

RAQUEL DE PAULA FARIA

**Interação entre choques incontroláveis,
consumo de álcool e aprendizagem de
fuga em ratos**

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

RAQUEL DE PAULA FARIA

**Interação entre choques incontroláveis,
consumo de álcool e aprendizagem de
fuga em ratos**

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da
Universidade de São Paulo, como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Psicologia.

Área de Concentração: Psicologia Experimental.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Helena Leite
Hunziker.

São Paulo

2009

Nome: FARIA, R. P.

Título: Interação entre choques incontroláveis, consumo de álcool e aprendizagem de fuga em ratos

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Psicologia

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha orientadora Prof. Dra. Maria Helena Leite Hunziker (Tatu) por ter me dado muito mais do que uma oportunidade. Obrigada por ter visto potencial, por ter me preparado e acreditado na proposta deste trabalho. Agradeço pela excelente orientação acadêmica, pelas palavras de apoio e por toda a dedicação empregada.

Aos professores do departamento de Psicologia Experimental da USP, pelo aprendizado adquirido durante o mestrado.

Aos professores da Faculdade Ruy Barbosa (BA), em especial a Sidnei Lira e Nayara Argollo, porque os primeiros passos são tão importantes quanto os mais recentes.

À Prof. Dra. Miriam Garcia Mijares, pela disponibilidade e importante contribuição para a realização deste trabalho.

Aos meus amados pais, Paulo e Adélia, que são meu porto seguro. Agradeço pelo apoio incalculável nessa trajetória, desde a decisão de vir estudar em São Paulo até o presente momento em que estou depositando este trabalho. Eu amo e admiro vocês.

Às minhas irmãs, Mariana e Lívia, por serem minhas melhores amigas, sempre me colocando pra frente e me ajudando a enfrentar os obstáculos.

Ao meu companheiro, Saul, pelo amor, incentivo e apoio constante. Essa jornada seria muito mais difícil sem você por perto! Obrigada por participar de mais essa empreitada, sempre me animando nos momentos mais difíceis e vibrando com minhas conquistas.

À Márcia Moraes, amiga muito querida, que praticamente me apresentou à cidade de São Paulo e me acompanhou no início dessa jornada paulistana!

Ao Lucas, amigo de república, obrigada pela convivência maravilhosa.

Aos companheiros de laboratório: Mariana, Emileane, Priscila, Paolinha, Angélica Yochiy, Angélica Capelari, Carol Vieira, Carol Trousdell, Vivi, Marcus Bentes, pela estimada amizade, além das inúmeras contribuições para a concretização deste trabalho.

À Thrissy, pessoa tri-valiosa na minha vida (amiga-irmã-confidente). Obrigada pelas trocas, pelo riso inconfundível, pelas comidinhas deliciosas, pelo suporte, pela ajuda nos gráficos, PowerPoint... Foi maravilhoso partilhar essa experiência com você.

À Desirée, amiga indispensável na “noite das meninas”, nas reuniões do LABC, nas saídas pro cinema, nos passeios em Sorocaba, no resgate de gatinhos, nos papos descontraídos e nos papos sérios também.

À Tauane, amiga muito querida, super prestativa e com potencial para ser o futuro grande nome da AEC. Obrigada pelo seu carinho e pelas horas de coleta, ainda restando fôlego para me ajudar na revisão deste trabalho.

Ao Marcos, pessoa muito especial no laboratório. Obrigada pela companhia amiga e divertida, mais preciosa do que qualquer livro de auto-ajuda! Por diversas vezes me auxiliou neste trabalho, e tornou tudo mais gostoso com bombons de chocolate branco e preto.

Ao Regis, que também participou desta jornada ajudando na coleta de dados. Sempre com um sorriso no rosto e um papo divertido, tornou tudo mais leve na rotina do biotério.

Aos amigos que, por diversas vezes, me acolheram na cidade de São Paulo: Emileane e Paola, amigas estimadas do LABC e, Laila e Vitor, cunhados queridos.

À Angélica Yochiy, pelo “help” no inglês; e ao Altay, pelo suporte estatístico.

Aos funcionários do Departamento de Psicologia Experimental da USP, em especial: Sônia Kamisaki, Moisés, Celso e Noel.

Ao Marcio, por me mostrar que é possível e pelo carinho de sempre!

Aos amigos de diferentes cidades (Salvador, São Paulo e Ribeirão Preto (SP)) que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, me incentivando e passando bons momentos junto comigo.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelos dois anos de bolsa de estudos.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	i
LISTA DE TABELAS.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Desamparo aprendido: noções gerais.....	3
1.2 Desamparo aprendido como modelo animal de depressão.....	6
2. ESTRESSE E CONSUMO DE ÁLCOOL.....	9
2.1 Efeitos da privação e estresse sobre o consumo de álcool.....	13
2.2 Efeitos da (in)controlabilidade sobre o consumo de álcool.....	18
MÉTODO.....	22
Sujeitos.....	22
Equipamentos.....	22
Procedimento.....	23
Análise de dados.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSSÃO.....	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Latências médias (em segundos) da resposta de focinhar, em blocos de cinco tentativas, apresentadas pelos sujeitos dos Grupos F e C..... **30**
- Figura 2 - Latências médias (em segundos) da resposta de focinhar, em blocos de cinco tentativas, apresentadas pelos sujeitos dos Grupos F e C. À direita está a identificação dos grupos segundo a história experimental..... **32**
- Figura 3 - Consumo de álcool (g/Kg) apresentado durante o período de administração forçada da solução alcoólica com concentração de 10%, nos dias 1 e 2..... **33**
- Figura 4 - Consumo médio (g/kg) e preferência média (%) diária de álcool, apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I, antes e após um período de quatro dias de privação. O período de privação está indicado com duas linhas verticais em ambos os gráficos..... **35**
- Figura 5 - Consumo médio (g/kg) e preferência média (%), em blocos de quatro dias, apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I, antes e após um período de quatro dias de privação. O período de privação está indicado com uma linha vertical em ambos os gráficos..... **36**
- Figura 6 - Média e desvio padrão (\pm DP) do consumo de álcool (g/kg) e preferência alcoólica (%) apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I, quatro dias antes e quatro dias depois da privação. Estatisticamente, * ou ** indicam diferença com $p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente, na comparação do consumo ou da preferência alcoólica antes e depois da privação, apresentados pelos sujeitos de um mesmo grupo..... **40**
- Figura 7 - Consumo médio de álcool (g/kg) apresentado pelos sujeitos do Grupo N. O gráfico superior apresenta o consumo de álcool, em blocos de quatro dias, para cada sujeito, antes e após o período de privação. O período de privação está indicado pela linha vertical. O gráfico inferior apresenta o consumo médio de álcool de cada sujeito apresentado nos quatro dias antes e quatro dias depois da privação, bem como a média de consumo do Grupo N nessas etapas..... **44**
- Figura 8 - Consumo médio de álcool (g/kg) apresentado pelos sujeitos do Grupo C. O gráfico superior apresenta o consumo de álcool, em blocos de quatro dias, para cada sujeito, antes e após o período de privação. O período de privação está indicado com uma linha vertical em cada gráfico. O gráfico inferior apresenta o consumo médio de álcool de cada sujeito apresentado nos quatro dias antes e quatro dias depois da privação, bem como a média de consumo do Grupo C nessas etapas..... **45**

- Figura 9 - Consumo médio de álcool (g/kg) apresentado pelos sujeitos do Grupo I. O gráfico superior apresenta o consumo de álcool, em blocos de quatro dias, para cada sujeito, antes e após o período de privação. O período de privação está indicado com uma linha vertical em cada gráfico. O gráfico inferior apresenta o consumo médio de álcool de cada sujeito apresentado nos quatro dias antes e quatro dias depois da privação, bem como a média de consumo do Grupo I nessas etapas..... **46**
- Figura 10 - Consumo de álcool (g/Kg) apresentado pelos sujeitos dos Grupos Ing e I, durante o período de administração forçada da solução alcoólica com concentração de 10%, nos dias 1 e 2..... **47**
- Figura 11 - Consumo médio (g/kg) e preferência média (%) diária de álcool, em um período de 12 dias, apresentado pelos sujeitos dos Grupos Ing e F..... **49**
- Figura 12 - Consumo médio de álcool (g/kg) diário, num período de 14 dias, apresentado por cada sujeito dos Grupos Ing e F. As linhas horizontais demarcam o valor de consumo de álcool em 2,00 g/kg do eixo Y na extensão do gráfico. À direita está a identificação dos grupos segundo a história experimental..... **51**

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Representação esquemática do delineamento experimental.....	28
Tabela 2 - Média (\pm DP) do consumo total de líquidos e, separadamente, do consumo de água e álcool, apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I, quatro dias antes e quatro dias depois da privação. Em vermelho estão os resultados da análise estatística realizada através da comparação de medidas independentes entre grupos (Kruskal-Wallis); em azul, os dados resultantes da comparação de medidas repetidas (condição antes e depois da privação) para cada grupo isoladamente (Friedman).....	38

RESUMO

Faria, R. P. (2009). *Interação entre choques incontroláveis, consumo de álcool e aprendizagem de fuga em ratos*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

O objetivo desse trabalho foi verificar os efeitos de choques elétricos, controláveis e incontroláveis, sobre o aumento temporário do consumo e preferência por álcool após um período de abstinência, efeito denominado “Alcohol Deprivation Effect” (ADE). Buscou ainda verificar se uma história de ingestão e privação de álcool pode afetar a aprendizagem de fuga, e, em direção oposta, se a exposição a uma contingência de fuga pode modificar o padrão inicial de consumo e preferência alcoólica. Vinte e quatro ratos foram treinados a consumir álcool em um esquema de livre escolha entre água e uma solução alcoólica (10%). Posteriormente foram colocados em privação de álcool por quatro dias, sendo que no último dia, eles receberam tratamento com choques controláveis (contingência de fuga), incontroláveis, ou nenhum choque (n=8 cada). Outros seis sujeitos não expostos previamente ao consumo de álcool foram submetidos à contingência de fuga. Após o tratamento, todos os animais tiveram livre acesso à solução alcoólica. Os resultados mostraram que: (1) o tratamento durante a privação com choques incontroláveis, mas não com choques controláveis, produziu um aumento significativo na preferência por álcool, (2) a ingestão de álcool, seguido por três dias de privação, não interferiu na aprendizagem de fuga, e (3) a experiência prévia com uma contingência de fuga aumentou o consumo e a preferência inicial por álcool comparado com sujeitos ingênuos. Esses resultados são discutidos em termos da influência de diferentes histórias com estímulos aversivos sobre a auto-administração de álcool.

Palavras-chave: álcool, privação alcoólica, ADE, desamparo aprendido, choques incontroláveis, aprendizagem de fuga.

ABSTRACT

Faria, R. P. (2009). *Interaction among uncontrollable shocks, alcohol consumption and escape learning in rats*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The objective of this study was to evaluate the effects of controllable and uncontrollable electric shocks on the temporary increase of alcohol consumption and preference after a period of abstinence, which is termed as “Alcohol Deprivation Effect” (ADE). It was also sought to determine whether a history of alcohol intake and deprivation could interfere with escape learning and, on opposite direction, if the exposure to an escape contingency could modify the initial pattern of alcohol consumption and preference. Twenty four rats were trained to consume alcohol in a period of free choice between water and an alcohol solution (10%) followed by alcohol deprivation for four days. The animals were exposed to controllable (escape contingency), uncontrollable or no shocks (each group, n = 8) on the fourth day. Another six subjects not previously exposed to alcohol were submitted to escape contingency. All animals had free access to the alcohol solution after treatment. The results revealed that (1) treatment during deprivation with uncontrollable, but not controllable, shocks produced a significant increase in preference for alcohol, (2) the alcohol intake, followed by three days of deprivation, did not interfere with escape learning and, (3) compared to naive subjects, previous experience with escape contingency has increased the initial consumption and preference for alcohol. These results are discussed in terms of the influence of different histories of exposure to aversive stimuli on alcohol self-administration.

Keywords: alcohol, alcohol deprivation, ADE, learned helplessness, uncontrollable shocks, escape learning

Segundo a filosofia behaviorista radical, o comportamento do organismo é produto de três níveis de variação e seleção: a filogênese, a ontogênese e as práticas culturais (Skinner, 1984, 1990). A análise do comportamento, ciência baseada nesta filosofia, tem especial interesse pela ontogênese, ou seja, pelo comportamento selecionado a partir das suas conseqüências sobre o ambiente. Quando as modificações produzidas no ambiente alteram a probabilidade de ocorrência do comportamento, diz-se que houve um condicionamento operante. Por ocorrer em numa velocidade passível de observação, o condicionamento operante foi empiricamente validado através de várias experiências que demonstraram a modelagem e manutenção de comportamentos complexos através de contingências ambientais de reforçamento (Chiesa, 1994).

O modelo de relações funcionais, na análise do comportamento, considera que o comportamento observado é função não só da experiência atual do organismo, como também de sua história de vida. Dessa forma, a determinação do comportamento se dá ao longo do tempo, uma vez que o mesmo não apenas interage com as contingências ambientais em vigor, mas também está funcionalmente relacionado a acontecimentos a uma certa distância temporal. É importante esclarecer que, segundo o behaviorismo radical, as mudanças ocorridas tanto no comportamento, quanto no ambiente de interação, são interdependentes: o organismo produz mudanças no ambiente, que, por sua vez, produzirá mudanças no organismo, medidas em termos de alterações de probabilidades de respostas (Catania, 1999; Chiesa, 1994; Skinner, 2003).

O ambiente controlado de laboratório permite aos pesquisadores ter acesso tanto às contingências atuais que estão atuando sobre o comportamento de um determinado organismo, quanto às contingências ou eventos ambientais passados que compõem sua história de vida (Sanabio-Heck & Motta, 2005). O termo contingência é utilizado quando

existe uma relação de dependência funcional entre eventos, por exemplo, quando a emissão de uma resposta controla a apresentação de algum estímulo ambiental (Catania, 1999). Conforme Hunziker (2003), a maioria dos estudos no laboratório investigou processos comportamentais decorrentes da exposição a arranjos de controlabilidade, nos quais a probabilidade (p) de ocorrência de um estímulo (S) após uma dada resposta (R) é diferente da probabilidade de ocorrência deste estímulo na ausência da resposta [$p(S/R) \neq p(S/nR)$]. Arranjos experimentais de incontrolabilidade, nos quais não há uma relação de dependência entre estímulo e resposta [$p(S/R) = p(S/nR)$], são menos freqüentes na literatura (Seligman, Maier & Solomon, 1971).

Os estudos que envolvem arranjos de incontrolabilidade partem da suposição que, assim como os organismos são sensíveis a eventos ambientais dependentes do seu comportamento, eles também seriam sensíveis a alterações no ambiente que não estão sob seu controle. O método utilizado nos estudos de desamparo aprendido, que será descrito adiante, tem se mostrado adequado para medir a influência de eventos incontroláveis (história de vida) na aprendizagem posterior de uma relação de controle entre resposta e estímulo (Hunziker, 1982, 2003). Hunziker apontou que as pesquisas com animais são as que mais têm contribuído para o estudo do efeito da exposição à incontrolabilidade, sendo que o desamparo aprendido já foi verificado em uma generalidade de espécies (mamíferos, aves, peixes e insetos). Além disso, na pesquisa básica, o desamparo aprendido também foi demonstrado com sujeitos humanos (Peterson, Maier & Seligman, 1993).

1.1 Desamparo aprendido: noções gerais

As primeiras contribuições para o estudo do desamparo aprendido foram obtidas dos experimentos realizados por Overmier e Seligman (1967) e Seligman e Maier (1967). Esses autores denominaram a dificuldade de aprendizagem de fuga/esquiva decorrente da experiência prévia com incontrolabilidade de “efeito de interferência”. Esse termo foi rapidamente substituído por “desamparo aprendido” (*learned helplessness*), sendo este o mais difundido na literatura pertinente (Hunziker, 2003). De acordo com Overmier e LoLordo (1998), o termo “desamparo aprendido” tem sido utilizado tanto como um termo descritivo, referente a dados experimentais que evidenciam o efeito da exposição a eventos incontroláveis sobre uma aprendizagem operante posterior, quanto como um termo explicativo, alusivo às formulações teóricas sobre os processos responsáveis por esse efeito comportamental.

Em um modelo experimental padrão do procedimento de desamparo aprendido, os animais são divididos em três grupos (delineamento triádico), os quais são expostos a diferentes condições experimentais na sessão de tratamento. Um grupo de sujeitos (grupo controlável) é tratado com choques elétricos “controláveis”, ou seja, os choques podem ser interrompidos a partir da emissão de uma resposta de fuga. Os sujeitos do segundo grupo (grupo incontrolável) são acoplados aos sujeitos do grupo controlável, sendo expostos ao mesmo número, duração e intensidade de choques elétricos, com a diferença de que eles não podem interromper os choques. O terceiro grupo (grupo não-choque) não recebe choques, permanecendo nas caixas experimentais pelo tempo de uma sessão. Na fase de teste, geralmente vinte e quatro horas após o tratamento, todos os sujeitos são submetidos a uma contingência de fuga ou esquiva. O resultado típico de

desamparo é observado no grupo incontrolável, o qual apresenta maiores latências de fuga ou esquiva e mais falhas na sessão de teste em comparação aos grupos controlável e não-choque, cujos resultados não diferem estatisticamente entre si (Hunziker, 1982; Seligman & Maier, 1967).

Diferentes formulações teóricas foram apresentadas para explicar o desamparo aprendido. A hipótese da “inatividade aprendida” defende que a dificuldade na aprendizagem operante é produto de relações acidentais ocorridas na condição de incontrolabilidade. Segundo essa análise, o choque elicia uma alta movimentação corporal que tende a se reduzir após alguns segundos. Dessa forma, o início da administração do choque poderia estabelecer uma relação de contigüidade¹ com a alta atividade, enfraquecendo a resposta de movimentação corporal, e o término do mesmo choque, uma relação de contigüidade com a inatividade, fortalecendo a baixa movimentação corporal (Bracewell & Black, 1974; Glazer & Weiss, 1976a, 1976b). Já a hipótese do “desamparo aprendido” também analisa processos associativos, mas em direção contrária à anterior. A idéia que norteia essa hipótese é que, a partir de uma história passada de exposição a eventos incontroláveis, os organismos aprenderiam que não há relação entre estímulos e suas respostas. Posteriormente, diante de uma situação de controle, os organismos apresentariam dificuldade em aprender essa nova relação. Além das relações funcionais, essa análise considera crítica a expectativa do organismo da impossibilidade de controle, abarcando déficits motivacionais (baixa probabilidade para emitir respostas frente uma contingência operante), cognitivos (deficiência na aprendizagem de relação de controle) e emocionais (alterações fisiológicas, como no ciclo do sono, apetite e respostas de imunossupressão) (Maier & Seligman, 1976).

¹ O termo “contigüidade” refere-se à ocorrência de eventos temporalmente próximos, sem que haja uma relação de dependência entre eles. A relação entre resposta e evento subsequente pode ser fortalecida pela contigüidade acidental entre esses eventos, mesmo na ausência de contingência (Catania, 1999).

Com relação às hipóteses que se baseiam em processos neuroquímicos, alguns pesquisadores explicaram a baixa atividade motora observada no teste de desamparo, como resultado de uma depleção de neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC), como a dopamina e a noradrenalina (Glazer & Weiss, 1976a, 1976b). Outros pesquisadores sugeriram que a dificuldade de aprendizagem após a exposição a choques incontroláveis poderia ser explicada pela maior liberação de endorfinas, deixando os sujeitos menos sensíveis a estímulos dolorosos (Jackson, Maier & Coon, 1979). De acordo com a análise realizada por Hunziker (2003), as hipóteses associativas e neuroquímicas percorrem diferentes caminhos, mas lidam com processos semelhantes entre si: baixa atividade motora e insensibilidade ao reforço. Diante da mesma variável independente (relações probabilísticas de controlabilidade ou incontrolabilidade), essas hipóteses observam modificações em diferentes variáveis dependentes: alterações comportamentais observáveis a olho nu, e alterações intra-organismos, observadas apenas com instrumentos especiais. Dessa forma, os conjuntos de interpretações teóricas que se baseiam em análises de processos bioquímicos podem ser considerados complementares às hipóteses associativas.

Com base nos efeitos comportamentais objetivamente estabelecidos nos experimentos de desamparo aprendido, Hunziker (2003) propôs uma releitura teórica da hipótese do desamparo. Primeiramente, com relação à redução da atividade do organismo sob o arranjo de incontrolabilidade, a autora sugeriu que esse efeito fosse decorrente de uma habituação das respostas motoras eliciadas pelo choque elétrico, ao invés de ser um comportamento selecionado por relações acidentais, como apontado pela hipótese da inatividade aprendida. Já com relação à redução na sensibilidade a novas contingências, a autora aponta para a condição de incontrolabilidade como variável crítica à dificuldade

posterior da aprendizagem de uma relação de controle entre resposta e estímulo, sem precisar lançar mão de mentalismos ou processos inferidos. “Sendo opostas essas aprendizagens, é de se esperar que a primeira dificulte a seguinte, produzindo o desamparo” (Hunziker, 2003, p. 19). No presente trabalho, o termo “desamparo aprendido” será utilizado com referência ao seu caráter descritivo (dados experimentais que demonstram seu efeito comportamental). Qualquer alusão à hipótese do desamparo será relativa à releitura desse fenômeno proposta por Hunziker (2003).

1.2 Desamparo aprendido como modelo animal de depressão

Para que estudos controlados com animais sejam propostos como modelos experimentais válidos de psicopatologia, eles devem mimetizar alguns aspectos como etiologia, bases bioquímicas, sintomatologia e tratamento de transtornos mentais humanos (Willner, 1991). Na prática, a avaliação de todos esses aspectos não é simples, muitas vezes porque o próprio transtorno não é bem conhecido. Em se tratando da depressão humana, Hunziker (1993) apontou para a complexidade de vários aspectos relacionados a esse transtorno: com relação à etiologia, há indícios de que a depressão tenha tanto causas genéticas quanto ambientais; quanto às bases bioquímicas, existem dados conflitantes sobre o papel de disfunções neuroquímicas nos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos; a sintomatologia da depressão é muito variada, sendo que nenhum dos sintomas pode ser classificado como condição essencial do transtorno e; por fim, nem mesmo a similaridade de tratamento é muito simples, pois parte dos pacientes deprimidos não responde à farmacoterapia. Uma vez que a depressão humana é multifacetada e dificilmente um modelo animal poderia abarcar toda a complexidade desse transtorno, a

tendência é considerar que cada modelo proposto investigue aspectos parciais da depressão (Hunziker, 1993).

O desamparo aprendido foi sugerido como um modelo experimental de depressão humana devido às semelhanças entre o comportamento de animais expostos a uma condição de incontrolabilidade e alguns comportamentos observados em pessoas deprimidas, além das similaridades quanto à etiologia, prevenção e tratamento da depressão (Seligman, 1975). Por exemplo, a exposição a eventos incontroláveis diminui a atividade motora de animais na situação de teste, ocasionando perda de reforços. De maneira semelhante, indivíduos deprimidos comumente apresentam uma história de incontrolabilidade, passividade ou redução generalizada do responder, o que dificulta o contato com eventos reforçadores (Hunziker, 2003; Sanabio-Heck & Motta, 2005). Segundo Hunziker (2003), outro aspecto crítico do desamparo é a insensibilidade às contingências de reforçamento, observada quando o animal, previamente exposto a choques incontroláveis, chegam a experimentar a contingência de fuga sem, contudo, diminuir as latências da resposta ou aumentar sua frequência. Ferster (1973) apontou que indivíduos deprimidos sofrem da falta de reforçadores, que pode ser decorrente da ausência de estímulos ou pela perda da função reforçadora de estímulos. Outra similaridade desse modelo animal diz respeito a alterações bioquímicas encontradas tanto em pacientes depressivos quanto em animais desamparados (Willner, 1991).

As práticas clínicas de prevenção e tratamento da depressão podem encontrar seus respectivos paralelos em duas variações no procedimento básico do desamparo aprendido, denominadas de “imunização” e “reversão” (Hunziker, 2003). O efeito da imunização foi constatado por Seligman e Maier (1967), submetendo um grupo de cães a uma sessão de choques controláveis, seguida por outra com choques

incontroláveis. Quando esses animais foram submetidos ao teste de fuga/esquiva, foi verificada a aprendizagem, ou seja, eles não apresentaram uma diminuição na sensibilidade às novas contingências. Nas palavras de Hunziker (2003, p. 11), “(...) o estudo do efeito de imunização mostrou que a história de reforçamento pode ser uma variável crítica na prevenção contra o desamparo”. Quanto à reversão, Seligman e Maier (1967) expuseram cães que haviam apresentado o desamparo a uma nova contingência de fuga, na qual os animais eram fisicamente forçados a experimentar o reforçamento. Os autores verificaram que o “tratamento” de exposição a eventos controláveis mostrou-se efetivo na reversão do desamparo. Já com relação ao tratamento com uso de fármacos, foi observado que a administração de drogas antidepressivas após choques incontroláveis impede o aparecimento de desamparo aprendido em animais (Gouveia Jr, 2001; Graeff, Hunziker & Graeff, 1989; Petty & Sherman, 1979). Esse paralelo farmacológico possibilita a utilização do modelo de desamparo aprendido na identificação de novos fármacos com potencial antidepressivo em humanos (Willner, 1985, 1991).

É importante destacar que a condição de incontrolabilidade também tem sido característica de diversas pesquisas animais sobre “estresse”. Uma das vertentes desse tipo de pesquisa estuda os efeitos do estresse, como choques elétricos incontroláveis, na alteração do valor reforçador de drogas de abuso, a exemplo do álcool. Dessa forma, a experiência com eventos aversivos incontroláveis parece ser um fator importante não só no desenvolvimento do desamparo aprendido, ou seja, na dificuldade de emitir respostas de fuga frente a novos estímulos controláveis, assim como na auto-administração de drogas psicoativas (Sinha, 2001). Além disso, os estudos sobre a associação entre estresse e abuso de drogas permitem traçar um paralelo com o consumo de drogas induzido pelo estresse em humanos, conforme analisado por Dayas *et al.* (2004).

2. ESTRESSE E CONSUMO DE ÁLCOOL

O consumo voluntário de drogas e o risco de abuso e recaída dependem de vários fatores biológicos e ambientais. A noção de que o “estresse” consiste em um desses fatores não é nova na literatura científica. De acordo com Sinha (2001), existem diversas evidências empíricas com animais, e alguns estudos com humanos, demonstrando uma correlação positiva entre exposição ao estresse agudo/crônico e o aumento do consumo de drogas. O termo “estresse” é freqüentemente definido na literatura como um processo envolvendo percepção, interpretação, resposta e adaptação a eventos ambientais (Sinha, 2001). Para os propósitos do presente estudo, o termo “estresse” será apenas utilizado com referência aos eventos ambientais aversivos (estressores) e os processos comportamentais mensuráveis, frutos da interação do organismo com esses eventos, sem supor processos cognitivos inferidos.

Várias pesquisas animais foram desenvolvidas para avaliar o efeito da exposição ao estresse sobre o consumo de diferentes drogas psicoativas. Segundo Sinha (2001), as pesquisas que avaliam os efeitos do estresse sobre o consumo de álcool têm obtido resultados inconsistentes: o consumo de álcool pode aumentar, diminuir, ou mesmo não ser afetado sob condições ambientais estressantes. Diferentes fatores podem estar contribuindo para essa discrepância, como a forma de alojamento dos animais, o protocolo de administração de álcool utilizado, os níveis de consumo de álcool antes da exposição ao estresse, diferenças nos tipos de estressores utilizados, intensidade e tempo de duração do estresse, entre outros (Dayas *et al.*, 2004; Funk, Vohra & Lê, 2004; Siegmund *et al.*, 2005; Sinha, 2001). Em contraposição, alguns estudos têm demonstrado consistentemente que a

exposição a choques elétricos reinstala o comportamento de busca por drogas, a exemplo do álcool, após a sua extinção (Lê *et al.*, 1998, 1999, 2000).

O termo álcool refere-se a uma classe de substâncias químicas, na qual apenas o álcool etílico ou etanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) é consumido nas bebidas alcoólicas, devido ao seu menor grau de toxicidade². A neurofarmacologia do álcool não é simples e as moléculas de etanol alteram o funcionamento de diferentes neurotransmissores, como glutamato (através do bloqueio dos receptores NMDA), o GABA e a serotonina (Mckim, 2007; Rang, Dale & Ritter, 2001). O álcool é uma droga depressora do SNC que apresenta efeitos bifásicos com relação ao tempo e dose consumida. No consumo de baixas doses e enquanto o nível de álcool no sangue está subindo, o álcool tem efeitos estimulantes, provocando, por exemplo, sentimentos de euforia. Entretanto, com doses mais altas e enquanto o nível de álcool no sangue está diminuindo, seus efeitos sedativos aparecem. Em concentrações farmacológicas efetivas, as ações depressoras do álcool assemelham-se às dos anestésicos voláteis (Rang *et al.*, 2001). É importante destacar também que o álcool reduz a sensibilidade a eventos aversivos, diminuindo a influência desses eventos no controle do comportamento (Mckim, 2007).

Com o intuito de isolar algumas variáveis que podem ser críticas na influência do efeito do estresse sobre o consumo de álcool, Volpicelli, Ulm e Hopson (1990) propuseram um experimento para avaliar dois aspectos: 1) a dinâmica temporal do consumo de álcool e 2) a preferência inicial dos sujeitos pela substância. No primeiro caso, os autores queriam verificar se o consumo de álcool em resposta ao estresse varia quando o acesso ao álcool ocorre durante o período de estresse ou após o período de estresse. Já no segundo caso, os autores procuraram investigar se as preferências iniciais da solução

² O termo álcool será utilizado sempre com referência ao álcool etílico (etanol), durante todo esse trabalho.

alcoólica são importantes na determinação do efeito do estresse sobre o consumo de álcool subsequente.

Nesse experimento, 40 ratos Sprague-Dawley machos, alojados individualmente, tinham livre acesso à comida, e duas garrafas contendo água e uma solução de álcool (5%) durante toda a pesquisa. Os animais foram submetidos a três fases experimentais, cada uma com quatro dias de duração. Na primeira fase, foi medida a preferência inicial por álcool através da monitoração do consumo em livre escolha para todos os animais, os quais foram subdivididos em dois grupos denominados “choque” e controle. Durante a segunda fase, os sujeitos que compuseram o grupo “choque” foram expostos a sessões diárias, com uma hora de duração, de 60 choques elétricos previsíveis e incontroláveis. Os choques, administrados no piso e nas paredes da caixa experimental, tinham intensidade de 1 mA, duração de 5s, apresentados em um esquema de FT de 60s. Nessa fase, os sujeitos que compuseram o grupo controle eram apenas manuseados e imediatamente colocados nas suas gaiolas-viveiro. Na terceira fase, os ratos permaneceram nas gaiolas e o consumo de líquido foi monitorado. Comparando os resultados obtidos nas três fases experimentais com relação à preferência por álcool, para ambos os grupos, os pesquisadores verificaram que o grupo “choque” preferiu significativamente mais álcool que o grupo controle durante a terceira fase (pós-choque), mas não na segunda fase (durante o choque).

Volpicelli *et al.* (1990) também realizaram outra análise de dados, separando os sujeitos em dois grupos de tamanhos iguais distribuídos equitativamente em função da preferência inicial por álcool. A interação entre preferência alcoólica e a exposição a choques foi analisada comparando-se o consumo dos sujeitos dos grupos “choque” e controle que tinham uma baixa preferência inicial por álcool (consumo médio

de 0,65 g/Kg/dia e 0,63 g/Kg/dia, respectivamente) e dos que apresentaram uma alta preferência inicial por álcool (consumo médio de 3,96 g/Kg/dia e 3,58 g/Kg/dia, respectivamente). Os pesquisadores verificaram que, na condição de baixa preferência, os animais do grupo “choque” consumiram mais álcool em comparação aos sujeitos do grupo controle na segunda e terceira fases. Em contraste, as diferenças no consumo de álcool entre os grupos “choque” e controle, na condição de alta preferência, não foram estatisticamente significantes tanto na segunda, quanto na terceira fase experimental. Nesse caso, o consumo de álcool do grupo “choque” foi um pouco menor do que o consumo do grupo controle na segunda fase, e um pouco maior durante a terceira fase.

Com esse experimento, Volpicelli *et al.* (1990) demonstraram a importância da dinâmica temporal do consumo e da preferência inicial pela substância alcoólica sobre o efeito do estresse na ingestão de álcool. Além desse estudo, muitas outras pesquisas sobre estresse também focaram seus esforços em delinear as condições que podem afetar o valor reforçador do álcool, medido através da ingestão oral, utilizando estímulos estressores diferentes (a exemplo da imobilização, isolamento materno, privação de sono REM, etc) (Pohorecky, 1990). Entretanto, a administração de choques elétricos nas patas tem sido o estressor mais comumente utilizado para esse fim (Dayas *et al.*, 2004).

Outra linha de pesquisa, proposta por Brennan e Stromberg (2004), estudou, dentre outros aspectos, os efeitos de uma história de consumo e privação de álcool sobre a aquisição de uma resposta de fuga/esquiva em ratos. O período de privação alcoólica que antecedeu a tarefa de fuga/esquiva teve como objetivo verificar a aprendizagem desses animais na ausência dos efeitos diretos da droga. Nesse experimento, 39 ratos Wistar machos foram subdivididos aleatoriamente em 3 grupos: um grupo teve acesso ao álcool (6%) e foi exposto a uma tarefa de fuga/esquiva com 4 horas de duração, após 1 dia de

privação alcoólica (grupo 1, n=15); um segundo grupo teve acesso similar ao álcool (6%) e foi exposto à mesma tarefa de fuga/esquiva após 10 dias de privação alcoólica (grupo 2, n=8); e o último grupo nunca teve acesso ao álcool antes da exposição da tarefa de fuga/esquiva (grupo 3, n=16). Os resultados mostraram que o tempo de privação alcoólica foi uma variável crítica na aprendizagem de esquiva: os sujeitos que passaram apenas por um dia de privação alcoólica (grupo 1) apresentaram uma percentagem de resposta de esquiva significativamente maior do que os outros dois grupos, que não diferiram entre si. Além disso, a alta preferência inicial pelo álcool também se mostrou uma variável crítica: os animais expostos a um ou dez dias de privação (grupos 1 e 2), que tinham alta preferência por álcool, apresentaram maiores frequências de esquiva em comparação com os animais que tinham uma baixa preferência inicial por álcool.

É interessante destacar que enquanto na pesquisa de Volpicelli *et al.* (1990), o consumo de álcool era a variável dependente (VD) que variava em função da exposição ao choque elétrico (variável independente ou VI), na pesquisa de Brennan e Stromberg (2004) o consumo e privação de álcool é a VI que pode influenciar a aprendizagem de fuga/esquiva (VD).

2.1 Efeitos da privação e estresse sobre o consumo de álcool

Além do estresse, outro fator que pode afetar a ingestão de álcool é a sua privação. Em organismos que tiveram acesso voluntário ao álcool, seguido por um período de abstinência, observa-se um aumento transitório no consumo e preferência por álcool quando essa solução é novamente disponibilizada (Funk *et al.*, 2004; Koros *et al.*, 1999; Siegmund *et al.*, 2005; Sinclair & Senter, 1967; Spanagel & Holter, 1999). Esse fenômeno

é conhecido na literatura como “Efeito de Privação do Álcool” (*Alcohol Deprivation Effect* ou ADE), e foi empiricamente demonstrado pela primeira vez por Sinclair e Senter (1967).

Sob condições experimentais controladas, Sinclair e Senter (1967) verificaram o ADE em ratos previamente utilizados em outro experimento, no qual todos os sujeitos tiveram quatro semanas de acesso contínuo a uma solução de álcool (7%) e água. Sem interromper o acesso ao álcool, esses animais foram subdivididos em dois grupos. O primeiro grupo foi privado de álcool nas semanas 1, 3, 5 e 7, e tinha acesso à solução de álcool (7%) nas semanas 2, 4, 6 e 8. O segundo grupo teve acesso contínuo à solução de álcool durante todo o experimento. Água e comida estavam sempre disponíveis para ambos os grupos. Com relação ao primeiro grupo, os pesquisadores observaram uma alta preferência por álcool imediatamente após o período de privação, seguido por um declínio subsequente para todos os sujeitos. Esse efeito não foi observado nos animais com acesso contínuo à solução de álcool, os quais mantiveram um consumo regular.

O ADE está bem caracterizado parametricamente e é comumente utilizado em diversos laboratórios como modelo de recaída (Funk *et al.*, 2004; Siegmund *et al.*, 2005). Além disso, como apontado por Siegmund *et al.* (2005) e Spanagel e Holter (1999), esse fenômeno já foi demonstrado em uma generalidade de espécies, incluindo ratos, camundongos, macacos e humanos. Apesar de ser bem difundido na literatura, poucas pesquisas investigaram como o aumento temporário no consumo de álcool, observado após um período de privação, pode ser modificado pela exposição a estímulos aversivos, como o choque elétrico (Dayas *et al.*, 2004; Funk *et al.*, 2004).

Funk *et al.* (2004) propuseram um estudo para verificar, entre outros aspectos, os efeitos do choque elétrico sobre o ADE. Para tanto, ratos Wistar machos foram treinados para consumir uma solução de álcool (10%) até atingir o critério de

estabilidade (três dias consecutivos de consumo de álcool com desvio padrão menor que 20% da média do grupo). No treinamento, os animais foram mantidos em gaiolas-viveiros com duas garrafas disponíveis, passando por um período de administração forçada de álcool, seguido por um ciclo de livre escolha entre água e álcool, concomitante com o aumento gradual na concentração da solução alcoólica. A comida foi mantida *ad libitum* durante todo o experimento. Após a estabilidade do consumo de álcool, os animais foram submetidos a quatro ciclos experimentais, cada ciclo composto por duas semanas de privação de álcool seguidas por duas semanas de livre escolha entre água e uma solução de álcool (10%). Durante os períodos de privação dos três primeiros ciclos, os sujeitos que compuseram o grupo exposto ao estressor “choque elétrico” (grupo privado – choque) receberam, em média, 20 choques intermitentes nos dias 3, 6, 7, 9 e 10. Os choques eram administrados nas patas, com intensidade de 0,8 mA, duração de pulso de 1s, apresentados em um intervalo médio de 33s, por um período de 10 min. Dois grupos controles foram utilizados: um composto por sujeitos que passaram apenas pela privação de álcool (grupo privado – não estresse), e outro que permaneceu na condição de livre escolha entre água e álcool (10%) durante todo o experimento (grupo bebedor – não estresse). Nenhum estressor foi administrado durante o período de privação do quarto ciclo experimental. Após o último período de privação, todos os sujeitos tiveram acesso a 10 dias de consumo em livre escolha entre água e álcool (10%), no qual os sujeitos do grupo “privado – choque” receberam ao final uma exposição ao choque elétrico.

Os resultados foram observados através da comparação da média de três dias consecutivos de consumo antes e após os períodos de privação. A partir de uma análise intergrupos, os pesquisadores observaram que após o primeiro período de privação, o “grupo privado – choque” consumiu significativamente mais álcool do que o “grupo

bebedor – não estresse”. Com relação ao segundo e terceiro períodos de privação, todos os grupos apresentaram um consumo de álcool significativamente maior com relação ao “grupo bebedor – não estresse”. Entretanto, somente no segundo período, o grupo “privado – choque” consumiu significativamente mais álcool que o grupo “privado – não estresse”. Por fim, no quarto período de privação, durante o qual nenhum choque foi administrado, novamente todos os grupos apresentaram um consumo significativamente maior de álcool com relação ao “grupo bebedor – não estresse”. Com relação à exposição final ao choque elétrico do grupo “privado – choque” em situação de livre escolha de água e álcool (10%), os pesquisadores não observaram nenhuma alteração no consumo de álcool.

Um experimento proposto Dayas *et al.* (2004) também teve como objetivo verificar o efeito de diferentes estressores (dentre eles, o choque elétrico) sobre o ADE. Nesse experimento, ratos Wistar machos foram previamente treinados para consumir uma solução de álcool (10%) em um esquema de FR3 por cerca de onze semanas. Para tanto, além do treino de resposta de pressão à barra em uma caixa de condicionamento operante, foram utilizadas técnicas de “*fading in*” da concentração de álcool, que foi aumentada gradativamente, e de “*fading out*” de sacarose, que foi também retirada gradativamente. Além disso, os sujeitos foram expostos a uma dieta líquida de uma solução de álcool (10%) com suplemento nutricional por 21 dias para indução de dependência alcoólica. Antes de iniciar o período de privação de álcool, todos os sujeitos adquiriram taxas estáveis de resposta de pressão à barra para obter uma solução de álcool (10%). Durante uma semana de abstinência forçada, alguns sujeitos foram expostos por 10 min a sessões diárias de, em média, 15 choques elétricos incontrolláveis nas patas (choques de 0,5 mA, com duração de 0,5s, apresentados em VT 40s, com amplitude de variação de 10-70s). Já os sujeitos do

grupo controle foram submetidos a injeções diárias de salina (i. p. 1ml/kg)³. Após a privação alcoólica, os grupos tiveram novamente acesso à solução de álcool (10%) em um esquema de FR3 por 20 dias. Dentre os resultados obtidos, os pesquisadores observaram que os ratos submetidos a choques elétricos incontroláveis não apresentaram o aumento do consumo de álcool usualmente obtido após a abstinência, diferentemente do grupo controle, o qual apresentou um ADE típico, com maior número de respostas de pressão à barra quando comparado à linha de base.

A discrepância de resultados nas pesquisas que estudam a relação entre estresse e consumo de álcool parece se manter também nos estudos que investigaram os efeitos da privação de álcool e do choque elétrico sobre a ingestão de álcool. Entretanto, algumas diferenças metodológicas e de análise de dados precisam ser consideradas. Com relação ao método, Funk *et al.* (2004) utilizaram quatro períodos de privação e dois grupos controle (“privado – não estresse” e “bebedor – não estresse”), enquanto Dayas *et al.* (2004), utilizaram apenas um período de privação e um grupo controle, o qual foi submetido a injeções de salina. Com relação aos resultados, Dayas *et al.* (2004) realizaram uma análise intragrupos (comparando o consumo de álcool pré e pós-privação para cada grupo isoladamente), enquanto Funk *et al.* (2004) priorizaram uma análise intergrupos (comparando o consumo pós-privação entre os diferentes grupos). Com relação ao primeiro tipo de análise, Dayas *et al.* (2004) não verificaram a ocorrência do ADE no grupo exposto a choques elétricos após a privação, diferentemente de Funk *et al.* (2004) que obtiveram o ADE no grupo privado exposto a choques. Com relação ao segundo tipo de análise, o estudo realizado por Funk *et al.* (2004) descreveu diferenças na magnitude do ADE entre diferentes grupos. Os autores relataram um aumento significativo do consumo

³ Para atender a outros objetivos de pesquisa com relação aos efeitos de drogas sobre o ADE, Dayas *et al.* (2004) submeteram os animais do grupo controle à injeções de salina.

de álcool para o grupo exposto a choques incontroláveis em relação ao grupo “privado – não estresse” no segundo período de privação.

2.2 Efeitos da (in)controlabilidade sobre o consumo de álcool

Devido ao grande número de variáveis que podem estar relacionadas aos efeitos do estresse sobre o consumo de álcool, além dos diferentes procedimentos utilizados nas pesquisas, não é surpresa que os estudos na área apresentem resultados contraditórios. Embora a maioria dos experimentos que estudam a relação estresse e consumo de álcool utilizar como evento estressor “choques elétricos incontroláveis”, existem poucas pesquisas sistemáticas que avaliam a dimensão “controlabilidade” do estressor como variável crítica à modificação do valor reforçador do álcool (Volpicelli & Ulm, 1990). A relevância dessas pesquisas está no achado de que as respostas comportamentais e neuroquímicas frente a eventos estressores incontroláveis são diferentes quando comparados ao estresse controlável (Hunziker, 2003).

Como descrito anteriormente, a sensibilidade dos organismos a eventos ambientais incontroláveis foi adequadamente avaliada nos estudos de desamparo aprendido, no qual uma história prévia de independência entre evento ambiental e resposta dificulta a aquisição de novos comportamentos em situações envolvendo eventos controláveis. Também foi visto que organismos expostos a situações de incontrolabilidade apresentam mudanças bioquímicas como a depleção de dopamina e noradrenalina no SNC, além de um aumento na liberação de endorfinas (Glazer & Weiss, 1976a, 1976b; Jackson *et al.* 1979). Uma vez que a incontrolabilidade de estímulos aversivos interfere sobre a aprendizagem e a bioquímica do organismo de forma diferente que a mera aversividade do

estímulo, será que essa mesma condição pode afetar o consumo voluntário de álcool? Ou seja, mais do que o efeito de um estressor, será que a incontrollabilidade do estressor pode interferir na auto-administração de álcool?

Com o objetivo de verificar a influência dos efeitos da incontrollabilidade sobre a preferência do consumo de álcool em ratos, Volpicelli e Ulm (1990) realizaram um experimento utilizando 12 ratos Sprague-Dawley machos, mantidos em um ambiente de luz constante e alojados em caixas individuais com livre acesso à comida, água e uma solução de álcool. Os sujeitos foram subdivididos aleatoriamente em uma das duas condições de choque: controlável e incontrollável. Os sujeitos do grupo controlável foram colocados em uma caixa de condicionamento alongada com uma divisória no meio, denominada de “*shuttlebox*”, por onde os choques eram administrados através do piso e das paredes da caixa. Os animais receberam 50 choques com intensidade de 0,8 mA, duração máxima de 30s, apresentados em VT 60s (amplitude de variação 10-110s), os quais foram administrados por três dias intercalados (dias 1, 3 e 5) . No primeiro dia, os sujeitos poderiam interromper a apresentação do choque correndo de um compartimento ao outro da *shuttlebox* (FR 1). Já no segundo e terceiro dias de apresentação dos choques, a exigência da resposta de correr aumentou para FR2, ou seja, os sujeitos deveriam emitir a resposta de correr de um compartimento para o outro e retornar ao compartimento anterior. Os sujeitos do grupo incontrollável foram acoplados aos sujeitos do grupo controlável, e receberam a mesma duração, intensidade e padrão de choques do seu par, sem poder interrompê-los, também na *shuttlebox*. Imediatamente após a experiência com choque, os animais eram recolocados nas gaiolas-viveiro, onde tinham livre acesso à água e uma solução com álcool. A concentração da solução de álcool após a primeira experiência com choque foi de 2,5%. Essa concentração foi aumentada por dois dias para 5% após a

segunda experiência com choque, sendo então mantida na concentração de 10% durante o resto do experimento. Como resultado, os pesquisadores observaram um aumento do consumo de álcool apenas para os animais na condição de choques incontroláveis. Esse aumento foi mais proeminente nos dias que se sucederam ao choque, comparado com os dias de apresentação do choque elétrico (Volpicelli, 1987).

Com exceção do experimento realizado por Volpicelli e Ulm (1990), não foram encontrados na literatura outros estudos que avaliassem a influência da exposição à (in)controlabilidade de eventos aversivos sobre o consumo de álcool em animais. Entretanto, existem algumas pesquisas com humanos que verificaram os efeitos de eventos incontroláveis no consumo de bebidas alcoólicas, a exemplo do experimento realizado por Noel e Lisman (1980), no qual mulheres (bebedores sociais) aumentaram o consumo de álcool após a exposição a problemas insolúveis. Também não foram encontrados estudos que tenham investigado se a dimensão (in)controlabilidade interfere no consumo do álcool após sua privação.

Considerando que a auto-administração de álcool é multideterminada, e que a incontrolabilidade de estímulos – adicional à sua mera aversividade - parece ser uma das variáveis que interferem nesse comportamento, o presente estudo foi realizado com o objetivo de verificar os efeitos de choques elétricos, controláveis e incontroláveis, sobre o “efeito de privação de álcool” (ADE). O nosso experimento também pretendeu examinar a existência de uma relação funcional em direção contrária, ou seja, se uma história de consumo voluntário de álcool, e privação, poderia interferir na aquisição de uma resposta de fuga durante a privação. Esse segundo objetivo foi considerado, uma vez que o estudo realizado por Brennan e Stromberg (2004) sugeriu que o consumo e a privação de álcool podem interferir na interação organismo-ambiente, afetando a aprendizagem de

fuga/esquiva em ratos. Adicionalmente a esse objetivo, procurou-se verificar o padrão de consumo alcoólico em sujeitos ingênuos submetidos a uma contingência de fuga.

MÉTODO

Sujeitos

Foram utilizados 30 ratos albinos machos, descendentes de Wistar, experimentalmente ingênuos, com idade aproximada de quatro meses no início do experimento, procedentes do Instituto Adolf Lutz. Os animais foram mantidos em gaiolas-viveiro individuais, por no mínimo uma semana, antes de iniciar o experimento. Eles foram mantidos em regime *ad libitum* de água e comida (ração balanceada), sendo o biotério mantido sob um ciclo artificial 12hr luz/escuro (luzes acesas às 7:00hr). O peso dos animais foi medido duas vezes por semana, durante todo o experimento, para monitorar suas condições de saúde e também para analisar o consumo de álcool em proporção ao peso corporal (grama de álcool por quilograma do peso corpóreo do animal por dia). Todas as etapas experimentais foram aprovadas pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (processo no. 002/07).

Equipamentos

As gaiolas-viveiro individuais foram caixas de polipropileno foscas, medindo 30 X 19 X 13 cm (comprimento, largura e altura), com tampa em arame cromado e chão coberto por maravalha. Cada caixa continha dois bebedouros, compostos por garrafas milimetradas (100 ml), as quais podiam conter uma solução de álcool e/ou água, a depender da etapa do experimento. As soluções de álcool foram preparadas na concentração de 10% com álcool etílico absoluto (99,5%) diluído em água.

Para liberação dos choques, foram utilizadas duas caixas de condicionamento, idênticas entre si, chamadas aqui de focinhadoras, medindo 21,5 X 21,5

X 21,5 cm (comprimento, largura e altura). Essas caixas tinham paredes frontais de acrílico transparente e as demais paredes de alumínio. Cada caixa dispunha, como *manipulandum*, um orifício de 3 cm de diâmetro, a 6 cm do piso, chamado “focinhador”. O orifício estava conectado a uma cuba cilíndrica de alumínio, com o mesmo diâmetro e 3 cm de profundidade, presa externamente à caixa. A 1,5 cm da borda dessa cuba havia um feixe luminoso que incidia sobre um sensor foto-elétrico, cuja interrupção era automaticamente registrada. A introdução do focinho do animal no orifício interrompia o feixe luminoso, registrando uma resposta de focinhar. O piso era composto por barras de aço inoxidável cilíndricas, de 0,3 cm de diâmetro, distando 1,3 cm entre si.

Os choques elétricos, administrados através das barras que compunham os pisos da focinhadora, foram de corrente alternada (CA), provenientes de um gerador de choques com alternador de polaridades (*shock scrambler*), marca BRS *Foringer*, modelo 901. A umidade relativa do ar era mantida em torno de 70%, registrada através de um higrômetro e controlada por um desumidificador, ambos localizados na sala de coleta de dados.

O controle e o registro de dados foram feitos por computadores PC386, com um *software* desenvolvido especialmente para este tipo de experimento.

Procedimento

Inicialmente, todos os sujeitos foram expostos a uma etapa pré-experimental, na qual tinham acesso constante a duas garrafas de água por no mínimo sete dias. Após essa etapa, os sujeitos foram submetidos a quatro etapas experimentais sucessivas: 1) auto-administração forçada de álcool (10%); 2) livre escolha entre água e álcool (10%); 3) privação de álcool e tratamento de choques; e 4) livre escolha entre água e

álcool (10%). Durante todo o experimento, foi medido o consumo de líquido que se dava entre as 14:00hr de um dia e às 12:00hr do dia seguinte, totalizando um acesso de 22hr às garrafas. No período entre 12:00 e 14:00hr do mesmo dia, as garrafas não estavam disponíveis nas gaiolas-viveiro, sendo nesse período que era feita a medida de consumo do período precedente, a troca de água e da solução de álcool nas garrafas e a pesagem dos animais. Os líquidos foram substituídos todos os dias para evitar contaminação e evaporação, no caso da solução alcoólica. Nas gaiolas-viveiro, as garrafas de água e álcool foram mudadas de posição a cada dia para evitar preferência por localização. Todos os animais eram pesados duas vezes por semana, com intervalo médio de três dias entre as pesagens.

Etapa 1: Auto-administração forçada de álcool (10%)

Durante essa etapa, 24 sujeitos tiveram acesso a duas garrafas com uma solução de álcool na concentração de 10% como sua única fonte de líquido por dois dias⁴. O consumo de álcool foi medido sob a forma de grama de álcool por quilograma do peso do animal por dia (g/Kg/dia) durante todo o experimento. Os seis sujeitos restantes não foram expostos às etapas 1 e 2.

Etapa 2: Livre escolha entre água e álcool (10%)

Imediatamente após a etapa de álcool forçado, os animais anteriormente tratados tiveram livre acesso à água e a uma solução de álcool (10%) simultaneamente. Foram utilizados dois critérios para o encerramento dessa etapa: um período mínimo de 64

⁴ O objetivo da auto-administração forçada é aumentar os níveis de consumo voluntário do álcool, uma vez que a maioria das espécies animais prefere evitar a solução alcoólica devido ao sabor desagradável (McKim, 2007). O uso da auto-administração forçada de álcool pode ser encontrado em diferentes artigos na literatura (Izídio, 2005; Terenina-Rigaldie, Jones & Mormède, 2003; Vendruscolo *et al.*, 2005).

dias de acesso em livre escolha e que, na média, todos os grupos apresentassem um consumo estável de álcool. Foi adotado como critério de estabilidade que a ingestão de álcool, por cinco dias consecutivos, deveria apresentar um desvio padrão (DP) menor que 20% da média do grupo (conforme Brennan & Stromberg, 2004).

A partir dessa fase, também foram computados dados sobre a medida de preferência por álcool (volume da solução alcoólica consumida / consumo total de fluido) x 100.

Etapa 3: Privação de álcool e tratamento com choques

Os animais foram distribuídos em três grupos (N, C e I), com oito sujeitos cada, tendo-se por critério o nível de consumo anterior de forma que todos os grupos tivessem sujeitos que apresentassem níveis semelhantes de consumo de álcool (g/kg)⁵. Os sujeitos dos três grupos passaram por um período de privação alcoólica de quatro dias, sendo a água sua única fonte de líquido em ambas as garrafas⁶. No último dia de privação de álcool, dois desses grupos foram expostos ao tratamento com choques elétricos sendo um deles exposto a choques controláveis (Grupo C) e outro a choques incontroláveis (Grupo I). Os sujeitos do Grupo C receberam 60 choques elétricos com intensidade de 1 mA, com duração máxima de 10s, apresentados em VT 60s (amplitude de variação 10-110s). Cada choque apresentado poderia ser imediatamente desligado após a emissão da resposta de focinhar (resposta de fuga). Caso isso não ocorresse, o choque era automaticamente interrompido após 10s de seu início. Esse valor era registrado como

⁵ Esse critério de divisão em grupos foi importante uma vez que diferenças individuais na preferência por álcool já se mostraram como uma variável crítica na determinação dos efeitos do choque no consumo posterior da substância (Volpicelli *et al.*, 1990).

⁶ Há indicações na literatura de que o álcool é completamente eliminado do organismo dos ratos, após 24 horas do consumo voluntário oral da solução alcoólica (Forsander & Sinclair, 1992; Owens Jr & Marshall Jr, 1955).

latência e era computada uma falha na resposta de fuga. Cada apresentação do choque correspondia a uma tentativa, sendo a latência da resposta equivalente à duração do choque. Para cada sujeito desse grupo, havia um sujeito do Grupo I a ele acoplado, que recebia choques com igual duração e distribuição temporal, porém sem a possibilidade de interromper os choques através de suas respostas. Portanto, em cada par de sujeitos, cada animal era exposto à mesma quantidade de choques elétricos, no mesmo momento e com a mesma duração, com a única diferença de que apenas os animais do Grupo C podiam exercer controle sobre a duração dos choques (portanto, controláveis), enquanto os animais do Grupo I não podiam controlar a duração desse estímulo (o que os caracteriza como incontroláveis). O terceiro grupo não passou pelo tratamento com choques (Grupo N) e foi colocado na focinhadora pelo tempo de uma sessão.

Os sujeitos que não tinham sido previamente expostos ao álcool ($n=6$), foram submetidos à contingência de fuga conforme descrita anteriormente (Grupo F). Terminado o tratamento com choques, os animais dos quatro grupos (C, I, N e F) foram reconduzidos às suas gaiolas-viveiro no biotério.

Antes de iniciar cada sessão de tratamento com choques, as caixas experimentais eram limpas com o auxílio de um pano umedecido apenas em água e os detritos eram recolhidos. Essa limpeza tinha como principal finalidade evitar qualquer interferência na eletrificação do piso e minimizar odores exalados pelos animais durante o choque, os quais poderiam ter função sinalizadora aversiva para os próximos sujeitos colocados nas caixas (Bolles, 1970).

Etapa 4: Livre escolha entre água e álcool (10%)

Os animais dos Grupos N, C e I tiveram novamente acesso simultâneo a duas garrafas contendo líquido, uma com água e outra com a solução de álcool (10%) por um período de 12 dias. Caso algum animal do Grupo C não aprendesse a resposta de fuga durante o tratamento com choques controláveis, o mesmo seria eliminado da análise da alteração do valor reforçador do álcool após a exposição a choques. Consideramos como critério de aprendizagem de fuga a apresentação de latências finais da resposta de focinhar inferiores às latências iniciais durante a sessão.

Os sujeitos do Grupo F passaram por dois dias de auto-administração forçada de álcool (10%) (acesso a duas garrafas contendo apenas a solução alcoólica) antes de iniciar a condição de livre escolha entre água e álcool (10%) pelo período de 12 dias. Para fins de comparação com esses sujeitos, foram utilizados os dados de consumo de álcool dos seis primeiros sujeitos que tinham sido previamente expostos às etapas 1 e 2 (nessa comparação denominado Grupo Ing).

Tabela 1. Representação esquemática do delineamento experimental.

Grupos	Etapa Pré-Experimental (7 dias)	Álcool (2 dias)	Livre Escolha (64 dias)	Privação de álcool (4 dias) Tratamento com choque (4º dia)	Livre escolha	
N (n=8)	2 bebedouros com água Ing (n=6)	Álcool forçado (10%)	Água e álcool (10%) <i>(critério de estabilidade)</i>	-----	Água e álcool (10%) (12 dias)	
C (n=8)				Choque Controlável R fuga = focinhar 60 choques 1,0 mA 10s máx VT 60s (10-110s)		
I (n=8)				Choque Incontrolável (acoplado ao anterior)		
F (n=6)				2 bebedouros com água	2 bebedouros com água	Choque Controlável R fuga = focinhar 60 choques 1,0 mA 10s máx VT 60s (10-110s)

Análise de dados

As medidas de ingestão total de líquido e, separadamente, de água e álcool (ml), e também os dados sobre o consumo de álcool proporcional ao peso corporal (g/Kg) e a preferência pela solução alcoólica (%) foram analisados através de testes estatísticos não paramétricos, considerando um bloco de quatro dias pré-privação e um bloco quatro dias pós-privação. O teste de Friedman foi utilizado para investigar as diferenças de medidas de consumo e/ou preferência pós-privação em comparação com as medidas anteriores a essa condição para cada grupo (N, C e I) isoladamente. O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparar as medidas de consumo e/ou preferência dos Grupos N, C e I entre si, tanto no período pré quanto no período pós-privação alcoólica. Os resultados foram considerados estatisticamente significantes quando $p < 0,05$.

O teste GLM com Medidas Repetidas foi utilizado para analisar: (1) Diferenças obtidas nas latências da resposta de fuga entre os Grupos F e C, ao longo de 12 blocos de cinco tentativas; (2) Diferenças no consumo e/ou preferência por álcool entre os grupos N, C e I no período pós-privação; e (3) Diferenças no consumo inicial por álcool entre os Grupos Ing e F, ao longo de 12 dias consecutivos. Nesses casos, além do nível de significância de 5%, foi adotado o Poder Observado (PO) com valor acima de 0,8, evitando a chance de um julgamento baseado nos Erro Tipo I ou II.

RESULTADOS

As latências médias da resposta de fuga (focinhar) ao longo de 12 blocos de cinco tentativas, apresentadas pelos sujeitos dos Grupos C e F na sessão de tratamento, são mostradas na **Figura 1**. Os sujeitos de ambos os grupos apresentaram redução gradual das latências ao longo da sessão, independentemente da história experimental prévia. Comparando-se o primeiro e o último bloco, obteve-se que o Grupo F apresentou uma queda mais abrupta das latências médias (89%) quando comparado ao Grupo C (62%). Essa diferença entre os grupos não foi, contudo, estatisticamente significativa, sendo diferentes apenas os resultados em função dos blocos de tentativas ($F_{(1,12)}=14,732$; $p<0,001$; $PO=1,000$).

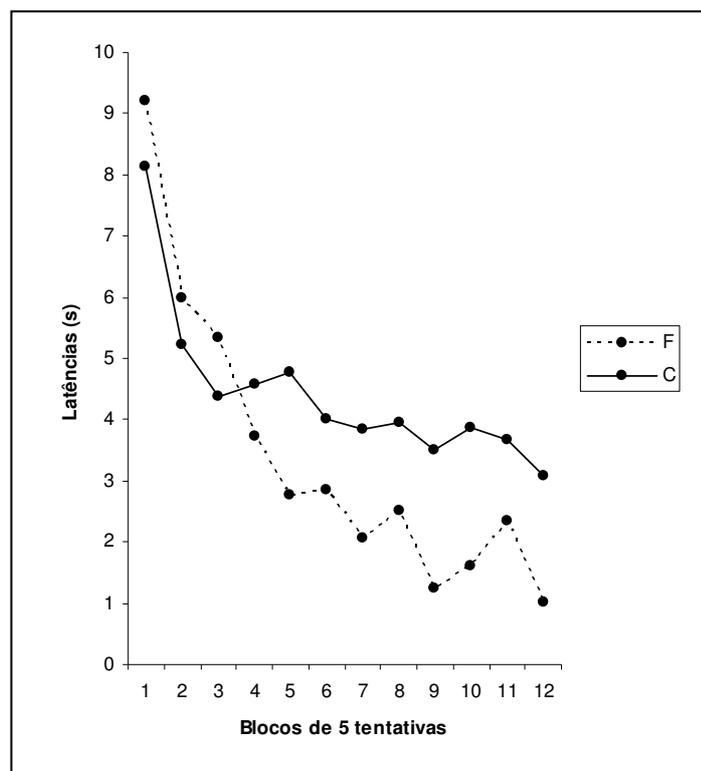


Figura 1. Latências médias (em segundos) da resposta de focinhar, em blocos de cinco tentativas, apresentadas pelos sujeitos dos Grupos F e C.

A **Figura 2** mostra as latências individuais dos sujeitos desses grupos. Todos os animais do Grupo F (parte superior da figura) apresentaram curvas típicas de aprendizagem de fuga, com latências altas no início e decrescentes ao longo da sessão, com algumas poucas oscilações durante os sucessivos blocos de tentativas. Os Sujeitos 26 e 28 apresentaram essa redução gradual, porém com maior número de oscilações das latências. A maioria dos sujeitos do Grupo C (parte inferior da figura) também apresentou um padrão de redução sistemática das latências ao longo da sessão, terminando, no último bloco, com latências bastante inferiores às iniciais, sendo que os Sujeitos 4, 10, 11 e 23 apresentaram grande oscilação das latências médias no decorrer das tentativas. O Sujeito 8 apresentou padrão totalmente diferente dos demais: além de ter apresentado latências finais maiores do que as iniciais, este sujeito não emitiu nenhuma respostas de fuga a partir do 5º bloco de tentativas, mantendo latências máximas (10s) por oito blocos de tentativas consecutivos.

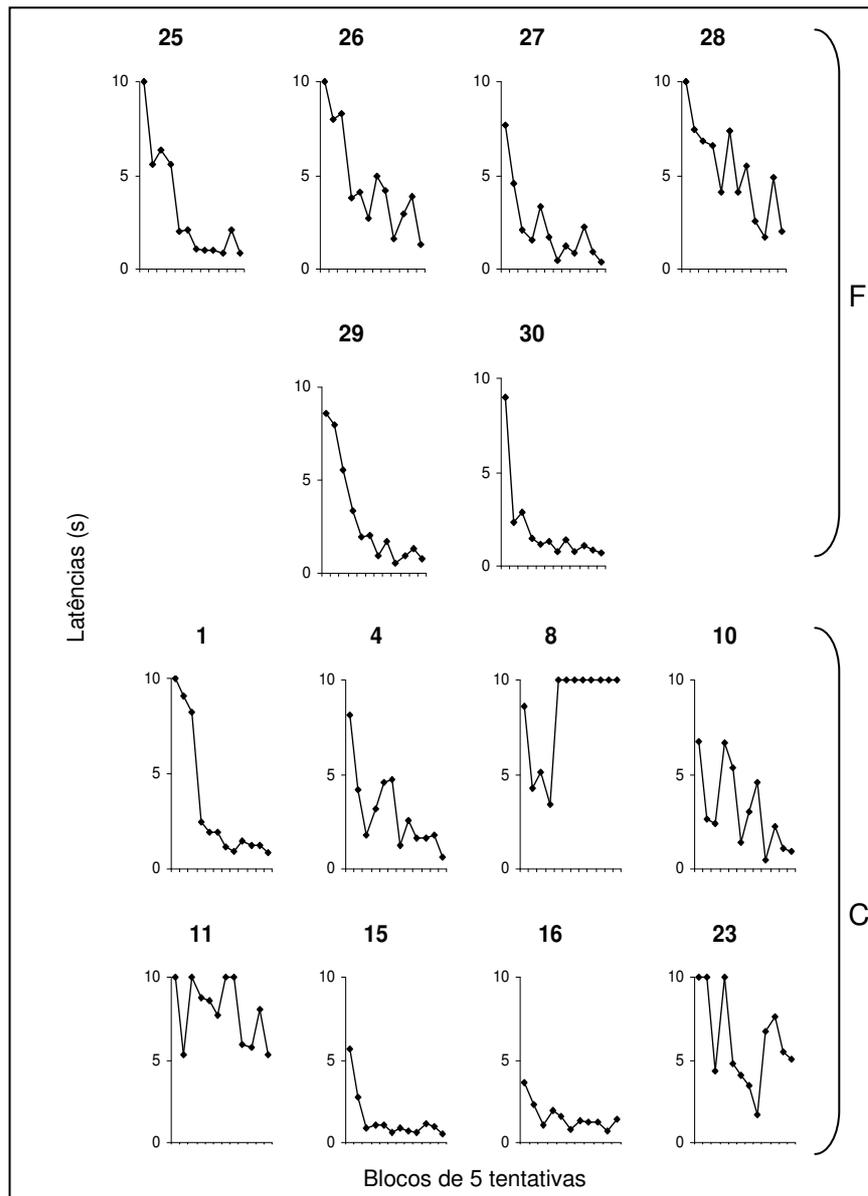


Figura 2. Latências médias (em segundos) da resposta de flocinhar, em blocos de cinco tentativas, apresentadas pelos sujeitos dos Grupos F e C. À direita está a identificação dos grupos segundo a história experimental.

As Figuras de 3 a 9 referem-se aos dados de consumo e/ou preferência alcoólica nas diversas etapas experimentais, apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I. Uma vez que o Sujeito 8, pertencente ao Grupo C, não apresentou aprendizagem de fuga durante o tratamento com choques controláveis, ele foi eliminado da análise de consumo e preferência por álcool nas condições de livre escolha entre água e a solução alcoólica (10%).

O consumo de álcool proporcional ao peso corporal durante os dois dias de administração forçada da substância estão representados na **Figura 3**. De uma forma geral, existe uma grande variação entre os sujeitos no primeiro contato com a solução alcoólica, antes de qualquer manipulação experimental. Esses dados também mostram variação no padrão de ingestão de álcool entre o dia 1 e o dia 2. No total dos sujeitos, a maioria (58,3%) aumentou, poucos (8,3%) não alteraram e outros (33,3%) diminuíram o consumo de álcool no segundo dia.

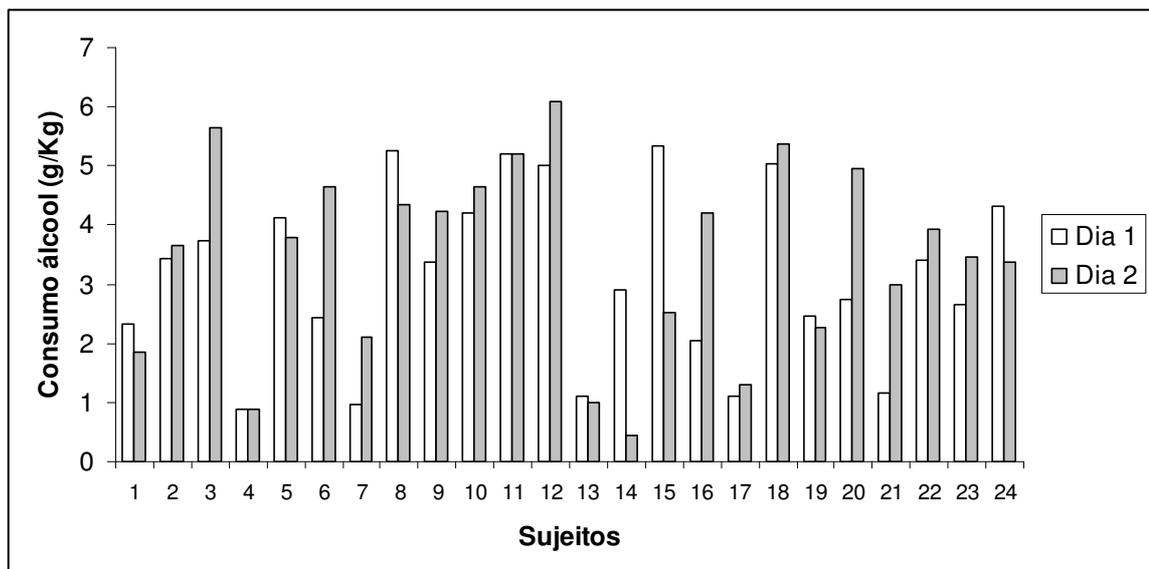


Figura 3. Consumo de álcool (g/Kg) apresentado durante o período de administração forçada da solução alcoólica com concentração de 10%, nos dias 1 e 2.

A **Figura 4** mostra o consumo (g/Kg) e preferência alcoólica (%) apresentada ao longo dos 80 dias de sessões experimentais, nos períodos de livre escolha entre água e álcool (10%). A parte superior da figura mostra os resultados das medidas diárias do consumo médio de álcool, proporcional ao peso corporal do sujeito. A parte inferior da figura refere-se às medidas médias de preferência por álcool. Nos quatro dias que antecederam o período de privação alcoólica, a diferença entre os consumos médios de álcool (g/Kg) dos animais distribuídos nos Grupos N, C e I foi inferior a 0,4 g/Kg. Na etapa anterior à privação, os padrões de consumo e os padrões de preferência alcoólica foram semelhantes entre os três grupos, com grandes variações ao longo das sessões. Após o período de privação alcoólica, os animais dos três grupos apresentaram um aumento do consumo e preferência por álcool seguido por um decréscimo gradual aos níveis anteriores à abstinência. Nessa etapa, os maiores picos de consumo/preferência por álcool foram apresentados pelos sujeitos do Grupo I, enquanto que os animais dos Grupos N e C apresentaram um padrão de consumo muito próximo entre si.

Em busca de ressaltar as tendências de consumo e preferência alcoólica, os mesmos dados são apresentados em blocos de quatro dias (**Figura 5**). Esse agrupamento ressalta a análise feita a partir da Figura 4. Observa-se que o consumo e preferência dos animais dos Grupos C e I, na condição anterior à privação, foram muito semelhantes entre si, e que na condição pós-privação, o Grupo I apresentou pequena, porém sistemática, diferença em relação aos demais, com maiores volumes de consumo e preferência. A observação do decréscimo gradual do consumo e preferência por álcool no período pós-privação foi confirmado através do teste estatístico GLM. Houve diferenças significantes no consumo ($F_{(2,20)}=10,769$, $p<0,001$, $PO=0,985$) e na preferência ($F_{(2,20)}=18,670$, $p<0,001$,

PO=1,000) por álcool, em função da re-exposição sucessiva ao longo dos blocos de tentativas.

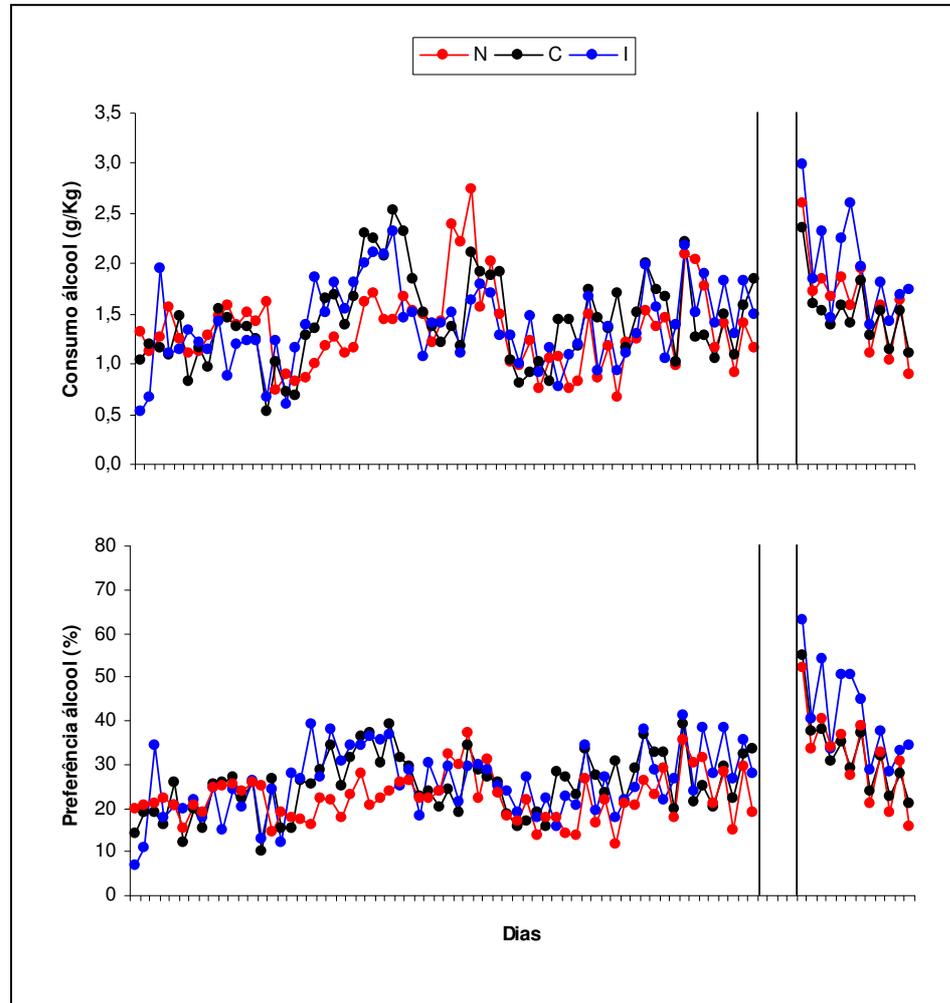


Figura 4. Consumo médio (g/kg) e preferência média (%) diária de álcool, apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I, antes e após um período de quatro dias de privação. O período de privação está indicado com duas linhas verticais em ambos os gráficos.

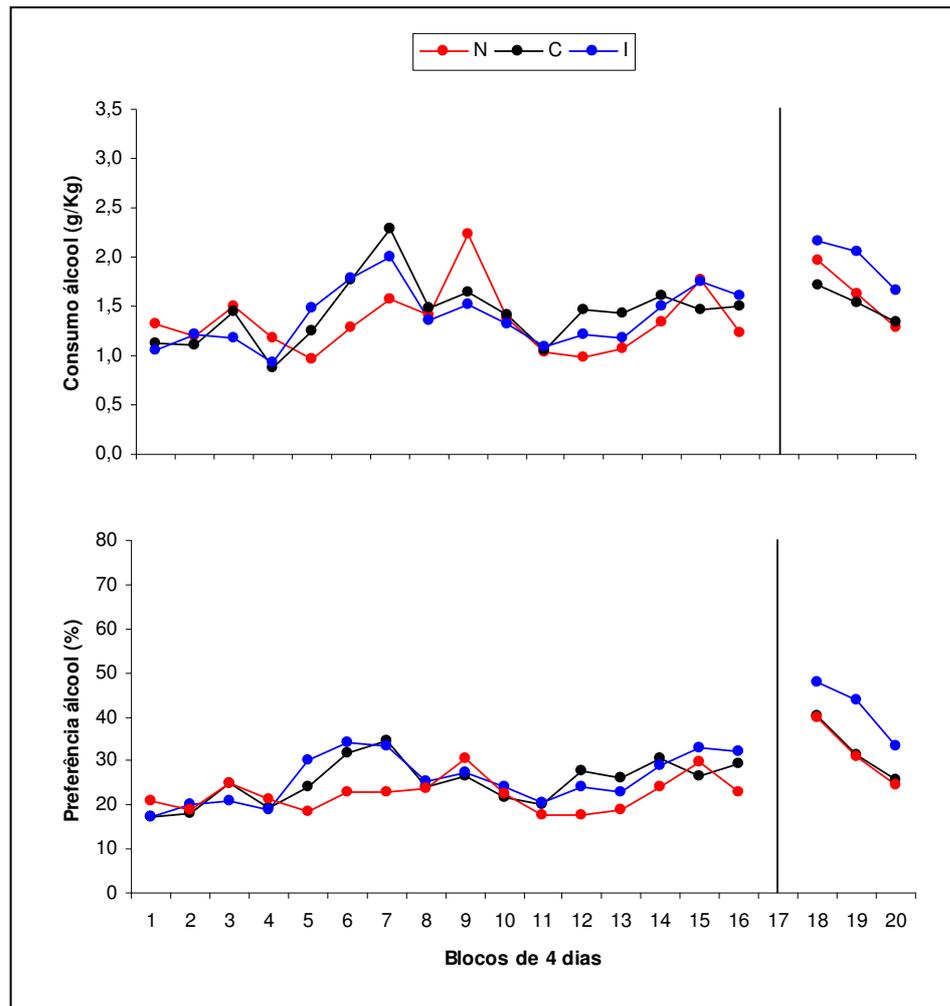


Figura 5. Consumo médio (g/kg) e preferência média (%), em blocos de quatro dias, apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I, antes e após um período de quatro dias de privação. O período de privação está indicado com uma linha vertical em ambos os gráficos.

A **Tabela 2** fornece os dados de ingestão média (\pm DP) do total de líquido, água e álcool (ml) apresentados nos quatro dias anteriores e posteriores à privação. Apesar dos sujeitos dos três grupos terem diminuído a ingestão total de líquido (ml) após o período de privação, essas diferenças só foram estatisticamente significantes nos Grupos C e I ($\chi^2_{(1)}=7,000$, $p<0,01$ para o Grupo C, e $\chi^2_{(1)}=8,000$, $p<0,01$ para o Grupo I). A diminuição de consumo de água na fase pós-privação foi estatisticamente significativa nos três grupos ($\chi^2_{(1)}=8,000$, $p<0,01$ para os Grupos N e I, e $\chi^2_{(1)}=7,000$, $p<0,01$ para o Grupo C). Quanto ao consumo de álcool, apesar dos animais dos três grupos tenderem a um aumento após a privação, esse aumento só foi significativo entre os animais do Grupo N ($\chi^2_{(1)}=4,500$, $p<0,05$). Por fim, não houve diferenças de consumo quando comparamos os grupos entre si, tanto no período de quatro dias anterior quanto no período posterior à privação.

Tabela 2. Média (\pm DP) do consumo total de líquidos e, separadamente, do consumo de água e álcool, apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I, quatro dias antes e quatro dias depois da privação. Em vermelho estão os resultados da análise estatística realizada através da comparação de medidas independentes entre grupos (Kruskal-Wallis); em azul, os dados resultantes da comparação de medidas repetidas (condição antes e depois da privação) para cada grupo isoladamente (Friedman).

Medidas	Grupos			Significância
	N	C	I	
Total de líquido (ml)				
Antes privação	29,28 (\pm 4,12)	27,64 (\pm 4,07)	29,83 (\pm 5,26)	<i>n. s.</i>
Depois privação	27,49 (\pm 4,22)	24,29 (\pm 3,05)	26,70 (\pm 3,63)	<i>n. s.</i>
Significância	<i>n. s.</i>	$\chi^2(1)=7,000$ $p<0.01$	$\chi^2(1)=8,000$ $p<0.01$	—
Água (ml)				
Antes privação	22,55 (\pm 4,70)	19,36 (\pm 3,34)	20,05 (\pm 6,56)	<i>n. s.</i>
Depois privação	16,53 (\pm 6,40)	14,64 (\pm 5,28)	13,78 (\pm 5,50)	<i>n. s.</i>
Significância	$\chi^2(1)=8,000$ $p<0.01$	$\chi^2(1)=7,000$ $p<0.01$	$\chi^2(1)=8,000$ $p<0.01$	—
Álcool (ml)				
Antes privação	6,74 (\pm 4,92)	8,29 (\pm 3,95)	9,78 (\pm 6,57)	<i>n. s.</i>
Depois privação	10,96 (\pm 6,23)	9,65 (\pm 4,55)	12,92 (\pm 6,28)	<i>n. s.</i>
Significância	$\chi^2(1)=4,500$ $p<0.05$	<i>n. s.</i>	<i>n. s.</i>	—

A **Figura 6** mostra a média de consumo e preferência alcoólica apresentada nos quatro dias anteriores e posteriores à privação. A parte superior da figura mostra o consumo médio de álcool proporcional ao peso corporal (g/Kg). Obteve-se um padrão paralelo entre os sujeitos dos Grupos N e I, que mostraram aumento de consumo de álcool após a privação em comparação com os seus padrões anteriores a essa condição (60 e 34% de aumento, respectivamente). Os animais do Grupo C apresentaram padrão bastante diferente, com pouco aumento de consumo de álcool após a privação (14%). Estatisticamente, apenas o Grupo N mostrou diferença no consumo de álcool (g/Kg) antes e depois da privação ($\chi^2_{(1)}=4,500$, $p<0,05$). Quando comparados com relação ao consumo de álcool os grupos não diferiram entre si tanto na condição anterior quanto na condição posterior à privação.

Os resultados apresentados na parte inferior da Figura 6, relativos à preferência (%) por álcool, mostram que os animais dos Grupos C e I aumentaram a preferência pela solução alcoólica após a privação, com índices próximos entre si (37 e 48%, respectivamente). O maior aumento foi obtido pelos sujeitos do Grupo N (74%) com relação aos outros dois grupos. A análise estatística indicou diferenças significantes na preferência alcoólica no período pós-privação somente nos Grupos N e I ($\chi^2_{(1)}=4,500$, $p<0,05$ para o Grupo N, e $\chi^2_{(1)}=4,500$, $p<0,01$ para o Grupo I). Quando comparados entre si, os Grupos N, C e I não apresentaram diferenças significantes da preferência alcoólica tanto na condição anterior quanto na condição posterior à privação.

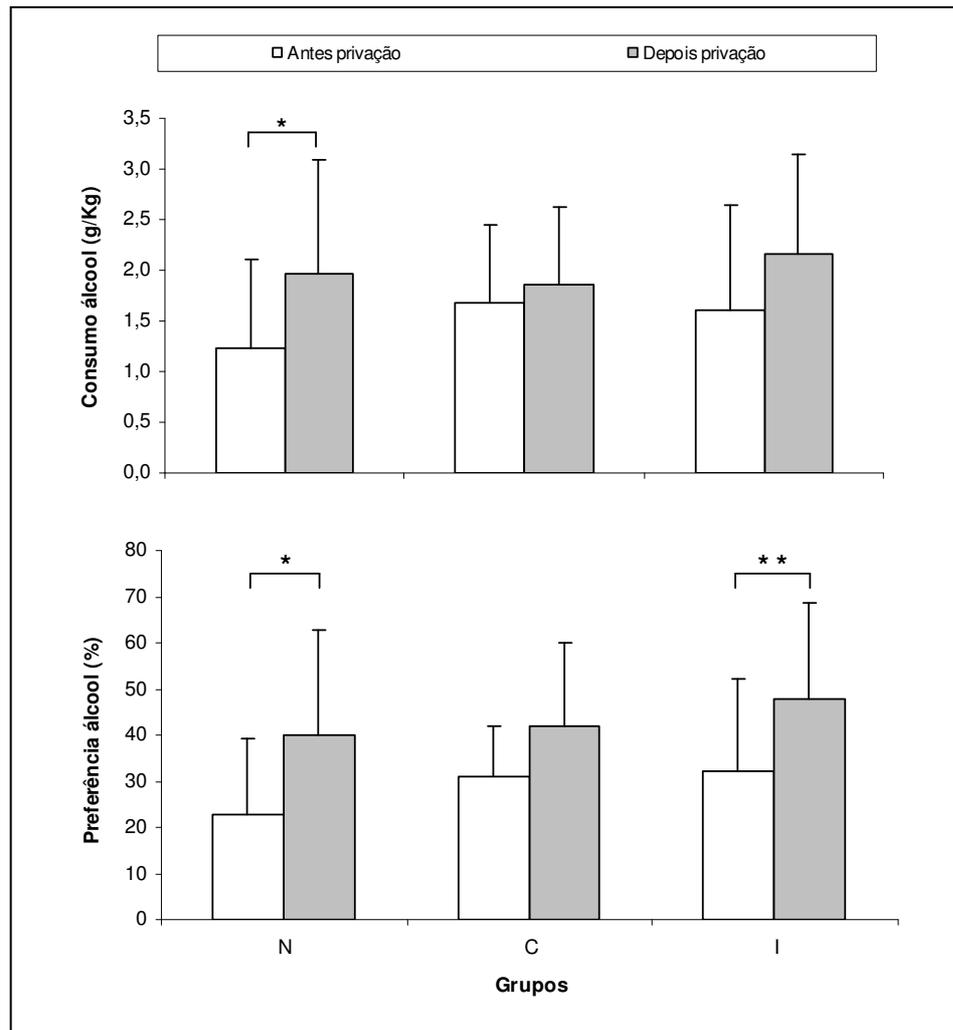


Figura 6. Média e desvio padrão (\pm DP) do consumo de álcool (g/kg) e preferência alcoólica (%) apresentados pelos sujeitos dos Grupos N, C e I, quatro dias antes e quatro dias depois da privação. Estatisticamente, * ou ** indicam diferença com $p < 0,05$ e $p < 0,01$, respectivamente, na comparação do consumo ou da preferência alcoólica antes e depois da privação, apresentados pelos sujeitos de um mesmo grupo.

As **Figuras 7, 8 e 9** mostram o consumo médio de álcool proporcional ao peso corporal de cada sujeito dos Grupos N, C e I, respectivamente. Na parte superior das figuras são apresentados os dados obtidos ao longo dos 80 dias de sessões experimentais, agrupados em blocos de quatro dias, enquanto na parte inferior são destacados os dados obtidos no bloco pré e no pós-privação, tanto os individuais como a média do grupo. Para efeito de análise, as mudanças de consumo de álcool só foram consideradas a partir de 5% (para mais ou para menos) na fase pós em comparação à fase pré. Ficando abaixo desse patamar, as diferenças de consumo foram desprezadas, considerando-se o padrão de consumo inalterado. Essas figuras mostram que a maioria dos animais aumentou o consumo de álcool comparando-se quatro dias pós com quatro dias pré-privação, independentemente da história experimental com choques. A proporção de sujeitos que aumentou o consumo foi maior para o Grupo N (88%), seguido do Grupo I (75%) e do Grupo C (71%). Apenas dois animais apresentaram queda no consumo após o período de privação, sendo um do Grupo N e outro do Grupo C. Por fim, três animais foram classificados como não apresentando alterações de consumo após a privação, um no Grupo C e dois no Grupo I.

A partir da comparação entre 12 dias de consumo alcoólico pós-privação com 12 dias de consumo pré-privação (três blocos de quatro dias cada), observa-se que quatro animais do Grupo I (5, 20, 22, 24) mantiveram esse aumento do consumo de álcool ao longo do tempo, enquanto apenas dois sujeitos do Grupo C (1 e 11) e um sujeito do Grupo N (14) apresentaram esse mesmo padrão.

De uma forma geral, observa-se também que na comparação entre quatro dias pós com quatro dias pré-privação, os sujeitos (1 do Grupo C; 5 e 22, do Grupo I; e 6, 12 e 18, do Grupo N) que tiveram um aumento mais pronunciado no consumo de álcool no

período pós-privação (variando de 98% a 462%), foram aqueles que consumiram menos álcool no período anterior a privação (ingestão inferior a 1,00g/Kg). As exceções foram o Sujeito 17 (Grupo I), que consumiu mais que 1,00g/Kg e ainda assim apresentou consumo acentuado de álcool pós-privação (93%), e os Sujeitos 13 e 14 (Grupo N), que mesmo com consumo pré-privação inferior a 1,00 g/kg diferiram desse padrão.

Mais detalhadamente, a **Figura 7** mostra que, com uma única exceção (Sujeito 13), todos os animais que não receberam tratamento com choque (Grupo N) apresentaram aumento no consumo médio de álcool (g/Kg) após o período de privação. As maiores proporções no aumento de consumo alcoólico após a abstinência foram atingidas pelos Sujeitos 6, 12 e 18, com valores de 190, 462 e 161%, respectivamente. Os Sujeitos 2, 3, 9 e 14 apresentaram um aumento de consumo de álcool (10, 49, 39 e 37%, respectivamente) mais próximo ao padrão apresentado pela média de seu grupo (60%). Por fim, o Sujeito 13 ingeriu menos álcool após o período de privação, apresentando uma grande redução no consumo (83%).

A exposição a choques elétricos controláveis (Grupo C) produziu resultados variados relativos à alteração do consumo de álcool após o período de privação alcoólica (**Figura 8**). Dentre os sujeitos desse grupo, cinco aumentaram esse consumo, sendo que um deles (Sujeito 1) mostrou um acréscimo bastante acentuado (243%), e os demais (Sujeitos 4, 11, 16 e 23) um acréscimo inferior (15, 7, 11 e 6%, respectivamente), mais próximo ao apresentado pela média do seu grupo (14%). O Sujeito 15 não teve seu consumo alterado e o Sujeito 10 apresentou queda de 42% no consumo de álcool após o período de privação.

A maioria dos sujeitos expostos aos choques incontroláveis (Grupo I) apresentou aumento no consumo médio de álcool após o período de privação (**Figura 9**).

Os Sujeitos 5, 17 e 22 foram os que consumiram mais álcool após a abstinência alcoólica, com aumento de 213, 93 e 98%, respectivamente. Já os Sujeitos 19, 20 e 24 aumentaram esse consumo em níveis bastante inferiores (48, 28 e 11%), mais próximos ao nível consumido pela média de seu grupo (34%). Os Sujeitos 7 e 21 não alteraram o consumo de álcool, comparando-se quatro dias pós com quatro dias pré-privação.

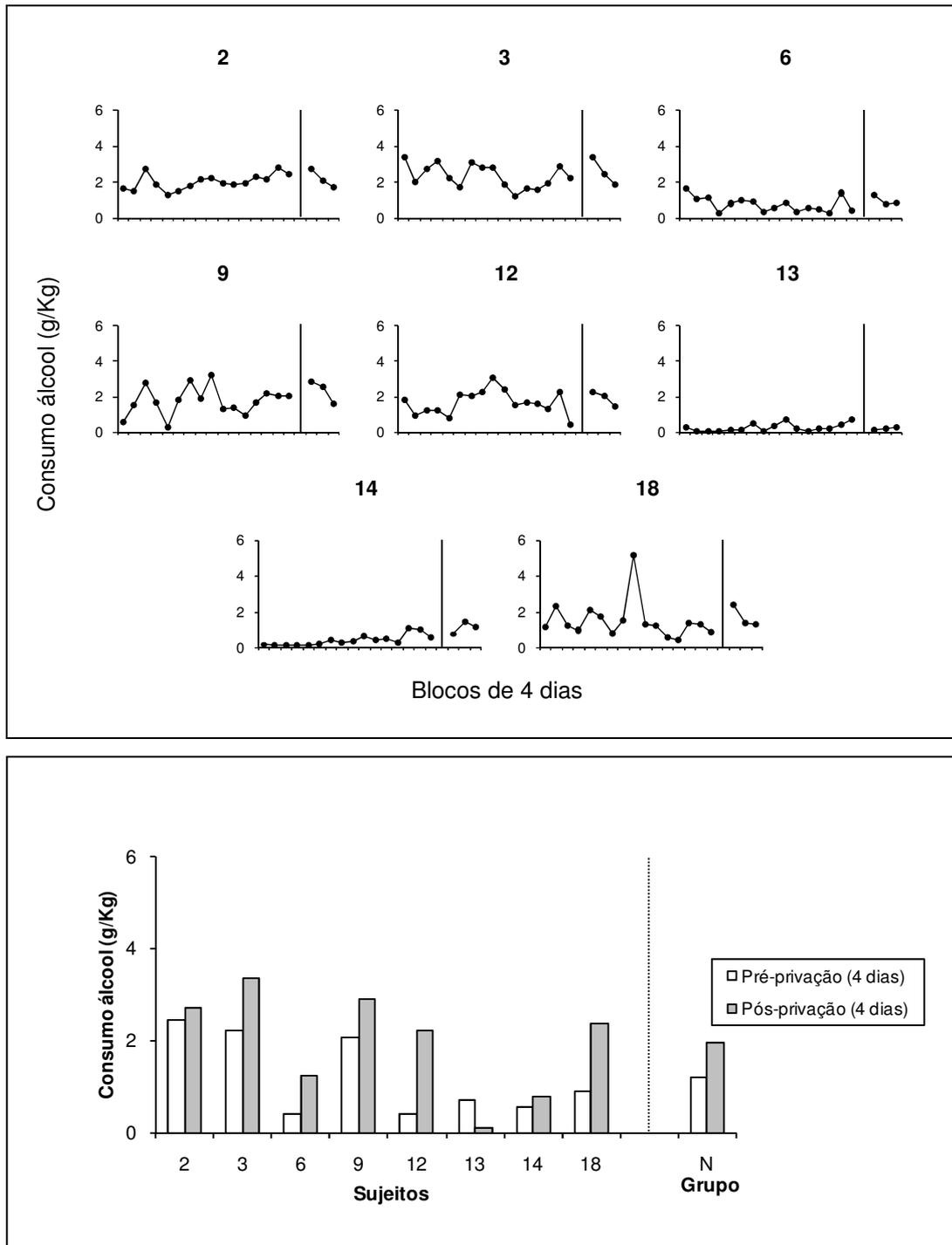


Figura 7. Consumo médio de álcool (g/kg) apresentado pelos sujeitos do Grupo N. O gráfico superior apresenta o consumo de álcool, em blocos de quatro dias, para cada sujeito, antes e após o período de privação. O período de privação está indicado pela linha vertical. O gráfico inferior apresenta o consumo médio de álcool de cada sujeito apresentado nos quatro dias antes e quatro dias depois da privação, bem como a média de consumo do Grupo N nessas etapas.

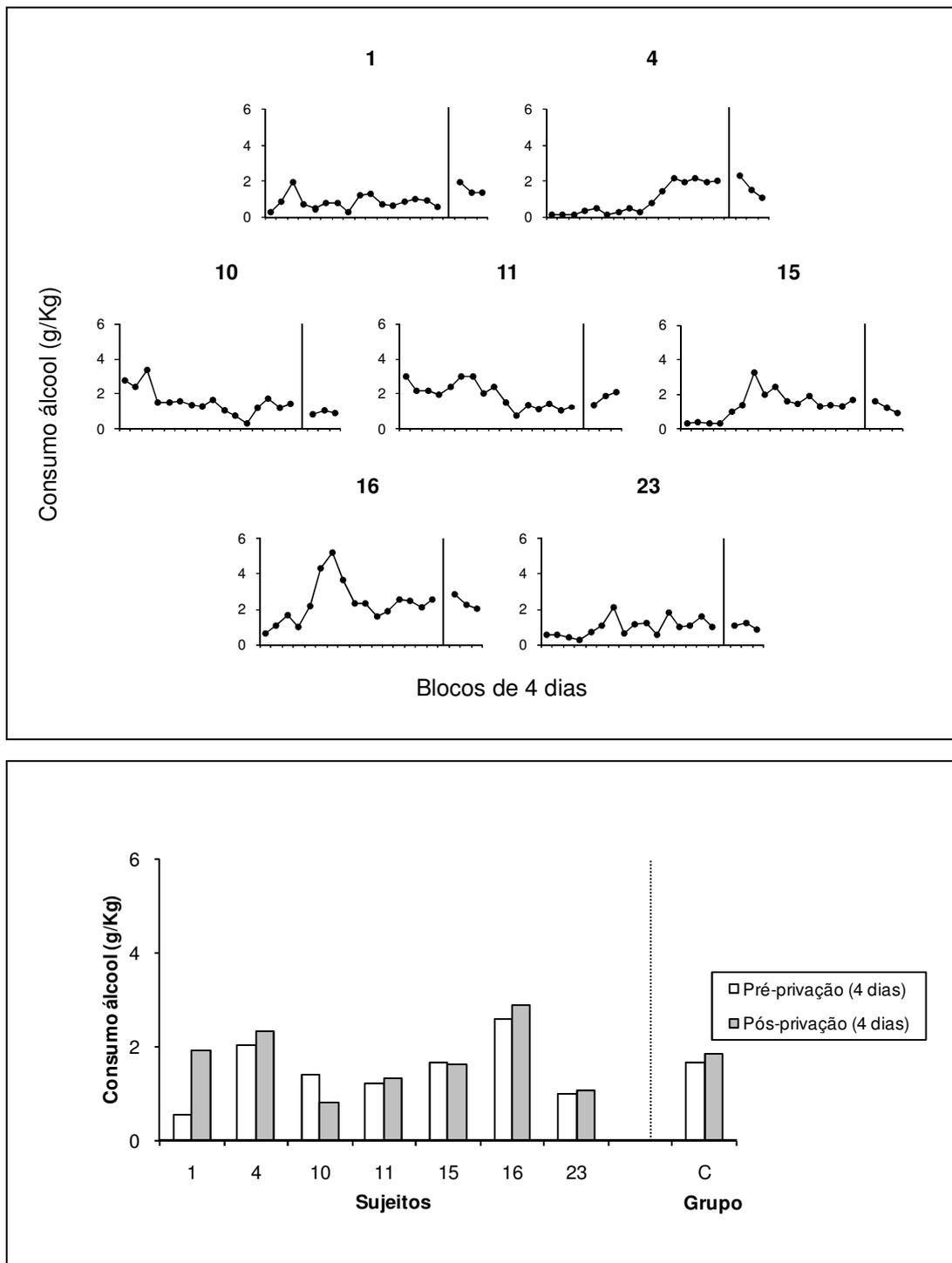


Figura 8. Consumo médio de álcool (g/kg) apresentado pelos sujeitos do Grupo C. O gráfico superior apresenta o consumo de álcool, em blocos de quatro dias, para cada sujeito, antes e após o período de privação. O período de privação está indicado com uma linha vertical em cada gráfico. O gráfico inferior apresenta o consumo médio de álcool de cada sujeito apresentado nos quatro dias antes e quatro dias depois da privação, bem como a média de consumo do Grupo C nessas etapas.

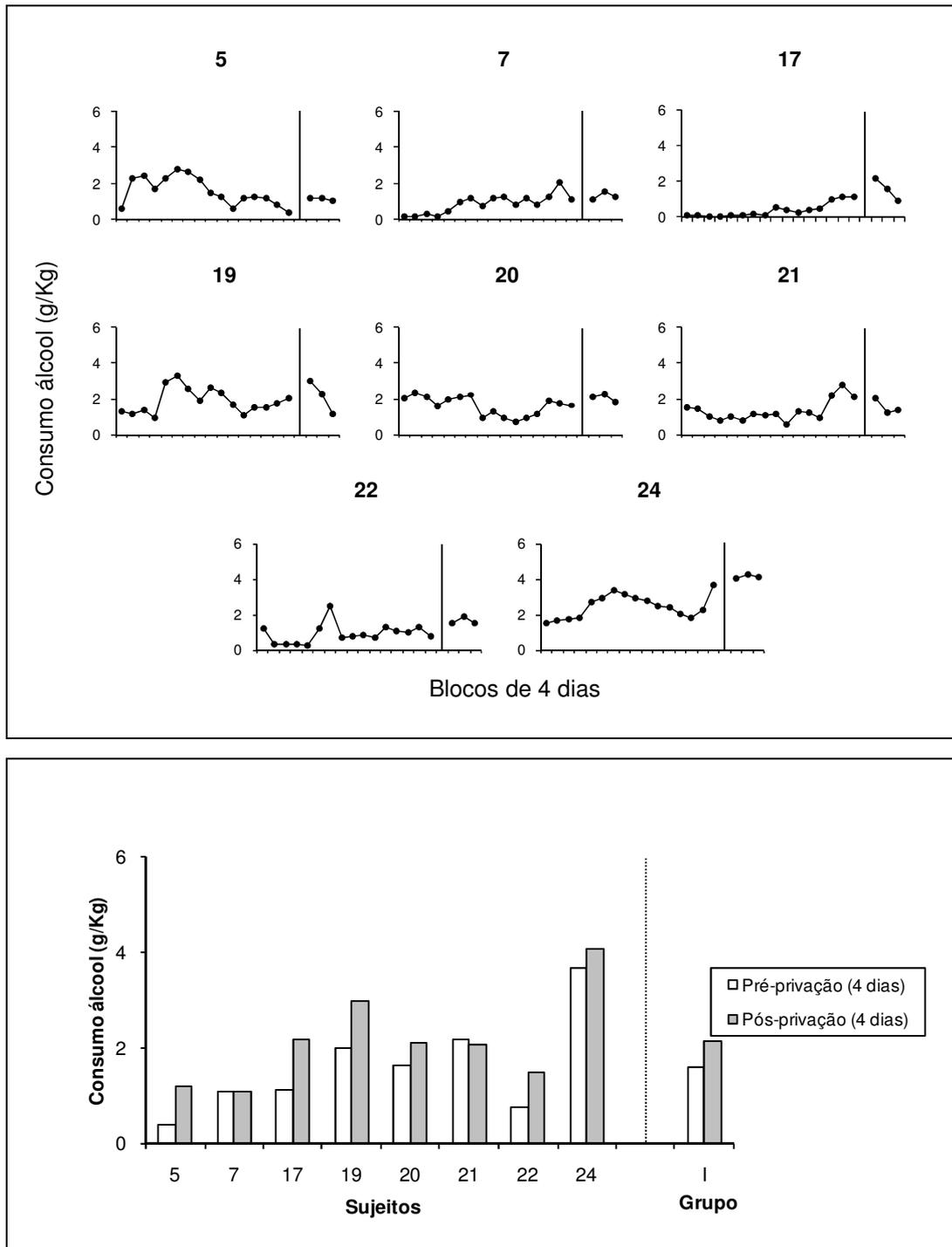


Figura 9. Consumo médio de álcool (g/kg) apresentado pelos sujeitos do Grupo I. O gráfico superior apresenta o consumo de álcool, em blocos de quatro dias, para cada sujeito, antes e após o período de privação. O período de privação está indicado com uma linha vertical em cada gráfico. O gráfico inferior apresenta o consumo médio de álcool de cada sujeito apresentado nos quatro dias antes e quatro dias depois da privação, bem como a média de consumo do Grupo I nessas etapas.

As figuras de 10 a 12 referem-se aos dados de consumo inicial de álcool dos Grupos Ing e F. A **Figura 10** apresenta os dados de consumo de álcool proporcional ao peso corporal durante o período de dois dias de administração forçada para esses grupos. O padrão de consumo de álcool entre primeiro e segundo dia foi diferente nos dois grupos: enquanto no Grupo Ing a mudança de consumo foi variável (três sujeitos aumentaram, dois diminuíram e um não alterou esse consumo), no Grupo F todos os sujeitos aumentaram o nível de consumo de álcool no segundo dia.

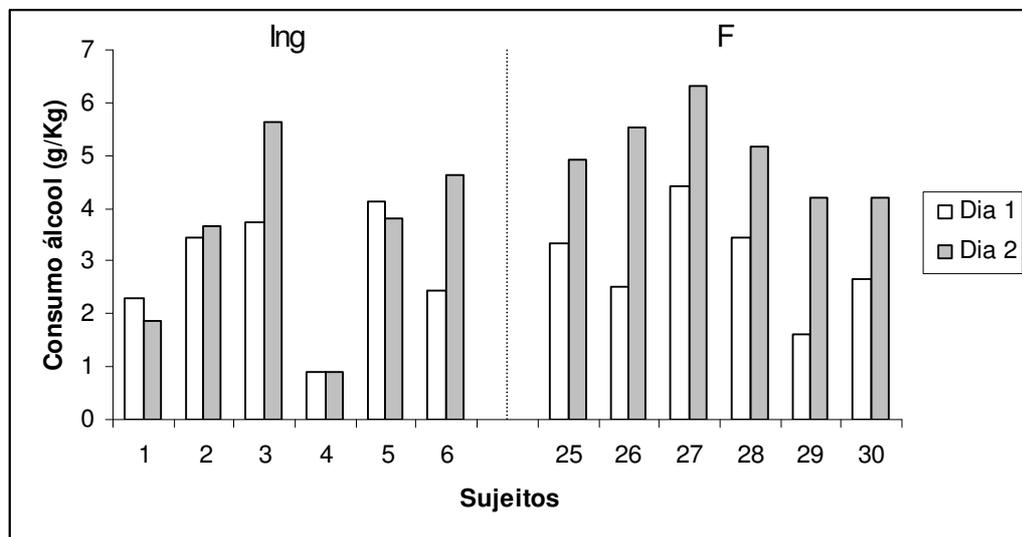


Figura 10. Consumo de álcool (g/Kg) apresentado pelos sujeitos dos Grupos Ing e I, durante o período de administração forçada da solução alcoólica com concentração de 10%, nos dias 1 e 2.

A **Figura 11** mostra a média de consumo e preferência alcoólica apresentada pelos sujeitos dos Grupos Ing e F, durante os primeiros 12 dias de contato com a solução alcoólica na condição de livre escolha. A parte superior da figura mostra o resultado das medidas de consumo médio de álcool, proporcional ao peso corporal. A parte inferior da figura refere-se às medidas de preferência por álcool. Os sujeitos de ambos os grupos apresentaram padrão geral ascendente de consumo e preferência pela solução alcoólica, sendo esse padrão mais variável entre os sujeitos do Grupo F que apresentaram picos e quedas mais acentuados. Além disso, os animais do Grupo F apresentaram maiores médias de consumo e preferência por álcool do que os sujeitos do Grupo Ing, atingindo um pico de ingestão de 3,07 g/Kg contra um pico de 2,14 g/Kg do Grupo Ing, assim como um pico de preferência de 56% contra um de 43% apresentado pelo Grupo Ing. A análise estatística apontou diferenças significantes no consumo ($F_{(1,10)}=4,284$, $p<0,001$, $PO=0,999$) e na preferência ($F_{(1,10)}=3,180$, $p<0,005$, $PO=0,987$) por álcool nas sessões sucessivas e que essas mudanças foram diferentes em cada grupo tanto em relação ao consumo ($F_{(1,10)}=2,227$, $p<0,02$, $PO=0,919$), quanto em relação à preferência ($F_{(1,10)}=3,912$, $p<0,001$, $PO=0,997$).

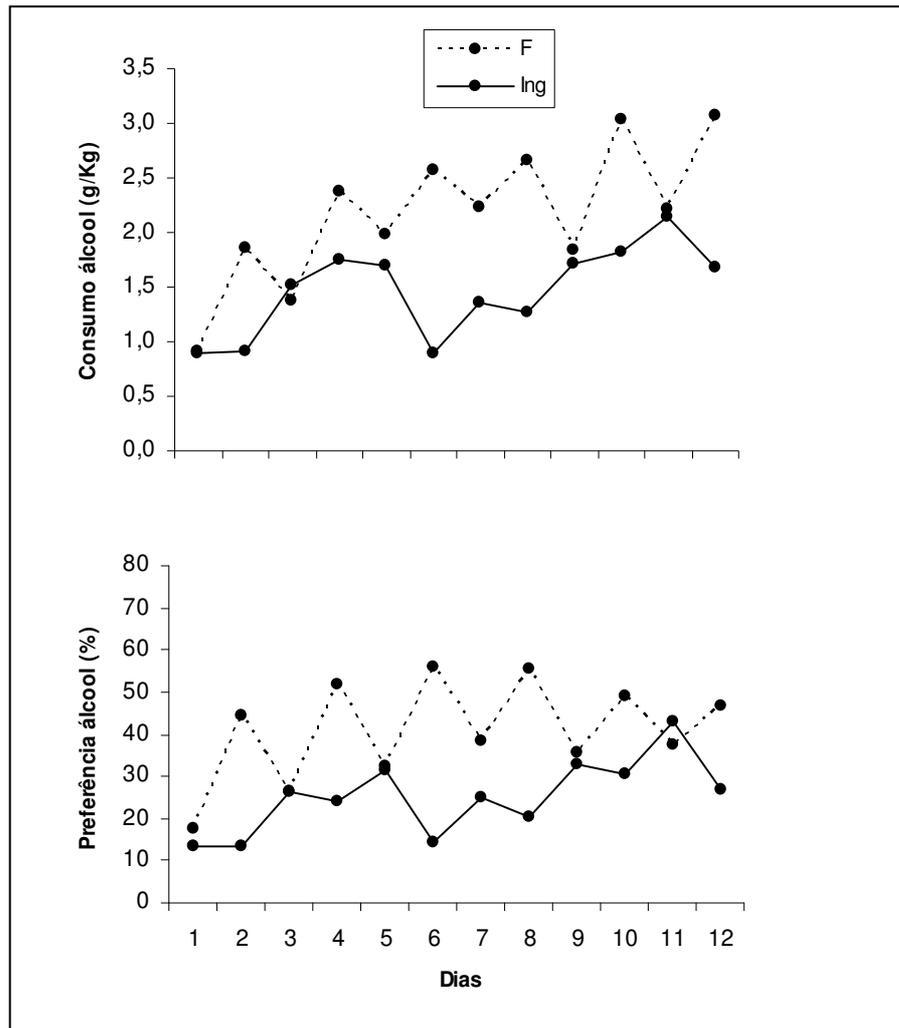


Figura 11. Consumo médio (g/kg) e preferência média (%) diária de álcool, em um período de 12 dias, apresentado pelos sujeitos dos Grupos Ing e F.

A **Figura 12** mostra os dados de consumo médio individual de álcool, proporcional ao peso corporal de cada sujeito dos Grupos Ing e F, nas duas primeiras semanas de consumo da solução alcoólica, estando na parte superior da figura os dados relativos aos sujeitos do Grupo Ing, e na parte inferior os dados dos sujeitos do Grupo F. Os animais de ambos os Grupos apresentaram grande variação de ingestão da solução alcoólica. Considerando que o pico da média de consumo de álcool do Grupo Ing foi de aproximadamente 2,00 g/Kg, todos os gráficos individuais foram demarcados com uma linha horizontal nesse valor para facilitar a análise comparativa entre os sujeitos de ambos os grupos. Obteve-se que 50% dos animais do Grupo Ing (Sujeitos 2, 3 e 5) mantiveram um consumo de álcool de 2,00 g/Kg ou mais, por pelo menos sete dias, sendo esse consumo um pouco mais acentuado nos animais do Grupo F, onde 67% atingiram esse mesmo critério (Sujeitos 26, 27, 29 e 30).

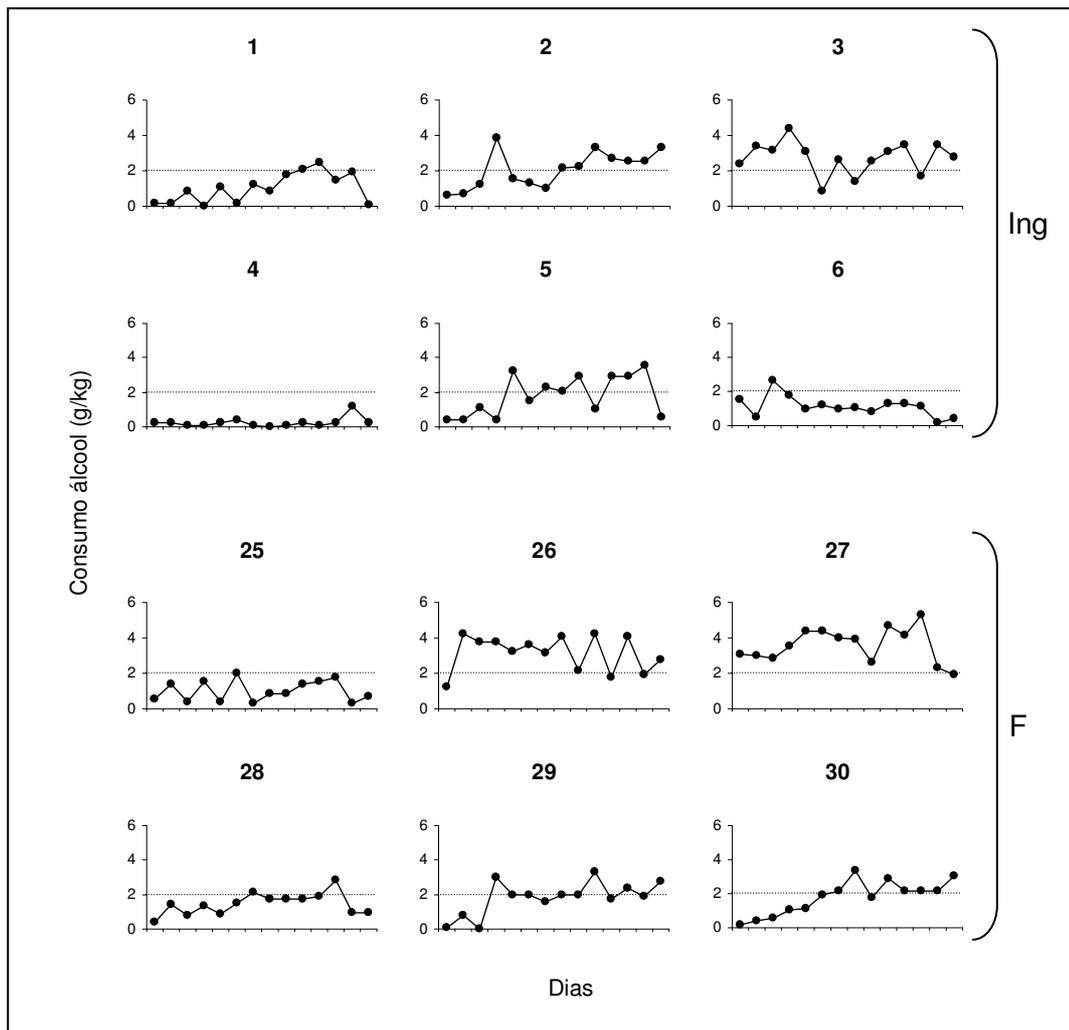


Figura 12. Consumo médio de álcool (g/kg) diário, num período de 14 dias, apresentado por cada sujeito dos Grupos Ing e F. As linhas horizontais demarcam o valor de consumo de álcool em 2,00 g/kg do eixo Y na extensão do gráfico. À direita está a identificação dos grupos segundo a história experimental.

DISCUSSÃO

Como resultados gerais, o presente estudo replicou o fenômeno típico do ADE, verificando aumento transitório no consumo e preferência por álcool após um período de abstinência forçada entre os sujeitos sem qualquer tratamento com choques elétricos. O estudo mostrou também que a exposição a eventos aversivos durante a privação produziu efeitos diferenciais a depender da possibilidade ou não de controle do sujeito sobre o término desses estímulos: choques incontroláveis potenciaram a preferência por álcool após a privação desse fármaco, e choques controláveis não afetaram essa medida. Em paralelo, o estudo mostrou que a história de auto-administração de álcool, seguida por três dias de privação, não interferiu na aprendizagem de fuga e também que animais ingênuos expostos a uma contingência de fuga apresentaram um padrão inicial de consumo e preferência alcoólica superior àqueles que não foram expostos a essa contingência.

Detalhando cada um desses resultados, podemos analisar que em relação à interferência do consumo de álcool sobre a aprendizagem de fuga, os dados do presente estudo replicam os de Brennan & Stromberg (2004) que verificaram que animais privados de álcool por 10 dias aprenderam uma resposta de fuga/esquiva de forma semelhante aos animais que nunca tiveram acesso ao álcool. Além disso, eles observaram que os sujeitos privados de álcool por um único dia tiveram a aprendizagem de fuga/esquiva facilitada. Considerando esses resultados em conjunto com os nossos, é possível supor que um período muito curto de privação alcoólica (24hr) pode interferir na aprendizagem de respostas reforçadas negativamente, mas que esse efeito se dissipa com o aumento do período de abstinência.

Brennan & Stromberg (2004) também descreveram que os animais que consumiram mais álcool durante o período pré-privação tiveram um melhor desempenho de esquiva (aumento do percentual das respostas de esquiva ao longo da sessão) do que os que consumiram menos álcool. No presente estudo, não verificamos uma correlação entre níveis de consumo pré-privação e diferenças nas latências da resposta de fuga. Essas diferenças de resultado podem ser decorrentes dos diferentes controles existentes no comportamento de fuga, comparativamente ao de esquiva. Enquanto no procedimento de fuga a resposta ocorre na presença do estímulo aversivo, suspendendo-o, no procedimento de esquiva, o estímulo aversivo é evitado ou atrasado por respostas que ocorrem na sua ausência. Nesse caso, as respostas de esquiva não competem com as respostas geradas pelo estímulo aversivo (Catania, 1999).

A comparação dos nossos resultados com os da literatura sobre ADE requer destacar que há diferenças entre os estudos quanto à forma de avaliar esse efeito. Por exemplo, alguns analisaram o ADE tanto sobre o aumento do consumo (ingestão da solução alcoólica proporcional ao peso corporal) como da preferência (percentagem da ingestão de álcool sobre o consumo total de líquido – água e álcool (ver Spanagel & Holter, 1999). Outros apenas sobre as alterações no consumo de álcool (Dayas *et al.*, 2004; Funk *et al.*, 2004) ou na preferência alcoólica (Sinclair & Senter, 1967). No nosso estudo, além das medidas de consumo, foram computadas medidas de preferência. Juntas, essas avaliações dados podem trazer informações complementares sobre o fenômeno ADE pois, enquanto a medida de consumo de álcool (g/Kg) refere-se a um valor reforçador absoluto da substância, a medida de preferência alcoólica refere-se a um valor reforçador da substância relativo ao montante de líquido consumido. Nesse último caso, a identificação

da alteração do valor reforçador do álcool se dá frente a duas alternativas de ingestão de líquidos, sendo disponibilizados concomitantemente água e álcool.

Os resultados aqui descritos mostram um aumento significativo do consumo de álcool pós-privação apenas pelos animais não expostos a choques durante a abstinência. Esse resultado está em conformidade com os obtidos por Dayas *et al.* (2004) que verificaram que ratos Wistar não tratados com choques durante a abstinência apresentaram um aumento significativo do consumo de álcool após a privação, diferentemente do grupo exposto a choques incontroláveis. Porém, ele difere dos obtidos por Funk *et al.* (2004), que descreveram aumento significativo, porém temporário, do consumo de álcool para os grupos expostos a um período de privação, independentemente do tratamento com choques nessa fase, com exceção do grupo não exposto a choque que só apresentou o ADE após um segundo ciclo de privação.

Comparando as medidas de consumo e preferência entre os grupos, obtivemos que os sujeitos não tratados com choques apresentaram aumentos significantes, e temporários, nas medidas de consumo (g/Kg) e de preferência alcoólica (%) após quatro dias de privação. Dentre os submetidos a choques elétricos durante a privação, os que puderam exercer controle sobre a duração desses choques não apresentaram alterações significantes no consumo/preferência pela solução alcoólica, enquanto os expostos aos choques incontroláveis apresentaram aumento significativo apenas na preferência por álcool, mas não no consumo da solução alcoólica, após a privação. Essas diferenças de resultados indicam a importância de analisar as duas medidas (consumo e preferência) nos experimentos que pesquisam esse fenômeno.

Apesar dessa diferença qualitativa, estatisticamente as diferenças de consumo/preferência por álcool entre os Grupos N, C e I no período pós-privação não

foram significantes. Esses resultados são compatíveis com os de Funk *et al.* (2004) que mostraram que, após o primeiro ciclo de privação, os animais tratados com choques incontroláveis não apresentaram diferenças significantes de consumo alcoólico comparado ao grupo não exposto a choques durante a abstinência.

Portanto, apesar da análise intragrupo mostrar efeitos diferenciados de consumo/preferência por álcool em função do tratamento prévio recebido, verificamos que na comparação entre grupos todos mantiveram processos semelhantes durante as etapas pré e pós-privação alcoólica. Além disso, embora sem significância estatística, também foi obtida uma tendência ao aumento de consumo e/ou preferência por álcool seguido por um decréscimo gradual aos níveis anteriores à abstinência para todos os grupos, sendo que essas diferenças foram significantes em função da passagem do tempo. Essas evidências experimentais corroboram com a robustez do ADE, uma vez que a privação alcoólica parece ter sido o fator responsável por esse padrão observado.

Com relação às diferenças obtidas no nosso estudo em função da incontrolabilidade dos choques, pode-se dizer que ela interferiu no consumo de álcool pós-privação, favorecendo a ocorrência de picos consecutivos de consumo/preferência da solução alcoólica em oposição aos Grupos N e C, que não diferiram entre si. Adicionalmente, observamos nos dados individuais uma maior proporção de sujeitos do Grupo I que mantiveram o aumento do consumo de álcool após a privação, em comparação com os sujeitos dos Grupos N e C. Esse dado pode ter relação com os obtidos em condições experimentais distintas por Volpicelli e Ulm (1990), que apontaram a incontrolabilidade de choques elétricos como a variável crítica na auto-administração de álcool.

Apesar dessa tendência observada no nosso experimento, a exposição aos choques incontroláveis não interferiu de forma significativa no consumo/preferência por álcool, comparativamente ao dos animais tratados com choques controláveis ou nenhum choque no período pós-privação. Esses resultados parecem ir em direção contrária às mudanças comportamentais exibidas por animais expostos a choques incontroláveis nos experimentos de desamparo aprendido. Sabe-se que a exposição à incontrolabilidade, além de interferir sobre a aquisição do responder de fuga/esquiva, gera alterações bioquímicas no organismo, como a depleção de dopamina e noradrenalina no SNC, e maior liberação de endorfinas. Dessa forma, poderia ser esperado que o tratamento com choques incontroláveis provocassem mudanças também na ingestão de álcool, como observado por Volpicelli e Ulm (1990). Essa diferença de resultado entre o presente estudo e o desses autores pode ser decorrente da interação dos efeitos da exposição aos choques com os efeitos da privação do álcool. Mais pesquisas são necessárias para verificar essa hipótese.

A importância da preferência inicial dos sujeitos pela solução alcoólica, no estudo da relação entre exposição a choques incontroláveis e alterações no consumo de álcool, foi apontada por Volpicelli *et al.* (1990) que verificaram que dentre os ratos expostos a choques incontroláveis, apenas os que apresentaram um baixo consumo alcoólico no início do experimento, preferiram mais álcool nos períodos durante e após a exposição dos choques do que sujeitos não expostos a estímulos aversivos. O nosso estudo também sugere que a preferência inicial pela solução alcoólica pode ser uma variável crítica na alteração do valor reforçador do álcool: animais que inicialmente evitavam o álcool no período pré-privação aumentaram o consumo da solução alcoólica após a privação, independentemente da manipulação experimental com choques. Os nossos resultados, somados aos da literatura, parecem indicar que a preferência basal pela solução

alcoólica deve ser considerada nos estudos que avaliam o consumo de álcool em função de diferentes variáveis independentes.

Os maiores níveis de consumo e preferência por álcool apresentados pelos sujeitos do grupo exposto previamente a choques controláveis, comparativamente aos animais ingênuos, também são parcialmente compatíveis com os relatados por Volpicelli *et al.* (1990). Em ambos os estudos existiu um consumo de álcool mais proeminente no grupo exposto a choques elétricos (previsíveis e incontroláveis na pesquisa de Volpicelli *et al.* (1990), e imprevisíveis e controláveis no nosso experimento). Essas semelhanças ocorreram a despeito de algumas diferenças nos procedimentos experimentais de ambos os estudos, tais como o uso de choques elétricos previsíveis e do consumo de álcool se dar antes da exposição a choques elétricos: no atual estudo os choques eram imprevisíveis e os sujeitos desse grupo tiveram seu primeiro contato com o álcool após a exposição aos choques.

Apesar da existência de alguns experimentos sobre “estresse” e consumo de álcool, não foram encontrados estudos que verificassem diferenças no primeiro contato da solução alcoólica em função da exposição a eventos aversivos. A relevância dessa linha de pesquisa está na investigação de fatores ambientais que podem exercer influência sobre o contato inicial com o álcool e mudanças nos padrões de ingestão e abuso da substância.

Como visto, os estudos que procuraram verificar como a ingestão da solução alcoólica pode variar em função do tratamento com choques elétricos, seja na condição de acesso ininterrupto ao álcool ou na condição de abstinência forçada, têm obtido resultados inconclusivos: o valor reforçador do álcool pode aumentar, diminuir ou até mesmo não ser alterada sob condições aversivas. As discrepâncias de resultados podem ser decorrentes de diversos fatores, como: diferentes métodos de auto-administração oral

de álcool, diferenças na preferência inicial pelo álcool e tempo de exposição à solução alcoólica, diferentes estímulos aversivos e parâmetros utilizados (por exemplo, uso de choques elétricos controláveis ou incontroláveis, previsíveis ou imprevisíveis, com diferentes intensidades e duração, etc.), entre outros. Esses obstáculos podem inviabilizar uma comparação direta dos estudos realizados na área, dificultando a sistematização dos conhecimentos já produzidos.

Além disso, poucos estudos procuraram investigar a dimensão “controlabilidade” do estressor como variável crítica à modificação do valor reforçador do álcool (Volpicelli & Ulm, 1990). A maioria dos estudos encontrados utilizou como estímulo aversivo choques elétricos incontroláveis, não se preocupando em verificar se a mera aversividade do estímulo ou a dimensão “(in)controlabilidade” afetaria de forma diferente a ingestão do álcool. Nosso experimento procurou avançar em diferentes direções em relação aos estudos anteriores. Além de isolar a dimensão “(in)controlabilidade” de estímulos aversivos, os choques elétricos foram administrados durante um período de abstinência alcoólica, ou seja, na ausência dos efeitos diretos do álcool.

Como resumo geral, pode-se concluir que o presente estudo demonstrou que: 1) A aprendizagem da resposta de fuga (focinhar) não foi afetada pelo consumo anterior de álcool (10%) seguido por três dias de privação; 2) A exposição a choques elétricos incontroláveis, mas não aos controláveis, durante o período de abstinência alcoólica, produziu um aumento significativo na preferência, mas não no consumo de álcool pós-privação; 3) A experiência prévia com uma contingência de fuga aumentou o consumo e a preferência inicial pela solução alcoólica comparado com sujeitos ingênuos.

Com relação ao primeiro resultado, mais pesquisas são necessárias para avaliar o papel da privação alcoólica sobre o desempenho de animais numa contingência

de reforçamento negativo, além de analisar outras variáveis que podem interferir nesses resultados, como o tempo de exposição anterior à droga, o nível de consumo prévio à privação, entre outros.

Com relação ao segundo resultado obtido, verificamos que apesar da divisão de grupos ter sido realizada em função dos níveis de ingestão alcoólica (g/Kg) apresentados pelos sujeitos antes do período de privação, ainda existiram diferenças de consumo entre os grupos expostos ou não a choques controláveis e incontroláveis. Pesquisas com um maior grupo de sujeitos e melhor controle experimental sobre a ingestão oral de álcool, a exemplo do registro automático por meio de um drincômetro, poderiam facilitar essa divisão e elucidar a influência dos níveis de consumo prévios à privação e tratamento com choques sobre alterações no valor reforçador do álcool. Isso facilitaria, dentre outros aspectos, a observação da influência da (in)controlabilidade sobre o valor reforçador do álcool, mostrado, por exemplo, através da tendência dos animais expostos a choques incontroláveis (Grupo I) de manter por mais tempo os picos de consumo alcoólico pós-privação, se diferenciando do consumo apresentado pelos Grupos N e C.

Por fim, o último resultado desse experimento foi obtido sob condições que apresentavam alguma diferença de tratamento entre os grupos: os animais do Grupo F tinham aproximadamente dois meses a mais que os do Grupo Ing, além de terem sido mais extensamente manuseados (pesagem) antes de iniciar o protocolo de auto-administração de álcool. Pesquisas futuras sobre os efeitos de tratamentos com choques sobre o consumo inicial da solução alcoólica podem controlar essas variáveis, utilizando animais de mesma idade e sob condições experimentais semelhantes antes de qualquer manipulação experimental. Além disso, consideramos que o isolamento da dimensão

(in)controlabilidade forneceria dados importantes sobre a influência dessa variável sobre a ingestão de álcool.

Espera-se que o presente estudo tenha contribuído para a compreensão da interação “estresse” e o consumo de álcool no sentido de que mostrou a influência de diferentes histórias com estímulos aversivos sobre a auto-administração de álcool. Contudo, esse mesmo experimento apontou que é necessário que mais pesquisas sejam realizadas, com manipulações sistemáticas de algumas das variáveis aqui apontadas, para que se possa continuar avançando no conhecimento da influência de diversos fatores sobre o consumo e abuso do álcool, e, por conseguinte, contribuir para um maior entendimento do alcoolismo em humanos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bolles, R. C. (1970). Species-specific defense reactions in avoidance learning. Psychology Review, 70, 32-48.
- Bracewell, R. J. & Black, H. T. (1974). The effects of restraint and noncontingent preshock on subsequent escape learning in rat. Learning and Motivation, 5, 53-69.
- Brennan, F. X. & Stromberg, M. F. (2004). Ethanol consumption improves avoidance learning in rats: role of deprivation interval. Alcohol, 34, 159-164.
- Catania, A. C. (1999). Aprendizagem: comportamento, linguagem e cognição (D. G. Souza, Trad.). Porto Alegre: Artes Médicas Sul. (Trabalho original publicado em 1998).
- Chiesa, M. (1994). Radical Behaviorism: the philosophy and the science. Boston: Authors Cooperative, Inc., Publishers.
- Dayas, C. V., Martin-Fardon, R., Thorsell, A. & Weiss, F. (2004). Chronic Footshock, but not a physiological stressor, suppresses the alcohol deprivation effect in dependent rats. Alcohol & Alcoholism, 39 (3), 190-196.
- Ferster, C. B. (1973). A functional analysis of depression. American Psychologist, 28, 857-870.
- Forsander, O. A. & Sinclair, J. D. (1992). Alcohol elimination and the regulation of alcohol consumption in AA and ANA rats. Alcohol & Alcoholism, 27 (4), 411-416.
- Funk, D., Vohra, S. & Lê, A. D. (2004). Influence of stressors on the rewarding effects of alcohol in Wistar rats: studies with alcohol deprivation and place conditioning. Psychopharmacology, 176, 82-87.
- Glazer, H. I. & Weiss, J. M. (1976). Long term and transitory interference effects. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 2, 191-201. (a).

- Glazer, H. I. & Weiss, J. M. (1976). Long term interference effects: an alternative to learned helplessness. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 2, 202-213. (b).
- Gouveia Jr, A. (2001). Efeitos da administração aguda de imipramina sobre o desamparo aprendido em ratos machos e fêmeas. Acta Comportamental, 9, 19-29.
- Graeff, E. O., Hunziker, M. H. L. & Graeff, F. G. (1989). Effects of ipsapirone and Bay R 1531 on learned helplessness. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 22, 1141-1144.
- Hunziker, M. H. L. (1982). Considerações metodológicas sobre o estudo da incontrolabilidade. Psicologia, 8 (3), 61-77.
- Hunziker, M. H. L. (1993). Desamparo Aprendido: um modelo animal da depressão? Psicologia: Teoria e Pesquisa, 9 (3), 487-498.
- Hunziker, M. H. L. (2003). Desamparo Aprendido. Tese de livre-docência. Universidade de São Paulo, São Paulo.
- Izídio, G. S. (2005). A influência de fatores genéticos e ambientais em modelos animais de ansiedade e sua relação com um modelo de alcoolismo. Dissertação de mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- Jackson, R. L., Maier, S. F. & Coon, D. J. (1979). Long-term analgesic effects of inescapable shock and learned helplessness. Science, 206, 91-94.
- Koros, E., Piasecki, J., Kostowski, W. & Bienkowski, P. (1999). Development of alcohol deprivation effect in rats: lack of correlation with saccharin drinking and locomotor activity. Alcohol & Alcoholism, 34 (4), 542-550.
- Lê, A. D., Quan, B., Juzytsch, W., Fletcher, P.J., Joharchi, N., Shaham, Y. (1998). Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats. Psychopharmacology, 135, 169-174.
- Lê, A. D., Poulos, C. X., Harding, S., Watchus, J., Juzytsch, W., Shaham, Y. (1999). Effects of naltrexone and fluoxetine on alcohol seeking induced by priming injections of alcohol and exposure to stress. Neuropsychopharmacology, 21, 435-444.

- Lê, A. D., Harding, S., Juzytsch, W., Watchus, J., Shalev, U., Shaham, Y. (2000). The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse of alcohol-seeking behavior in rats. Psychopharmacology, 150, 317-324.
- Maier, S. F. & Seligman, M. E. P. (1976). Learned helplessness: Theory and evidence. Journal of Experimental Psychology: General, 105, 3-46.
- McKim, W. A. (2007). Drugs and behavior: an introduction to behavioral pharmacology. New Jersey: Prentice Hall, 6^a ed.
- Noel, N. E. & Lisman, S. A. (1980) Alcohol consumption by college women following exposure to unsolvable problems: learned helplessness or stress-induced drinking? Behavior Research and Therapy., 18, 429-440.
- Overmier, J. B., & LoLordo, V. M. (1998). Learned Helplessness Em: O'Donohue, W. (org.) Learning and Behavior Therapy. Boston: Allyn and Bacon.
- Overmier, J. B. & Seligman, M. E. P. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance learning. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 63 (1), 28-33.
- Owens Jr, A. H. & Marshall Jr, E. K. (1955). The metabolism of ethyl alcohol in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 114 (3), 360-370.
- Peterson, C., Maier, S. F. & Seligman, M. E. P. (1993). Learned Helplessness: A Theory for the Age of Personal Control. New York: Oxford University Press.
- Petty, F. & Sherman, A. D. (1979). Reversal of learned helplessness by imipramine. Communications in Psychopharmacology, 3, 371-373.
- Pohorecky, L. A. (1990). Interaction of ethanol and stress: research with experimental animals – an update. Alcohol and Alcoholism, 25 (3), 263-276.
- Rang, H. P., Dale, M. M. & Ritter, J. M. (2001). Farmacologia. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A.

- Sanabio-Heck, E. T. & Motta, K. G. S. (2005). Desamparo aprendido. Em Abreu-Rodrigues, J. e Ribeiro, M. R. (Orgs.), Análise do comportamento: pesquisa, teoria e aplicação. Porto Alegre: Artmed, 81-98.
- Seligman, M. E. P. & Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. Journal of Experimental Psychology, 74, 1-9.
- Seligman, M. E. P., Maier, S. F. & Solomon, R. L. (1971). Unpredictable and uncontrollable aversive events. Em E. F. Busch (Org.), Aversive Conditioning and learning. New York: Academic Press.
- Seligman, M. E. P. (1975). Helplessness: On Depression, Development and Death. Freeman: San Francisco.
- Siegmund, S.; Vengeliene, V., Singer, M. V. & Spanagel (2005). Influence of age at drinking onset on long-term ethanol self-administration with deprivation and stress phases. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 29 (7), 1139-1140.
- Sinclair, J. D. & Senter, R. J. (1967). Increased preference for ethanol in rats following alcohol deprivation. Psychonomic Science, Vol 8 (1), 11-12.
- Sinha, R. (2001). How does stress increase risk of drug abuse and relapse? Psychopharmacology (Berlin), 158, 343-359.
- Skinner, B. F. (1984). Selection by consequences. The Behavioral and Brain Sciences, 7, 477-510.
- Skinner, B. F. (1990). Can psychology be a science of mind? American Psychologist, 45 (11), 1206-1210.
- Skinner, B. F. (2003). Ciência e comportamento Humano (J. C. Todorov e R. Azzi, Trans.) São Paulo: Martins Fontes. (Trabalho original publicado em 1953).
- Spanagel, R. & Holter, S. M. (1999). Long-term alcohol self-administration with repeated alcohol deprivation phases: an animal model of alcoholism? Alcohol & Alcoholism, 34 (2), 231-243.

- Terenina-Rigaldie, E., Jones, B. C. & Mormède, P. (2003). Pleiotropic effect of a locus on chromosome 4 influencing alcohol drinking and emotional reactivity in rats. Genes, Brain and Behavior, 2, 125-131.
- Vendruscolo, L. F., Terenina-Rigaldie, E., Raba, F., Ramos, A., Takahashi, R. N. & Mormède, P. (2005). Evidence for a female-specific effect of a chromosome 4 locus on anxiety-related behaviors and ethanol drinking in rats, Genes, Brain and Behavior, 1-10.
- Volpicelli, J. R. (1987). Uncontrollable events and alcohol drinking. British Journal of Addiction, 82, 381-392.
- Volpicelli, J. R. & Ulm, R. R. (1990). The influence of control over appetitive and aversive events on alcohol preference in rats. Alcohol, 7 (2), 133-136.
- Volpicelli, J. R., Ulm, R. R. & Hopson, N. (1990). The bidirectional effects of shock on alcohol preference in rats. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 14 (6), 913-916.
- Willner, P. (1985). Depression: A Psychological synthesis. New York: Wiley.
- Willner, P. (1991). Behavioral models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives. New York: Cambridge University Press.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)