

MODELOS EXPERIMENTAIS DE PSICOPATOLOGIA: USO DE SUBSTÂNCIAS PSICOATIVAS

Luciana Roberta Donola Cardoso¹

RESUMO:

O presente artigo tem o objetivo de avaliar a relação entre exposição a estímulos aversivos e uso de álcool/drogas em sujeitos submetidos a modelos experimentais de psicopatologia. A presença de estímulo aversivo pode tornar a droga mais reforçadora e por consequência aumentar a vulnerabilidade para o consumo. A exposição a estímulos estressores parece estar associada a um padrão de consumo mais pesado, já que sujeitos experimentais em situação de estresse aumentam o consumo e preferem concentrações mais elevadas de etanol.

Palavra chave: modelos experimentais, estímulo aversivo, álcool, drogas.

ABSTRACT:

To evaluate the relationship between exposure to aversive stimuli and alcohol/drug use in subjects undergoing experimental models of psychopathology. The presence of aversive stimuli can make the drug more reinforcing and therefore increase the vulnerability to consumption. Exposure to stressors appears to be associated with a consumption pattern heavy, since experimental subjects under stress increased consumption rather than high concentration of ethanol.

Keyword: experimental models, aversive stimulus, alcohol, drugs

¹ Grupo Interdisciplinar de estudos de Álcool e drogas (GREA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (IPQ-HC-GREA) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Estudar modelos experimentais de psicopatologia é a tentativa de reproduzir, de forma análoga, em situações específicas e controladas de laboratório, os fenômenos que ocorrem com seres humanos em ambientes não controlados. Esses modelos visam compreender os comportamentos descritos como um distúrbio ou transtorno mental, apresentados pelo sujeito no contexto em que está inserido. Tais modelos são considerados procedimentos ou instrumentos de medida quando os dados obtidos mostram precisão, generalidade dos resultados e similaridade entre o modelo experimental utilizado e os comportamentos emitidos por sujeitos expostos a condições semelhantes (CAPELARI, 2002; GUERRA & SILVA, 2002).

A similaridade entre os comportamentos emitidos por sujeitos experimentais e por humanos deve apresentar uma semelhança topográfica e/ou funcional ao padrão de comportamento observado em ambiente natural e favorecer condições ambientais que aumentariam a probabilidade de ocorrência dessa resposta (CAPELARI, 2002; GUERRA & SILVA, 2002; MUSCAT, PAPP & WILLNER, 1992; WILLNER, 1984).

A probabilidade de emissão de uma resposta ocorre de acordo com a consequência que produziu, ou seja, o estímulo consequente ou o reforço disponibilizado depois de dada resposta, favorecerá ou não a emissão futura da mesma. Assim, o valor reforçador do estímulo (reforço) é observado a partir dos efeitos comportamentais apresentados contingentes a uma resposta operante (MILLENSON, 1967). O valor reforçador do reforço (como o das substâncias psicoativas (álcool e outras drogas) pode ser medido por meio dos modelos de escolha, ou seja, por meio da submissão do sujeito a um esquema de reforçamento concorrente (GARCIA-MIJARES, 2005; HAYDU, 2001). Esse esquema permite a tomada de medidas de pelo menos duas respostas com topografias semelhantes, mas com reforços diferentes que não podem ser efetuadas ao mesmo tempo (CATANIA, 1999). Existem diversas medidas utilizadas para verificar a preferência ou escolha do sujeito quando este é submetido a um esquema concorrente de reforçamento. Essas medidas podem ser por tempo de permanência, taxa ou número de respostas e quantidade de consumo do reforçador disponível (medido em gramas ou mililitros).

Tempo de permanência

Refere-se ao tempo, contado a partir do momento em que o sujeito escolhe uma das alternativas até que ocorra uma resposta de mudança ou que a sessão experimental seja encerrada (BANACO, 1988). O modelo de preferência contextual é um dos modelos de escolha que utilizam o tempo de permanência para medir o valor reforçador do reforço. Nesse modelo os sujeitos são inseridos em uma caixa dividida em dois compartimentos. Em cada lado da caixa é disponibilizado um reforçador diferente (em termos de propriedade ou quantidade). O equipamento mede locomoção e tempo de permanência do sujeito em cada compartimento. Atribui-se maior valor reforçador ao reforço disponibilizado no compartimento em que o sujeito permaneceu por mais tempo (GONÇALVES & SILVA, 1999; SILVA, 2003).

Taxa ou número de respostas

Verifica-se a preferência do sujeito por meio do número ou taxa de respostas emitidas em cada barra para obtenção dos reforços disponíveis, mantendo os esquemas idênticos para cada alternativa. Por exemplo, para verificar o valor reforçador do álcool, submete-se o sujeito a um esquema de reforçamento concorrente com esquemas idênticos em cada uma das alternativas (por exemplo, FR5 FR5). Em uma barra é disponível solução de etanol adocicado e na outra uma solução que não possui essa propriedade (por exemplo, solução de sacarose ou água pura). Ao final da sessão, verifica-se o número (ou taxa) de respostas emitidas em cada uma das alternativas. Dessa forma, afirma-se que o sujeito apresentou preferência por aquela substância em que emitiu maior número de respostas de pressão a barra em detrimento à outra (GONÇALVES & SILVA, 1999; SILVA, GUERRA, GONÇALVES & GARCIA-MIJARES, 2001; PETRY & HEYMAN, 1995; SILVA, 2003).

Quantidade de consumo do reforçador disponível

Verifica-se o consumo, em mililitros ou gramas, do reforço por meio do dispositivo no qual o mesmo é armazenado (por exemplo, a seringa na qual a substância fica alojada). A quantidade consumida para cada substância liberada concomitantemente é comparada. Considera-se com maior valor reforçador aquela substância que o sujeito consumiu em maior quantidade. Por exemplo, disponibiliza-se concomitantemente duas garrafas tipo mamadeira, uma contendo água e a outra contendo solução de etanol. Ao final da sessão mede-se o consumo para cada uma das substâncias. Se o sujeito consumiu mais solução etílica do que água, considera-se a solução etílica com maior valor reforçador (HEYMAN, 1997; SAMSON, PFEFFER & TOLLIVER, 1988; SAMSON, ROEHRS & TOLLIVER, 1982; SANTARÉM, 2001; TOSCANO, 2005).

Variáveis que influenciam a eficácia do reforçador

A privação e a saciação são operações estabelecidas que influenciam o valor reforçador do estímulo. Quanto maior a privação maior a eficácia do reforçador. Quanto maior a saciação menor o poder do reforço.

Estudos vêm mostrando que animais apresentam aumento no consumo da droga após um período de privação. Esse fenômeno foi demonstrado inicialmente por Sinclair e Senter em 1967 ao observarem que imediatamente após um período de privação de álcool os sujeitos apresentavam aumento no consumo seguido por um declínio. Esse aumento no consumo pode ser explicado pelos efeitos fisiológicos que a privação produziu no organismo (ausência da substância no organismo do sujeito (conhecido como sintoma de abstinência)). Além disso, a característica aversiva da privação pode estar associada ao aumento no consumo de álcool entre os sujeitos.

Estresse (estímulo aversivo) e consumo de álcool e drogas

Estudos experimentais mostram que a submissão dos sujeitos a certas condições ambientais ricas de estímulos reforçadores, como inserção de brinquedos, mudanças na gaiola viveiro, fartura de alimento e líquidos e agrupamento de sujeitos no mesmo

ambiente logo após o desmame (enriquecimento social) pode reduzir o efeito dos estímulos estressores, diminuindo a autoadministração de certas drogas, como o álcool (ROCKMAN & GIBSON, 1992; ROCKMAN, GIBSON, & BENARROCH, 1989).

Exposições a situações aversivas, como choque, pinçamento de cauda, nado forçado, separação materna, restrição de comida, ameaça de ataque, desamparo aprendido e estresse crônico moderado têm sido associados ao uso de álcool e outras drogas (CAPLAN & PUGLISI, 1986; REID, HO, TOLLIVER & WOFOWI, 1998, MCKIM, 1996; MICZEK & MUTSCHLER, 1996; VAN ERP, TACHI & MICZEK, 2001).

Sujeitos expostos a estímulos aversivos tendem consumir mais etanol do que aqueles expostos a ambientes enriquecidos (ROCKMAN & GIBSON, 1992; ILVA, BERNARDES & GARCIA-MIJARES, 2005). A diferença entre eles ocorre tanto em função da quantidade de droga ingerida quanto também pelas suas concentrações. Wolffgram (1990) observou que os sujeitos expostos a estímulos aversivos (empobrecimento social) apresentavam preferência (maior quantidade de mililitros ingeridos) por maiores concentrações de solução de etanol (20%) do que os sujeitos expostos ao enriquecimento social (preferência solução de etanol a 5%). Variáveis como variação na intensidade, tipo de estressor utilizado, tempo de exposição ao estímulo aversivo e previsibilidade da apresentação do estímulo pode afetar o consumo e a preferência dos sujeitos (NATELSON, OTTENWELLER, COOK, PITMAN, MCCRTY & TAPP, 1988).

De acordo com Kampov-Polevoy et al., (1996), os animais mais sensíveis a estimulação aversivas tendem a consumir mais álcool e outras drogas do que os menos sensíveis. É importante ressaltar que o álcool age como um depressor do sistema nervoso central, podendo reduzir a sensibilidade a eventos aversivos, diminuindo a influência desses eventos no controle do comportamento (MCKIM, 2007).

Volpicelli, Ulm, e Hopson (1990) investigaram a influência dos efeitos do estímulo aversivo incontrolável (choque) sobre o consumo de álcool. Os autores observaram que após a submissão ao estímulo aversivo os sujeitos consumiam mais álcool do que os sujeitos do grupo controle. Em outro estudo os autores também observaram que mesmo aqueles sujeitos que apresentavam, inicialmente, baixa

preferência por etanol, após serem submetidos a um estímulo aversivo incontrolável aumentavam o consumo dessa substância.

Estudos relacionados ao estresse crônico moderado (CMS) também têm mostrado influência no consumo e na preferência por etanol (BECKLEY & FINN, 2006; SMITH, WILLNER & LITTLE, 1996; SMITH, REMY, SCHREIBER & DE VRY, 1996). No CMS os sujeitos são submetidos a um conjunto de estímulos aversivos moderados incontroláveis por um período longo e ininterrupto de tempo (mínimo 3 semanas e no máximo 6 semanas) (WILLNER, TOWER, SAMPSON, SOPHOKLEOUS & MUSCAT, 1987; WILLNER, 2005). O protocolo de estresse geralmente inclui privação de água e comida; acesso restrito a ração; exposição a uma garrafa vazia de água após período de privação; iluminação contínua; inclinação da gaiola à 45°; odores aversivos; presença de objeto estranho na gaiola; agrupamento de sujeitos na gaiola viveiro; gaiola suja; barulho intermitente e luz estroboscópica. Esses estímulos são apresentados separadamente, de modo que vão se intercalando durante as 6 semanas ininterruptas. A apresentação dos estímulos é cessada apenas duas vezes (durante uma hora) por semana. Nesse momento, os sujeitos são submetidos aos testes de consumo e preferência de líquidos e (em alguns casos) a algum tipo de tratamento (farmacológico ou comportamental) (CARDOSO & BANACO, 2009; WILLNER, 2005).

Interessados em estudar a relação entre consumo de etanol e exposição ao protocolo de estresse, Beckley & Finn (2006) distribuíram os sujeitos (ratos) em dois grupos: grupo controle (sujeitos não foram expostos a nenhum evento estressor) e o grupo experimental (sujeitos foram submetidos ao protocolo de estresse (nove estressores moderados diferentes) durante quatro semanas). Antes de iniciar o protocolo de estresse os sujeitos tiveram uma garrafa tipo mamadeira com uma solução de 10% etanol disponíveis por quatro horas no período da manhã e quatro no período da noite, por duas semanas (período em que se estabeleceu a linha de base). Posteriormente, os sujeitos foram submetidos ao protocolo de estresse. Durante a exposição ao protocolo de estresse os sujeitos do grupo experimental foram distribuídos em dois subgrupos: um subgrupo teve acesso à solução de etanol e o outro subgrupo não teve. Os resultados mostraram que o consumo da solução de etanol aumentou durante as quatro semanas de

exposição tanto em comparação com os sujeitos que não foram submetidos aos estressores quanto em comparação com o próprio consumo anterior (delineamento de sujeito único).

Além do aumento no consumo de solução de etanol, Smith, Remy, Schreiber & De Vry, (1996) observaram que os ratos submetidos ao protocolo de estresse (durante 5 semanas) passaram a preferir (aumento na quantidade de líquido ingerida) solução de etanol em concentrações

Conclusão

Esse estudo mostrou alguns fatores que podem influenciar o uso de álcool e outras drogas, além de diversas pesquisas que mostram a relação entre presença de estímulos aversivos e consumo de substâncias psicoativas. Parece que a presença de estímulo aversivo pode tornar a droga mais reforçadora e por consequência aumentar a vulnerabilidade para o consumo. Além disso, a exposição a estímulos estressores parece estar associada a um padrão de consumo mais pesado, já que sujeitos experimentais em situação de estresse aumentam o consumo e preferem concentrações mais elevadas de etanol. Essas informações podem contribuir para o desenvolvimento de programas de prevenção e tratamento ao uso indevido de álcool e drogas. Intervenções com enfoque no controle e manejo de estresse (situações aversivas), bem como no aumento de situações prazerosas (ambiente enriquecido) podem ser eficientes na prevenção ao uso indevido de álcool e drogas, manutenção da abstinência e na prevenção de recaídas.

Referências Bibliográficas

BECKLEY E. H. & FINN D. A (2006). Unpredictable chronic mild stress and voluntary ethanol consumption in inbred mice. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 30,6:186-190.

BANACO, R. A. (1988). A igualação como resultado da escolha (do experimentador). Tese de Doutorado Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

CARDOSO, L. R. D & BANACO, R. A. (2010). Efeito do esquema de intervalo variável no desenvolvimento de anedonia induzida por Estresse Crônico Moderado. *Revista Brasileira de Análise do Comportamento* (no prelo).

CAPELARI, A (2002). Modelos animais de psicopatologia: depressão. Capítulo 3. Sobre o comportamento e cognição: contribuição para a construção da teoria do comportamento, Org Helio Jose Guilhardi, 1ª edição Ed Santo André, ESETec, volume 10: 24-28.

CAPLAN, M A. & PUGLISI, K (1986). Stress and conflict conditions leading to and maintaining voluntary alcohol consumption in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24, 2: 271-280.

CATANIA, C. A (1999). *Aprendizagem: comportamento, linguagem e cognição*. Tradução: Deisy das Graças de Souza et al 4 edição. Porto Alegre: Artes Médicas: 79 - 235.

GARCIA-MIJARES, M (2005). Efeito da pré-exposição à dietilpropiona e cafeína sobre o valor reforçador da dietilpropiona. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

GONÇALVES, F L & SILVA, M T A (1999). Mecanismo fisiológico do reforço. Capítulo 31, Sobre o comportamento e cognição: psicologia comportamental e cognitiva: do reflexo teórico à diversidade da aplicação. V. 4: 272-280.

GUERRA, L. G. G. C & SILVA, M. T. A (2002). Modelos animais de psicopatologia: fundamentos conceituais. Capítulo 22. Sobre o comportamento e cognição: contribuição da teoria do comportamento, Org Helio Jose Guilhardi, 1ª edição Ed Santo André: ESETec, volume 9: 232-235.

HAYDU, V. B (2001). Comportamento adjuntivo em humanos: uma análise crítica dos estudos de laboratório. Capítulo 39, Sobre o comportamento e cognição: aspectos teóricos, metodológicos e de formação em análise do comportamento e terapia cognitivista. V. 1: 404 - 412.

HEYMAN, G. M. (1997). Preference for saccharin-sweetened alcohol relative to isocaloric sucrose. *Psychopharmacology*, 129:72–78

ILVA, M. T. A; BERNARDES, A. M. T & GARCIA-MIJARES, M (2005). Influência do enriquecimento ambiental no consumo de etanol. In: 13o. SIICUSP Simpósio Internacional de Iniciação Científica da USP, Ribeirão Preto.

KAMPOV-POLEVOY, A. B; KASHEFFSKAYA, O. P; OVERSTREET, D.H; REZVANI, A. H; VIGLINSKAYA, I. V; BADISTOV, B. A. et al. (1996). Pain sensitivity and saccharin intake in alcohol-preferring and nonpreferring rat strains. *Physiology Behavior*, 59, 4: 683-88.

MCKIM, W (1996). Alcohol. Capítulo 6. In McKim, W. *Drugs and Behavior: an introduction to behavioral pharmacology*. Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey, 3a edição.

MACKIM, W. A (2007). *Drugs and behavior: an introduction to behavior pharmacology*. New Jersey: Prentice Hall, 6a ed.

MILLENSON, J. R. (1967). *Princípios da análise do comportamento*. Brasília: Editora Brasília.

MUSCAT, R., PAPP, M, & WILLNER, P (1992). Reversal of stress-induced anhedonia by the atypical antidepressants, fluoxetine and maprotiline. *Psychopharmacology*, 109:433-438.

MICZEK, K.A, & MUTSCHLER, N (1996). Activational effects of social stress on VI cocaine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 128: 256-264.

NATELSON, B H; OTTENWELLER, J. E; COOK, J. A; PITMAN, D; MCCRTY, R & TAPP, W.N (1988). Effect of stressor intensity on habituation of the adrenocortical stress response. *Physiology and Behavior*, 43: 41-46.

PETRY, N. M. & HEYMAN, G. M (1995). Behavioral economics of concurrent ethanol-sucrose and sucrose reinforcement in the rat: effects of altering variable-ratio requirements. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 64, 3: 331-359.

REID MS, HO LB, TOLLIVER BK, WOLKOWITZ OM, & BERGER SP (1998). Partial reversal of stress-induced behavioral sensitization to amphetamine following metyrapone treatment. *Brain Research*, 42: 783-133.

ROCKMAN GE, GIBSON JE, & BENARROCH A (1989). Effects of environmental enrichment on voluntary ethanol intake in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 34, 3:487-90.

ROCKMAN GE, & GIBSON JE (1992). Effects of duration and timing of environmental enrichment on voluntary ethanol intake in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 41, 4:689-93.

SAMSON, H.H, ROEHRS, T. & TOLLIVER, G (1982). Ethanol reinforced responding in the rat: A concurrent analysis using sucrose as the alternate choice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 17: 333-339.

SAMSON, H.H, PFEFFER, A O. & TOLLIVER, G (1988). Oral ethanol self-administration in rat: models of alcohol-seeking behavior. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 12: 591-598.

SANTARÉM, E. M. M (2001). O que os estudos sobre comportamento adjuntivo em animais podem nos ensinar a respeito de distúrbios do comportamento. Capítulo 38, *Sobre o comportamento e cognição: aspectos teóricos, metodológicos e de formação em análise do comportamento e terapia cognitivista*. V. 1: Santo André: ESETec 395-403.

SILVA, MTA; GUERRA, LGGC; GONÇALVES, FL & GARCIA-MIJARES, M (2001). Análise funcional das dependências de drogas. Capítulo 45. *Sobre o comportamento e cognição: expondo a variabilidade*, Org Hélio Jose Guilardi, 1ª edição Ed Santo André: ESETec, volume 7 : 422-442.

SILVA, MTA (2003). Modelos comportamentais em neurociência. Tese de Livre Docência. Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo, São Paulo: 68 -107.

SINCLAIR, J.D & SENTER, R. J (1967). Increased preference for ethanol in rats following alcohol deprivation. *Psychonomic Science*, 8, 1: 11-12.

SMITH, W., S, REMY, M, SCHREIBER, R. & DE VRY, J (1996). Chronic mild stress causes a decrease in the preference for low ethanol concentrations in male wistar rats. *European Neuropsychopharmacology*, 6, 4: S4.

SMITH, J W; WILLNER, P & LITTLE, HL (1996). Chronic mild stress induces a decrease in voluntary intake of 10% ethanol in a four bottle choice paradigm. *British Journal Pharmacology*, 118: 64P.

TOSCANO, C. A. (2005). Investigação da relação entre polidipsia induzida por esquema e auto-administração oral de etanol ou sacarose. Dissertação de Mestrado Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. Departamento de Psicologia Experimental.

VAN ERP, A.M. M, TACHI, N & MICZEK, K. A (2001). Short or continuous social stress: suppression of continuously available ethanol intake in subordinate rats. *Behavioral Pharmacology*, 12: 335-342.

VOLPICELLI, J. R, DAVIS, M. A. & OLGIN, J. E (1986). Naltrexone blocks the post-shock increase of ethanol consumption. *Life Sciences*, 38, 9: 841-847

WILLNER, P (1984). The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology*, 83, 1: 1-16.

WILLNER, P; TOWER, D; SAMPSON, S; SOPHOKLEOUS S & MUSCAT, R (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoring by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93: 358-364.

WILLNER, P. (2005). Chronic Mild Stress (CMS) revisited: consistency and behavioral-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52: 90-110.

WOLFFGRAMM, J (1990). Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social condition. *Psychopharmacology*, 101: 233-239