar é que esse resultado representa mais uma instância indicando que comportamento induzido e comportamento operante são controlados pelas mesmas variáveis, e provavelmente compartilham a mesma natureza, tal como argumentado por Santarem e Silva (1999).

Em resumo, mostramos neste trabalho que a redução da polidipsia pela fluoxetina é independente de efeitos motores da droga, confirmando farmacologicamente a validade da polidipsia induzida por esquema como modelo animal de TOC. Essa conclusão, porém, é limitada pela possibilidade de que o efeito observado seja mediado pela redução do valor reforçador do alimento.

Os dois modelos aqui apresentados se prendem a comportamentos de forte componente filogenético, supondo-se assim que simulem tipos de ansiedade de predisposição biológica inata. Essa predisposição parece envolver especialmente o sistema serotoninérgico, o qual seria constituinte essencial de um “sistema aversivo cerebral” que participaria das diversas modalidades de ansiedade e embasaria a predisposição a elas. Sobre essa base de maior ou menor vulnerabilidade se construiria a ansiedade condicionada. Os resultados aqui relatados precisariam ainda ser estendidos a modelos que simulem mais proximamente a ansiedade condicionada humana.

IV. MODELOS DE ESQUIZOFRENIA

IV.1. INTRODUÇÃO: *A inibição latente como modelo de esquizofrenia*

Quando ainda na Santa Casa, olhando para os ratos que haviam “tomado” LSD, me dava conta do abismo entre os efeitos alucinogênicos daquela droga, alardeados e cultivados pela revolução *hippie* então em voga, e as tentativas canhestras daqueles animais ao tentar escalar uma cordinha que levava ao amendoim (Carlini, Silva, & Endo, 1967). Haveria uma forma de desvendar o que se passa no mundo interior de um animal quando está sob efeito de um alucinógeno? E como acreditar que o comportamento do animal se assemelha ao do ser humano? Em outras palavras, como avaliar a validade do modelo?

Foi então que resolvemos testar a validade de alguns modelos propostos na literatura, no início da década de 70. Atacamos o aspecto mais simples, a especificidade desses modelos para detectar alucinógenos e só alucinógenos (Silva & Calil, 1975). Nas propostas originais, o *head-twitching* de camundongos deveria aumentar sob efeito dessas drogas, a defecação de ratos no campo aberto deveria diminuir sem mudança nos outros parâmetros, e a resposta de ratos em um esquema de DRL mostraria um padrão típico. Foi decepcionante: o teste de *head-twitching* foi sensível à mescalina e ao LSD-25, mas não ao Δ^9 -THC ou à miristicina e à elemicina. No campo aberto, drogas não alucinogênicas como a clorpromazina e a apomorfina incidiram no padrão alucinógeno. No DRL, o modelo proposto de pausa total no comportamento ocorreu inespecificamente após administração de drogas alucinógenas e não-alucinógenas (Figura 6, Tabela 2). Havíamos experienciado a dificuldade de criar modelos de comportamento psicotomimético em animais.

Medo e ansiedade fazem parte do cotidiano dos seres humanos e, mais ainda, da clínica psicológica. Se um modelo animal de ansiedade já é difícil de construir, que dizer de um modelo de esquizofrenia? No entanto, ele é necessário, se quisermos avançar na compreensão da base biológica desse transtorno e dos mecanismos de ação dos tão utilizados antipsicóticos.

Figura 6. Registros cumulativos ilustrativos de cinco padrões de resposta em um esquema de DRL 15 s sob restrição alimentar, colhidos imediatamente após a administração de drogas. Com exceção de *IP*, nenhum dos padrões correspondeu especificamente a uma classe de drogas. Adaptado de (Silva & Calil, 1975).

Modelos de esquizofrenia dificilmente poderiam simular a etiologia, sintomas, tratamento e base fisiológica do transtorno, já pela razão de que o próprio distúrbio é mal conhecido, e provavelmente envolva um conjunto de disfunções que talvez exijam diferentes terapias. Vários modelos têm sido propostos para simular aspectos parciais dessa

síndrome: os mais comumente utilizados baseiam-se em mudanças produzidas por drogas psicotomiméticas e por lesões cerebrais em áreas supostamente envolvidas na esquizofrenia (Alves & Silva, 2002). Focalizam principalmente a topografia da resposta em aspectos

Tabela 2. Tipo e número de perfis obtidos em cada tratamento com droga, no esquema de DRL.

<i>Droga</i>	<i>Dose</i> (mg/kg)	<i>S^R</i>	<i>P</i> (pausa)	<i>IP</i> (pausa inicial)	<i>R</i> (mudança regular)	<i>I</i> (mudança irregular)	<i>C</i> (similar ao controle)
MESC	5,0	comida	—	—	1	—	4
	10,0	comida	1	—	1	—	3
	20,0	comida	4	—	—	—	1
Δ^9 -THC	0,5	comida	—	—	1	—	4
	1,0	comida	1	—	1	—	3
	2,0	comida	4	—	1	—	—
	2,0	água	4	—	1	—	—
LSD-25	0,1	água	4	—	—	1	—
	0,2	água	2	—	—	—	2
AMPH	1,0	água	—	—	1	1	3
MOR	2,5	comida	1	2	—	1	1
	5,0	comida	—	4	—	1	—
	10,0	comida	—	5	—	—	—
APOM	0,5	água	—	—	2	—	3
	1,0	água	5	—	—	—	—
	2,0	água	2	1	—	—	2
CPZ	3,0	água	1	—	2	—	2
	5,0	água	3	—	—	—	2
PTB	15,0	água	3	—	—	1	1
Sound	—	água	2	—	—	—	3
Total			37	12	11	5	34

reminiscentes de sintomas esquizofrênicos, como estereotipias, comportamentos bizarros, catatonia, rotação, hiperatividade, agressão.

Outros se baseiam na manipulação de variáveis ambientais em procedimentos que expõem animais a contingências de esquiva ou ao campo aberto e avaliam respostas padronizadas em que não se procura simular sintomas, mas se busca seletividade na triagem de drogas. Entretanto, a deficiência fundamental da esquizofrenia, a mais enfatizada desde as primeiras descrições, é de ordem cognitiva, e parece envolver a atenção seletiva. Procedimentos que avaliassem perturbações na atenção possibilitariam um teste direto do potencial de supostos neurolépticos. Dentre os modelos que procuram simular as alterações de atenção apresentadas por psicóticos, destaca-se a inibição latente (LI, de *latent inhibition*). A LI é definida como a dificuldade de condicionamento CS-US que ocorre quando o animal foi previamente exposto ao CS. Ou seja, para animais expostos ao futuro CS antes do condicionamento, a aprendizagem de que esse estímulo é preditor de um US é prejudicada. Por essa característica, a LI é considerada uma medida de atenção seletiva: o sujeito ignora estímulos irrelevantes e seleciona outros, relevantes. A atenção seletiva é tipicamente afetada em esquizofrênicos agudos, que parecem dirigir excessiva atenção a estímulos aparentemente irrelevantes (Gray, Feldon, Rawlins, Hemsley, & Smith, 1991). A sobrecarga sensorial resultante dessa distorção explicaria muitas das peculiaridades cognitivas observadas no psicótico. Por isso, a LI foi proposta como modelo comportamental de esquizofrenia.

A observação original do efeito de LI foi feita por Lubow e Moore em 1959 (Lubow & Moore, 1959). Atualmente a LI é um dos modelos experimentais de esquizofrenia mais utilizados na avaliação de drogas antipsicóticas e no próprio estudo da esquizofrenia. Com base no artigo publicado em *Psiquiatria Biológica* e reproduzido no Apêndice 2 (Alves, Guerra, & Silva, 1999), examinamos nesta seção os fundamentos teóricos desse modelo, depois de breve revisão de sua utilização em psicofarmacologia.

A inibição latente como modelo de esquizofrenia. Refinando a descrição comportamental, podemos dizer que o modelo de LI se vale da exposição reiterada a um estímulo sem consequência para reduzir o controle por esse estímulo em um condicionamento subsequente. O delineamento mais comum da LI é um procedimento de resposta emocional condicionada (CER) constituído por três estágios: 1) Pré-exposição a um estímulo neutro; 2) Condicionamento: pareamento desse estímulo com o US, como choque elétrico ou determinado sabor; e 3) Teste da supressão de uma resposta instrumental, por exemplo lambem água em um bebedouro, na presença do estímulo. O animal que não foi pré-exposto ao CS suprime a resposta em sua presença, após o condicionamento. Já o animal pré-exposto ao futuro CS tende a ignorar esse estímulo na fase de condicionamento e, portanto, não suprime a resposta quando o CS é apresentado na fase de teste. Evidencia assim a “inibição latente”. Há variantes desse paradigma, como por exemplo a que utiliza uma resposta de esquiva de duas vias, em que a aprendizagem é retardada pela exposição prévia ao estímulo que terá função discriminativa; ou o procedimento de “esquiva passiva” utilizado entre nós por Xavier e Bueno (Xavier & Bueno, 1984). O efeito de LI foi demonstrado no ser humano e em várias outras espécies, tais como cães, carneiros e cabras, coelhos e ratos. Também foi observado para diferentes respostas, como flexão da perna em carneiros, flexão da cauda em ratos, condicionamento palpebral em coelhos. O efeito generaliza para estímulos semelhantes, persiste com o aumento do número de pareamentos, embora de forma atenuada, e sua magnitude varia com o número de pré-exposições ao CS. Portanto, a LI é um fenômeno forte e bem estabelecido, verificado em numerosas espécies e situações.

Esquizofrênicos submetidos ao procedimento de LI suprimem a resposta ao estímulo de pré-exposição, ou seja, não exibem LI, não aprendem que o estímulo era irrelevante; o mesmo ocorre com indivíduos

de tendência psicótica. Essa peculiaridade na resposta ao procedimento de LI simula a percepção pelo paciente psicótico de aspectos do ambiente normalmente ignorados, uma alteração de atenção que é expressa no uso de estratégias inflexíveis e pouco eficientes na resposta a estímulos ambientais. Essas estratégias são em geral fator preponderante na produção de dificuldades cognitivas típicas do transtorno, como discurso ilógico e pensamento incoerente. Estímulos que normalmente passariam despercebidos, dada sua irrelevância preditiva, tomam conta do repertório do paciente. Diz-se então que o esquizofrênico apresenta um prejuízo de atenção seletiva; mas, numa análise comportamental, essa “super-atenção” pode ser entendida como uma alteração no controle do comportamento pelo ambiente. E é precisamente esse aspecto que é simulado pelo modelo de LI.

Um aspecto interessante do modelo é que, nele, o esquizofrênico tem na verdade desempenho superior ao normal. Ignorar um estímulo que não tem conseqüências é um procedimento econômico, e tem provavelmente uma origem filogenética. Contudo, em determinadas circunstâncias, a excessiva vigilância do psicótico pode resultar em vantagem na relação com o ambiente. No paradigma da LI, o estímulo antes irrelevante passa a ser importante, e o esquizofrênico é capaz de detectar essa mudança e agir de acordo, enquanto o indivíduo normal continua tratando o estímulo como irrelevante. Nesse modelo, portanto, o esquizofrênico acaba mostrando um comportamento mais adaptativo do que o normal, numa reprodução de paradoxos observados na realidade da vida psicótica.

Mediação neuroquímica da inibição latente. O modelo da LI vem sendo muito utilizado para verificar o efeito de drogas que combatem ou promovem sintomas esquizofrênicos. Inicialmente investigou-se o efeito da anfetamina, agonista dopaminérgico que mimetiza a esquizofrenia.

Administrada de forma crônica ou aguda, em doses baixas e durante as fases de pré-exposição e condicionamento, a anfetamina leva à abolição da LI tanto em animais como em seres humanos. Por outro lado, drogas antipsicóticas de mecanismo antidopaminérgico produzem o efeito contrário: haloperidol, flufenazina, clorpromazina, tiotixeno, tioridazina, mesoridazina e metoclopramida facilitam a LI. Antipsicóticos atípicos, como olanzapina, clozapina, ondansetrona, α -flupentixol, sulpirida, remoxiprida — todos produziram facilitação da LI, em contraste com drogas não antipsicóticas, como cafeína, pentobarbital, imipramina, clordiazepóxido, trihexifenidil, prometazina e fenciclidina.

O efeito de antipsicóticos sobre a LI sugere que alterações do sistema dopaminérgico afetam a capacidade de atentar seletivamente para estímulos. Por isso, tem sido investigada a participação do núcleo *accumbens* e do corpo estriado, áreas ricas em dopamina, nesse modelo. Verificou-se que a lesão do estriado por ácido ibotênico bloqueia a LI em ratos, assim como também a lesão do núcleo *accumbens*, embora de forma menos significativa. Também foi observado, através de microdiálise em ratos que podiam movimentar-se livremente, que ocorre liberação de dopamina no núcleo *accumbens* diante da apresentação de um estímulo aversivo condicionado. Esse efeito foi sensivelmente atenuado quando os animais foram pré-expostos ao estímulo condicionado. Os resultados desses estudos fortalecem, novamente, a hipótese de que no esquizofrênico, como no animal que recebeu anfetamina, a abolição da LI reflete um aumento da função dopaminérgica. Esse dado por sua vez é compatível com a observação de que microeletrodos ligados a neurônios dopaminérgicos da substância negra de macacos mostram aumento da atividade desses neurônios em função da novidade do US e do CS, e seu retorno a níveis normais após repetidas apresentações.

Por outro lado, a LI não exige estimulação dopaminérgica prévia como outros modelos de esquizofrenia, o que a torna sensível a drogas de fraca ou nenhuma ação anti-dopaminérgica. Isso permitiu que fossem obtidos dados indicando que também o sistema serotoninérgico, cujo papel na esquizofrenia vem sendo focalizado, participa da mediação neuroquímica da LI. Sabe-se que drogas com propriedades agonistas de dopamina, que como foi visto bloqueiam a LI, também elevam os níveis de serotonina (5-HT). Além disso, agonistas serotoninérgicos como o DOI (5-HT_{2A/C}) e o RU 24969 (5-HT_{1B}) bloqueiam, enquanto que antagonistas 5-HT₂ e 5-HT₃ facilitam, a LI. Algumas dessas drogas são utilizadas como antipsicóticos atípicos no tratamento de pacientes esquizofrênicos. Entretanto, depleção e lesões serotoninérgicas perturbaram a LI e um bloqueador seletivo do autoreceptor inibitório 5-HT_{1A}, o WAY100635, facilitou a LI. A participação do sistema serotoninérgico na LI, portanto, está ainda aberta a uma definição incontestável.

Inibição latente e teoria da aprendizagem. No conjunto, portanto, considerando os dados farmacológicos e neuroquímicos, a LI se apresenta como um modelo teoricamente válido, sensível e seletivo. Cabe então compreender melhor sua integração com o repertório comportamental do organismo. Quais seriam os processos implicados na exposição a estímulos anteriores ao condicionamento, e que explicariam o desempenho na fase de pareamento com o novo evento? Embora haja consenso sobre a descrição do fenômeno, o mesmo não ocorre com relação à teoria que lhe dá fundamento. Há pelo menos três posições divergentes quanto à explicação teórica da LI: a habituação, a teoria da atenção condicionada de Lubow, e a aprendizagem de irrelevância de Mackintosh.

No que diz respeito à habituação, Carlton e Vogel (1967) descreveram o fenômeno como sendo simplesmente a atenuação do

condicionamento quando um estímulo previamente habituado é usado como CS. Na habituação, a repetida exposição a um estímulo leva à perda dos efeitos desse estímulo sobre o comportamento. Operacionalmente os procedimentos experimentais para o estudo da inibição latente e da habituação são idênticos, diferindo apenas no momento de registro. Na habituação é registrada a mudança no comportamento do sujeito durante as apresentações repetidas do estímulo, e na inibição latente o experimentador registra o efeito dessas apresentações sobre o comportamento subsequente do sujeito. Porém, se na habituação o que se observa é uma recuperação espontânea da resposta habituada, já na inibição latente o efeito da pré-exposição sobre o condicionamento subsequente não parece depender do tempo passado entre os dois, ou seja, a pré-exposição parece retardar o condicionamento igualmente, mesmo que este se inicie imediatamente ou até uma semana após a pré-exposição. De modo geral, por isso, considera-se que a habituação não é um processo crítico na LI.

Ao usar o termo “inibição latente” para descrever a o efeito inibitório da pré-exposição não reforçada ao estímulo a ser condicionado sobre o condicionamento subsequente, Lubow entendia que o estímulo pré-exposto tinha uma função inibitória sobre uma suposta resposta encoberta. Essa resposta encoberta, não observada, aprendida durante as apresentações não reforçadas, seria responsável pela mediação dos efeitos da exposição não reforçada a estímulos. Lubow e Moore, porém, não conseguiram identificar a resposta de mediação. De qualquer forma é discutível, do ponto de vista da teoria da aprendizagem, se o estímulo sem consequência adquire efetivamente propriedades inibitórias. Na origem da investigação do efeito da exposição de um organismo à apresentação de estímulos não reforçados está Pavlov (1927), observando que repetidas apresentações de um CS negativamente correlacionado com o US dificultavam substancialmente um condicionamento posterior, em

que esse CS fosse positivamente correlacionado com o US. Pavlov ponderou, e estudos posteriores lhe deram razão, que esse estímulo teria se tornado um estímulo inibitório, em função de seu histórico como preditor da omissão de reforço. De fato, pode-se demonstrar, por exemplo, que a força inibitória do CS é tanto maior quanto maior a probabilidade do reforço cuja omissão ele prevê. Ou seja, as operações que estabelecem um estímulo como inibitório exigem uma correlação negativa entre o CS e o US. Porém, no caso da LI, o CS é correlacionado, não com a omissão, mas com a ausência total de reforço. E em casos similares se demonstra que o estímulo não adquire propriedades inibitórias: é o que acontece, por exemplo, com o CS presente na extinção prolongada. Ou em um teste de somação, em que o estímulo pré-exposto apresentado junto com um CS causa menos perturbação da CR do que o estímulo não pré-exposto — justamente o oposto do que deveria acontecer se sua função fosse inibitória. Ou ainda na aprendizagem de discriminação, em que a pré-exposição retarda a discriminação tanto quando o estímulo pré-exposto serve de S^+ como quando serve de S^- . Diante desse conjunto de resultados, o próprio Lubow, em 1981, acabou admitindo que de fato a LI não é inibição condicionada.

Lubow sugeriu então que durante a pré-exposição existiria uma diminuição do processo de atenção central, diminuição que seria responsável pelo efeito subsequente da inibição latente. Essa interpretação foi detalhadamente exposta na Teoria da Atenção Condicionada (CAT), já agora em 1981. A CAT fornece um modelo explicativo para a inibição latente, tendo como base o uso da atenção como um construto hipotético. Segundo a teoria, as apresentações repetidas de um estímulo S_1 de qualquer natureza (por exemplo, som ou choque) eliciam uma resposta de atenção R_A , a qual tende a decrescer com o passar do tempo caso não seja associada a um outro estímulo S_2 ,

ocorrendo o que se pode chamar, nessa teoria, de condicionamento de desatenção para S_1 . Portanto, a associação pavloviana com um novo estímulo é que garante o caráter de novidade de S_1 e conseqüentemente o aumento de R_A 's por ele eliciadas; caso contrário S_1 perde seu caráter de novidade, e o resultado é o declínio da atenção a ele dirigida. O condicionamento da resposta central inferida de atenção em conseqüência da apresentação de um estímulo novo seria, nessa perspectiva, o que garantiria posteriores condicionamentos para S_1 , caso esse viesse a ser utilizado como CS em futuros condicionamentos. Assim, segundo os autores, é o declínio de atenção resultante das repetidas apresentações de S_1 que dificulta sua futura associabilidade, e estabelece sua função inibitória.

Ao invés de uma interpretação fundamentada, em suas origens, no condicionamento pavloviano de propriedades inibitórias, Mackintosh (1974) propõe a hipótese de aprendizagem de irrelevância de estímulo, baseada nos princípios do condicionamento instrumental, para explicar o efeito da LI. Nas tentativas não reforçadas, o sujeito aprende que o estímulo não sinaliza nenhum evento de relevância motivacional, e por isso não presta atenção a ele. O processo envolvido é, para Mackintosh, uma aprendizagem ativa: os sujeitos aprendem a ignorar um estímulo que prediz o não reforço. A mais importante observação em favor dessa hipótese é que a apresentação aleatória de um estímulo incondicionado, como alimento, e de um estímulo neutro, como luz, causa um retardo mais pronunciado na aprendizagem posterior em que o estímulo neutro é correlacionado ao alimento do que a simples apresentação desse estímulo neutro. Ou seja, na medida em que o CS não prediz nenhuma mudança de probabilidade do US, ele deixa de controlar qualquer resposta do organismo. É o que ocorre na LI — o estímulo perde em “saliência”, o sujeito não mais atenta para o estímulo irrelevante e custa a perceber que, na fase de condicionamento, ele passou a ser relevante. A

dificuldade de atenção seletiva do esquizofrênico indica justamente que estímulos irrelevantes estão controlando sua atenção.

Em sua interpretação, Lubow também se concentra no aspecto da atenção, mas supõe a existência de um processo interno não observável, representado por uma resposta central inferida, a “resposta de atenção” R_A . A explicação de Mackintosh se limita às operações ambientais suficientes para produção da LI, não fazendo uso de entidades não observadas. Mais parcimoniosa, evita o freqüente deslize em que a variável inferida a partir do comportamento é tomada como causa do mesmo comportamento, e não como algo que por sua vez também precisa ser explicado — no caso, a atenção. À parte essa discrepância de método de análise, tanto a interpretação de Mackintosh como a de Lubow destacam o papel da atenção na explicação da LI. Portanto, ambas creditam um valor de simulação ao procedimento como modelo de esquizofrenia ou, mais especificamente, como modelo de uma disfunção cognitiva importante na esquizofrenia. A essa visão teórica do significado do comportamento em estudo aliam-se os resultados de testes de drogas antipsicóticas típicas e atípicas, que vêm consistentemente mostrando o valor pragmático do modelo. Com isso abriu-se um campo amplo e confiável para a investigação dos mecanismos de ação das drogas antipsicóticas, como já vêm mostrando os estudos relacionados aos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, e das bases neuropsicológicas da esquizofrenia.

Considerando as características apontadas acima, e tomando a LI como modelo de simulação parcial da esquizofrenia, iniciamos em nosso laboratório uma linha de pesquisa visando à compreensão da ação de drogas dopaminérgicas e serotoninérgicas na LI.

IV.2. EXPERIMENTOS

IV.2.a. *Facilitação da inibição latente (LI) pelo antipsicótico atípico risperidona.*

A risperidona é um antipsicótico atípico de alta eficácia clínica no tratamento de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia, com baixa incidência de efeitos motores secundários. Considera-se que seu efeito terapêutico está relacionado a sua fraca ação bloqueadora D₂ aliada a potente antagonismo 5-HT₂, embora também se encontre entre suas ações o antagonismo de receptores D₁, noradrenérgico α_1 e histaminérgicos. O propósito destes experimentos, publicados em parte no *Pharmacology Biochemistry and Behavior* (Apêndice 3), é de avaliar a ação da risperidona no modelo de LI (Alves & Silva, 2001). Embora houvesse sido demonstrado que a risperidona antagonizava o efeito bloqueador do agonista 5-HT₂ DOI sobre a LI, seu efeito direto no modelo não havia sido relatado. A pesquisa sobre o mecanismo de ação da risperidona seria impulsionada se fosse demonstrada sua eficácia como facilitador da LI. Além disso, uma eventual facilitação do fenômeno mostraria mais uma vez a sensibilidade do modelo a drogas antipsicóticas, contribuindo para validar a generalidade do modelo; e sugeriria fortemente que a diminuição do controle da atenção por estímulos irrelevantes é uma característica importante da eficácia terapêutica da risperidona.

Como sujeitos foram utilizados ratos albinos *Wistar* machos, mantidos sob temperatura controlada (21±2°C) e ciclo claro-escuro (12:12 horas – claro às 7:00 h), e alojados em gaiolas individuais com comida balanceada *ad lib* e água por 30 min após a sessão experimental. O equipamento básico consistiu em câmaras experimentais do tipo utilizado para condicionamento operante, de controle computadorizado,

dispondo de campainhas tipo *Sonalert*, garrafas de plástico removíveis, estimulador de choque com alternador de polaridade e circuito para drincômetro. Os estímulos utilizados foram tom (5 s, 70 dB, 2,8 kHz) e choque nas patas (1,0 mA, 1 s). Utilizou-se água como reforçador. Todos os equipamentos eram de fabricação da *Med Associates*.

O procedimento experimental utilizado levou em conta que os neurolépticos facilitam a LI em condições que não produzem o fenômeno em animais controle, isto é, quando o animal é exposto a um pequeno número de estímulos ou a um grande número de tentativas de condicionamento. Consistiu das fases de (1) *Linha de base* (Dias 1-5), em que os sujeitos tinham de completar 600 lambidas no bebedouro; (2) *Pré-exposição* (Dia 6), em que na ausência do bebedouro os animais pré-expostos ao estímulo (PE) receberam 10 tons com 5 s de duração a intervalos de 30 s (IES), enquanto os animais não pré-expostos (NPE) ficavam nas caixas experimentais, mas sem receber o tom; (3) *Condicionamento* (Dia 7), em que, ainda na ausência de água, cada sujeito recebeu dois pareamentos CS-US (tom-choque), com intervalo de 5 min; (4) *Teste* (Dia 8), em que o tom era apresentado quando o animal completava 90 respostas de lambe no bebedouro, permanecendo ligado até que fossem registradas mais 10 respostas. Calculou-se como índice de supressão (SR) a razão: tempo entre as respostas 80 e 90 (período pré-CS) dividido por tempo entre as respostas 80 e 100 (período pré-CS + período pós-CS). A SR com valores próximos de 0,50 mostra que não houve diferença entre os tempos dos períodos Pré-CS e CS, indicando pouca supressão da resposta. Quanto mais próximo de zero o valor de SR, maior a supressão. Quando ocorre inibição latente, tem-se a relação $SR_{PE} > SR_{NPE}$. Os animais dos grupos droga receberam injeções intraperitoneais de risperidona (RIS) (0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg) 60 min antes da *Pré-exposição* (Dia 6) e do *Condicionamento* (Dia 7). Aos animais dos correspondentes grupos controle foi administrado o veículo (ácido

acético e solução de glicose a 5,5%) em igual volume (1,0 ml/kg). As SR foram submetidas a uma análise de variância 2x2 tendo como fatores principais condição de exposição e droga.

A análise dos resultados mostrou que a RIS na dose de 2,0 mg/kg facilitou a LI. A Figura 7 apresenta a SR média dos grupos veículo ou droga em cada uma das três condições de dose. Os painéis A, B e C mostram os resultados dos grupos que receberam as doses de 0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg de RIS, respectivamente, e os grupos veículo (VEI) correspondentes. Como esperado quando um número pequeno de pré-exposições ao estímulo é empregado, não se observou LI em nenhum dos grupos VEI. Na dose menor de RIS (0,5mg/kg), o efeito também não emergiu. Entretanto, nas doses mais altas de 1,0 e 2,0 mg/kg observou-se uma diferença crescente entre os grupos PE e NPE, sendo que em 2,0 mg/kg não só os efeitos principais de pré-exposição e droga foram significativos, mas também a interação entre esses dois fatores. Ou seja, ratos tratados com 2,0 mg/kg de RIS apresentaram um claro efeito de LI, com menor supressão do beber no grupo PE. A diferença foi devida ao efeito do neuroléptico nos grupos PE, já que no grupo NPE a supressão foi clara. Foi também observada tendência a facilitação da LI na dose de 1,0 mg/kg.

O procedimento experimental utilizado consistiu em baixo nível de exposição ao estímulo, de forma a tornar possível a detecção do efeito facilitador. Nessas condições, como já notamos, a LI mostrou-se sensível às propriedades de várias drogas antipsicóticas. Como antipsicótico atípico, a risperidona foi, com este trabalho, acrescentada à lista. A primeira explicação para o efeito facilitador observado seria um efeito sobre a atenção, tornando mais eficaz o controle de estímulos na fase de apresentação não reforçada. Como se presume que o paradigma da LI forneça uma medida da capacidade de organismos ignorarem estímulos

relevantes, é razoável supor que a facilitação da LI induzida pela RIS esteja relacionada a uma mudança no controle por estímulos mediada por efeitos centrais dessa droga. Porém, é preciso também levar em conta as demonstrações de que o efeito facilitador dos neurolépticos ocorre na fase de condicionamento. Se o efeito facilitador da RIS fosse devido a sua ação na fase de condicionamento, a facilitação poderia ser interpretada como uma diminuição na saliência do US, tal como proposto por Killcross, mas a ineficácia da risperidona em afetar a supressão nos grupos NPE leva a descartar essa hipótese. Uma explicação alternativa que tem sido aventada na literatura seria que os animais tratados com o

Figura 7. Média e EP da razão de supressão (SR) dos grupos veículo ou droga em cada uma das três condições de dose. Os painéis A, B e C mostram os resultados dos grupos que receberam as doses de 0,5, 1,0 e 2,0 mg/kg de risperidona (RIS), respectivamente, e os grupos veículo (VEI) correspondentes.

antipsicótico não foram sensíveis à mudança de contingência na fase de condicionamento, persistindo na resposta ao estímulo de acordo com sua função na pré-exposição.

A maioria dos antipsicóticos altera a LI em doses correlacionadas a sua potência clínica. A risperidona, entretanto, teve sua maior eficácia no presente experimento em dose bem superior a sua janela terapêutica. Uma possível explicação para a ineficácia de doses menores poderia ser a competição entre a facilitação da LI devida ao antagonismo D_2 e seu bloqueio via antagonismo $5-HT_2$. O efeito facilitador dos neurolépticos que se supõe ocorrer na fase de condicionamento tem sido atribuído a bloqueio dopaminérgico. Por outro lado, o efeito de ruptura da LI parece ocorrer na fase de pré-exposição e ser mediado por antagonismo $5-HT_2$. Sendo a risperidona um antagonista misto $D_2/5HT_2$ e tendo sido administrada em ambas as fases, pré-exposição e condicionamento, é possível que sua capacidade de intensificar a LI tenha sido obscurecida por uma competição entre seus efeitos inibitórios na pré-exposição e potenciadores no condicionamento. Competição semelhante foi sugerida como base dos efeitos da clozapina na LI. A potência relativa das ações serotoninérgica e dopaminérgica da risperidona é dose-dependente, e a proporção $5HT_2/D_2$ de ocupação dos receptores torna-se progressivamente menor à medida que a dose aumenta. Assim, nas doses mais elevadas utilizadas neste experimento o efeito dopaminérgico pode ter prevalecido sobre o serotoninérgico, revelando o efeito facilitador da risperidona.

Este experimento sugeriu que se prosseguisse a investigação sobre antipsicóticos na LI utilizando antagonistas específicos $5-HT_2$ e D_2 , e manipulando a fase em que a substância é administrada. Estudos desse tipo ajudariam a desvendar os sistemas de neurotransmissão mais importantes no alívio das dificuldades de atenção de pacientes psicóticos.

Começamos pela manipulação das fases: seria o efeito facilitador da risperidona decorrente de sua ação na fase de condicionamento ou de pré-exposição? A fim de responder a essa pergunta, planejou-se um experimento destinado a verificar o efeito do antipsicótico quando administrado separadamente nas fases de pré-exposição e condicionamento. Apresentamos os resultados parciais colhidos até o momento, que dizem respeito à administração na fase de pré-exposição.

Com Cilene R. R. Alves e Yumi M. Leite, seguimos neste experimento o método que acabamos de descrever, exceto pela introdução de ciclo de luz invertido, início da restrição de água 7 dias antes do experimento e manipulação diária por aproximadamente 2 min. Os períodos pré-CS (A) e CS (B) foram computados respectivamente como tempo entre a 51^a e a 75^a e tempo entre a 76^a a 100^a resposta. Como anteriormente, os sujeitos foram distribuídos em dois grupos PE e NPE. Os animais de cada um desses grupos receberam injeções ip de RIS ou VEI, 60 min antes da fase de *Pré-exposição*.

A Figura 8 mostra a média $\pm$ EP da SR dos animais dos quatro grupos em função da condição de exposição (PE ou NPE) e de droga (VEI ou RIS). Pode-se observar que as SR dos quatro grupos são muito semelhantes. O efeito de LI (PE>NPE) não é aparente nos grupos VEI ou nos grupos RIS. A análise de variância de dois fatores confirma essa descrição: não há efeito significativo da condição de exposição [$F_{(1,80)}=1,339$, *NS*], da condição de droga [$F_{(1,80)}=0,739$, *NS*] ou da interação entre essas duas condições [$F_{(1,80)}=0,022$, *NS*].

Figura 8. Média $\pm$ EP da razão de supressão SR dos animais dos quatro grupos, em função da condição de exposição (PE ou NPE) e de droga (VEI ou RIS).

Portanto, como esperado quando se apresentam poucos estímulos na pré-exposição, não houve efeito de LI nos grupos que receberam veículo. Tampouco o efeito se tornou visível pela aplicação da risperidona antes da pré-exposição. Entretanto, como vimos, quando injetada nas fases de pré-exposição e de condicionamento, essa droga produziu o efeito facilitador típico de antipsicóticos. Os dados presentes sugerem que esse efeito facilitador relatado anteriormente não ocorreu na fase de pré-exposição, pois não foi replicado quando a droga foi administrada agora apenas nessa fase. Portanto, deve ser devido à ação da droga no condicionamento, o que é coerente com a mediação dopaminérgica da LI. Caso se observe facilitação quando a droga for administrada só no condicionamento, o que será averiguado proximamente, o efeito da risperidona sobre aspectos cognitivos do transtorno esquizofrênico poderá ser interpretado como um efeito ligado ao sistema dopaminérgico e à aprendizagem associativa.

IV.2.b. Efeitos de um psicoestimulante: fencanfamina

Já referimos que o modelo de LI é sensível à ação de estimulantes, que bloqueiam o efeito quando administrados na fase de pré-exposição e de condicionamento, comportando-se os animais como se não tivessem sido afetados pela exposição prévia ao CS. Resolvemos explorar esse aspecto do modelo, estudando uma droga estimulante que já foi comercializada legalmente sob o nome de *Reactivan*® ou *Gluconergan*® e era muito utilizada como medicação antifadiga, mas que foi proscrita na década de 80: a fencanfamina.

A fencanfamina é um psicoestimulante que tem complexos efeitos no sistema nervoso central. Age primariamente através do bloqueio da recaptação sináptica de dopamina, mas também promove a liberação de catecolaminas. Estudos *in vivo* demonstraram que a fencanfamina, de forma semelhante à anfetamina e à cocaína, aumenta os níveis de dopamina nos núcleos caudado-putamen e *accumbens*. Os efeitos comportamentais da fencanfamina incluem ativação de comportamentos de locomover-se, erguer-se e farejar. Em doses altas induz comportamento estereotipado. Sabe-se também que a fencanfamina pode atuar como reforçador positivo. Todos esses efeitos são similares aos de anfetamina e cocaína, e têm sido geralmente atribuídos a sua ação dopaminérgica indireta.

A identidade de efeitos comportamentais e neuroquímicos entre fencanfamina e anfetamina sugere que a fencanfamina possa ter propriedades psicotogênicas. Em seres humanos, altas doses de anfetamina provocam sintomas comportamentais indistinguíveis daqueles de um colapso psicótico. Em animais, a anfetamina tem se mostrado consistentemente sensível à LI. Como modelo de esquizofrenia, a LI se

presta bem a investigar essa plausível semelhança entre fencanfamina e anfetamina. Assim, testamos neste experimento a ação da fencanfamina no modelo de LI. Um experimento subsequente investigou o possível mecanismo de ação da fencanfamina empregando como agente bloqueador a risperidona, em vista de suas propriedades antipsicóticas, de seu efeito facilitador sobre a LI e de sua atividade antagonista mista nos receptores $D_2/5-HT_2$. Publicado em *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, o relato desse trabalho está reproduzido no Apêndice 4 (Alves, DeLucia, & Silva, 2002).

Submetemos ratos à experimentação, seguindo o método descrito em IV.2.a, exceto que a pré-exposição consistiu na apresentação de 30 estímulos para os grupos PE, por ser esse parâmetro indicado para obtenção de um efeito de LI robusto. Sobre ele seria possível avaliar se a droga eliminaria a LI. Para a verificação inicial do efeito da fencanfamina sobre a LI foram conduzidos três experimentos, testando três doses da droga: 1,75, 3,5 e 7,0 mg/kg/ml. Para cada dose o grupo fencanfamina (FCF) foi dividido em grupo PE e NPE. A cada um desses grupos correspondia um grupo controle cujos animais recebiam o veículo da droga, solução fisiológica de NaCl (SAL). FCF ou SAL foram administrados 15 min antes das fases de pré-exposição e condicionamento. Em seguida, visando ao bloqueio do efeito da fencanfamina na LI pelo pré-tratamento com risperidona, foram conduzidos dois experimentos, testando duas doses de RIS, 2,0 e 4,0 mg/kg. A RIS foi administrada 45 min antes da FCF, e a FCF foi administrada 15 min antes das fases de pré-exposição e condicionamento. Cada grupo RIS+FCF foi subdividido em animais PE e NPE. Cada um desses grupos tinha um grupo controle correspondente (SAL+SAL), cujos animais receberam um volume equivalente da solução salina do veículo segundo os mesmos intervalos dos grupos experimentais.

Figura 9. Efeito da fencanfamina. Média $\pm$ EP das razões de supressão (SR) dos grupos que receberam veículo (VEI) ou fencanfamina (FCF) nas doses de 1,75, 3,5 e 7,0 mg/kg, respectivamente.

A Figura 9 ilustra o efeito da FCF na LI. Apresenta-se a média e EP das SR obtidas nos grupos droga e veículo, em cada uma das três condições de droga. Como esperado quando se emprega um alto nível de pré-exposição, houve uma diferença marcante entre os animais PE e NPE em todos os grupos SAL, ou seja, o efeito controle de LI foi claramente observado. Nas doses extremas de FCF (1,75 e 7,0 mg/kg) o efeito de LI também foi verificado. Na dose de 3,5 mg/kg, porém, não houve LI: a diferença entre os grupos PE e NPE foi abolida.

O resultado do pré-tratamento com RIS é mostrado na Figura 10. De novo, o efeito de LI foi observado em todos os grupos SAL. A análise estatística mostrou que na dose de 2,0 mg/kg a RIS não bloqueou o efeito da FCF sobre a LI. Entretanto, na dose de 4,0 mg/kg a abolição da LI induzida por FCF foi impedida pela RIS.

Figura 10. Pré-tratamento com risperidona. Média $\pm$ EP das razões de supressão (SR) nos dois experimentos de bloqueio. O painel superior A mostra os resultados dos grupos 2,0 mg/kg risperidona mais 3,5 mg/kg fencanfamina (RIS 2,0 + FCF); o painel B apresenta os grupos que receberam 4,0 mg/kg risperidona mais 3,5 mg/kg FCF (RIS 4,0 + FCF).

Diante desses resultados, discutimos primeiro a relação dose-resposta em U invertido obtida no efeito da fencanfamina sobre a LI. A LI foi abolida na dose de 3,5 mg/kg, mas não nas doses de 1,75 e 7,0 mg/kg. A dose de 1,75 mg/kg está provavelmente abaixo do limiar de eficácia da droga. Já a diferença entre os efeitos das doses intermediária e alta é coerente com outros efeitos comportamentais da fencanfamina. Por exemplo, foi relatada no laboratório do Prof. R. DeLucia no Instituto de Ciências Biomédicas da USP uma relação dose-resposta inversa para a

fencanfamina na preferência contextual e na retenção de uma resposta de esquiva. Um padrão inverso desse tipo na LI após administração de anfetamina também é descrito na literatura.

Como há consistentes demonstrações de que a LI depende do sistema dopaminérgico mesolímbico, e como a fencanfamina produz aumento dos níveis de dopamina no núcleo *accumbens* e no estriado, consideramos que a abolição da LI por fencanfamina na dose eficaz é provavelmente mediada pelo sistema dopaminérgico. Por outro lado, a ineficácia da dose mais alta empregada pode ter sido devida ao comportamento estereotipado que altas doses de fencanfamina produzem, sendo provável que respostas incondicionadas eliciadas por essa dose tenham interferido com os processos comportamentais que ocorrem na fase de condicionamento. É pena que não tenhamos feito observação do comportamento dos animais nessa fase. Há outra explicação plausível para a permanência da LI na dose de 7,0 mg/kg. As doses de fencanfamina intermediária e alta poderiam ter gerado um padrão diferencial de ativação do sistema dopaminérgico no núcleo *accumbens*, de forma análoga ao efeito diferencial de baixas e altas doses de anfetamina nessas estruturas. Nesse caso, a fencanfamina na dose mais alta teria reduzido a ativação do sistema mesolímbico, preservando assim o efeito de LI.

Utilizada por causa de seu efeito facilitador sobre a LI, a dose de 2,0 mg/kg de risperidona não foi capaz de antagonizar o efeito bloqueador da fencanfamina sobre a LI. Como a atividade da risperidona é primariamente direcionada a receptores 5-HT₂, é provável que essa dose não tenha sido suficiente para se contrapor à liberação de DA induzida pela fencanfamina. Já na dose de 4,0 mg/kg, a risperidona bloqueou a abolição da LI induzida pela fencanfamina. Esse antagonismo provavelmente foi devido à alta ação bloqueadora do receptor D₂ pela

risperidona nessa dose. De fato, já se mostrou que o antagonismo específico de receptores D_2 evita uma resposta induzida por fencanfamina: a hiperatividade locomotora foi bloqueada por metoclopramida e pimozida. Por outro lado, sabendo que a atividade serotoninérgica também está envolvida na LI e considerando a potente ação anti-5HT₂ da risperidona, não podemos descartar uma interferência de transmissão serotoninérgica no antagonismo observado entre risperidona e fencanfamina.

Como o bloqueio da LI pela anfetamina é considerado um modelo experimental de sintomas psicóticos positivos, tanto o bloqueio da LI pela fencanfamina como seu antagonismo pela risperidona sugerem que esse estimulante tenha efeito psicotogênico em seres humanos. O efeito da fencanfamina na LI pode refletir seja dificuldade na atenção seletiva durante a fase de pré-exposição ou uma ruptura da capacidade que têm as relações ambiente-comportamento passadas de guiar o comportamento presente. Em qualquer dos casos a previsão é de que a fencanfamina modelaria sintomas psicóticos da mesma forma que a anfetamina.

Em resumo, a administração de fencanfamina, um agente dopaminérgico indireto, bloqueou a LI; e esse efeito foi antagonizado pelo antipsicótico risperidona. Esses resultados confirmaram a semelhança de perfil comportamental entre fencanfamina e anfetamina. Além disso, forneceram validação adicional do modelo de inibição latente para avaliação de drogas antipsicóticas, uma vez que a risperidona evitou a abolição da LI promovida por um psicoestimulante.

IV.2.c. Um estudo da mediação neuroquímica da LI

O passo seguinte do trabalho sobre o modelo de LI foi utilizar o conhecimento sobre sua mediação neuroquímica para aprofundar a

investigação sobre a natureza da ação da fencanfamina. Sabe-se, como já mencionado, que (1) a fencanfamina é um agente dopaminérgico de ação indireta sobre os terminais dopaminérgicos, (2) as drogas com propriedades dopaminérgicas também elevam os níveis de serotonina, e (3) a LI não exige estimulação dopaminérgica prévia. Acreditava-se, por isso, que a abolição da LI por fencanfamina poderia ter participação do sistema serotoninérgico. A RIS antagonizara o efeito da fencanfamina na LI, mas não foi possível especificar se o antagonismo se dera por via serotoninérgica ou dopaminérgica. Dado o envolvimento dessas duas vias na LI, a verificação de um efeito predominante contribuiria para a compreensão dos sistemas de neurotransmissão que intervêm na LI e, indiretamente, na atenção. Foi o que fizemos nos conjunto de experimentos descritos a seguir, que constituíram tese de doutorado de Cilene R. R. Alves (Alves, 2003).

Para tanto utilizamos antagonistas seletivos de receptores D_1 (SCH23390) e D_2 (pimozida e metoclopramida) e um antagonista seletivo de receptores 5-HT_{2A/C} (ritanserina). Como procurávamos bloquear o efeito da fencanfamina sobre a LI, era preciso que esse efeito fosse nítido. Por isso, utilizamos parâmetros destinados a favorecer o aparecimento da LI. O procedimento experimental de LI é muito sensível a pequenas modificações de parâmetros e condições ambientais. Após consultar a Dra. Ira Weiner, pesquisadora da Universidade de Telaviv conhecida por seus trabalhos sobre a LI, introduzimos um conjunto de mudanças, como ciclo de luz invertido; privação de 7 dias antes do início do experimento; manipulação diária por aproximadamente 2 min; quantidade, duração e intervalo entre estímulos na pré-exposição de 40 s, 10 s, 50 s, respectivamente; e choque na intensidade de 0,85 mA, que ajudaram a produzir resultados mais homogêneos e uma LI mais alta no grupo controle (PE>NPE). À parte essas modificações, o método foi essencialmente o mesmo descrito em IV.2.b. As drogas foram dissolvidas

no veículo correspondente, e administradas antes da *Pré-exposição* e do *Condicionamento*. Cada animal recebeu duas injeções. Os veículos, concentrações, vias de administração e intervalos entre administração de cada droga e sessão experimental, para cada tipo de tratamento, foram os seguintes:

Fencanfamina (FCF): NaCl 0,9%; 3,5; 5,0 e 6,0 mg/kg/ml; ip; 15 min;

Pimozida (PIM): Ácido Tartárico 1%; 1,0 mg/kg/ml; ip; 4h e 15 min;

Metoclopramida (METO): NaCl 0,9%; 10,0 mg/kg/ml; ip; 45 min;

SCH23390 (SCH): NaCl 0,9%; 0,01; 0,05 e 0,1 mg/kg/ml; sc; 25 min;

Ritanserina (RIT): NaCl 0,9%; 0,7 mg/kg/ml; ip; 20 min.

Foram ao todo seis experimentos, correspondentes a cada droga e/ou dose, utilizando 406 ratos. Em cada um deles sempre havia dois grupos controle, que acompanhavam o horário de injeção da respectiva droga experimental: o grupo SAL+SAL, que recebia apenas o veículo em ambas as injeções, e que era o controle do efeito de LI; e outro que recebia o veículo e a FCF (grupo SAL+FCF), controle do efeito bloqueador da FCF. Ao todo, constituíram-se os seguintes grupos, em que está indicada a primeira e a segunda droga administrada: SAL+SAL, SAL+FCF, PIM+SAL, PIM+FCF, METO+SAL, METO+FCF, SCH 0,1+SAL, SCH 0,1+FCF, SCH 0,05+SAL, SCH 0,05+FCF, SCH 0,01+SAL, SCH 0,01+FCF. Cada um desses grupos foi subdividido em PE e NPE. A análise estatística foi feita separadamente para cada experimento.

Em todos os experimentos foi obtido o efeito de LI nos grupos SAL+SAL e a abolição da LI nos grupos SAL+FCF, como se observa nas Figuras 11 e 12. Pode-se também ver na Figura 11, e foi comprovado pela análise estatística, que os antagonistas dopaminérgicos D₂ PIM e METO anularam o efeito da FCF. Já o pré-tratamento com o antagonista

serotonérgico 5-HT_{2A/C} RIT não foi capaz de antagonizar esse efeito. Nenhuma dessas três drogas afetou a LI nos grupos tratados com SAL. O efeito do SCH foi mais complexo. Indicado pela flecha na Figura 12, nota-se um discreto efeito significativo de antagonismo à FCF na dose de 0,05 mg/kg. Exceto por esse efeito, não se observou LI em nenhum dos outros grupos SCH provavelmente devido ao aumento da SR média nos animais dos grupos SCH+SAL NPE, como pode ser observado na Figura. Essa elevação foi considerada atípica porque esses animais, mesmo não tendo sido pré-expostos ao som, praticamente não suprimiram suas lambidas quando da apresentação do CS. A dificuldade do condicionamento da relação CS-US nesses sujeitos nos levou à hipótese de que o SCH estaria aumentando a sensibilidade dolorosa. Testamos então a reação de ratos à dor, no teste da placa quente, utilizando as mesmas doses de SCH. O resultado mostrado na Figura 13 indica claramente que esse não foi o fator responsável pela deficiência de condicionamento nos grupos não pré-expostos tratados com SCH. Com base na literatura, aventamos a possibilidade de que o efeito do SCH impedindo o condicionamento fosse consequência de redução de ansiedade ou prejuízo de memória, mas não chegamos a testar essas hipóteses.

A estratégia utilizada neste estudo para investigar a participação de receptores dopaminérgicos e serotonérgicos no efeito da FCF e na LI foi bem sucedida. As drogas antagonistas D₂ (PIM e METO) eliminaram claramente o efeito da fencanfamina sobre a LI. Já o antagonista seletivo D₁ (SCH) produziu esse efeito de forma bastante discreta e apenas na dose de 0,05 mg/kg. Parece, então, que ambos os subtipos de receptores dopaminérgicos, D₁ e D₂, participam da mediação da abolição da LI induzida fencanfamina, mas claramente esse efeito se deve preferencialmente à ação da droga sobre os receptores D₂. Esse dado é coerente com resultado recente mostrando que dois outros antagonistas

seletivos D_1 (NCC 01-0112 e SCH-39166) não afetam a LI. É também coerente com a ausência de eficácia clínica dos antagonistas seletivos D_1 . Já o antagonista seletivo 5-HT $_{2A/C}$ ritanserina não bloqueou a abolição da LI induzida por fencanfamina. Portanto, o efeito da fencanfamina sobre a LI parece não depender do receptor serotoninérgico 5-HT $_{2A/C}$, exercendo sua atividade predominantemente nos terminais dopaminérgicos.

Figura 11. Média $\pm$ EP da razão de supressão dos grupos SAL+SAL, SAL+FCF, PIM+SAL e PIM+FCF (painel superior); SAL+SAL, SAL+FCF, METO+SAL e METO+FCF (painel médio); e SAL+SAL, SAL+FCF, RIT+SAL e RIT+FCF (painel inferior), nas duas condições de exposição (PE e NPE).

Figura 12. Média $\pm$ EP da razão de supressão dos grupos SAL+SAL, SAL+FCF, SCH+SAL e SCH+FCF nas duas condições de exposição (PE e NPE). (A) SCH 0,01 mg/kg; (B) SCH 0,05 mg/kg; (C) SCH 0,1 mg/kg.

Figura 13. Média $\pm$ EP da latência, em segundos, de reação ao estímulo térmico nos tempos 0 e 25 min após a injeção de SAL, SCH 0,01mg/kg, SCH 0,05 mg/kg ou SCH 0,10 mg/kg. O número de animais em cada grupo está indicado acima de cada barra.

Concluiu-se pela confirmação de que o sistema dopaminérgico, em especial o receptor D_2 , deve estar diretamente envolvido no estabelecimento da LI e, indiretamente, na atenção. Um dos efeitos cognitivos importantes dos antipsicóticos é o desvio do controle da atenção por aspectos irrelevantes do ambiente para o controle por estímulos funcionalmente relevantes. A análise conjunta dos dados encontrados com antagonistas dopaminérgicos e serotoninérgicos sobre o efeito da fencanfamina na LI sugere que é a ação sobre os receptores dopaminérgicos D_2 que explica o efeito terapêutico dos antipsicóticos sobre a atenção.

IV.2.d. Efeito de um antidepressivo: fluoxetina.

A pergunta que colocamos a seguir foi sugerida pelo uso crescente de antidepressivos na população em geral. Parecia que os antidepressivos, dos quais o mais conhecido era o Prozac, tomavam o lugar dos ansiolíticos como droga de escolha para “normalização” psíquica. Quando injetamos fluoxetina em ratos polidípsicos, o aumento do farejar foi remanescente da acentuada vigilância em relação ao ambiente produzida pela anfetamina. Teria a fluoxetina, princípio ativo do Prozac, propriedades semelhantes às dos estimulantes, tal como medido pela LI? O aumento de seu consumo por automedicação e seu perfil dopaminérgico tornavam a hipótese plausível. O experimento que se segue foi realizado para verificar essa hipótese.

Se geralmente há concordância sobre o envolvimento do sistema dopaminérgico na LI, o mesmo não se pode dizer da participação do sistema serotoninérgico no fenômeno. Considerando que a fluoxetina intensifica a atividade serotoninérgica e tende a acentuar a ação dopaminérgica, e que sua eficácia terapêutica costuma aparecer somente após duas a três semanas de uso, o objetivo deste estudo, dissertação de

Mestrado de Luiz Guilherme G.C. Guerra, foi investigar o efeito da administração aguda e crônica de fluoxetina sobre a LI (Guerra, 2000).

Como referido em III.2.a, a fluoxetina é um antidepressivo eficaz no tratamento não apenas da depressão, mas também da ansiedade e distúrbios alimentares. Sua ação terapêutica após tratamento prolongado é geralmente atribuída a seu efeito bloqueador do transportador de serotonina. O aumento de níveis extracelulares de 5-HT pela fluoxetina leva à progressiva dessensibilização dos autoreceptores inibitórios 5-HT_{1A}, dessa forma mantendo níveis elevados de 5-HT. Além de sua relativa seletividade serotoninérgica, a fluoxetina também atua sobre o sistema dopaminérgico. Injeções intra-*accumbens* aumentam níveis de dopamina extracelular, administração oral crônica diminui, mas por outro lado aumenta a expressão de receptores D₂ bem como sua afinidade por agonistas dopaminérgicos no estriado e no núcleo *accumbens*. Alguns estudos sugerem que a fluoxetina poderia produzir efeitos comportamentais semelhantes àqueles gerados por agentes dopaminérgicos. A fluoxetina aguda potencia a discriminação de estímulos internos produzidos pela cocaína, em ratos; sua administração crônica e sub-crônica intensifica a preferência contextual induzida por cocaína e a atividade locomotora após quimpirol e anfetamina. Também aumenta o tempo de atividade em uma tarefa de natação forçada em camundongos, efeito esse revertido pelos antagonistas dopaminérgicos sulpirida e tioridazina.

A fluoxetina age, portanto, em sistemas de neurotransmissão implicados na mediação da LI, e que vimos estudando através da risperidona e da fencanfamina. Seria o modelo de LI sensível à fluoxetina? Nesse caso, a sensibilidade específica do modelo para drogas que promovem ou reverterem psicoses estaria questionada. Segue-se a apresentação de um estudo em que se testou a resposta da fluoxetina no

modelo de LI. O efeito do antidepressivo administrado aguda e cronicamente foi avaliado sobre parâmetros que produzem a típica eliminação da LI pela anfetamina.

Ratos nas mesmas condições descritas em IV.2.a passaram pelas três fases do procedimento de LI descrito em IV.2.b: *Pré-exposição* a tom, *Condicionamento* do tom a choque nas patas; e *Teste* do efeito supressivo do tom sobre resposta de lambar. Foram conduzidos dois experimentos: um em que a fluoxetina foi administrada de forma aguda, e outro de forma crônica, sempre sendo utilizada a dose de 5 mg/kg. No experimento agudo, a fluoxetina foi administrada 45 min antes da *Pré-exposição* e do *Condicionamento*. No experimento crônico, a droga foi administrada cronicamente por 29 dias. A fluoxetina (FLX) foi dissolvida em Tween-80 e diluída em solução fisiológica de NaCl. Um volume equivalente de veículo (VEI) foi administrado aos animais dos grupos controle equivalentes. O procedimento estatístico foi o mesmo descrito em IV.1.

Tanto o tratamento agudo com fluoxetina, como o crônico, não afetaram a LI. Esse resultado é aparente na Figura 14, e foi confirmado pela análise estatística. O efeito de LI, obtido confiavelmente em cada um dos grupos VEI, ocorreu igualmente em animais tratados com o antidepressivo, aguda ou cronicamente.

Como utilizamos parâmetros destinados a expor efeitos bloqueadores, esse resultado parece indicar que o aumento de atividade serotoninérgica induzido pela fluoxetina não é suficiente para bloquear a LI. Uma estratégia possível para desmascarar eventuais efeitos da fluoxetina na LI seria testar a potenciação, pelo antidepressivo, de uma dose ineficaz de anfetamina. Por outro lado, considerando o bloqueio ou facilitação da LI que ocorrem em função respectivamente de redução ou

aumento de atividade serotoninérgica, o rumo futuro desta linha de pesquisa pode se basear em procedimentos que procuram expor um efeito facilitador da fluoxetina sobre a LI. Deverão eles incluir a apresentação de poucos estímulos não reforçados na pré-exposição, bem como a administração independente da droga na pré-exposição e no condicionamento. É bem verdade que o único experimento que buscou efeitos facilitadores de um antidepressivo, a imipramina, no modelo de LI, teve um resultado negativo. Mas a diferença de mecanismo de ação entre antidepressivos tricíclicos e inibidores seletivos de recaptação de serotonina justifica a proposta. Enquanto não se tem resposta a essas questões empíricas, apenas podemos ressaltar que este experimento confirmou a sensibilidade seletiva do modelo de LI a psicoestimulantes.

Figura 14. Média $\pm$ EP da SR de grupos de ratos que receberam fluoxetina (FLX) ou veículo (VEI). (A) Painel superior: administração aguda; (B) Painel inferior: administração crônica. O N de cada grupo é indicado sobre a barra correspondente.

Finalizando, acreditamos que o modelo da LI continuará trazendo contribuições importantes ao estudo de antipsicóticos e da esquizofrenia. Recentemente o grupo de Weiner e colaboradores, com base nos efeitos da risperidona, propôs parâmetros para diferenciar a ação “típica” da ação “atípica” de antipsicóticos (Weiner, Schiller, & Gaisler-Salomon, 2003). Outros pesquisadores, baseados na noção de que perturbações no desenvolvimento do sistema nervoso estão envolvidas na esquizofrenia, vêm utilizando o modelo para investigar a relação entre alterações observadas em esquizofrênicos e maturação de estruturas cerebrais envolvidas na LI (Zuckerman, Rimmerman, & Weiner, 2003). As concepções biocomportamentais de Donahoe e Palmer foram incorporadas ao estudo da LI por Burgos, ao simular o fenômeno através de redes neurais (Burgos, 2003; Donahoe & Palmer, 1994).

V. MODELOS DE DEPENDÊNCIA

V.1. INTRODUÇÃO: *A dependência de drogas e o reforço*

Talvez o problema mais interessante do ponto de vista da análise comportamental da ação de drogas seja a dependência. Nele convergem a ação direta e incondicionada de um elemento químico sobre a atividade neural, e o comportamento operante selecionado em função dessa ação. A demonstração do efeito reforçador de drogas de abuso foi um marco no estudo da adicção, e nos remete ao trabalho de James Olds na década de 50, mostrando que a atividade neural podia ter função reforçadora (Olds & Milner, 1954). Seus experimentos de auto-estimulação intracraniana, como ficaram conhecidos, abriram o caminho para a auto-administração central de fármacos, e para o mapeamento de “áreas de prazer” no cérebro – áreas que, quando estimuladas, produziriam efeitos reforçadores positivos. Estudos eletrofisiológicos e farmacológicos levaram à noção de “sistema cerebral de reforço”, constituído por uma

via neural primariamente responsável por efeitos reforçadores, sejam eles “naturais”, como os que se seguem à alimentação ou ao sexo, ou elétricos e químicos. Foram propostos modelos em que esse sistema corresponde aproximadamente a áreas do sistema límbico e envolve particularmente a transmissão dopaminérgica (Koob, 2000) (Gonçalves & Silva, 1999; Koob & Bloom, 1988; Wise & Bozarth, 1987). Por exemplo, a liberação de DA no núcleo *accumbens* é estimulada pela presença de alimento, água, ou parceiro sexual, e o esvaziamento de dopamina nessa região faz diminuir o consumo de alimento em animais (Roberts & Koob, 1982); manipulações experimentais que aumentam a transmissão dopaminérgica nessa estrutura facilitam a auto-administração de estimulantes (Wise & Rompre, 1989); ratos predispostos a consumir anfetamina têm taxa de renovação de dopamina mais rápida no *accumbens* (Piazza et al., 1991); e a maior parte das drogas de abuso ativam o sistema dopaminérgico (Koob, 2000; Silva, Guerra, Gonçalves, & Garcia-Mijares, 2001; Wise, 1998; Wise & Rompre, 1989). Em nível celular, Stein mostrou que a frequência de disparos de neurônios hipocampais *in vitro* aumentava quando se injetava dopamina na sinapse contingente a um trem de disparos (Stein, Xue, & Belluzzi, 1993). Um dos modelos propostos especifica a ativação de receptores dopaminérgicos D₂ como a via final comum a uma série de eventos celulares e moleculares que comporiam o sinal de reforço. Essa via implica os transmissores serotonina, peptídeos opióides e ácido gama-aminobutírico (GABA) no hipotálamo, no tegumento ventral, na amígdala e na substância negra (Blum et al., 2000). A drogadicção tem sido intensamente estudada nesse contexto, e estudos recentes baseados em neuroimagem vêm confirmando o papel do sistema dopaminérgico no reforço por drogas (Volkow, Fowler, & Wang, 2002). Há indícios de que outros comportamentos “excessivos” também envolvam esses sistemas (Comings et al., 1996; Piazza et al., 1991).

Millenson aponta, na primeira edição de seu *Princípios de Análise Comportamental*, o caráter peculiar da droga como reforçador primário, pois o organismo vive perfeitamente bem sem ela, desde que não tenha tido uma primeira experiência. Mas não é difícil pensar em outros estímulos com essa característica, dentre os quais talvez o próprio alimento. De fato, não temos como saber se o alimento como reforçador também dependeria de uma primeira experiência, pois os animais que não nasceram preparados para exercer essa primeira experiência, sozinhos ou em cooperação com a espécie, terão desaparecido. De qualquer forma, os modelos de auto-administração endovenosa ou intracerebral de drogas estabeleceram inquestionavelmente o poder da droga como reforçador primário (Schuster, 1975). Animais auto-administram barbitúricos, benzodiazepínicos, estimulantes psicomotores, opiáceos, cafeína, etanol, nicotina, THC (McKim, 2000). Outros modelos estabeleceram que a droga pode atuar através do reforço condicionado, alterando o valor reforçador dos estímulos do ambiente. Pode fazê-lo de duas formas: ou porque esses estímulos adquirem poder reforçador condicionado a partir do pareamento com os efeitos reforçadores primários da droga, ou porque a própria droga afeta o valor do reforço. Provavelmente o segundo caso explica o primeiro, mas ainda assim é importante diferenciá-los. Dois modelos animais exemplificam o estudo do reforço condicionado em relação à droga: o modelo de Preferência Contextual e o de Reforço Condicionado da pressão à barra. Como apontamos (Gonçalves & Silva, 1999), as principais vantagens do uso de reforçadores condicionados para avaliar o valor do estímulo reforçador são a possibilidade de evitar a saciação e de controlar diferentes dimensões dos reforçadores primários, como sabor ou cor. A principal restrição é serem as medidas obtidas com reforçadores condicionados indiretas, o que restringe sua validade; e há também o problema da duração limitada do efeito reforçador. Parece ainda que o modelo é pouco sensível à variação de magnitude do reforçador primário.

Na *Preferência Contextual*, mais conhecida como *Conditioned Place Preference* ou Preferência Condicionada de Lugar – PCL, utiliza-se uma caixa dividida em dois compartimentos de características de cor, textura e outras bem distintas. Mede-se a locomoção de um lado para outro da caixa, primeiro na pré-exposição e depois no teste. Entre essas duas fases dá-se o condicionamento, quando o animal é alternadamente confinado em um dos compartimentos após administração de droga ou veículo, de forma que os estímulos internos produzidos pela droga são pareados com esse contexto espacial. Eventualmente esse condicionamento respondente se manifesta na função reforçadora desse contexto, pela permanência do sujeito no compartimento da droga. Apesar das limitações mencionadas, a PCL oferece uma medida confiável e relativamente simples do potencial de dependência de uma droga. De fato, numerosas pesquisas com ratos mostram que, quando o efeito de drogas de abuso auto-administradas por seres humanos é pareado com um dos compartimentos da caixa experimental, os animais passam a preferir o contexto associado à droga. Quando antagonistas da ação da droga no sistema nervoso central ou antagonistas do sistema dopaminérgico são aliados à droga, a PCL é atenuada ou abolida (Hoffman & Beninger, 1989; Meririnne, Kankaanpää, & Seppälä, 2001; Mithani, Martin-Iverson, Phillips, & Fibiger, 1986; Planeta & DeLucia, 1998; Shippenberg & Herz, 1987; Shippenberg, LeFevour, & Thompson, 1998). Estamos atualmente com Miriam Garcia-Mijares iniciando uma pesquisa baseada nesse modelo, para avaliar o poder reforçador de um psicoestimulante anfetamínico, a dietilpropiona (Garcia-Mijares & Silva, 2003).

O modelo de Beninger, de *Reforço Condicionado* da pressão à barra, consiste em comparar a frequência da resposta de pressão à barra, reforçada por um estímulo visual, antes e depois do pareamento desse estímulo com um US, em geral alimento (Ranaldi & Beninger, 1993). Utiliza-se caixa de condicionamento com duas barras, uma das quais leva

ao estímulo reforçador condicionado e outra a um estímulo sonoro neutro. Assim, se o efeito observado refletir apenas uma ativação motora, a frequência deve aumentar nas duas barras, enquanto que se o efeito for seletivo sobre o valor reforçador obtém-se aumento seletivo na barra do estímulo reforçador condicionado.

Retornando à auto-administração, em que o valor reforçador da droga é medido diretamente, destacamos dois outros modelos, um baseado em esquema simples de Razão Progressiva e outro na Lei da Igualação. A base do esquema de *Razão Progressiva* como simulação de dependência de drogas é o aumento de consumo de drogas reforçadoras observado em drogadictos. Nesse esquema, a pressão à barra é reforçada pela administração oral, endovenosa ou intracerebral da droga estudada, e a exigência da razão de respostas por reforço aumenta progressivamente com sucessivos reforços. A razão em que o sujeito deixa de responder, ou a maior razão completada em sessão de duração limitada, é o “ponto de ruptura” (PR) do esquema, e é tomada como medida do valor reforçador do estímulo. Muitas pesquisas mostram que o PR é sensível a mudanças na eficácia reforçadora dos estímulos. Por exemplo, mudanças na privação e na magnitude do reforçador são acompanhadas de mudanças correspondentes no PR (Cheeta, Brooks, & Willner, 1995; Ferguson & Paule, 1997). No entanto outras variáveis como força de pressão e altura da barra, predominantemente associadas a desempenho motor, também podem alterar o PR (Skjoldager, Pierre, & Mittleman, 1993). Por esse motivo, Mobini e colaboradores defendem que o modelo de Razão Progressiva seja complementado pela aproximação matemática proposta por Killeen para esquemas de reforço (Killeen, 1994; Mobini, Chiang, Ho, Bradshaw, & Szabadi, 2000). Ainda que a equação proposta tenha sido originalmente desenvolvida para descrever o desempenho em esquema de razão fixa, explicam esses autores que também na análise do desempenho em razão progressiva ela pode aferir a sensibilidade a

variáveis motivacionais independentemente da motricidade. A auto-administração de anfetamínicos, cocaína, opiáceos e outras substâncias sob esquemas de PR tem sido bastante estudada e seus resultados servem freqüentemente à comparação do potencial de abuso dessas drogas (Griffiths, Brady, & Snell, 1978; Lorrain, Arnold, & Vezina, 2000; Mobini et al., 2000; Richardson & Roberts, 1996).

Os modelos acima não incorporam um aspecto crucial do uso, abuso e dependência de drogas: a escolha. Como as contingências que regem esse reforçador peculiar se relacionam com as outras contingências que afetam o comportamento? A formulação quantitativa da lei do efeito por Herrnstein estabelece que, dadas duas alternativas, a freqüência relativa de respostas em cada uma das alternativas é igual à freqüência relativa de reforços obtidos em cada alternativa (Herrnstein, 1961):

$$\frac{B_1}{B_1 + B_2} = \frac{R_1}{R_1 + R_2} \quad (1)$$

sendo B a freqüência de respostas e R a freqüência de reforços. É a *Lei da Igualação* (*Matching Law*), cuja validade se estende também para o tempo alocado a determinada resposta. Bastante elaborada entre nós por J.C. Todorov e colaboradores (Todorov, 1991; Todorov, Oliveira-Castro, Hanna, Sá, & Barreto, 1983), a teoria da igualação afirma que qualquer comportamento é um comportamento de escolha governado pelos princípios da igualação. O próprio Herrnstein pressentiu o potencial da lei da igualação para a compreensão da adicção, propondo uma teoria em que a dependência é vista como resultante de uma conjuntura de escolhas em que pesam, do lado do reforçador adictivo, a história de opções, o custo negativo, os benefícios imediatos, o caráter temporário da preferência e a posterior recriminação; do outro lado do equilíbrio da igualação, está o conjunto inteiro de atividades mutuamente exclusivas em relação a esse reforçador. Nessa concepção, portanto, se inserem no

modelo da igualação tanto o álcool e outras drogas, como os jogos de azar, o ócio, doces, dinheiro, etc. (Ainslie, 1975; Herrnstein & Prelec, 1992).

Apresentamos a seguir a descrição de experimentos em que se avaliou o efeito de drogas sobre o valor reforçador utilizando alguns desses modelos.

V.2.EXPERIMENTOS

V.2.a. A fluoxetina e a eficácia de reforçadores condicionados.

Fizemos com Fábio Leyser Gonçalves uma primeira avaliação do modelo de Reforço Condicionado. Primeiro o delicado procedimento foi validado, e depois foi utilizado para testar se a fluoxetina, como antidepressivo, alteraria a eficácia do reforçador condicionado, indicando que o organismo se tornou mais sensível ao reforço (Gonçalves, 2000). Em caixas de condicionamento operante dotadas de duas barras, duas luzes de estímulo sobre cada barra e campainhas tipo *Sonalert*, o procedimento básico consistiu em expor ratos a fases de Pré-exposição, Condicionamento e Teste. Na primeira, em 5 sessões, eram medidas respostas de pressão a duas barras; a pressão em cada uma tinha como consequência a apresentação por 3 s de um dentre dois estímulos neutros, luz apagada (LA) ou tom (TOM). Nas 4 sessões da fase de Condicionamento as barras eram retiradas e o estímulo LA era pareado em intervalos randômicos com o estímulo reforçador primário, uma pelota de alimento. Nas duas sessões da fase de Teste retornava-se à mesma situação da fase de Pré-exposição. Os animais foram tratados por injeções intraperitoneais de FLX nas doses de 1,25, 2,5 e 5,0 mg/kg ou o respectivo VEI durante 30 dias, 20 dos quais antes do início do procedimento comportamental. A fim de verificar uma possível interação

da droga com a privação alimentar, variou-se a duração desta, que foi de 17 ou 24 dias. Os dados obtidos foram transformados em um índice de comparação entre Teste e Pré-exposição, que denominamos Índice de Eficácia do reforçador (Ranaldi & Beninger, 1993). Os índices dos sujeitos de cada grupo FLX foram comparados com os de seu respectivo grupo VEI através de uma análise de variância para medidas repetidas.

Figura 15. Média $\pm$ EP do Índice de Eficácia para os grupos FLX e VEI. A dose de FLX utilizada foi de 5,0 mg/kg e a privação foi de 24 dias. Tom corresponde à barra do estímulo neutro e LA à barra do reforço condicionado. * $p < 0,01$ comparado à barra Tom.

Em todas as doses e níveis de privação, os resultados indicaram que a fluoxetina não afeta diretamente a eficácia do reforçador. A Figura 15 ilustra um resultado típico, em que se vê a média e erro padrão do Índice de Eficácia dos grupos que receberam a maior dose de FLX (5,0 mg/kg) e passaram por mais tempo de restrição alimentar (24 dias). Há um efeito principal do fator barra mas não do fator tratamento, indicando que em ambos os grupos houve preferência pela barra associada a LA, mas não houve efeito do tratamento com fluoxetina. Como nos outros grupos, o condicionamento foi eficaz, mas a fluoxetina, mesmo em conjunto com a privação, não alterou a eficácia do estímulo LA enquanto reforçador. Entretanto, sugeriu-se que talvez o faça em interação com exposição a estressores crônicos diversos da privação alimentar, hipótese que exigiria a manipulação do estresse propriamente dito utilizando-se, por exemplo, o modelo de anedonia induzida por estresse moderado

crônico. Outra sugestão foi a de investigar, com o modelo de reforço condicionado, se ocorre sensibilização de receptores D_2 após o tratamento crônico com o antidepressivo, administrando um agonista desse receptor previamente à fase de Teste (Collu, Poggiu, Devoto, & Serra, 1997).

V.2.b. Efeito da fencanfamina sobre o valor reforçador do estímulo, avaliado pelo modelo da Lei da Igualação

No laboratório de Herrnstein, o Prof. Gene M. Heyman levou adiante o estudo da drogadicção do ponto de vista da igualação (Garcia-Mijares, 2000; Garcia-Mijares & Silva, 1999; Heyman, 1996). Quando se usam drogas em modelos animais, o efeito que se observa é freqüentemente mascarado por efeitos de ativação ou relaxamento motor. Para distinguir efeitos motores de efeitos motivacionais, Heyman sugeriu o uso da equação derivada da lei da igualação, baseada em respostas de alternativa única sob esquema múltiplo composto por vários intervalos variáveis (Herrnstein, 1974; Heyman & Beer, 1987). Embora se baseie em uma única resposta possível, o caráter concorrente do modelo é conservado pelo termo R_e da equação, que se refere a todas as respostas alternativas àquela definida pelo experimentador e possíveis no ambiente. Nessa equação, a relação entre resposta e reforço é hiperbólica, sendo a taxa absoluta de respostas uma função negativamente acelerada da taxa absoluta de reforços:

$$B = \frac{kR}{R + R_e} \quad (2)$$

em que B é a taxa absoluta de respostas, R a taxa absoluta de reforços, e k e R_e são parâmetros derivados dos dados. Moldada em experimentos animais, essa relação se mostra válida na análise do comportamento

humano. Por exemplo, em laboratório, mostrou-se que o tempo gasto por indivíduos na interação verbal com um dentre dois experimentadores é função da proporção de reforço social condicionado proveniente desse experimentador; em situação cotidiana, mostrou-se em pacientes de dor crônica que a hipérbole descreve a relação entre queixas emitidas e atenção recebida (Conger & Killeen, 1974; Fernandez & McDowell, 1995). O parâmetro k é a assíntota hiperbólica da taxa de respostas e representa o comportamento total em um dado contexto. O parâmetro R_e é a taxa de reforços que mantém metade da taxa de resposta assintótica, e representa os reforços desconhecidos provenientes de fontes outras que não aquelas definidas pela situação experimental. Experimentos indicam que mudanças na exigência da resposta alteram a magnitude do parâmetro k . Por exemplo, k diminuiu quando o requisito de força da resposta foi aumentado (Belke & Heyman, 1994; Bradshaw, Szabadi, & Ruddle, 1983; Heyman & Monaghan, 1987). Com base nesses experimentos, sugere-se que o parâmetro k mede mudanças na capacidade motora. Já R_e é geralmente interpretado como uma estimativa de valor reforçador, devido às demonstrações de que varia como função de propriedades do reforçador determinadas por privação, atraso, qualidade, magnitude (Belke & Heyman, 1994; Bradshaw, Szabadi, & Bevan, 1978; de Villiers & Herrnstein, 1976; Heyman & Monaghan, 1987; Petry & Heyman, 1994), ou adição de outras fontes de reforço à situação experimental (Belke & Heyman, 1994; McDowell, 1988). Em todos esses casos, o valor de R_e diminuiu em função do aumento de motivação. Portanto, assume-se que o valor de R_e é inversamente proporcional ao valor reforçador do estímulo.

Como Willner e Heyman, entendemos que a Equação (2) oferece um modelo numérico para avaliação independente de efeitos motores e efeitos motivacionais (Heyman, 1983; Willner, Sampson, Phillips, & Muscat, 1990). Por isso resolvemos, com Juliana Bizeto, implantá-lo para

estudos sobre efeito de drogas sobre a motivação e sobre a mediação fisiológica do reforço. A Figura 16 mostra uma curva hipotética relacionando taxa de respostas e taxa de reforços de acordo com a Equação (2). Uma droga pode, por exemplo, diminuir R_e (aumentar a motivação) sem alterar k (capacidade motora); ou diminuir k (capacidade motora) sem afetar a motivação expressa por R_e . Apesar da controvérsia em curso sobre a interpretação de k e R_e (McDowell & Dallery, 1999), há evidências de que doses moderadas de estimulantes reduzem R_e sem afetar significativamente k . Por exemplo, no laboratório de Heyman, a Equação (2) foi utilizada para estimar o efeito de cinco doses de anfetamina sobre a resposta operante, tendo sido observado que doses de 0,25 a 1,0 mg/kg da droga reduziram confiavelmente R_e sem produzir mudança sistemática em k (Heyman, 1983; Heyman & Seiden, 1985). Resultados parecidos foram obtidos com doses moderadas de metilfenidato (Ritalina®), estimulante prescrito para crianças “hiperativas” (Heyman, 1992).

Figura 16. Curva hipotética relacionando taxa de respostas e taxa de reforços. A constante k corresponde à assíntota da taxa de respostas e R_e à taxa de reforços que mantém metade da assíntota.

Os efeitos diferenciais sobre k and R_e dos agonistas dopaminérgicos indiretos acima mencionados poderiam estar relacionados a sua ação sobre a neurotransmissão. Como vimos, o sistema dopaminérgico tem sido associado a processos de reforço, e alterações nesse sistema levam a alterações na relação resposta-reforço (Bozarth, 1991; Gonçalves & Silva, 1999; Wise & Rompre, 1989). Por exemplo, Willner e colaboradores mostraram que o SCH-23390, antagonista D_1 , e a sulpirida, antagonista D_2 , aumentaram R_e sem alterar k (Willner et al., 1990). Esses resultados são complementares em relação àqueles obtidos com anfetamina e metilfenidato. São também coerentes com a interpretação de que o aumento na taxa de respostas produzido por estimulantes é devido à alteração no valor reforçador do estímulo mais do que a efeitos sobre a função motora.

O objetivo deste experimento foi verificar se o parâmetro R_e da equação de força da resposta seria sensível à fencanfamina, e constituiu dissertação de Mestrado de Miriam Garcia-Mijares (Garcia-Mijares, 2000). Como agonista dopaminérgico indireto, a fencanfamina tem efeitos neuroquímicos e comportamentais bastante similares aos da anfetamina e da cocaína, como descrito na secção IV.2. Em experimentos operantes, observou-se serem os efeitos da fencanfamina dependentes da dose e da taxa de resposta na linha de base, tal como descrito para outros psicoestimulantes. Em esquemas de FI, doses baixas aumentaram e doses altas diminuíram a taxa de respostas mas, em FR, dose e taxa mostraram uma relação linear negativa (Risner, Jackson-Smith, & Cone, 1985). Além dos trabalhos mostrando que a fencanfamina tem propriedades reforçadoras e pode induzir dependência em ratos, cachorros e macacos, o uso e abuso dessa droga foi relatado em atletas (Delbeke & Debackere, 1981) e estudantes universitários (Gorenstein, DeLucia, & Gentil, 1983). Atualmente, a fencanfamina é uma droga ilegal no Brasil, mas a

comercialização ilícita de drogas sintéticas assemelhadas à anfetamina parece estar crescendo.

Para verificar se a fencanfamina produziria um padrão semelhante ao da anfetamina na taxa de respostas e nos parâmetros motor e motivacional da Equação (2), foram administradas três doses ip dessa substância, em 9 ratos *Wistar* mantidos em 85% de seu peso *ad lib*, treinados a pressionar uma barra sob um esquema múltiplo de sete diferentes VI's e recebendo solução de sacarose como reforçador.

O equipamento foi programado para liberar acesso a 0,1 ml de uma solução de sacarose a 10 % por 3 s a cada pressão à barra. Foi utilizado um esquema múltiplo adaptado de Belke e Heyman (1994). Consistia de uma série de sete componentes, para sete diferentes esquemas de intervalo variável apresentados, em segundos, na seguinte ordem: VI 90, VI 39, VI 12, VI 4,5, VI 8, VI 27 e VI 60. As respectivas durações dos componentes, em segundos, eram: 800, 426, 238, 162, 200, 350 e 618. Os componentes eram separados por um período de 7,5 s de escuro total em que o bebedouro era desativado. Cada componente começava por uma breve exposição ao esquema vigente, chamada “período de transição”, em que as respostas não eram registradas. As durações em segundos dos períodos de transição foram: 105, 60, 31, 18, 27, 55 e 80. A luz-estímulo e a lâmpada da caixa sinalizavam o início de cada componente. Cada rato foi exposto a cinco condições diferentes: linha da base (LB), veículo (VEI) e três doses de fencanfamina (FCF). Apenas as três últimas sessões de LB foram consideradas na análise. As sessões de VEI e FCF foram conduzidas após a LB.

A FCF foi dissolvida em salina isotônica, a qual foi também utilizada em todas as injeções de VEI. Droga ou veículo foram injetados em volume de 1,0 ml/kg (ip) 15 min antes da sessão experimental. Três

doses foram utilizadas: 0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg. Cada dose de FCF foi administrada duas vezes e o VEI três vezes. Assim, houve três sessões de VEI e seis de FCF, em ordem aleatoriamente designada. Entre cada sessão de VEI ou FCF o intervalo foi de 48 h. Na análise dos dados foram calculados para cada sujeito a taxa global de respostas, a taxa em cada esquema de VI, e os parâmetros k e R_e da Equação (2), em cada dia e condição experimental. As estimativas de k e R_e foram obtidas ajustando os dados à Equação (2) pelo método dos quadrados mínimos. Também foi determinada a porcentagem de variância explicada pela equação (*variance accounted for*, VAC). Quando o melhor ajuste explicava menos de 75% da variância dos dados o desempenho foi excluído da análise. Esse critério levou à exclusão de dados de dois sujeitos na primeira sessão de FCF 3,5 e dois outros na segunda sessão. Os dados médios das fases LB e VEI foram comparados pelo teste de Wilcoxon, a fim de estabelecer o efeito do procedimento de injeção. Como esse teste não indicou diferenças significativas entre os dados de LB e VEI, os dados de LB não foram mais considerados no restante da análise. Para cada medida (taxa de respostas global, k e R_e) as condições VEI e FCF foram comparadas através de uma análise de variância para medidas repetidas. O teste *post-hoc* de Dunnet para medidas repetidas foi conduzido utilizando como controle as medidas na condição VEI.

A análise de variância para medidas repetidas revelou que a FCF aumentou significativamente a taxa global de respostas no esquema múltiplo. O teste *post-hoc* de Dunnet mostrou que as três doses de FCF aumentaram significativamente a taxa de respostas em comparação com VEI, e parece que o efeito foi mais pronunciado na dose de 1,75 mg/kg (Figura 17).

Figura 17. Taxa global de respostas no esquema múltiplo, nas condições de veículo (VEI) e fencanfamina (FCF) nas doses de 0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg.

A Figura 18 mostra a relação hiperbólica entre taxa de respostas e taxa de reforços, para VEI e para cada dose de FCF. As três doses de FCF aumentaram a taxa de respostas em função inversa da taxa de reforços. A FCF produziu um aumento na taxa mais baixa de reforços (porção ascendente da curva), mas esse efeito foi menos óbvio nas três taxas de reforço mais densas. Também se mostra nessa Figura o ajuste (VAC) à Equação (2), para cada dose de FCF. A Equação (2) explicou de 91,4 a 99,7% da variância observada nas taxas de respostas. O ajuste decresceu progressivamente à medida que a dose de FCF aumentou.

Na Figura 19 esse mesmo efeito está representado como mudança na taxa percentual média de respostas em função do VI programado. Vê-se que o incremento no responder é taxa-dependente, pois é maior nos esquemas de intervalos maiores (VI 60, 90, 27, 39) e quase inexistente nos intervalos inferiores (VI 4,5, 8, 12). Além disso, os dados da Figura sugerem que houve uma interação entre o esquema de VI e sua ordem de apresentação: a taxa de respostas em VI 60 é superior à taxa em VI 90, a taxa em VI 27 é superior a VI 39. Fosse o efeito da droga controlado apenas pelo esquema em VI, essa relação seria direta, esperando-se um maior incremento na taxa de respostas em VI 90 e VI 39 do que em VI 60 e VI 27, respectivamente. Como VI 90 e VI 39 foram os primeiros

componentes apresentados no esquema múltiplo e VI 27 e VI 60 foram os últimos, a explicação mais provável desses resultados está na interação entre um efeito dependente de ordem de apresentação e um efeito dependente do esquema.

Figura 18. Relação hiperbólica entre taxa de respostas e taxa de reforços, para veículo (VEI) e três doses de fencanfamina (FCF). Cada ponto corresponde à taxa média de respostas em função da taxa média de reforços em cada um dos cinco esquemas de intervalo. As curvas correspondem ao melhor ajuste das sessões de VEI e FCF.

Figura 19. Taxa de respostas em cada um dos cinco intervalos do esquema múltiplo, expressa em média da porcentagem relativa à linha de base.

A Figura 20 mostra a relação entre dose de FCF e os parâmetros k e R_e da Equação (1). A análise de variância para medidas repetidas revelou diminuição significativa de R_e , mas não mostrou mudanças significativas na taxa de respostas assintótica k . O teste de Dunnett mostrou que as alterações de R_e foram significativas para as três doses de FCF empregadas. Portanto, a FCF produziu diminuição significativa de R_e nas três doses empregadas.

Figura 20. Média $\pm$ EP dos valores obtidos para k e R_e nas sessões de administração de VEI ou FCF (0,88, 1,75 e 3,5 mg/kg). Os valores de k são expressos em respostas por minuto e correspondem à linha contínua; os de R_e são expressos em reforços por hora e correspondem à linha pontilhada.

Analizando os resultados, o primeiro ponto a considerar é que a fencanfamina aumentou a taxa de respostas nas três doses testadas. Esse efeito foi máximo na dose intermediária (0,75 mg/kg), e a relação dose-resposta tomou a forma de um U invertido, confirmando a distribuição dose-resposta típica de estimulantes em esquemas de VI (Heyman, 1983; Heyman, 1992; Heyman & Seiden, 1985). Sobre os parâmetros da Equação (1) relatou-se igualmente um efeito bitônico da anfetamina: doses baixas e intermediárias de (0,25 a 1,0 mg/kg) aumentaram k e diminuíram R_e em comparação com valores de linha de base; doses mais altas diminuíram k e aumentaram R_e (Heyman, 1983; Heyman & Seiden, 1985). Em nosso experimento o efeito da fencanfamina sobre k também foi bitônico: as duas doses mais baixas (0,88 e 1,75 mg/kg) aumentaram k , enquanto a dose mais alta (3,5 mg/kg) diminuiu seu valor. Entretanto, essas mudanças não foram estatisticamente significativas, assim como também não o foram as mudanças em k produzidas pela anfetamina no laboratório de Heyman. Assim, os efeitos da fencanfamina sobre k foram semelhantes aos da anfetamina em igual situação. Diferentemente da anfetamina, porém, o efeito da fencanfamina sobre R_e não foi bitônico: todas as três doses da droga produziram um decréscimo em R_e . Considerando que k não foi significativamente alterado pela droga, esse resultado pode ser interpretado como um aumento no valor reforçador da sacarose induzido pela fencanfamina. Talvez doses mais altas da droga resultassem em aumento de R_e , indicando diminuição de motivação. Entretanto, essas doses não foram testadas porque estudos piloto no laboratório haviam mostrado que 7 mg/kg de fencanfamina produziam comportamento estereotipado que interferia com a pressão à barra.

O tipo de mudança produzido pela fencanfamina no esquema de múltiplos VI's foi taxa-dependente. Resultado semelhante foi obtido em experimento em que os efeitos da fencanfamina e da cocaína foram observados sobre um esquema múltiplo FI-FR, quando ambas as drogas

aumentaram a taxa de respostas em FI sem alterar o componente em FR. Também elevaram as baixas taxas da primeira porção do FI mas não afetaram as taxas altas da porção final, reproduzindo o clássico efeito da anfetamina (Dews & Wenger, 1977; Risner et al., 1985).

Observou-se também que a magnitude do efeito dos diferentes VI's foi parcialmente dependente do momento de sua apresentação dentro da sessão. O aumento na taxa de respostas foi proporcionalmente maior nos dois VI's apresentados no final da sessão, em comparação com os dois primeiros apresentados. Entretanto, a duração desses intervalos faria prever resultado oposto, se o desempenho estivesse sendo controlado exclusivamente pela duração do intervalo. Como a duração de cada sessão foi de aproximadamente 50 min, o curso temporal do efeito da FCF sobre o sistema dopaminérgico tem de ser levado em conta. O pico da concentração de dopamina nos núcleos caudado e *accumbens* é atingido aos 40 min da administração ip da droga, e parece estar relacionado a seus efeitos comportamentais (Kuczenski, Segal, & Aizenstein, 1991). Assim, é possível que a atividade da droga fosse maior no momento em que os VI's iniciais foram apresentados, em comparação com o momento de apresentação dos dois últimos VI's. Semelhante dependência do momento de apresentação do componente foi observada no laboratório de Willner em estudo dos efeitos da anfetamina e da pimozida em um esquema múltiplo de intervalos randômicos (Phillips, Willner, Sampson, Nunn, & Muscat, 1991). Esse efeito coloca um problema no uso de esquemas múltiplos de longa duração para avaliar efeitos de drogas, cujo mecanismo de ação obedece a um curso temporal definido. Uma solução possível seria usar o procedimento de Bradshaw, em que se apresenta um esquema por sessão durante 30 dias sucessivos, antes de mudar para o próximo VI (Bradshaw et al., 1983). Outra possibilidade seria apresentar os esquemas em ordem aleatória a cada dia, a fim de controlar os efeitos de ordem de apresentação. Entretanto, há

que assinalar que o modelo, ainda que teoricamente atraente, consome muito tempo no treinamento dos animais, e os parâmetros são de difícil estabilidade, em particular o parâmetro motivacional R_e . Heyman também menciona esse tipo de dificuldade, e recentemente Willner relatou ter encontrado também em experimentos humanos uma série de problemas com o uso do esquema de múltiplos VI's (Glautier, Rigney, & Willner, 2001; Heyman & Monaghan, 1990).

Concluimos que a fencanfamina tem sobre os parâmetros da equação da igualação efeitos semelhantes aos de outros estimulantes como anfetamina e metilfenidato: intensifica especificamente o valor reforçador do estímulo, e o efeito não se confunde com alterações motoras. Esse resultado corrobora achados anteriores que sugerem a fencanfamina como potencial indutor de dependência. Concluimos também que esse modelo pode ser refinado para evitar o efeito do momento de administração da droga.

V.2.c. Auto-administração oral de morfina e comportamento reforçado por acesso a roda de corrida.

Na descrição de dependência de drogas da Associação Psiquiátrica Americana (APA, 1994), a progressão de uso esporádico para uso pesado de drogas é freqüentemente acompanhada por diminuição de atividades familiares e profissionais, e aumento de atividades ligadas à droga. Heyman (1996) sugeriu que as drogas adictivas teriam em comum a propriedade de reduzir o valor reforçador de atividades incompatíveis. A interação poderia ser indireta: por exemplo, as exigências da atividade ilícita, como clandestinidade, poderiam interferir com responsabilidades em casa ou no trabalho. Ou poderia ser direta: mudanças neuroadaptativas de longo prazo, em estruturas subjacentes ao sistema de reforço, poderiam reduzir diferencialmente o valor dos reforçadores

alternativos à droga. A ação desse mecanismo direto é sugerida pelo experimento de auto-estimulação cerebral de Wise e Munn (Wise & Munn, 1995), em que a anfetamina crônica elevou o nível de estimulação necessário para manter a resposta. Ou seja, a eficácia do reforçador diminuiu, e o efeito persistiu após o término do tratamento com anfetamina.

No experimento descrito a seguir testamos a generalidade dessa proposta, em um modelo em que a auto-administração foi oral, a droga um opióide, o consumo prolongado por vários meses, e o reforçador foi o acesso a atividade em roda de corrida. Esse trabalho, conduzido durante pós-doutorado financiado pela FAPESP no laboratório do Prof. Heyman, no Departamento de Psicologia da Universidade de Harvard, foi publicado em *Pharmacology Biochemistry and Behavior* e está reproduzido no Apêndice 5 (Silva & Heyman, 2001). Correr na roda é um reforçador diferente de água ou comida, por não ser consumatório, e de estimulação cerebral, por ser “natural”. Porém, mantém o comportamento de pressão à barra e as relações quantitativas entre respostas e reforços de forma semelhante a esses reforçadores. O consumo contínuo de morfina afetaria o correr na roda e a eficácia do acesso à roda como reforçador da pressão à barra?

Colocamos nas gaiolas-viveiro garrafas contendo inicialmente água (17 dias), depois solução de morfina (0,5 mg/kg) adoçada com sacarina a 0,25% (69 dias), e finalmente só água com sacarina (15 sessões). A garrafa ficou disponível por 1 ou 3 h. A cada dia a garrafa era retirada, e entre 20 e 22 h após a retirada os ratos eram colocados em caixas de condicionamento operante em que a pressão à barra em esquema de intervalo variável VI 40 s tinha como consequência um período de 15 s de acesso à roda de corrida. Ao longo dos 69 dias da fase morfina, o consumo aumentou gradualmente até atingir 67 mg/kg.

Durante essa fase, as frequências de corrida na roda e de pressão à barra declinaram. Quando a solução de morfina foi retirada e substituída pela de sacarina, os dois comportamentos operantes retornaram ao nível pré-

Figura 21. Efeito da auto-administração de morfina sobre o correr em roda de atividade e sobre a pressão à barra pela oportunidade de correr, nas fases de água, morfina e sacarina. (A) consumo líquido médio, (B) consumo médio de morfina, (C) taxa média de pressão à barra; (D) taxa média de corrida. Os pontos abertos indicam a primeira sessão de cada fase. Os pontos cheios são a média de três sessões consecutivas, exceto pelo último ponto de cada fase, que corresponde à média de duas sessões.

morfina. O aumento, porém, não foi imediato, e na primeira sessão pós-morfina as taxas de respostas de pressionar a barra e de girar a roda permaneceram no patamar deprimido da fase morfina. A Figura 21 ilustra esses resultados, mostrando o curso temporal de (A) ingestão líquida, (B) consumo de morfina, (C) taxa de pressão à barra e (D) taxa de corrida na roda, nas fases em que foi oferecida *água*, *morfina* ou *sacarina*. O aumento na taxa de pressão à barra pós-morfina foi substancialmente maior do que o aumento na taxa de corrida, o que está ilustrado na Figura 22. Discutimos que a restrição alimentar e a seleção de sujeitos não afetaram crucialmente a generalidade dessa conclusão. Igualmente, uma eventual deficiência motora geral não explicaria a diferença entre atividade na roda e taxa de respostas à barra quando da retirada de

Figura 22. Mudanças na taxa de pressão à barra reforçada por acesso à roda e na velocidade de corrida na roda nas sessões de morfina e pós-morfina. Os dados são proporcionais às taxas nas últimas três sessões da fase *água*. São mostradas as médias $\pm$ EP das três últimas sessões da fase *água*, da auto-administração de *morfina* nas concentrações de 0,2 mg/ml (0,2 MOR), 0,5 mg/ml por 1 h (0,5 MOR-1h), 0,5 mg/ml por 3 h (0,5 MOR-3h), e as sessões 1, 2, 3 e 15 da fase *sacarina*.

morfina. Concluímos que os resultados sustentaram a hipótese de que o consumo crônico de opiáceos reduz a frequência de comportamentos não relacionados à droga, e isso, por sua vez, aumenta a preferência pelo opiáceo

V.2.d. *Perspectivas: sensibilização e valor reforçador, comportamento compulsivo e adicção.*

Sensibilização e valor reforçador. A depreciação do valor reforçador de estímulos pelo uso continuado de uma droga adictiva nos parece, até o momento, o modelo de dependência que melhor cumpre os requisitos de simulação da situação humana, enquanto a hipersensibilidade de sistemas neurais que sofreram adaptações duradouras devido ao uso da droga pode consistir a contraparte orgânica desse efeito comportamental. Um teste mais direto do valor reforçador deveria permitir ao animal a escolha entre a droga e outro reforçador, respeitando a simulação do comportamento do drogadicto, e talvez evitasse a mencionada instabilidade de R_e . O uso da forma oral de administração da droga pode adicionar mais um aspecto relevante a essa simulação.

Estamos agora trabalhando com o procedimento utilizado por Heyman, principalmente em estudos sobre o álcool, em que o valor reforçador é avaliado pela opção entre duas alternativas de resposta operante em esquemas concorrentes. Ainda na perspectiva da Lei de Igualação, é possível nessa situação verificar a preferência do sujeito por uma das alternativas quando a exigência para obtenção do reforço é aumentada. Assim, a preferência pela droga é testada contra a preferência por outro reforçador, e o modelo é sensível a um aspecto típico da dependência: o desequilíbrio entre o comportamento que leva à obtenção da droga e as outras atividades se torna patente quando é preciso

despender mais tempo e energia no “forrageamento” do reforçador droga (Heyman, 1997, 2000; Heyman, Gendel, & Goodman, 1999).

Sabe-se que a administração repetida e espaçada de algumas drogas, especialmente estimulantes, pode produzir aumento de certos efeitos neuroquímicos e comportamentais dessa droga ou de drogas similares, fenômeno que é chamado de “sensibilização”. A literatura recente sobre drogadicção trata a hipersensibilidade produzida pela pré-exposição a estimulantes como um possível fator na aquisição, manutenção e recaída da dependência gerada por essas drogas (Robinson, 1993; Robinson & Berridge, 2003). O consumo repetido de drogas, em particular estimulantes, provocaria mudanças de curto e longo prazo no sistema dopaminérgico mesolímbico e em outros sistemas de neurotransmissão relacionados com o reforço como, por exemplo, o glutamatérgico. Tais mudanças redundariam em um aumento de sensibilidade desses sistemas ao efeito da mesma droga ou de drogas similares. Se o efeito focalizado for a eficácia da droga como estímulo reforçador, o resultado deve ser um aumento do valor reforçador dessa droga, seguindo-se que a história de pré-exposição a uma droga seria um bom preditor do comportamento de auto-administração dessa droga (ou de outra droga, no caso de sensibilização cruzada). Estamos então investigando em ratos, em pesquisa de doutorado de Miriam Garcia-Mijares, se a administração repetida de cafeína, substância de uso legal amplamente consumida, produziria sensibilização do organismo aos efeitos da dietilpropiona. A cafeína têm propriedades estimulantes sobre o comportamento operante de longa data demonstradas (Skinner, 1938), e a dietilpropiona está sendo empregada em substituição à anfetamina, cujas barreiras para importação legal se mostraram até o momento intransponíveis.

Para medir o valor reforçador da dietilpropiona está sendo utilizado o modelo derivado da teoria de igualação proposta por Herrnstein para situações em que, tendo o sujeito opção entre duas alternativas, mede-se a preferência por uma delas (Herrnstein, 1970). Estamos empregando uma derivação da lei de igualação, a “lei de igualação generalizada” desenvolvida por W. M. Baum, que usa as razões das taxas ao invés das taxas relativas e permite analisar os desvios da igualação, os quais indicam situações em que o princípio de igualação não se cumpre (Baum, 1974):

$$\frac{B_1}{B_2} = a \left(\frac{r_1}{r_2} \right)^b \quad (3)$$

Na equação de Baum, B_1/B_2 representa a razão das respostas nas duas alternativas e seu resultado é usado como índice de preferência. À direita, r_1/r_2 representa a razão de reforços obtidos, de forma que a Equação (3) expressa a preferência como função da razão das taxas de reforço. A constante b tem sido interpretada como sensibilidade da taxa de resposta à razão dos reforços, refletindo a relação entre a mudança nos valores do esquema de reforço e a preferência. Por exemplo, quando b é igual a 1, mudanças nas taxas de reforço produzem mudanças proporcionais na preferência. Por outro lado, quando b é igual a 0, a preferência se mantém fixa independentemente de mudanças nas taxas de reforço (Heyman & Oldfather, 1992). Já o parâmetro a é uma constante que não muda quando as taxas de reforço mudam, sendo definido como “tendência” que reflete o grau em que um reforçador é favorecido em relação ao outro devido a variáveis outras que não as taxas de reforço (Baum, 1974).

Neste trabalho a lei de igualação generalizada será utilizada para medir a preferência pela dietilpropiona em relação à sacarose, quando o desempenho é controlado por pares de esquemas concorrentes de

intervalo variável (VI). Será utilizada a forma logarítmica da equação, que mostra o logaritmo da razão da preferência como uma função linear:

$$\log\left(\frac{B_1}{B_2}\right) = \log a + b \log\left(\frac{r_1}{r_2}\right) \quad (4)$$

O uso da forma linear é conveniente, já que se presta a técnicas de regressão linear para estimar os parâmetros e para testar se b difere significativamente de critérios pré-estabelecidos (Heyman & Oldfather, 1992). É de notar que, nessa equação, b representa a inclinação da curva, e sua interpretação é igual à descrita para a Equação (3).

Para medir o valor reforçador da dietilpropiona utilizando a função especificada na Equação (4) estamos utilizando um procedimento que exige inicialmente estabilidade da resposta em duas barras sob VI 5 s - VI 5 s, tendo como reforçador em uma das barras a dietilpropiona, e na outra sacarina (Heyman & Oldfather, 1992; Petry & Heyman, 1995). Estabilizada a resposta em VI 5 - VI 5, a exigência do esquema para obtenção do estimulante é aumentada progressivamente para VI 7,5, 10, 15 e 30 s, enquanto o esquema para obtenção de sacarina continua sendo VI 5. Na fase seguinte inverte-se a condição, e é aumentada a exigência do esquema para a resposta mantida por sacarina, enquanto o esquema para obtenção de dietilpropiona permanece constante em VI 5. Já replicamos confiavelmente o procedimento utilizando cafeína, e agora nos encaminhamos para o teste do estimulante.

Comportamento compulsivo e adicção. Estamos também procurando abordar experimentalmente outro aspecto fundamental da drogadicção: o abuso de droga pertenceria a uma classe mais ampla de comportamentos de alta frequência, como fumar, comer e jogar (Blum et al., 2000; Piazza, 1993). Estudos da relação entre comportamentos compulsivos e auto-

administração de drogas sugeriram uma interessante integração entre dois modelos estudados no laboratório: a polidipsia induzida por esquema e a auto-administração oral de drogas. Como vimos tomando a polidipsia induzida como modelo de comportamento compulsivo, pensamos em verificar a relação entre esse comportamento e a auto-administração de drogas, explorando o modelo de ruptura da razão progressiva, que é relacionado ao anterior mas de execução mais simples. A polidipsia induzida fornece a medida do comportamento compulsivo, e o valor reforçador do etanol está sendo avaliado pelo ponto de ruptura em um esquema de auto-administração oral em razão progressiva. Nesse esquema, ratos em restrição alimentar são submetidos a sessões de auto-administração de solução de etanol a 10% ou de sacarose a 14,2%, valor esse escolhido por ser isocalórico em relação ao etanol. A exigência de número de pressões à barra por reforço é gradualmente aumentada, até atingir o critério de ponto de ruptura (30 min consecutivos sem resposta). Os sujeitos são então submetidos a sessões de desenvolvimento de polidipsia, com liberação de alimento em esquema de tempo fixo FT 60 s e água disponível. Os 16 sujeitos que auto-administraram etanol apresentaram diferenças no nível de polidipsia diretamente proporcionais a seu respectivo ponto de ruptura, ou seja, os ratos que apresentaram os menores pontos de ruptura foram os que apresentaram menores níveis de polidipsia, medida pela quantidade de água consumida durante as sessões de tempo fixo. Por sua vez, os ratos que chegaram aos pontos de ruptura mais altos apresentaram também os maiores níveis de polidipsia. Resultados semelhantes foram obtidos com a substância sacarose (N=16): auto-administração e polidipsia foram diretamente proporcionais. É preciso agora inverter a ordem do procedimento: primeiro a polidipsia, depois a auto-administração. Mas até agora os resultados são coerentes com a suposição de que a predisposição à auto-administração de uma substância reforçadora se relaciona com outros comportamentos de caráter compulsivo como a polidipsia induzida. Mais do que isso, expõem

a semelhança entre o controle do comportamento por um reforçador droga e por um nutriente; e a importância das diferenças individuais, provavelmente de origem genética, na vulnerabilidade à dependência (Silva et al., 2001). Voltamos aqui ao sistema de reforço cerebral, onde se supõe ocorrer a mediação do sistema dopaminérgico mesolímbico promovendo o sinal neural do reforço.

V.3. ESTUDOS HUMANOS

Dificuldades temporárias com equipamento combinadas com a provocativa curiosidade de alunos de graduação em Psicologia, por natureza voltados para o ser humano, nos levaram na década de 80 a estudos sobre o uso de maconha entre universitários. À parte dados sobre efeitos, circunstâncias de uso, fatores determinantes do primeiro uso e de sua continuidade, interessava-nos sobretudo a questão da dependência. Fumar maconha produziria uma compulsão para fumar cada vez mais, ou seria um comportamento de duração limitada, ligado a contingências que mudariam com o tempo? Considerava-se que a maconha não produzia sintomas de abstinência em animais ou seres humanos, mas haveria a tendência comportamental de uso cada vez mais intenso ou mais freqüente, indicando em termos da Lei da Igualação a alocação cada vez maior de tempo e energia para esse reforçador? Utilizamos questionários como instrumento de coleta de dados, embora cientes das limitações de observações baseadas em comportamento verbal. Dois resultados interessantes emergiram desses trabalhos, aqui reinterpretados à luz da teoria da igualação. Foram inicialmente sugeridos por entrevistas em profundidade com pequeno número de universitários (Barros et al., 1989), e confirmados em investigação ampla com 1.069 universitários na Grande São Paulo (Silva, Barros, & Magalhães, 1994). Cerca de um quarto dos estudantes havia experimentado a droga. O estudo mostrou que a experiência com maconha, ainda que uma única vez, delimitava

claramente um estilo de vida caracterizado por propensão à experimentação de outras drogas, tolerância na aprovação do uso de drogas, convivência com outros usuários de drogas, mais dedicação a atividades socioculturais em detrimento de estudo e TV; a subpopulação de estudantes que já haviam fumado maconha emitiu opiniões opostas às de indivíduos que nunca haviam experimentado a droga, indicando que o comportamento verbal relativo à maconha é controlado por informações veiculadas pela família, mídia, escola e especialistas, mas também pelo conhecimento do estado interno produzido pela droga (Barros, Almeida, Magalhães, & Silva, 1992; Magalhães, Barros, & Silva, 1991). Mais do que mera baforada em um cigarro, fumar maconha se mostrava como uma classe ampla de respostas, por sua vez também controladas e reforçadas por um conjunto complexo de estímulos privados e sociais. O outro resultado relevante foi a verificação do curso do comportamento ao longo dos anos. Excluídos os participantes que haviam fumado maconha apenas uma vez na vida ou nunca, verificou-se na maior parte do restante da amostra um padrão descendente de uso da droga. Ao longo do tempo, o consumo de maconha aumentava até um pico, para depois decrescer até voltar ao piso inicial; poucos estudantes se mantinham estáveis na frequência de pico. Esses padrões descendente (D) e estável (S) são esquematizados na Figura 23. Trabalho e estudo, família e namorados, foram fatores apontados como relevantes na queda de consumo. Por outro lado, a maior parte dos participantes classificados no padrão estável tinha um padrão de vida mais elevado, a julgar pela renda declarada e grau de instrução dos pais, sugerindo que o valor reforçador de atividades que poderiam ser rotuladas globalmente como “ganhar a vida” era menor para esses indivíduos. Diante desses resultados, dificilmente se poderia afirmar que a maconha gerava dependência. Vistos retrospectivamente à luz da teoria da igualação, esses dados mostram que o comportamento das pessoas em relação à droga também reflete as contingências concorrentes,

e tende a diminuir quando outros reforçadores superam o peso do reforçador químico.

Figura 23 Frequência média de eventos de consumo, definidos como ocorrência de pelo menos uma baforada após um cigarro ser aceso. D = padrão descendente (N = 129/1069); S = padrão estável (N=35/1069).

Atualmente estamos utilizando métodos semelhantes para levantar dados sobre o uso do Ecstasy, em levantamento pioneiro realizado pela pós-graduanda Stella Pereira de Almeida com usuários e não-usuários da cidade de São Paulo recrutados por “bola-de-neve”. Esses dados foram publicados na *Revista Panamericana de Salud Publica* e estão no prelo em *Substance Use and Misuse* (Almeida & Silva, 2000, 2003). O Ecstasy (3-4 metilenodioximetanfetamina - MDMA) é atualmente a droga de uso recreativo mais em voga na “geração química”: segundo resenha de um livro sobre o assunto, “Os usuários de drogas não são mais uma minoria louca, má ou imoral. Usar drogas é normal para a geração química, e a droga que a define é o Ecstasy”¹. A droga produz efeitos estimulantes e alucinogênicos, como se fosse uma combinação de anfetamina com uma dose baixa de LSD. Esses efeitos são devidos principalmente a sua ação central, aumentando os níveis extracelulares de serotonina e, em menor grau, de dopamina. Na pesquisa, o uso de Ecstasy foi associado pelos 52 usuários entrevistados a sentimentos positivos como felicidade, energia,

¹ (<http://www.fndc.govt.nz/communityfacilities/libraries/NFbooks0205-13.pdf>, 2002)

desinibição, ternura, tranquilidade, empatia e proximidade com o outro. A análise indicou claramente que essa droga não interfere com outras atividades dos usuários entrevistados, majoritariamente jovens heterossexuais de classe média e formação universitária, solteiros, e integrados em atividades socialmente reforçadoras, em nível acadêmico ou profissional. Além disso, seu nível de depressão foi inferior, e o de ansiedade e impulsividade igual, ao de não-usuários, na avaliação das escalas de Beck, Spielberger (IDATE-T) e Barrat. Nesse estudo, os usuários de Ecstasy despontaram como um agrupamento de pessoas que compartilham um estilo de vida marcado pelo gosto por *raves* e música eletrônica, tatuagens e *piercings*, e pelo uso múltiplo de drogas. Embora o uso de Ecstasy parecesse restrito a jovens de classe média ou alta, presumimos que esses jovens representem a vanguarda de um estilo de vida que será tomado como modelo por pessoas de todos os estratos sociais. Concluimos que, nesse caso, seu uso disseminado poderá se tornar uma preocupação legítima de prevenção em saúde pública. À parte essa conclusão prática, os resultados deste estudo trouxeram interessantes ponderações teóricas. Como no levantamento de curso temporal de uso da maconha entre universitários, os dados colhidos se enquadram na teoria comportamental da adicção como comportamento de escolha sujeito à Lei da Igualação. De fato, no relato do grupo estudado o uso de Ecstasy revelou-se seguro física e psicologicamente, e claramente protegido pela presença de reforçadores alternativos e compatíveis com a resposta de consumo da droga no universo comportamental dos usuários.

Numa derivação desses estudos iniciamos, junto com Maria Paula M. Tavares de Oliveira e depois com Juliana Bizeto, uma linha de pesquisa sobre jogos de azar em grau patológico. Tal como definido no DSM-IV (APA, 1994) e avaliado pela escala *South Oaks Gambling Screen* – SOGS (Oliveira, 2002), o jogo patológico pode ser considerado uma forma de dependência similar à dependência de drogas na experiência de

“fissura”, na exclusão de outros aspectos da vida, nos prejuízos financeiros, legais, profissionais e familiares, no desenvolvimento de “tolerância” à magnitude das apostas, na possibilidade de experimentar uma síndrome de abstinência, no possível substrato fisiológico comum (Holden, 2001; Oliveira & Silva, 1998). Na perspectiva do comportamento como escolha também se demonstra essa similaridade: na escolha de reforço monetário virtual, indivíduos com problemas de uso abusivo de drogas desvalorizam exageradamente o reforço atrasado, exatamente o mesmo padrão encontrado em indivíduos com problemas de jogo (Petry, 1999, 2001). No primeiro estudo sobre jogo no Brasil, fizemos um levantamento comparativo de características de jogadores em diferentes locais de jogo – corridas de cavalo, bingo e videopôquer – publicado em *Substance Use and Misuse* (Oliveira & Silva, 2000) e *Journal of Gambling Studies* (Oliveira & Silva, 2001). Desse estudo emergiu a maior susceptibilidade de jogadores de videopôquer virem a desenvolver um padrão patológico de jogo, sugerindo-se essa população como alvo preferencial de medidas preventivas contra a dependência. Analisando respostas à indagação sobre sentimentos associados ao comportamento de jogar, observamos que os jogadores classificados como patológicos pela escala SOGS relataram mais sentimentos negativos quando tentaram parar de jogar do que jogadores não patológicos, embora não demonstrassem consciência de que seu sentimento sugeria uma forma de dependência. Por essa razão também foram considerados como objetivo prioritário de programas de prevenção (Oliveira, Silveira, & Silva, 2003). Na continuidade dessa linha, levamos adiante atualmente um projeto de cunho metodológico, que é a validação da escala SOGS para população brasileira, com Maria Paula M. T. de Oliveira; e outro investigando características do jogo patológico em função da idade de início e da duração do comportamento de jogar, com Juliana Bizeto. Um outro projeto abre a possibilidade de estudo do abuso de substâncias e do jogo patológico. Finalmente, considerando que no abuso de substâncias

como no jogo patológico os indivíduos tipicamente escolhem reforçadores imediatos em detrimento de estímulos de maior magnitude porém atrasados, Fábio Leyser Gonçalves está trabalhando em seu projeto de doutorado na replicação do modelo de desvalorização pelo atraso em situações apetitivas e na criação de um procedimento para avaliar a desvalorização do reforço pelo atraso em situações aversivas. O objetivo final do projeto é desenvolver um procedimento que permita avaliar se a desvalorização pelo atraso em situações aversivas segue os mesmos padrões já observados em situações apetitivas.

Esses estudos com seres humanos atenderam, em parte, à preocupação social do psicólogo que quer ver aplicado o seu saber, na medida em que resultaram em programas de prevenção e de atendimento clínico. Por outro lado, sugeriram que observações de uso e abuso de drogas por seres humanos podem ser melhor entendidas no referencial da lei da igualação. A teoria da igualação aponta a importância do contexto de reforçadores que atuam no mundo da pessoa, ao estabelecer que o comportamento é função do reforçador a ele conseqüente, mas não função absoluta. O equilíbrio na distribuição do comportamento pode ser rompido pela escassez de outros reforçadores que concorrem com a droga, ou pela amplificação do valor da droga pelo seu próprio uso e as decorrentes neuroadaptações de longa duração. Quanto mais a balança pender para o lado da droga, mais débil se tornará o poder reforçador dos outros estímulos, e mais difícil será restabelecer o equilíbrio (Heyman, 1996; Silva et al., 2001).

Chega-se assim à conclusão de que o poder reforçador da droga é muito maior quando ela preenche um vazio ou amortece um pesar. Se o sistema nervoso é atingido pelo uso continuado e sofre adaptações duradouras que vão afetar o reforço, é também verdade que a vulnerabilidade a esses efeitos corrosivos é tanto menor quanto maior for

a oportunidade de viver em um ambiente de muitas contingências positivas e poucas aversivas. Não se trata de uma utopia, mas de um mundo em que microambientes podem ser pensados com vistas a mudar o equilíbrio entre tipos de reforçadores, de forma que o excesso de punição e a escassez de alternativas reforçadoras não se aliem para aumentar o risco de dependência.

VI. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Alguns mais, outros menos, os modelos comportamentais utilizados em neurociências permitem enxergar o que se passa no sistema nervoso como comportamento. Os eventos fisiológicos do organismo entram nas contingências como respostas e estímulos, têm função discriminativa ou reforçadora. Estímulos proprioceptivos provenientes de respostas viscerais e musculares são discriminados em respostas verbais, e constituem a base da consciência emocional. As drogas são um instrumento que permite expor dramaticamente esses elementos, pois sua ação direta modifica estruturalmente o sistema nervoso ao causar adaptações celulares de longa duração. O exemplo mais bem estudado é o dos opiáceos, cuja administração crônica leva a mudanças na expressão gênica no núcleo da célula, de modo a alterar a produção de proteínas que participam da sinalização de eventos intracelulares (Nestler, Hyman, & Malenka, 2001). É importante considerar essas neuroadaptações como uma variável que predispõe o organismo à administração da droga, tal como claramente visível na recaída desencadeada por exposição a estressores ou a estímulos associados à droga. Os experimentos clássicos de Siegel, mostrando o efeito do condicionamento clássico na tolerância a drogas, são também um exemplo da importância dessas neuroadaptações. Na tolerância condicionada, o CS associado ao US

droga produz uma resposta CR de direção oposta à da UR. Esse fato insólito pode ser entendido por referência ao efeito central da droga. Por um mecanismo de compensação homeostática, uma injeção de morfina, por exemplo, leva à inibição da liberação de endorfinas, e é esta a UR que é condicionada (Donahoe & Palmer, 1994). Visto então na perspectiva de resposta neuronal, o fenômeno perde seu aparente atributo de exceção. Os estudos de eletrofisiologia e neuroimagem revelam a reciprocidade: a interação com o ambiente também modifica o sistema nervoso. Por exemplo, mostra-se através de tomografia por emissão de pósitrons (PET) que mudanças comportamentais produzidas por psicoterapia são acompanhadas por alteração no metabolismo cerebral regional de pacientes com TOC ou depressão, e através de ressonância magnética funcional (fMRI) que o fluxo cerebral de pacientes fóbicos frente ao estímulo temido é modificado após intervenção terapêutica (Brody et al., 2001; Paquette et al., 2003; Schwartz, Stoessel, Baxter Jr., Martin, & Phelps, 1996).

A atividade neural, seja de populações de neurônios seja de neurônios individuais, vem sendo estudada como constituinte de contingências de reforço clássico ou operante. Cada vez mais se vê que “o comportamento complexo, incluindo o comportamento humano, é melhor entendido como o produto cumulativo da ação ao longo do tempo de processos biocomportamentais relativamente simples, especialmente a seleção pelo reforço. Esses processos fundamentais são caracterizados por análises experimentais do comportamento e, se forem incluídos processos subcomportamentais, da neurociência.” (Donahoe, Palmer, & Burgos, 1997), p. 193. Os trabalhos recentes de Eric R. Kandel e Miguel A. L. Nicolelis são paradigmáticos dessa relação, e mostram que processos estudados globalmente como neurociência podem ser incluídos na análise do comportamento.

Kandel e outros pesquisadores expandiram para o condicionamento operante o universo já mapeado do condicionamento clássico de neurônios da *Aplysia*. Depois de mostrar que a habituação, a sensibilização e o condicionamento clássico resultam em mudanças estruturais e funcionais nas sinapses entre os neurônios que intermediam esses processos (Silva, 1981), esses pesquisadores estão estudando o condicionamento instrumental, tomando como modelo a resposta de morder da *Aplysia*. Essa resposta ocorre espontaneamente, e quando é seguida por alimento desencadeia atividade do nervo do esôfago responsável pela digestão, que libera dopamina no neurônio sensorial B51. Quando a dopamina é aplicada diretamente em B51 contingente à resposta de morder, aumenta a probabilidade do morder (Brembs, Lorenzetti, Reyes, Baxter, & Byrne, 2002). Invertebrados e mamíferos, assim, parecem compartilhar a dopamina como mediador do reforço.

Outra etapa crítica no processo de remover a pele do mundo interno do organismo vem sendo conduzida por Nicolelis e sua equipe de psicólogos, neurocientistas, engenheiros e especialistas em informática. Já mencionamos a demonstração de Stein, em que a atividade de neurônios do hipocampo de ratos, isolados *in vitro*, obedece a leis da relação operante, sendo selecionada em função de administração contingente de dopamina. Agora, os trabalhos recentes de Nicolelis mostram que a atividade *in vivo* de populações de neurônios de ratos e primatas, captada em tempo real, é capaz de mover braços mecânicos ou perseguir alvos em função de uma consequência. Ratos com eletrodos implantados no córtex motor foram treinados a pressionar uma barra por água. Os eletrodos captavam a atividade de 46 neurônios cujos padrões associados à pressão foram identificados. A barra foi então desconectada do dispensador, e o sistema foi programado para liberar água contingente à produção desses padrões. Os ratos aprenderam a acionar o dispensador gerando as ondas cerebrais adequadas (Nicolelis, 2001). Posteriormente,

o procedimento foi aplicado em macacos que acionavam um braço mecânico recebendo suco de fruta como reforçador. Nicolelis comenta que “o pensamento de Belle [nome de um dos animais] que lhe trouxe o suco foi um pensamento simples, mas foi um pensamento, e comandou o mundo exterior de forma a realizar o seu objetivo” (Nicolelis & Chapin, 2002) p. 31. Outro experimento mostrou que um estímulo visual podia ser rastreado na tela de um computador por meio de uma resposta neural, funcionando assim como estímulo discriminativo e reforçador condicionado dessa resposta, e expondo mais uma vez que o mundo sob a pele segue as mesmas leis que relacionam respostas externamente observadas e eventos ambientais (Serruya, Hatsopoulos, Paninski, Fellows, & Donoghue, 2002). E no experimento do chamado “rato-robô”, animais equipados com dispositivo de controle remoto perambulavam fora do laboratório, dobrando à esquerda ou à direita, guiados por estímulos internos gerados por estimulação da representação cortical esquerda ou direita das vibrissas. As respostas eram, por sua vez, mantidas por estimulação neural reforçadora (Talwar et al., 2002). Embora esse resultado tenha sido tomado como uma “aprendizagem virtual que poderia fazer dos ratos-robôs um novo modelo para estudo do comportamento animal”, poderíamos igualmente considerá-lo uma aprendizagem real mostrando que o rato-robô segue um velho modelo para estudo do comportamento.

Essas e outras rotas abertas em neurociência e comportamento fazem vislumbrar a expansão do atual domínio das explicações do comportamento, de forma que a fisiologia possa ser analisada como parte integrante, mais do que complementar, da ciência do comportamento. O desenvolvimento tecnológico começa a permitir a análise do ambiente interno e externo do organismo como uma unidade. Sob diferentes ângulos, esse apelo à unidade está agudamente presente nas preocupações atuais do behaviorismo radical. Aceita-se a universalidade do princípio

da seleção por conseqüências, que se aplica igualmente às observações darwinianas como às behavioristas. A dicotomia entre explicações moleculares e molares do comportamento é vista como desnecessária, quando Donahoe e colaboradores propõem uma integração em que os processos molares são vistos como uma resultante acumulada de processos moleculares (Donahoe et al., 1997). Na visão biocomportamental desses mesmos autores, é a relação ambiente-comportamento que é selecionada, e nela é integrado o nível “subcomportamental” dos eventos intra-organísmicos observados e analisados do ponto de vista fisiológico: a seleção por conseqüências seria consolidada nas mudanças sinápticas entre os sistemas sensorial e motor. (Donahoe & Palmer, 1994). A dicotomia entre condicionamento clássico e operante também está sob escrutínio: embora vários comentaristas discordem de suas propostas, Donahoe e Palmer sugerem um princípio unificado de reforço que se aplicaria igualmente aos dois tipos de condicionamento. No nível fisiológico, o estudo das bases celulares e moleculares do condicionamento clássico e operante vêm mostrando que o mecanismo subjacente a ambos é notavelmente conservado na escala evolutiva, e sua continuidade talvez responda à controvérsia sobre a real diferença entre os dois processos (Rankin, 2002). Pode-se até conjecturar que, sendo o meio interno relativamente constante e tendo as respostas reflexas função primordial na sobrevivência e reprodução, o condicionamento respondente tenha evoluído de um processo operante em que historicamente teriam desaparecido os indivíduos cujo organismo não provia a conseqüência interna adequada à função de determinada resposta, permanecendo apenas aqueles cuja resposta tinha uma probabilidade de reforço muito próxima de um – ou seja, o que se convencionou chamar de reflexo.

Modelos comportamentais animais certamente continuarão a pavimentar o caminho da “síntese das leis do comportamento e do

sistema nervoso” prenunciada por Skinner. O desenvolvimento de modelos adequados constitui uma contribuição singular da psicologia para a neurociência, e seu uso é um instrumento importante para entender a ação de drogas psicoativas, para conhecer as alterações orgânicas de transtornos psiquiátricos, e para ampliar a dimensão da análise comportamental. Os dados que discutimos acima mostram inequivocamente que a atividade neural encoberta dentro da pele segue as mesmas leis que controlam outros tipos de comportamento e pode ser integrada à análise do comportamento. E mostram a unidade fundamental da vida psíquica: a “grandiosa síntese da neurobiologia e da análise comportamental” pode ser vista por Bullock como plenamente deslanchada, ou por Reese apenas em sua fase inicial (Bullock, 1996; Reese, 1996b). Mas é como se a distinção entre organismo e comportamento começasse lentamente a desvanecer, e o domínio privado dos eventos orgânicos pudesse se fundir ao domínio público dos eventos externos, e as relações funcionais pudessem emergir em toda sua transparência (Silva, 1998).

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ainslie, G. (1975). Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. *Psychological Bulletin*, 82, 463-509.
- Almeida, S. P., & Silva, M. T. A. (2000). "Êxtase" (MDMA): histórico, efeitos e mecanismo de ação. *Revista Panamericana de Salud Publica*, 8, 393-402.
- Almeida, S. P., & Silva, M. T. A. (2003). Ecstasy (MDMA): effects and patterns of use reported by users in São Paulo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 25, 11-17.
- Alves, C. R. R. (2003). *Efeito de antagonistas dopaminérgicos e serotoninérgicos sobre a abolição da inibição latente induzida por fencanfamina*. Unpublished Tese de doutorado, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Alves, C. R. R., DeLucia, R., & Silva, M. T. A. (2002). Effects of fencamfamine on latent inhibition. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 1089-1093.
- Alves, C. R. R., Guerra, L. G. G. C., & Silva, M. T. A. (1999). Inibição latente, um modelo experimental de esquizofrenia. *Psiquiatria Biológica*, 7, 111-117.
- Alves, C. R. R., & Silva, M. T. A. (2001). Facilitation of latent inhibition by the atypical antipsychotic risperidone. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 68, 503-506.
- Alves, C. R. R., & Silva, M. T. A. (2002). Modelos animais de psicopatologia: esquizofrenia. In H. J. Guilhardi & M. B. B. P. Madi & P. P. Queiroz & M. C. Scoz (Eds.), *Sobre comportamento e cognição*. (Vol. 10, pp. 40-60). Santo André: ESETec.
- Andreatini, R., Blanchard, C., Blanchard, R. J., Brandão, M. L., Carobrez, A. P., Griebel, G., Guimarães, F. S., Handley, S. L., Jenck, F., Leite, J. R., Rodgers, J., Schenberg, L. C., Da Cunha, C., & Graeff, F. G. (2001). The brain decade in debate: II. Panic or anxiety? From animal models to a neurobiological basis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34, 145-154.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Barrett, J. E., & Vanover, K. E. (1993). 5-HT receptors as targets for the development of novel anxiolytic drugs: models, mechanisms and future directions. *Psychopharmacology*, 112, 1-12.
- Barros, R. S., Almeida, S. P. A., Magalhães, M. P., & Silva, M. T. A. (1992). Idéias e imagens suscitadas em estudantes universitários numa pesquisa sobre drogas: uma contribuição ao trabalho preventivo. *Boletim de Psicologia*, 42, 15-26.

- Barros, R. S., Magalhães, M. P., Oliveira, R. C., Azevedo, R. B., Almeida, S. P., & Silva, M. T. A. (1989). Avaliação dos efeitos da maconha por usuários de população estudantil. *Ciência e Cultura*, 41, 652-657.
- Baum, W. M. (1974). On two types of deviation from the matching law: Bias and undermatching. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 22, 231-242.
- Belke, T. W., & Heyman, G. M. (1994). Increasing and signaling background reinforcement: effect on the foreground response-reinforcer relation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 61, 65-81.
- Blum, K., Braverman, E. R., Holder, J. M., Lubar, J. F., Monastra, V. J., Miller, D., Lubar, J. O., Chen, T. J., & Comings, D. E. (2000). Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32, 1-112.
- Bowers, R. L., Halberda, J., Mullen, L., & May, K. (1997). Captopril alters schedule induced polydipsia, urination, and defecation in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 57, 353-359.
- Bozarth, M. A. (1991). The mesolimbic dopamine system as a model reward system. In P. Willner & J. Sheel-Krüger (Eds.), *The Mesolimbic Dopamine System: From Motivation to Action* (pp. 301-330). New York: John Wiley.
- Bradshaw, C. M., Szabadi, E., & Bevan, P. (1978). Relationship between response rate and reinforcement frequency in variable-interval schedules: the effect of the concentration of sucrose reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 29, 447-452.
- Bradshaw, C. M., Szabadi, 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.
- Brembs, B., Lorenzetti, F. D., Reyes, F. D., Baxter, D. A., & Byrne, J. H. (2002). Operant reward learning in *Aplysia*: neuronal correlates and mechanisms. *Science*, 296, 1706-1709.
- Brody, A. L., Saxena, S., Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Maidment, K., Phelps, M. E., & Baxter Jr, L. R. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy. *Archives of General Psychiatry*, 58, 631-640.
- Bullock, D. (1996). Toward a reconstructive understanding of behavior: a response to Reese. *The Behavior Analyst*, 19, 75-78.
- Burgos, J. E. (2003). Theoretical note: Simulating latent inhibition with selection neural networks. *Behavioral Processes*, 62, 183-192.

- Carlini, E. A., Silva, M. T. A., & Endo, N. M. (1967). Effects of chronic administration of beta-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylamine and beta-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethylamine on climbing rope performance of rats. *Medicina et Pharmacologia Experimentalis*, 17, 534-542.
- Catania, A. C. (1998/1999). *Aprendizagem: Comportamento, linguagem e cognição* (4a. ed.). Porto Alegre: Artes Médicas.
- Cheeta, S., Brooks, S., & Willner, P. (1995). Effects of reinforcer sweetness and the D2/D3 antagonist raclopride on progressive ratio operant responding. *Behavioural Pharmacology*, 6, 127-132.
- Collu, M., Poggiu, A. S., Devoto, P., & Serra, G. (1997). Behavioural sensitization of mesolimbic dopamine D2 receptors in chronic fluoxetine-treated rats. *European Journal of Pharmacology*, 322, 123-127.
- Comings, D. E., Rosenthal, R. J., Lesieur, H. R., Rugle, L. J., Muhleman, D., Chiu, C., Dietz, G., & Gade, R. (1996). A study of the dopamine D2 receptor gene in pathological gambling. *Pharmacogenetics*, 6, 223-234.
- Conger, R., & Killeen, P. (1974). Use of concurrent operants in small group research: a demonstration. *Pacific Sociological Review*, 17, 399-416.
- Dawson, G. R., & Tricklebank, M. D. (1995). Use of the elevated plus maze in the search for novel anxiolytic agents. *Trends in Pharmacological Sciences*, 16, 33-36.
- de Villiers, P. A., & Herrnstein, R. J. (1976). Toward a law of response strength. *Psychological Bulletin*, 83, 1131-1153.
- Delbeke, F. I., & Debackere, M. (1981). Detection and metabolism of fencamfamine and influence of acetazolamide on its urinary excretion. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 2, 17-30.
- Dews, P. B., & Wenger, G. R. (1977). Rate-dependency of the behavioral effects of amphetamine. In T. Thompson & P. B. Dews (Eds.), *Advances in Behavioral Pharmacology* (Vol. 1, pp. 167-227). New York: Academic Press.
- Donahoe, J. W. (1996). On the relation between behavior analysis and biology. *The Behavior Analyst*, 19, 71-73.
- Donahoe, J. W., & Palmer, D. C. (1994). *Learning and complex behavior*. Boston: Allyn and Bacon.
- Donahoe, J. W., Palmer, D. C., & Burgos, J. E. (1997). The S-R issue: its status in behavior analysis and in Donahoe and Palmer's *Learning and complex behavior*. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67, 193-211.
- Falk, J. L. (1969). Conditions producing psychogenic polydipsia in animals. *Annals of New York Academy of Sciences*, 157, 569-593.
- Ferguson, S. A., & Paule, M. G. (1997). Progressive ratio performance varies with body weight in rats. *Behavioural Processes*, 40(177-182).

- Fernandez, E., & McDowell, J. J. (1995). Response-reinforcement relationships in chronic pain syndrome: Applicability of Herrnstein's law. *Behavioural Research and Therapy*, 33, 855-863.
- Flores, P., & Pellón, R. (1995). Rate-dependency hypothesis and the rate-decreasing effects of d-amphetamine on schedule-induced drinking. *Behavioural Pharmacology*, 6, 16-23.
- Garcia-Mijares, M. (2000). *Efeito da administração aguda e repetida de fencanfamina sobre o valor do reforçador do estímulo*. Unpublished Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Garcia-Mijares, M., & Silva, M. T. A. (1999). Introdução à teoria da igualação. In R. R. Kerbaux & R. C. Wielenska (Eds.), *Sobre comportamento e cognição* (Vol. 4, pp. 40-53.). Santo André: ARBytes.
- Garcia-Mijares, M., & Silva, M. T. A. (2003). *Sensitization to the conditioned reinforcing properties of diethylpropion*. Paper presented at the 35th Annual General Meeting of the European Brain and Behaviour Society,, Barcelona.
- Glautier, S., Rigney, U., & Willner, P. (2001). Motivation for alcohol assessed by multiple variable interval schedule behaviour: Effects of reward size and alcohol cues. *Behavioural Pharmacology*, 12, 81-89.
- Gonçalves, F. G., & Silva, M. T. A. (1999). Mecanismos fisiológicos do reforço. In R. R. Kerbaux & R. C. Wielenska (Eds.), *Sobre comportamento e cognição* (Vol. 4, pp. 278-287). Santo André: ARBytes.
- Gonçalves, F. L. (2000). *Efeitos da fluoxetina sobre a eficácia de reforçadores condicionados*. Unpublished Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Gorenstein, C., DeLucia, R., & Gentil, V. (1983). Uso de psicoestimulantes e energizantes por universitários. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 29, 45-46.
- Graeff, f. G. (1990). Brain defense systems and anxiety. In M. Roth & G. D. Burrows & R. Noyes (Eds.), *Handbook of anxiety, the neurobiology of anxiety* (pp. 307-354). Amsterdam: Elsevier.
- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Hemsley, D. R., & Smith, A. D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 14, 1-84.
- Gray, J. A., Quintão, L., & Silva, M. T. A. (1972). The partial reinforcement extinction effect in rats with medial septal lesions. *Physiology and Behavior*, 8, 491-496.
- Gray, J. A., & Silva, M. T. A. (1971). Joint effects of medial septal lesions and amylobarbitone injections on resistance to extinction in the rat. *Psychopharmacologia*, 22, 8-22.

- Gray, J. A., Silva, M. T. A., & Quintão, L. (1972). Resistance to extinction after partial reinforcement training with blocking of the hippocampal theta rhythm by septal stimulation. *Physiology and Behavior*, 8, 497-502.
- Green, S., & Hodges, H. (1991). Animal models of anxiety. In P. Willner (Ed.), *Behavioural models in psychopharmacology* (pp. 19-49). Cambridge: Cambridge University Press.
- Griffiths, R. R., Brady, J. V., & Snell, J. D. (1978). Progressive-ratio performance maintained by drug infusions: comparison of cocaine, diethylpropion, chlorphentermine, and fenfluramine. *Psychopharmacology*, 56, 5-13.
- Guerra, L. G. G. C. (2000). *Efeito da administração aguda ou crônica da fluoxetina sobre a inibição latente em ratos*. Unpublished Mestrado, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Guerra, L. G. G. C., & Silva, M. T. A. (2002). Modelos animais de psicopatologia: fundamentos conceituais. In H. J. Guilhardi & M. B. B. P. Madi & P. P. Queiroz & M. C. Scoz (Eds.), *Sobre comportamento e cognição* (Vol. 10, pp. 232-235). Santo André: ESETec.
- Handley, S. L., & McBlane, J. W. (1993). 5-HT drugs in animal models of anxiety. *Psychopharmacology*, 112, 13-20.
- Haydu, V. B., & Silva, M. T. A. (1997). Indução de comportamento por esquema: análise metodológica e conceitual. *Acta Comportamentalia*, 5, 31-57.
- Herrnstein, R. J. (1961). Relative and absolute strength 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. (1974). Formal properties of the matching law. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 21, 159-164.
- Herrnstein, R. J., & Prelec, D. (1992). A theory of addiction. In G. Loewenstein & J. Elster (Eds.), *Choice over time* (pp. 331-360). New York: Russel Sage.
- Heyman, G. M. (1983). A parametric evaluation of the hedonic and motoric effects of drugs: pimozide and amphetamine. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 40, 113-122.
- Heyman, G. M. (1992). Effects of methylphenidate on response rate and measures of motor performance and reinforcement efficacy. *Psychopharmacology*, 109, 145-152.
- Heyman, G. M. (1996). Resolving the contradictions of addiction. *Behavioral and Brain Sciences*, 19, 561-610.
- Heyman, G. M. (1997). Preference for saccharin sweetened alcohol relative to isocaloric sucrose. *Psychopharmacology*, 129, 72-78.
- Heyman, G. M. (2000). An economic approach to animal models of alcoholism. *Animal Research and Health*, 24, 132-139.

- Heyman, G. M., & Beer, B. (1987). A new approach for evaluating the behavioral effects of antipsychotic drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 8, 388-393.
- Heyman, G. M., Gendel, K., & Goodman, J. (1999). Inelastic demand for alcohol in rats. *Psychopharmacology*, 144, 213-219.
- Heyman, G. M., & Monaghan, M. M. (1987). Effects of changes in response requirement and deprivation on the parameters of the matching law equation: new data and review. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 13, 384-394.
- Heyman, G. M., & Monaghan, M. M. (1990). Contributions of the matching law to the analysis of the behavioral effects of drugs. In T. Thompson & P. B. Dews & J. E. Barrett (Eds.), *Advances in Behavioral Pharmacology* (Vol. 7, pp. 39-77). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Heyman, G. M., & Oldfather, C. M. (1992). Inelastic preference for ethanol in rats: An analysis of ethanol's reinforcing effects. *Psychological Science*, 3, 122-130.
- Heyman, G. M., & Seiden, L. S. (1985). A parametric description of amphetamine's effect on response rate: changes in reinforcement efficacy and response topography. *Psychopharmacology*, 85, 154-161.
- Hoffman, D. C., & Beninger, R. J. (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.
- Hogg, S. (1996). A review of the validity and variability of the elevated plus-maze as an animal model of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 54, 21-30.
- Holden, C. (2001). Behavioral addictions: do they exist? *Science*, 294, 980-982.
- Hyman, S. E. (2003). Diagnosing disorders. *Scientific American*, 289, 76-83.
- Killeen, P. R. (1994). Mathematical principles of reinforcement. *Behavioral and Brain Sciences*, 17, 105-172.
- Koob, G. F. (2000). Neurobiology of addiction. Toward the development of new therapies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 909, 170-185.
- Koob, G. F., & Bloom, F. E. (1988). Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. *Science*, 242, 715-723.
- Kuczenski, R., Segal, D. S., & Aizenstein, M. L. (1991). Amphetamine, cocaine, and fencamfamine: relationship between locomotor and stereotypy response profiles and caudate and accumbens dopamine dynamics. *The Journal of Neuroscience*, 11, 2703-2712.

- Lorrain, D. S., Arnold, G. M., & Vezina, P. (2000). Previous exposure to amphetamine increases incentive to obtain the drug: long-lasting effects revealed by the progressive ratio schedule. *Behavioural Brain Research*, 107, 9-19.
- Lubow, R. E., & Moore, A. U. (1959). Latent inhibition: the effect of nonreinforced pre-exposure to the conditional stimulus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 52, 415-419.
- Magalhães, M. P., Barros, R. S., & Silva, M. T. A. (1991). Uso de drogas entre universitários: a experiência com maconha como fator delimitante. *Revista ABP-APAL*, 13, 97-104.
- Marques, C. (2001). Tratamento farmacológico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23(Supl II), 49-51.
- Martin, J. R., Bus, M., Jenck, F., Moreau, J., Mutel, V., Sleight, A. J., Wickmann, J., Andrews, J. S., Berendsen, H. H., Broekkamp, C. L., Ruigt, G. S., Kuhler, C., & Delft, A. M. (1998). 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 286, 913-924.
- McDowell, J. J. (1988). Matching theory in natural human environments. *The Behavior Analyst*, 11, 95-109.
- McDowell, J. J., & Dallery, J. (1999). Falsification of matching theory: changes in the asymptote of Herrnstein's hyperbola as a function of water deprivation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 72, 251-268.
- McKim, W. A. (2000). *Drugs and behavior* (4th ed.). New Jersey: Prentice Hall.
- Meririnne, E., Kankaanpää, A., & Seppälä, 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.
- Millenson, J. R., & Leslie, J. C. (1979). *Principles of behavioral analysis* (second ed.). New York: Macmillan.
- Miller, N. E. (1959). Liberalization of basic S-R concepts: extensions to conflict behavior, motivation, and social learning. In S. Koch (Ed.), *Psychology: A study of a science* (Vol. 2, pp. 196-292). New York: McGraw-Hill.
- Mithani, S., Martin-Iverson, M. T., Phillips, A. G., & 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., & 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*, 152, 47-54.

- Nestler, E. J., Hyman, S. E., & Malenka, R. C. (2001). *Molecular Neuropsychopharmacology: A foundation for Clinical Neuroscience*. New York: McGraw-Hill.
- Nicolelis, M. A. L. (2001). Actions from thoughts. *Nature*, 409, 403-407.
- Nicolelis, M. A. L., & Chapin, J. K. (2002). Controlling robots with the mind. *Scientific American*, 287, 24-31.
- Olds, J., & Milner, P. M. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of the rat brain. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 47, 419-427.
- Oliveira, M. P. M. T. (2002). Validity study of the South Oaks Gambling Screen (SOGS) among distinct groups of Brazilian gamblers. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 24, 170-176.
- Oliveira, M. P. M. T., & Silva, M. T. A. (1998). Jogo patológico: uma revisão da literatura. *Revista ABP-APAL*, 20, 179-187.
- Oliveira, M. P. M. T., & Silva, M. T. A. (2000). Pathological and nonpathological gamblers: a survey in gambling settings. *Substance Use and Misuse*, 35, 1573-1583.
- Oliveira, M. P. M. T., & Silva, M. T. A. (2001). A comparison of horse-race, bingo, and video poker gamblers in Brazilian gambling settings. *Journal of Gambling Studies*, 17, 137-149.
- Oliveira, M. P. M. T., Silveira, D. X., & Silva, M. T. A. (2003). Gambling related feelings in clinical and non-clinical samples of gamblers. (*Submetido*).
- Overall, K. L. (2000). Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 24, 727-776.
- Paquette, V., Levesque, J., Mensour, B., Leroux, J. M., Beaudoin, G., Bourgouin, P., & Bearegard, M. (2003). "Change the mind and you change the brain": Effects of cognitive-behavioral therapy on the neural correlates of spider phobia. *Neuroimage*, 18, 401-409.
- Petry, N. M. (1999). Excessive discounting of delayed rewards in substance abusers with gambling problems. *Drug and Alcohol Dependence*, 56, 25-32.
- Petry, N. M. (2001). Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates. *Journal of Abnormal Psychology*, 110, 482-487.
- Petry, N. M., & Heyman, G. M. (1994). Effects of qualitatively different reinforcers on the parameters of the response-strength equation. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 61, 97-106.
- Petry, N. M., & Heyman, G. M. (1995). Behavioral economics of concurrent ethanol-sucrose and sucrose reinforcement in the rat: effects of altering variable-ratio requirements. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 64, 331-359.

- Pfaff, D. W., Silva, M. T. A., & Weiss, J. M. (1971). Telemetered recording of hormone effects on hippocampal neurons. *Science*, 172, 394-395.
- Phillips, G., Willner, P., Sampson, D., Nunn, J., & Muscat, R. (1991). Time-, schedule- and reinforcer-dependent effects of pimozide and amphetamine. *Psychopharmacology*, 104, 125-131.
- Piazza, P. V. (1993). Relationship between schedule-induced polydipsia and amphetamine intravenous self-administration. Individual differences and role of experience. *Behavioural Brain Research*, 55, 185-193.
- Piazza, P. V., Maccari, S., Deminière, J. M., Le Moal, M., Mormède, P., & Simon, H. (1991). Corticosterone levels determine individual vulnerability to amphetamine self-administration. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 88, 2088-2092.
- Planeta, C. S., & DeLucia, R. (1998). Involvement of dopamine receptors in diethylpropion-induced conditioning place preference. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 31, 561-564.
- Plutchik, R. (2001). The nature of emotions. *American Scientist*, 89, 344-350.
- Ranaldi, R., & Beninger, R. J. (1993). Dopamine D1 and D2 antagonists attenuate amphetamine-produced enhancement of responding for conditioned reward in rats. *Psychopharmacology*, 113, 110-118.
- Rankin, C. H. (2002). A bite to remember. *Science*, 296, 1624-1625.
- Rapoport, J. L. (1989). The biology of obsessions and compulsions. *Scientific American*, 63-69.
- Reese, H. W. (1996a). How is physiology relevant to behavior analysis. *The Behavior Analyst*, 19, 61-70.
- Reese, H. W. (1996b). Response to commentaries. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 19, 85-88.
- Richardson, N. R., & 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.
- Risner, M. E., Jackson-Smith, P. A., & Cone, E. J. (1985). Discriminative stimulus properties and schedule effects of fencamfamine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 23, 449-456.
- Rivas-Vazquez, R. A., & Blais, M. A. (1997). Selective serotonin reuptake inhibitors and atypical antidepressants: a review and update for psychologists. *Professional Psychology: Research and Practice*, 28, 526-536.
- Roberts, D. C. S., & Koob, G. F. (1982). Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 17, 901-904.

- Robinson, T. E. (1993). Persistent sensitizing effects of drugs on brain dopamine systems and behavior: Implications for addiction and relapse. In S. G. Korenman & J. D. Barchas (Eds.), *Biological Basis of Substance Abuse*. N.Y.: Oxford University Press.
- Robinson, T. E., & Berridge, K. C. (2003). Addiction. *Annual Review of Psychology*, 54, 25-53.
- Santarem, E. M. M., & Silva, M. T. A. (1999). Comportamento adjunto: controvérsias e contribuições teóricas. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 15, 199-207.
- Santarem, E. M. M., Toscano, C. T., & Silva, M. T. A. (2003). Redução da polidipsia por administração crônica de fluoxetina: independência da atividade motora. *Submetido*.
- Schuster, C. R. (1975). Drugs as reinforcers in animals and men. *Pharmacological Reviews*, 27, 511-521.
- Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Baxter Jr., L. R., Martin, K. M., & Phelps, M. E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 109-113.
- Seligman, M. E. P. (1977/1975). *Desamparo*. São Paulo: Hucitec-Edusp.
- Serruya, M. D., Hatsopoulos, N. G., Paninski, L., Fellows, M. R., & Donoghue, J. P. (2002). Instant neural control of a movement signal. *Nature*, 416, 141-142.
- Shippenberg, T. S., & Herz, A. (1987). Place preference conditioning reveals the involvement of D1-dopamine receptors in the motivational properties of mu- and kappa-opioid agonists. *Brain Research*, 436, 169-172.
- Shippenberg, T. S., LeFevour, A., & Thompson, A. C. (1998). Sensitization to the conditioned rewarding effects of morphine and cocaine: differential effects of the kappa-opioid receptor agonist U69593. *European Journal of Pharmacology*, 345, 27-34.
- Sidman, M. (1989/1995). *Coerção*. São Paulo: Editorial Psy.
- Silva, M. T. A. (1973). Extinction of a passive avoidance response in adrenalectomized and demedullated rats. *Behavioral Biology*, 9, 553-562.
- Silva, M. T. A. (1974). Effects of adrenal demedullation and adrenalectomy on an active avoidance response of rats. *Physiological Psychology*, 2, 171-174.
- Silva, M. T. A. (1981). Avanços recentes em Psicobiologia. *Psicologia: Ciência e Profissão*, 1, 61-77.
- Silva, M. T. A. (1984). Contribuição de disciplinas biológicas à compreensão da psicologia. *Ciência e Cultura*, 36, 416-418.
- Silva, M. T. A. (1988). Behaviorismo e Neurociências. *Biotemas*, 1, 41-47.

- Silva, M. T. A. (1997). Modelos animais de ansiedade. In D. R. Zamignani (Ed.), *Sobre comportamento e cognição* (Vol. 3). Santo André: ARBytes.
- Silva, M. T. A. (1998). The challenge of egolessness: Buddhist teachings and Skinnerian concepts. *Ciência e Cultura*, 50, 135-140.
- Silva, M. T. A., Alves, C. R. R., & Santarem, E. M. M. (1999). Anxiogenic-like effect of acute and chronic fluoxetine on rats tested on the elevated plus-maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32, 333-339.
- Silva, M. T. A., Barros, R. S., & Magalhães, M. P. (1994). Use of marijuana and other drugs by college students of São Paulo, Brazil. *The International Journal of the Addictions*, 29, 1045-1056.
- Silva, M. T. A., & Calil, H. M. (1975). Screening hallucinogenic drugs: systematic study of three behavioral tests. *Psychopharmacologia*, 42, 163-171.
- Silva, M. T. A., Carlini, E. A., Claussen, U., & Korte, F. (1968). Lack of cross-tolerance in rats among (-)-Delta9-Trans-tetrahydrocannabinol (Delta9-THC), Cannabis extract, mescaline and lysergic acid diethylamide (LSD-25). *Psychopharmacologia*, 13, 332-340.
- Silva, M. T. A., Guerra, L. G. G. C., Gonçalves, F. L., & Garcia-Mijares, M. (2001). Análise funcional das dependências de drogas. In H. J. Guilhardi & M. B. B. P. Madi & P. P. Queiroz & M. C. Scoz (Eds.), *Sobre Comportamento e Cognição* (Vol. 7, pp. 422-442). Santo André: ESETEC.
- Silva, M. T. A., & Heyman, G. M. (2001). Chronic morphine consumption decreases wheel running and wheel running-reinforced behavior in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 69, 51-57.
- Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1953). *Science and human behavior*. New York: Macmillan.
- Skinner, B. F. (1972/1999). What is psychotic behavior? In B. F. Skinner (Ed.), *Cumulative Record* (Definitive ed., pp. 303-321). Acton: Copley.
- Skinner, B. F. (1974). *About Behaviorism*. New York: Alfred A. Knopf.
- Skinner, B. F. (1984). The phylogeny and ontogeny of behavior. *The Behavioral and Brain Sciences*, 7, 669-711.
- Skjoldager, P., Pierre, P. J., & Mittleman, G. (1993). Reinforcer magnitude and progressive ratio responding in the rat: effects of increased effort, prefeeding, and extinction. *Learning and Motivation*, 24, 303-343.
- Spanagel, R. (1995). Anxiety: a possible predictor of vulnerability to the initiation of ethanol self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 122, 369-373.

- Stein, L., Xue, B. G., & Belluzzi, J. D. (1993). A cellular analogue of operant conditioning. *J. exp. Anal. Behav.*, 60, 41-53.
- Talwar, S. K., Xu, S., Hawley, E. S., Weiss, S. A., Moxon, K. A., & Chapin, J. K. (2002). Rat navigation guided by remote control. *Nature*, 417, 37-38.
- Thompson, R. F. (1994). Behaviorism and neuroscience. *Psychological Review*, 101, 259-265.
- Todorov, J. C. (1991). Trinta anos de Matching Law: evolução na quantificação da lei do efeito. *Anais da XXI Reunião Anual de Psicologia*, 300-314.
- Todorov, J. C., Oliveira-Castro, J. M., Hanna, E. S., Sá, M. C. N. B., & Barreto, M. Q. (1983). Choice, experience, and the generalized matching law. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 40, 99-111.
- Tourinho, E. Z., Teixeira, E. R., & Maciel, J. M. (2000). Fronteiras entre análise do comportamento e fisiologia: Skinner e a temática dos eventos privados. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 13, 425-434.
- Treit, D. (1985). Animal models for the study of anti-anxiety agents: a review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9, 203-222.
- Volkow, N. D., Fowler, J. S., & Wang, G. J. (2002). Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behavioural Pharmacology*, 13, 355-366.
- Weiner, I., Schiller, D., & Gaisler-Salomon, I. (2003). Disruption and potentiation of latent inhibition by risperidone: the latent inhibition model of atypical antipsychotic action. *Neuropsychopharmacology*, 28, 499-509.
- Weiss, J. M., McEwen, B. S., Silva, M. T. A., & Kalkut, M. (1970). Pituitary-adrenal alterations and fear responding. *American Journal of Physiology*, 218, 864-868.
- Weiss, J. M., McEwen, B. S., Silva, M. T. A., & Kalkut, M. F. (1969). Pituitary-adrenal influences on fear responding. *Science*, 163, 197-199.
- Weissenborn, R., Blaha, C. D., Winn, P., & Phillips, A. G. (1996). Schedule-induced polydipsia and the nucleus accumbens: electrochemical measurements of dopamine efflux and effects of excitotoxic lesions in the core. *Behavioural Brain Research*, 75, 147-158.
- Willner, P. (1991). Behavioural models in psychopharmacology. In P. Willner (Ed.), *Behavioural models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives* (pp. 3-18). Cambridge: Cambridge University Press.
- Willner, P., Sampson, D., Phillips, G., & Muscat, R. (1990). A matching law analysis of the effects of dopamine receptor antagonists. *Psychopharmacology*, 101, 560-567.
- Wise, R. A. (1998). Drug activation of brain reward pathways. *Drug and Alcohol Dependence*, 51, 13-22.

- Wise, R. A., & Bozarth, M. A. (1987). A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychological Review*, 94, 469-492.
- Wise, R. A., & Munn, E. (1995). Withdrawal from chronic amphetamine elevates baseline self-stimulation thresholds. *Psychopharmacology*, 117, 130-136.
- Wise, R. A., & Rompre, P. P. (1989). Brain dopamine and reward. *Annual Review of Psychology*, 40, 191-225.
- Woods, A., Smith, C., Szewczak, M., Dunn, R. W., Cornfeldt, M., & Corbett, R. (1993). Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats: a potential model for obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology*, 112, 195-198.
- Xavier, G. F., & Bueno, O. F. A. (1984). On delay-of-punishment and preexposure time: effects on passive avoidance behavior in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 17, 55-64.
- Zuckerman, L., Rimmerman, N., & Weiner, I. (2003). Latent inhibition in 35-day-old rats is not an "adult" latent inhibition: implications for neurodevelopmental models of schizophrenia. *Psychopharmacology*(June 24).

APÊNDICES

Apêndice I

Silva, M.T.A., Alves, C.R.R., & Santarem, E.M.M. (1999). Anxiogenic-like effect of acute and chronic fluoxetine on the elevated plus-maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 32, 333-339.

Apêndice 2

Alves, C.R.R., Guerra, L.G.G.C., & Silva, M.T.A. (1999). Inibição latente, um modelo experimental de esquizofrenia. *Psiquiatria Biológica*, 7, 111-117.

Apêndice 3

Alves, C. R. R., & Silva, M.T.A. (2001). Facilitation of latent inhibition by the atypical antipsychotic risperidone. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 68, 503-506.

Apêndice 4

Alves, C.R.R., DeLucia, R., & Silva, M.T.A. (2002). Effects of fencamfamine on latent inhibition. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 26, 1089-1093.

Apêndice 5

Silva, M.T.A., & Heyman, G.M. (2001). Chronic morphine consumption decreases wheel running and wheel-running reinforced behavior in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 69, 51-57.