

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE PSICOLOGIA**

**ESTRESSE MODERADO CRÔNICO: EFEITOS SOBRE A  
ATIVIDADE GERAL EM RATOS**

**ANA CARMEN DE FREITAS OLIVEIRA**

**Brasília  
2009**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
INSTITUTO DE PSICOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE PROCESSOS PSICOLÓGICOS BÁSICOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

**ESTRESSE MODERADO CRÔNICO: EFEITOS SOBRE A  
ATIVIDADE GERAL EM RATOS**

**ANA CARMEN DE FREITAS OLIVEIRA**

Tese de doutorado apresentada ao Departamento de Processos Psicológicos Básicos da Universidade de Brasília como requisito à obtenção do título de Doutor em Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Lincoln da Silva Gimenes

Brasília  
2009

## **Banca Examinadora**

Esta tese de doutorado foi aprovada pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Lincoln da Silva Gimenes  
Presidente da banca examinadora  
Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Maria Teresa Araújo Silva  
Membro efetivo  
Universidade de São Paulo – USP

Prof. Dr. Roberto Alves Banaco  
Membro efetivo  
Pontifícia Universidade Católica de São Paulo – PUC-SP

Prof. Dr. Marcelo Frota Benvenuti,  
Membros efetivo  
Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dr. Antonio Pedro de Mello Cruz,  
Membros efetivo  
Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dr. Cristiano Coelho  
Membro suplente.  
Universidade Católica de Goiás - UCG

*Esta tese é dedicada à minha família.*

## **AGRADECIMENTOS**

É impossível listar os nomes daqueles que participaram da minha formação até hoje, mas foram todos importantes na realização deste trabalho. Gostaria, então, de agradecer notadamente àqueles que contribuíram para esta tese de maneira mais próxima.

Ao Prof. Dr. Lincoln da Silva Gimenes, meu orientador acadêmico, à Profa. Dra. Maria Teresa Araújo Silva e Prof. Dr. Marcelo Frota Benvenuti, membros da banca de qualificação e de defesa. Agradeço ao Prof. Dr. Roberto Alves Banaco e ao Prof. Dr. Antonio Pedro de Mello Cruz, membros da banca de defesa. Ao Prof. Dr. Cristiano Coelho, membro suplente.

Agradeço à Profa. Dra. Tereza Maria de Azevedo Pires Sérgio e ao Programa de Análise do Comportamento da PUC-SP, que, gentilmente, permitiram a realização da coleta de dados desta tese no Laboratório de Psicologia Experimental.

Agradeço àqueles que, de formas variadas, contribuíram para meu trabalho: Profa. Dra. Maly Delitti, Profa. Ms. Priscila Rosemann Derdyk, Profa. Dra. Regina Christina Wielenska, Prof. Dr. David Eckerman e Profa. Ms. Cassia Roberta da Cunha Thomaz.

Agradeço à Profa. Maria Carmen de Freitas Oliveira, querida mãe, Profa. Maria Inês Freitas Coelho, querida tia, e Profa. Dra. Raquel de Freitas Oliveira, querida irmã, meus primeiros modelos de professoras universitárias, pela cuidadosa revisão do texto da tese.

Agradeço à Psicóloga Jéssica Fogaça pelas valiosas mãos de apoio.

Agradeço aos funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências do Comportamento da UnB, especialmente à Joyce Rego.

Agradeço aos amigos que, direta ou indiretamente, fizeram parte do processo de escrita da tese.

Agradeço, sobretudo, o apoio de meus pais, Francisco A. M. S. Oliveira e Maria Carmen F. Oliveira, da minha irmã, Raquel de Freitas Oliveira e das avós Antônia de Freitas e Alice de Oliveira.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>2</b>
	<b>    MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO .....</b>	<b>3</b>
	<b>        CHRONIC MILD STRESS (CMS).....</b>	<b>9</b>
	<b>CMS E ANÁLISE DO COMPORTAMENTO .....</b>	<b>17</b>
	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>35</b>
	<b>CONTRIBUIÇÕES .....</b>	<b>36</b>
<b>2</b>	<b>MÉTODO.....</b>	<b>39</b>
	<b>SUJEITOS.....</b>	<b>40</b>
	<b>MATERIAL .....</b>	<b>41</b>
	<b>    CAIXA DE ATIVIDADES.....</b>	<b>41</b>
	<b>PROCEDIMENTO .....</b>	<b>47</b>
	<b>    TESTE DE CONSUMO E DE PREFERÊNCIA DE LÍQUIDOS .....</b>	<b>50</b>
	<b>    CAIXA DE ATIVIDADES MÚLTIPLAS .....</b>	<b>51</b>
	<b>    PROTOCOLO DE ALTERAÇÕES AMBIENTAIS AVERSIVAS CRÔNICAS .....</b>	<b>53</b>
<b>3</b>	<b>RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
	<b>PESO CORPORAL .....</b>	<b>60</b>
	<b>INGESTÃO DE ÁGUA E RAÇÃO NA GAIOLA-VIVEIRO .....</b>	<b>68</b>
	<b>TESTE DE CONSUMO E PREFERÊNCIA DE LÍQUIDOS .....</b>	<b>74</b>
	<b>ATIVIDADE GERAL.....</b>	<b>89</b>
	<b>    INGESTÃO DE ÁGUA .....</b>	<b>89</b>
	<b>    PRESSÃO À BARRA REFORÇADA COM ALIMENTO .....</b>	<b>93</b>
	<b>    VOLTAS NA RODA DE ATIVIDADE .....</b>	<b>98</b>

	<b>ALTERNAÇÕES ENTRE COMPARTIMENTOS .....</b>	<b>102</b>
<b>4</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>107</b>
	<b>PESO CORPORAL .....</b>	<b>108</b>
	<b>INGESTÃO DE ÁGUA E RAÇÃO NA GAIOLA-VIVEIRO .....</b>	<b>111</b>
	<b>TESTE DE CONSUMO E PREFERÊNCIA DE LÍQUIDOS.....</b>	<b>112</b>
	<b>ATIVIDADE GERAL.....</b>	<b>118</b>
	<b>    INGESTÃO DE ÁGUA .....</b>	<b>118</b>
	<b>    PRESSÃO À BARRA REFORÇADA COM ALIMENTO .....</b>	<b>119</b>
	<b>    VOLTAS NA RODA DE ATIVIDADE .....</b>	<b>121</b>
	<b>    ALTERNAÇÕES ENTRE COMPARTIMENTOS .....</b>	<b>125</b>
<b>5</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>129</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>135</b>

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Apresentação das condições experimentais dos estudos Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005) e Cardoso (2008).....	19
Tabela 2. Distribuição do protocolo de eventos aversivos, teste de consumo e preferência de líquidos e sessão operante aplicado por Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005).....	21
Tabela 3: Exemplo de cálculo do peso referência.....	48
Tabela 4: Distribuição dos sujeitos nas condições experimentais ao longo das seis semanas do experimento.....	49
Tabela 5: Distribuição semanal do protocolo de alterações ambientais aversivas, teste de consumo e preferência de líquidos e sessão na caixa de atividades múltiplas.....	58

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Desenho esquemático da caixa de atividades múltiplas.43
- Figura 2. Peso corporal do sujeito S8, utilizado como controle de peso, aferido diariamente durante todo o experimento.....61
- Figura 3. Peso corporal dos sujeitos S1, S2 e S3, submetidos à condição aversiva e às sessões na caixa de atividades, aferido diariamente durante todo o experimento.....62
- Figura 4. Peso corporal do sujeito S7, submetido somente à condição aversiva, aferido diariamente durante todo o experimento.....64
- Figura 5. Peso corporal dos sujeitos S3, S4 e S5, submetidos somente a sessões na caixa de atividades múltiplas, aferido diariamente durante todo o experimento.....66
- Figura 6. Quantidade de água e ração ingerida pelo sujeito S7 submetido à condição aversiva.....68
- Figura 7. Quantidade de água e ração ingerida pelos sujeitos S1, S2 e S3, submetidos à condição aversiva e a sessões na caixa de atividades múltiplas.....70
- Figura 8. Quantidade de água e ração ingerida pelo sujeito S4, S5 e S6 submetidos às sessões na caixa de atividades múltiplas, sem a condição aversiva.....72
- Figura 9. Ingestão de água e de solução de sacarose, total de líquidos ingeridos (eixo esquerdo) e porcentagem de ingestão de sacarose (eixo direito) nos testes de consumo e preferência de líquidos do sujeito S7 submetido somente ao protocolo de alterações ambientais aversivas.....75
- Figura 10. Ingestão de água e de solução de sacarose, total de líquidos ingeridos (eixo esquerdo) e porcentagem de ingestão de sacarose (eixo direito) nos testes de consumo e preferência de líquidos dos sujeitos S1, S2 e S3 submetidos ao protocolo de alterações ambientais aversivas e às sessões na caixa de atividades múltiplas.....78

Figura 11. Ingestão de água e de solução de sacarose, total de líquidos ingeridos (eixo esquerdo) e porcentagem de ingestão de sacarose (eixo direito) nos testes de consumo e preferência de líquidos dos sujeitos S4, S5 e S6 submetidos somente às sessões na caixa de atividades múltiplas.....	85
Figura 12. Ingestão de água dos sujeitos S1, S2 e S3 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões (antes, durante e após a exposição ao protocolo).....	90
Figura 13. Ingestão de água dos sujeitos S4, S5 e S6 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões.....	91
Figura 14. Ingestão de água do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6) na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões.....	92
Figura 15. Pressão à barra dos sujeitos S1, S2 e S3 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões (antes, durante e após a exposição ao protocolo).....	94
Figura 16. Respostas de pressão à barra dos sujeitos S4, S5 e S6 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões.....	95
Figura 17. Respostas de pressão à barra do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6) na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões.....	97
Figura 18. Voltas na roda de atividade dos sujeitos S1, S2 e S3 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões (antes, durante e após a exposição ao protocolo).....	98
Figura 19. Voltas da roda de atividade dos sujeitos S4, S5 e S6 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões.....	100
Figura 20. Médias de voltas na roda de atividade do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6) na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões.....	101

Figura 21. Alternações entre compartimentos dos sujeitos S1, S2 e S3 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões (antes, durante e após a exposição ao protocolo).....103

Figura 22. Alternações entre compartimentos dos sujeitos S4, S5 e S6 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões.....104

Figura 23. Alternações entre compartimentos da caixa de atividades múltiplas do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6), dividida por blocos de seis sessões.....106

## RESUMO

OLIVEIRA, Ana Carmen de Freitas. *Estresse Moderado Crônico: efeitos sobre a atividade geral em ratos*, [tese] Brasília, Instituto de Psicologia, Universidade de Brasília, 2009.

O *Chronic Mild Stress* (CMS) é um modelo animal experimental de depressão induzida por meio da exposição crônica de ratos a alterações ambientais aversivas, moderadas e incontroláveis. Este modelo é reconhecido por produzir anedonia, além de outras alterações comportamentais características da depressão. O objetivo do presente estudo foi a identificação de efeitos decorrentes da submissão ao protocolo CMS sobre a atividade geral do organismo. O delineamento foi composto de três condições experimentais: (1) exposição dos animais a um protocolo de alterações ambientais moderadamente aversivas, crônicas e incontroláveis; (2) aplicação de testes de consumo e preferência de água e sacarose antes, durante e após a exposição dos sujeitos ao protocolo e (3) submissão a sessões em uma caixa de atividades feita sob medida, contendo seis compartimentos, que possibilitaram o engajamento em diferentes atividades. Essas condições ocorreram de diferentes maneiras para os sujeitos. Os sujeitos S1, S2 e S3 foram expostos a todas as três condições. S4, S5 e S6 foram expostos às condições 2 e 3. S7 foi exposto às condições 1 e 2. As principais alterações observadas em S1, S2 e S3, durante a exposição ao protocolo, foram: (a) perda de peso corporal; (b) aumento na ingestão de sacarose e redução na preferência da sacarose sobre a água, medidos pelo teste de consumo e preferência de líquidos; (c) redução da frequência de respostas de pressão à barra que produzia alimento nas sessões na caixa de atividades múltiplas; (d) redução da ingestão de água durante as sessões na caixa de atividades; (e) aumento da quantidade de voltas corridas na roda de atividade e (f) aumento do número de alternações entre os diferentes compartimentos da caixa de atividades múltiplas. O sujeito S7 replicou os resultados comumente produzidos no modelo CMS. Os sujeitos S4, S5 e S6 não mostraram alterações nos padrões de comportamento na caixa de atividades. Foram levantadas algumas possíveis explicações para as interações encontradas entre o CMS e a atividade geral, as quais demandam uma investigação mais aprofundada.

Palavras chave: Modelo animal, Depressão, *Chronic Mild Stress*.

## **ABSTRACT**

Chronic Mild Stress (CMS) is an experimental animal model of depression induced by chronic exposure of rats to mild and uncontrollable aversive environmental changes. This model is known to produce anhedonia, and other behavioral changes characteristic of depression. The objective of this study was to identify effects of a CMS protocol on subject's overall activity. Three experimental conditions were designed: (1) exposure of animals to a protocol of chronic and uncontrollable mildly aversive environmental changes; (2) tests of total fluid intake and preference for sucrose over water, before, during and after exposure of subjects to the protocol and (3) sessions in a multi environment chamber with six compartments, which allowed the subjects to engage in different activities, such as bar pressing reinforced by food, water drinking, wheel running and moving across compartments. The subjects were differently exposed to the three conditions. Subjects S1, S2 and S3 were exposed to all three conditions. Subjects S4, S5 and S6 were exposed to conditions 2 and 3. Subject S7 was exposed to conditions 1 and 2. The main changes observed in subjects S1, S2 and S3, during the exposure to the protocol, were: (a) loss of body weight, (b) increase in sucrose intake and reduction in the preference for sucrose over water; (c) decreased lever pressing; (d) reduction in the intake of water; (e) increased in running wheel activity and (f) increase in the number visits to different compartments of the chamber. The data for subject S7 were similar to the results commonly produced by the CMS model. Subject S4, S5 and S6 did not present any changes on their behavior patterns. In order to explain such effects of CMS on overall activity, several hypotheses were discussed and further investigations were proposed.

**Key words:** Animal model, Depression, Chronic Mild Stress.

# 1 INTRODUÇÃO

---

*"Ciência é, antes de tudo, um conjunto de atitudes.  
É uma disposição para lidar com fatos  
e não com o que foi dito por alguém a respeito deles."*

B. F. Skinner, 1953, *Ciência e Comportamento Humano*, p.12

## **DEPRESSÃO**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO, 2001), os transtornos denominados mentais, como a depressão, figuram entre as vinte principais causas de incapacidade. A depressão afeta 120 milhões de pessoas no mundo sendo que menos de 25% destas têm acesso a tratamento adequado. Ocupa o 15º lugar de prevalência mundial, considerando-se todas as idades e sexos. De acordo com a Carga Global de Doenças GBD 2000 (WHO, 2001), a depressão grave é, atualmente, a principal causa de incapacitação em todo o mundo e ocupa o quarto lugar entre as dez principais causas de patologia. A depressão ocupou, em 2004, o 3º lugar com 4,3% do total de doenças que produzem faltas ao trabalho. Em 2030, ela deve ocupar o 1º lugar do ranking com 6,2% (WHO, 2004).

A Associação Americana de Psiquiatria (APA), no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV), caracteriza a depressão como um transtorno de humor identificado pela presença de humor deprimido (tristeza), anedonia (perda de interesse em atividades que antes eram prazerosas) e diminuição geral do nível de atividade (APA, 1994). Há ainda outros sintomas, entre eles, concentração diminuída, alterações do sono e de apetite, retração social, ansiedade, irritabilidade e ideação suicida. A intensidade da depressão pode variar de moderada a severa. É

mais comum a ocorrência de episódios isolados de depressão, mas o distúrbio pode ocorrer também de forma crônica (APA, 1994).

### **MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO**

Modelos animais são utilizados por cientistas para ilustrar ou investigar aspectos da psicopatologia humana. A extensão na qual é possível extrapolar os achados de efeitos em animais para humanos irá depender do alcance da validade do modelo (Willner, 1991a).

Segundo Geyer & Markou (2000), a neuropsicofarmacologia utilizava o termo modelo animal para denotar uma pesquisa desenvolvida com o intuito de reproduzir um transtorno psiquiátrico no laboratório animal. Essa tarefa foi árdua, em parte, porque recaía sob os argumentos quanto à similaridade entre o fenômeno encontrado no modelo e em humanos e, em parte, porque os sintomas que definem um transtorno são frequentemente definidos em termos subjetivos.

Neste contexto, a validade de um modelo é uma importante consideração a ser feita. Willner (1991b) aponta que os critérios para a validação de um modelo animal para um transtorno psiquiátrico incluem previsibilidade da resposta farmacológica (*predictive validity*), semelhança (*face validity*) e homologia (*construct validity*).

A previsibilidade refere-se primariamente ao perfil farmacológico, ou seja, à correspondência entre a ação de drogas no modelo e na clínica. O desempenho no teste deve predizer o desempenho na condição real observada. De acordo com Willner (1991a), o conceito de previsibilidade implica que manipulações químicas que, reconhecidamente, influenciam em um estado patológico, deverão produzir efeitos similares no modelo. Manipulações químicas que precipitam ou aliviam um transtorno em humanos, devem precipitar ou aliviar os comportamentos observados no modelo animal. Questões sobre a previsibilidade incluem etiologia e base fisiológica. Na prática, a previsibilidade de um modelo animal relevante para a Psiquiatria é determinada pela resposta à terapêutica medicamentosa (Willner, 1991a). Um modelo animal tem previsibilidade quando permite ao investigador fazer predições sobre o fenômeno humano baseado no desempenho do modelo (Geyer & Markou, 2000).

A semelhança refere-se ao perfil sintomatológico, ou seja, à similaridade fenomenológica entre o comportamento exibido pelo modelo animal e o distúrbio encontrado em humanos (Willner 1991b). Segundo Geyer & Markou (2000), apesar da validade por semelhança ser desejável, este critério não é, na verdade, necessário e pode ser negligenciado. Como um modelo animal envolve uma espécie diferente da humana, não é realístico esperar

que duas espécies exibam sintomas ou fenômenos tão similares, mesmo quando a etiologia da condição estudada é conhecida. Em contrapartida, similaridades de certos aspectos do comportamento e da fisiologia entre animais e humanos não implicam, necessariamente, em etiologia similar. Os autores afirmam que estabelecer objetivamente a semelhança de um modelo é impossível porque envolve argumentos arbitrários que, não necessariamente, serão aceitos por todos os investigadores da área.

A homologia refere-se à racionalidade teórica que sustenta o modelo (Willner, 1991a). O processo de validação por homologia de um modelo envolve a acurácia com a qual um teste mede o que ele se propõe medir. As concepções sobre o que um modelo deve imitar, ou um teste deve medir, estão sempre mudando à medida que as teorias científicas e os construtos teóricos são modificados (Geyer & Markou, 2000). Assim, a utilidade de um modelo e, portanto, sua validade no sentido geral não pode ser determinada apenas pelo seu grau de homologia. Na verdade, a homologia é um processo sem fim do desenvolvimento e refinamento de um modelo. Willner (1991a) afirma que a validade de um modelo é uma questão de julgamento, muito mais do que de medida.

Modelos animais de depressão são frequentemente usados para desenvolvimento e testes de drogas anti-depressivas. De forma crescente, porém, os modelos animais são usados como simulações para investigar a psicobiologia da depressão. A literatura descreve mais de 18 modelos animais de depressão válidos. Todos têm como proposta fazer simulações com o objetivo de investigar aspectos específicos da depressão, permitindo a observação de características comportamentais que reproduzem aspectos da situação clínica (Willner, Muscat & Papp, 1992).

Willner, Sampson, Papp, Phillips & Muscat (1990) apresentam a depressão como uma desordem heterogênea que proporciona uma variedade de padrões de sintomatologia. De acordo com o DSM-IV (1994) o sintoma principal da depressão é a anedonia. A palavra anedonia é derivada de hedonismo que vem do grego *hedoné*, que significa prazer. Ao contrário do hedonismo, que é a busca do prazer, a anedonia é a perda da capacidade de sentir prazer.

O primeiro a usar este termo foi o francês Théodule Ribot, em 1897, em seu livro *Psicologia das Emoções*, para referir-se à falta de interesse e à retirada de atividades usuais e agradáveis (Kontaxakis, Kollias, Havaki-Kontaxaki, Margariti, Stamouli, Petridou & Christodoulou, 2006). Segundo Willner e cols. (1990), anedonia é usada para referir-se à diminuição da

capacidade de sentir prazer, que é entendida pelos autores como decréscimo na sensibilidade dos sistemas cerebrais de recompensa. A investigação dos mecanismos cerebrais de recompensa constitui uma das áreas de pesquisa mais ativas da neurociência comportamental, além de ser de interesse dos modelos animais de depressão (Willner e cols., 1990).

Três modelos animais de depressão tentaram reproduzir a anedonia induzida por estresse demonstrando decréscimo na sensibilidade à recompensa após a exposição de diferentes estímulos aversivos. Em todos os casos, a anedonia pode ser revertida pelo tratamento crônico com drogas antidepressivas. O primeiro modelo foi *Withdrawal from Chronic Psychomotor Stimulants* e refere-se à manipulação de psicoestimulantes. Segundo Willner e cols. (1990), esse modelo foi relatado em 1954 por Olds & Milner e novamente em 1965 por Gibson, Reid, Sakai & Porter. Neste procedimento, autoestimulação elétrica intracerebral (ICSS) é usada para reforçar algum comportamento, frequentemente, pressão à barra. Após a retirada de um tratamento crônico com anfetaminas, os sujeitos diminuíram a autoestimulação intracerebral. O limiar do ICSS foi elevado um tempo depois da remoção da anfetamina, confirmando que a redução na taxa do comportamento reforçado reflete uma

sensibilidade diminuída à recompensa de estimulação cerebral e não de uma depressão da atividade motora.

De acordo com Willner e cols. (1990), o segundo modelo, *Uncontrollable Shock*, foi apresentado por Blanc, Herve, Simon, Lisoprawski, Glowinski & Tassin em 1980. Ainda usando autoestimulação intracerebral como consequência de uma resposta, este modelo envolve choques incontroláveis. A exposição de ratos a choques elétricos inescapáveis aplicados nos pés dos animais reduziu a taxa de autoestimulação intracerebral. O decréscimo do ICSS perdurou por longo tempo e mostrou pouca recuperação no curso de uma semana após os choques. Contudo, uma observação potencialmente importante era que este decréscimo só era encontrado se os animais tivessem sido testados imediatamente após o estresse. De outro modo, o efeito se dissipava rapidamente. Este efeito foi considerado relevante para entender como o risco de depressão é elevado por vários meses após um evento estressante.

O modelo de retirada de um estimulante tem clara validade por semelhança com relação a depressões produzidas por diminuição de estimulantes em humanos, entretanto sua aplicação para outros tipos de depressão é discutível. Assim, um terceiro paradigma de anedonia induzida por estresse, envolveu a exposição crônica a um protocolo de estressores. O *Chronic*

*Unpredictable Stress* inicialmente descrito por Katz, Roth & Carroll em 1981, e novamente em Roth & Katz (1981) e Katz (1982), utiliza estímulos aversivos que oferecem um análogo relativamente realista com o estresse da vida diária. O modelo utiliza consequências naturais em vez de estimulação intracerebral, favorecendo um paralelo mais próximo com a anedonia observada clinicamente.

Nessas pesquisas, ratos foram submetidos cronicamente a diversos estímulos considerados aversivos moderados e alguns severos, como choque elétrico, imersão em água fria e pinçamento de rabo. A apresentação de tais estímulos aversivos era incontrolável, não sinalizada e prolongava-se por algumas semanas.

Para verificar a depressão, os estudos utilizaram como medida a ingestão diária de líquidos. Ratos não submetidos aos aversivos aumentaram a ingestão de água, quando sacarose ou sacarina era adicionada à água. Já ratos expostos aos estímulos aversivos não apresentaram aumento.

### *CHRONIC MILD STRESS (CMS)*

Criado na década de 80 pelos psicofarmacologistas Willner, Towell, Sampson, Sophokleous & Muscat (1987), o *Chronic Mild Stress* (CMS) é um modelo animal de depressão que atende às

validades por previsibilidade, semelhança e homologia. O CMS tem como foco o desenvolvimento da anedonia. A anedonia é induzida por meio da exposição crônica de ratos a um protocolo de estressores, ou seja, a alterações ambientais aversivas crônicas, moderadas e incontroláveis.

O CMS teve como base os estudos de Katz, Roth e Carroll (1981), Roth & Katz (1981) e Katz (1982). Assim como nas investigações anteriores, o *Chronic Mild Stress* também fez uso de estímulos aversivos para estudar anedonia e produzir alterações comportamentais similares (Willner e cols., 1987). Porém, o CMS utilizou estímulos que foram considerados apenas moderadamente aversivos, já que a exposição a apenas um destes estímulos separadamente não seria suficiente para produzir os mesmos efeitos. É a variedade e a soma destes estímulos que representam uma simulação realista da etiologia da depressão. As experiências usadas no CMS foram consideradas estressores moderados pela legislação do Reino Unido, *The Animals Scientific Procedures Act* de 1986. Segundo Cabib (1997), o que é estressor no CMS é a repetição da exposição de diversas experiências, mais do que as experiências por si só. Dentre os estímulos utilizados por Willner e cols. (1987) estavam: iluminação noturna, inclinação da gaiola-viveiro, privação de água e de ração e inclusão de parceiro na gaiola-viveiro.

Em Willner e cols. (1987), foi observado que a exposição a estímulos moderadamente aversivos de maneira crônica, ou seja, por um período de tempo longo e ininterrupto, produziu uma diminuição do consumo de uma solução doce, comparando-se com o consumo medido antes da exposição. Tal redução foi interpretada pelos pesquisadores como um decréscimo na sensibilidade à recompensa. Assim, Willner e cols. (1990) consideraram que a exposição ao conjunto de estressores do CMS modifica o organismo e, como consequência, a propriedade recompensadora do líquido doce.

A versão do protocolo CMS descrita por Willner, Muscat & Papp (1992) compreendeu três fases. A primeira fase deste procedimento referiu-se à elaboração da linha de base de ingestão de água e de uma solução de sacarose diluída em água. Para isso, foram realizados testes de consumo e preferência dos líquidos. Uma vez por semana, durante duas ou três semanas, os ratos foram privados de ração e água por vinte horas consecutivas. Em seguida, duas garrafas, uma contendo água pura e outra contendo uma solução fraca de sacarose (0,7 a 1%) foram colocadas nas gaiolas-viveiros e ficaram disponíveis por sessenta minutos. A ingestão dos líquidos foi medida a cada teste.

Na segunda fase, metade dos animais foi mantida como grupo controle e a outra metade exposta a um protocolo de

aversivos. A verificação do consumo de sacarose continuou acontecendo uma vez por semana. O protocolo consistiu na manipulação de diferentes situações moderadamente aversivas, podendo ocorrer mais de um estressor simultaneamente. As situações tiveram durações que variaram de duas a vinte horas cada uma, num programa que se estendeu toda a semana e, então, foi repetido sucessivamente por seis semanas. As situações apresentadas em Willner e cols. (1992) foram as seguintes:

- privação de água e ração: 2 períodos de 20 horas;
- privação de água adicional: 1 período de 16 horas;
- acesso restrito à ração: 1 período de 2 horas com 45mg de ração na gaiola-viveiro logo após privação de ração;
- iluminação contínua: 2 períodos de 36 horas (a luz permanecia acessa durante o período que normalmente estaria apagada);
- inclinação da gaiola em 45 graus: 2 períodos de 7 e 17 horas cada;
- agrupamento de dois ratos na mesma gaiola: 1 período de 17 horas;
- gaiola suja: 1 período de 17 horas com 100 ml de água misturada à maravalha da gaiola;
- som (ruído branco) intermitente de 85 dB: 2 períodos de 3 e 5 horas;

- luz estroboscópica de baixa intensidade de 60 *flashes* por minuto: 3 períodos de 7, 9 e 17 horas.

Em Willner e cols. (1987), houve ainda os seguintes estímulos aversivos não citados em 1992:

- resfriamento da sala mantendo a temperatura em 10° C: 2 períodos de 30 minutos cada;
- cheiro forte de odorizador de ambiente: 1 período de 17 horas;
- apresentação de uma garrafa de água vazia após período de privação de água: 1 período de 1 hora.

Segundo Willner e cols. (1992), na 3ª semana de exposição, os ratos reduziram seu consumo da solução de sacarose, se comparados ao grupo controle não submetido ao protocolo. O decréscimo, uma vez estabelecido, pode ser mantido, por meio da aplicação contínua do protocolo, por um período de três meses ou mais e ainda persistiu por 2 a 3 semanas nos testes realizados após o término do CMS.

Durante o protocolo, metade dos ratos recebeu droga anti-depressiva e metade não recebeu medicamento. Depois de encerradas as apresentações dos aversivos para os ratos não medicados, o consumo da solução de sacarose continuou baixo por 2 a 13 semanas. Já os ratos que receberam anti-depressivos voltaram a consumir a solução doce na mesma quantidade que consumiam antes da exposição, após o período de 2 a 5 semanas

de uso do medicamento. Tal variação pareceu depender do tipo de anti-depressivo utilizado, quando ainda expostos ao protocolo (Willner, Muscat & Papp, 1992).

Além da redução na ingestão e na preferência pelo líquido doce, observou-se frequentemente perda de peso corpóreo, alterações em outras medidas de atividade hedônica, como preferência por lugar e recompensa por estimulação cerebral. Notou-se ainda decréscimo na atividade sexual, nos comportamentos agressivos e no auto-cuidado, além de mudança na arquitetura do sono (Willner, 2005).

Tanto no modelo de Katz (1982), quanto no CMS de Willner e cols. (1987), a redução da ingestão de sacarose foi considerada como efeito da exposição a estímulos estressores - severos em Katz (1982) e moderados em Willner e cols. (1987) - que foram incontroláveis para os sujeitos.

Segundo Willner e cols. (1992), o ponto central da avaliação da homologia do paradigma CMS como um modelo animal de depressão realístico refere-se à ideia de que o modelo causa anedonia considerando-se que a ingestão de uma solução fraca de gosto doce representa uma medida válida de sensibilidade à recompensa. Ao contrário do decréscimo da ingestão de sacarose, o CMS não reduz a ingestão de água pura. Apesar de ser observado que o CMS produz perda de peso, não ocorre redução de

ingestão de comida, nem de uma solução de sacarose muito concentrada (34%). Para que ficasse claro que a redução de sacarose não estava relacionada à sua propriedade calórica, estudos realizados usando sacarina, também apresentaram resultados semelhantes.

Após diversos estudos, Willner e cols. (1992) ressaltam que o efeito do CMS foi apropriadamente descrito como anedonia e não como uma questão motivacional não específica ou uma falha na aprendizagem, como ocorre no modelo de depressão denominado Desamparo Aprendido, criado por Seligman (1975).

Outro aspecto do modelo é que a submissão ao protocolo causou um aumento de 50% no limiar da recompensa de estimulação intracerebral. O limiar normalmente necessário para manter respostas de autoestimulação intracerebral foi aumentado gradualmente ao longo de três semanas de exposição ao CMS. Esse efeito pode ser prevenido com a administração de anti-depressivo.

A validade por semelhança é atribuída ao CMS porque foca o comportamento anedônico como característica central. Entretanto, além de simular anedonia, o modelo também produz diversos outros paralelos realísticos com a depressão como, por exemplo, redução da atividade locomotora, redução do comportamento sexual e do comportamento investigativo. Além

disso, o modelo oferece uma simulação realística da etiologia da depressão e aproximação razoável com os eventos aversivos da vida diária dos humanos. A validade por semelhança é também atribuída ao CMS devido ao papel etiológico dos eventos ambientais na produção da depressão. Willner e cols. (1992), consideram-nos mais similares do que os modelos que usam um estímulo aversivo agudo.

A previsibilidade do modelo foi atribuída por diversos estudos que examinaram efeitos de tratamento crônico de diversos medicamentos. Semelhante ao que é observado na clínica, a anedonia produzida pelo CMS foi revertida após 3 ou 4 semanas de tratamento com anti-depressivos. Um fator relevante para a validação foi que essa reversão aconteceu pela administração específica de anti-depressivos e não de outros medicamentos como ansiolíticos e neurolépticos (Willner e cols., 1992). As drogas que se mostraram efetivas em reverter a anedonia induzida pelo CMS incluíram anti-depressivos tricíclicos, imipramina, desipramina e amitriptilina, além de fluoxetina, fluvoxamina e citalopram. Tratamentos com eletrochoques também mostraram-se efetivos e, diferentemente dos efeitos dos medicamentos listados, a restauração ocorreu logo após o primeiro tratamento. Além da recuperação produzida com uma variedade de drogas anti-depressivas e choques eletroconvulsivantes, o tempo do curso da

melhora terapêutica foi bastante semelhante ao observado na clínica, reforçando a previsibilidade do CMS (Willner, 1997).

Apesar da alta validade do CMS como modelo de depressão, inúmeras críticas têm sido feitas por sua dificuldade de replicação. Ainda assim, mais de 60 grupos de pesquisas distribuídos em diversos países relataram diminuição na sensibilidade à recompensa, além de uma variedade de outros comportamentos similares à depressão como um produto à exposição ao CMS (Willner, 2005). Essas mudanças são referidas como comportamentos de perfil depressivo. Quase todos os estudos que pretenderam examinar os efeitos do tratamento crônico com anti-depressivos relataram reversão ou prevenção desses comportamentos depressivos.

## **CMS E ANÁLISE DO COMPORTAMENTO**

A Análise do Comportamento interessa-se pelo estudo das interações entre organismo e ambiente e, sob a ótica da incontrollabilidade de alterações ambientais aversivas, o CMS é um modelo animal de interesse da Análise do Comportamento. Ao descrever os efeitos da submissão crônica de ratos a alterações ambientais moderadamente aversivas e incontrolláveis sobre o

comportamento, o modelo mostra uma possível situação em que ocorrem alterações no efeito reforçador de estímulos.

Quatro experimentos que tiveram como referencial teórico a Análise do Comportamento (Thomaz, 2001, Dolabela, 2004, Rodrigues, 2005 e Cardoso, 2008), aplicaram o protocolo do CMS no Brasil. Além de realizar os testes semanais de consumo e preferência de líquidos, estes estudos verificaram as interações entre a exposição de ratos ao protocolo e o efeito reforçador dos estímulos água e solução de sacarose em uma condição operante em que houve reforçamento positivo contingente a uma resposta específica. Os sujeitos foram submetidos a sessões em caixas de condicionamento operante equipadas com dois conjuntos de bebedouros, localizados um em frente ao outro, formados por barra de pressão retrátil ligada a um reservatório de líquidos. Em esquema concorrente, a resposta de pressionar uma das barras foi reforçada com água e a de pressionar a outra barra foi reforçada com uma solução de sacarose. Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005), utilizaram esquema concorrente de razão fixa FR – FR de mesmo valor e Cardoso (2008) utilizou esquema concorrente de intervalo variável VI VI de mesmo valor. A Tabela 1 apresenta as condições experimentais de cada um dos estudos.

O delineamento dos quatro experimentos foi composto por três diferentes situações: a) seis semanas de protocolo de

alterações ambientais aversivas; b) situação operante na caixa de condicionamento e c) 12 testes semanais de consumo e preferência de líquidos realizados com uma garrafa contendo água e outra contendo solução de sacarose. Do total de 12, três testes semanais ocorreram antes do início do protocolo, seis durante e outros três após o término.

Tabela 1. Apresentação das condições experimentais dos estudos Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005) e Cardoso (2008).

EXPERIMENTO	GRUPOS	CONDIÇÕES EXPERIMENTAIS				
		Teste	Protocolo	Operante antes	Operante durante	Operante após
Thomaz 2001	1	X	X			
	2	X	X	FR15		FR15
Dolabela 2004	1	X	X			
	2	X	X	FR15		FR15
	3	X	X	FR15	FR15	FR15
	4	X	X	FR5	FR5	FR5
Rodrigues 2005	1	X	X			
	2	X	X	FR5		FR5
	3	X	X	FR15	FR15	FR15
	4	X	X	FR5	FR5	FR5
Cardoso 2008	1	X	X			
	2	X	X	VI 10		VI 10
	3	X	X	VI 10	VI 10	VI 10

Ainda que esses trabalhos tenham usado o estudo de Willner e cols. (1987) como referência, houve algumas modificações nos protocolos aplicados. Nos quatro estudos, a

alteração ambiental correspondente ao resfriamento da sala não foi utilizada devido às restrições físicas. Nos experimentos de Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005), a privação de água não seguiu o descrito por Willner e cols. (1987), mas foi adotado um regime diário de privação suficiente para manter o peso dos animais a 85% do peso *ad lib*. Cardoso (2008) manteve a privação de água semelhante a de Willner (1987).

Os outros aversivos foram os seguintes: 2 períodos de inclinação da gaiola; 2 períodos de luz estroboscópica disparando 300 *flashes* por minuto; 3 períodos de privação de ração; 1 período de acesso restrito à ração após período de privação de alimento; 2 períodos de barulho intermitente (ruído branco) a 85dB; 1 período de gaiola suja, 2 períodos de iluminação contínua noturna; 1 período de exposição a uma garrafa de água vazia após período de privação; 1 período de presença de um objeto estranho na gaiola; 1 período de agrupamento em que dois sujeitos foram agrupados em uma mesma gaiola; 1 período de odor forte com a presença de um odorizador de ar.

Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005) distribuíram os eventos aversivos como mostrado na Tabela 2. A distribuição adotada em Cardoso (2008), incluindo a privação de água, é idêntica a desta pesquisa, detalhada na seção de Método adiante.

Tabela 2. Distribuição do protocolo de eventos aversivos, teste de consumo e preferência de líquidos e sessão operante aplicado por Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005).

Hora	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4	Dia 5	Dia 6	Dia 7
1 a 17	Inclinação	privação ração + sujeira	iluminação contínua	privação ração + obj estranho	privação ração + agrupamento	cheiro forte	privação ração + iluminação contínua
18	luz estrobo	privação ração	luz estrobo + gar vazia	privação ração + inclinação gaiola	acesso restrito ração	privação ração	teste
19			luz estrobo				
20	sessão operante				livre		livre
21							
22	livre	barulho intermitente	livre	livre	livre	livre	
23	privação ração						
24							

Fonte: Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005).

No experimento de Thomaz (2001), a condição de reforçamento positivo contingente à resposta de pressão à barra, ocorreu antes e depois da exposição ao protocolo. No experimento de Dolabela (2004), Rodrigues (2005) e Cardoso (2008), as sessões ocorreram antes, durante e depois da exposição.

Outra diferença entre os quatro experimentos foi a concentração da solução de sacarose utilizada nos testes de consumo e preferência. Thomaz (2001) utilizou, nos testes de consumo, solução de sacarose com concentração de 2%, sugerida por Willner (1997) como aquela que produz padrão mais estável de

consumo. Para as sessões na caixa experimental, a concentração utilizada foi de 8%, o que, segundo a autora, favoreceu valores mais claros de preferência em testes operantes realizados previamente. Dolabela (2004) utilizou concentração de 8% tanto nas sessões experimentais quanto nos testes, para que o estímulo reforçador fosse o mesmo nas duas situações. Rodrigues (2005) manteve a concentração de Dolabela (2004) ao fazer uma replicação sistemática de seu trabalho. Cardoso (2008) utilizou sacarose a 2% nos testes e a 8% nas sessões operantes em resposta às críticas recebidas por Dolabela (2004) de que 8% é uma concentração alta para ser usada nos testes de sacarose.

O objetivo do estudo de Thomaz (2001) foi verificar se o decréscimo do consumo de sacarose, considerado por Willner e cols. (1987) como uma mudança na sensibilidade à recompensa, pode ser entendido como uma redução no efeito reforçador do reforço.

Para isso, a pesquisadora trabalhou com quatro ratos machos. Todos foram expostos a um protocolo de alterações aversivas durante seis semanas. O Grupo 1, composto por dois sujeitos, foi submetido, semanalmente, ao teste de consumo de líquidos antes, durante e após o protocolo de eventos aversivos, assim como os de Willner e cols. (1987). O Grupo 2, composto por outros dois sujeitos, foi submetido aos mesmos testes de consumo

e, além disto, submetidos, em caixa operante, a sessões de esquema concorrente FR15 água - FR15 sacarose 8%, antes e depois do período de seis semanas de exposição ao protocolo de eventos aversivos. Segundo a autora, tal procedimento foi adotado acreditando-se que o desempenho em um esquema concorrente, de igual razão, poderia produzir diferentes frequências de respostas em cada uma das barras. Com essa frequência, seria viável verificar possíveis alterações no efeito reforçador dos líquidos, antes e depois da submissão ao protocolo de aversivos.

Os resultados apresentados por Thomaz (2001) mostraram que, nos testes semanais de consumo realizados antes do protocolo, todos os sujeitos experimentais dos Grupos 1 e 2 apresentaram preferência pela sacarose ingerindo maior quantidade desse líquido. Nos testes realizados durante o protocolo, houve uma diminuição no consumo total de líquidos e na preferência pela sacarose.

Nos testes de consumo realizados após o protocolo de aversivos, os sujeitos do Grupo 1, não submetidos às sessões operantes, mantiveram baixo o consumo total de líquidos e a preferência pela sacarose por três semanas. Os sujeitos do Grupo 2, submetidos às sessões operantes foram, gradativamente, aumentando o consumo da sacarose, atingindo, ao final de três

semanas, os mesmos níveis apresentados nos testes de consumo realizados anteriormente ao protocolo.

O protocolo de alterações ambientais aversivas teve efeito claro de redução da preferência pela sacarose nos testes semanais de consumo, mas um efeito não tão sistemático nas sessões operantes em esquema concorrente.

Nestas sessões, antes do protocolo de aversivos, os sujeitos do Grupo 2 apresentaram frequências de respostas até quatro vezes maiores na barra correspondente à liberação da sacarose do que na correspondente à liberação de água. Nas primeiras quatro sessões realizadas após o final da exposição, o desempenho de um de dois sujeitos foi diferente daquele apresentado antes do protocolo. Ele não apresentou maior número de respostas na barra correspondente à liberação de sacarose. Segundo Thomaz (2001), parece que o protocolo de aversivos teve “o efeito de diminuir o efeito reforçador do estímulo” (p.60). Contudo, na quinta exposição à condição operante, depois de encerrado o protocolo de eventos aversivos, este sujeito voltou a apresentar um número maior de respostas na barra correspondente à sacarose.

Diferentemente do anterior, o desempenho do segundo sujeito nas sessões operantes realizadas após o protocolo de eventos aversivos não mostrou alteração na frequência de

respostas emitidas na barra correspondente à sacarose, se comparado ao desempenho na mesma situação antes das alterações ambientais. Parece que, para esse segundo sujeito, o fim do protocolo e a primeira sessão de exposição ao esquema concorrente já foram suficientes para manter a preferência pela solução de sacarose nos mesmos níveis apresentados antes do protocolo.

A autora concluiu que a exposição dos sujeitos do Grupo 2 a uma condição operante de esquema concorrente antes e depois do protocolo alterou o efeito comumente produzido pelos estímulos aversivos, restabelecendo o consumo total de líquidos e o maior número de respostas emitidas na barra correspondente a sacarose, como eram antes da exposição.

Willner e cols. (1987) produziram este restabelecimento de ingestão da sacarose em seus sujeitos após duas a cinco semanas de aplicação de drogas anti-depressivas. Thomaz (2001) concluiu que a exposição ao esquema concorrente também foi capaz de interferir nos testes de consumo e preferência de líquidos. Os sujeitos submetidos às sessões operantes restabeleceram a preferência pelo líquido doce, medida pela maior ingestão da sacarose do que de água, no mesmo intervalo de tempo ou em intervalo ainda menor do que em Willner e cols. (1987).

Como o estudo de Thomaz (2001) não verificou o desempenho operante durante a exposição ao protocolo, Dolabela (2004) fez um experimento semelhante ao de Thomaz (2001) incluindo essa nova condição.

O objetivo de Dolabela (2004) foi verificar se a exposição dos sujeitos a sessões operantes de esquema concorrente FR água – FR sacarose, de mesmo valor, durante a exposição do protocolo produziria alterações: a) no consumo de água e de sacarose, medido em testes semanais de consumo e preferência; b) no peso corporal dos sujeitos e c) na frequência de respostas de pressão à barra emitidas nas sessões operantes, comparando-se o número de respostas emitidas antes, durante e depois do protocolo. O efeito reforçador da sacarose foi indicado pela porcentagem de respostas emitidas na barra correspondente à sacarose, em relação ao total de respostas emitidas. Esta porcentagem foi calculada da seguinte forma:

$$\frac{\text{respostas emitidas na barra correspondente à liberação de sacarose}}{\text{respostas emitidas nas duas barras}} \times 100\%.$$

Os sujeitos do Grupo 1 foram expostos a seis semanas de protocolo, assim como no estudo de Willner (1987). Os sujeitos do Grupo 2, como os de Thomaz (2001), foram primeiramente expostos às sessões operantes de esquema concorrente e, logo em

seguida, foram expostos ao protocolo por seis semanas e depois, novamente, às sessões de esquema concorrente. No Grupo 3, as sessões de esquema concorrente FR 15 água – FR 15 sacarose continuaram a acontecer uma vez por semana, durante o protocolo. Todos os sujeitos dos três grupos foram submetidos aos testes semanais de consumo e de preferência de líquidos antes, durante e depois das alterações ambientais.

Dentre os principais resultados observados destacaram-se: a) redução na ingestão de sacarose durante a exposição ao protocolo, medida pelo teste de consumo e preferência; b) restabelecimento, para os sujeitos que foram submetidos às sessões operantes antes do protocolo, da ingestão e preferência de sacarose medida pelo teste de consumo e preferência após o término do protocolo; c) redução da frequência de respostas emitidas na barra correspondente à sacarose durante a exposição ao protocolo e d) alteração do peso corporal presente em todos os sujeitos que foram expostos ao protocolo.

Quanto aos resultados das sessões operantes, a autora descreveu que os cinco sujeitos submetidos a essa condição (Grupos 2 e 3) apresentaram preferência pelo líquido doce, o que pode ser analisado pelo maior número de respostas na barra de liberação de sacarose do que na barra correspondente à água nas sessões realizadas antes da exposição ao protocolo. Os três

sujeitos do Grupo 3, submetidos à condição operante durante o protocolo, tiveram a preferência alterada. As frequências de pressão à barra correspondentes à sacarose foram reduzidas. Todos os cinco sujeitos dos Grupos 2 e 3 apresentaram preferência pelo líquido doce no final do experimento; sendo que dois de três sujeitos do Grupo 3 retornaram as frequências aos valores iniciais antes do término do protocolo.

Os resultados do Grupo 3 de Dolabela (2004) foram semelhantes aos apresentados por um sujeito do Grupo 2 do estudo de Thomaz (2001), que apresentou preferência pelo líquido doce logo na primeira sessão operante. O outro sujeito de Thomaz (2001) apresentou maior número de respostas na barra correspondente à água até a quarta sessão realizada após o término do protocolo.

Importante ressaltar que, antes da exposição às alterações aversivas, os sujeitos do Grupo 2, do estudo de Thomaz (2001), passaram por dezoito sessões operantes e os de Dolabela (2004) passaram por cinquenta e cinco sessões. Dolabela (2004) levanta a possibilidade de que essa maior quantidade de sessões operantes realizadas antes da exposição tenha sido responsável pela diferença entre os resultados de ambos os estudos.

Os dados apontaram para uma redução no efeito reforçador da sacarose durante a exposição. Na primeira sessão

após o término do protocolo, tanto o número de respostas na barra correspondente à sacarose quanto o efeito reforçador deste líquido retornaram aos valores apresentados antes da exposição.

A diferença ocorrida entre os sujeitos do Grupo 3 descarta a suposição levantada pela autora de que a submissão dos sujeitos às sessões operantes durante o protocolo seria suficiente para manter, durante o mesmo, o número de respostas ou o efeito reforçador sacarose durante a exposição.

Dolabela (2004) destaca ainda que o número total de respostas emitidas pelos sujeitos nas sessões realizadas após o término dos aversivos do Grupo 2 foi menor do que o apresentado antes da exposição. Este dado é diferente do resultado apresentado por Thomaz (2001), no qual os sujeitos emitiram um número total de respostas após o término do protocolo semelhante ao número emitido antes do seu início. Uma suposição levantada em Dolabela (2004) foi que a exposição às alterações ambientais aversivas tenha tido o efeito de reduzir a atividade geral motora destes sujeitos. Willner (1997) já havia apresentado o decréscimo na atividade motora como efeito secundário da exposição ao protocolo.

Quanto ao peso corpóreo, os resultados mostraram que os sujeitos submetidos ao protocolo (Grupos 1, 2 e 3) tiveram uma redução de peso que variou entre 12 e 22% durante a exposição.

Os sujeitos do Grupo 1, não submetidos às sessões operantes, foram os que apresentaram maior redução de peso. Os sujeitos do Grupo 3, que foram expostos às sessões durante o protocolo, mostraram menor redução de peso. A situação operante interferiu também no restabelecimento do peso. Sujeitos do Grupo 3, com sessões operantes antes, durante e após o protocolo, foram os primeiros a recuperarem o peso. Sujeitos do Grupo 2, com sessões apenas antes e após o protocolo, foram os segundos e aqueles do Grupo 1, sem condição operante, foram os últimos a restabelecer o peso corporal. Em Dolabela (2004) não houve dados concernentes a possíveis alterações da ingestão de ração nas suas gaiolas-viveiros como efeito da exposição ao protocolo.

Rodrigues (2005) replicou o trabalho de Dolabela (2004), a fim de investigar relações entre a perda de peso e alterações no consumo de ração, além de avaliar possíveis efeitos da exposição ao protocolo em termos de custo de resposta, envolvidos nos esquemas concorrentes.

Para tanto, Rodrigues (2005) acrescentou duas condições ao delineamento de Dolabela (2004): a) medidas diárias do consumo de água e ração e b) esquema concorrente FR5, valor inferior ao FR15 usado por Dolabela (2004).

Em seu estudo, seis sujeitos foram submetidos às sessões operantes (Grupos 2, 3 e 4). Destes, dois sujeitos foram

submetidos às sessões operantes antes e depois do protocolo (Grupo 2) e quatro foram submetidos às sessões operantes antes, durante e depois do protocolo. Destes quatro, dois sujeitos foram submetidos a sessões de FR 15 (Grupo 3) e dois a sessões de FR 5 (Grupo 4). Os testes de consumo e preferência de líquidos foram aplicados em todos os sujeitos.

As principais observações de Rodrigues (2005) mostraram que não houve redução na ingestão de ração durante o protocolo que justifique a perda de peso corpóreo. O valor do FR utilizado pareceu interferir na recuperação do consumo de sacarose após a exposição ao protocolo de aversivos. Os sujeitos submetidos a um esquema concorrente FR5 apresentaram uma porcentagem do consumo de sacarose sobre a água maior do que aqueles sujeitos que foram submetidos a um esquema concorrente FR15. Todos os demais resultados foram semelhantes aos encontrados no estudo de Dolabela (2004).

Nos três trabalhos descritos anteriormente, utilizou-se esquema concorrente de reforçamento em razão fixa de valores iguais. Neste tipo de esquema, uma vez iniciada uma sequência de respostas em uma das barras, maior a probabilidade do reforço ocorrer naquela mesma barra. Outro aspecto de um esquema em razão fixa é que o total de reforços produzidos em uma sessão depende do desempenho do sujeito, o que pode dificultar a

obtenção de um padrão estável de respostas e número de reforços produzidos (Cardoso, 2008).

Cardoso (2008) investigou a relação entre o desempenho de sujeitos submetidos a sessões em esquema de reforçamento em intervalo variável (VI) e a exposição ao protocolo de variações ambientais aversivas. Segundo Millenson (1967), no esquema concorrente de intervalo variável, o padrão de respostas é mais estável no decorrer do tempo, pois possibilita ao organismo manter-se respondendo regularmente.

Assim, o delineamento de Cardoso (2008) foi composto por: (a) protocolo de alterações ambientais aversivas; (b) testes de consumo e preferência de líquidos e (c) sessões operantes em esquema concorrente VI 10 (água) VI 10 (sacarose). O protocolo aplicado foi semelhante aos três estudos descritos anteriormente, com a adição de três períodos de privação de água. Cinco ratos machos foram submetidos ao protocolo e aos testes, sendo dois deles submetidos a sessões operantes antes e depois do protocolo e outros dois submetidos a sessões operantes antes, durante e depois do protocolo.

Os principais resultados de Cardoso (2008) mostraram perda de peso corporal durante a exposição aos eventos aversivos, como havia ocorrido nos experimentos anteriores. Contudo, os

sujeitos apresentaram aumento da ingestão diária de água e ração durante a exposição ao protocolo.

Os quatro sujeitos submetidos às sessões operantes apresentaram, durante as cinco primeiras semanas de exposição ao protocolo, consumo total de líquidos e preferência pela sacarose maiores que na linha de base. A redução ocorreu somente na sexta e última semana, ao passo que, nos outros experimentos, tal redução ocorreu na terceira semana.

Cardoso (2008) observou que, nas sessões operantes realizadas antes da exposição ao protocolo, todos os sujeitos emitiram mais respostas na barra correspondente à sacarose do que naquela correspondente à água. Durante e depois da exposição ao CMS, houve uma inversão na preferência por água: os sujeitos apresentaram maior número de respostas na barra correspondente à água, do que na barra correspondente à sacarose.

De acordo com Cardoso (2008), para retardar ou reduzir os efeitos da exposição ao protocolo, não bastou submeter os sujeitos a uma situação de controlabilidade. A maneira pela qual o reforço foi liberado pareceu ser uma variável crítica para interferir nos efeitos do CMS. A autora concluiu que a perda de peso corpóreo durante o protocolo pareceu estar relacionada à combinação da exposição a estímulos aversivos e a privação

intermitente de água e ração do protocolo. Concluiu, ainda, que o aumento da ingestão total de líquidos durante a exposição ao protocolo estava relacionada à anterior submissão às sessões operantes.

Além da anedonia e redução de peso, estudos indicam que o CMS pode produzir a redução na atividade geral. Willner (1997) aponta este decréscimo motor como possível efeito secundário da exposição ao protocolo de alterações aversivas. Estudos sobre CMS realizados com o Teste do Nado Forçado demonstram o aumento da imobilidade física. No Nado Forçado, ratos são imersos num compartimento cilíndrico cheio de água e, após um período inicial de luta, eles ficam imóveis. As drogas antidepressivas aumentam o período de luta, diminuindo o de imobilidade. Willner (2005) relata a existência de diversas pesquisas em que o CMS aumenta a duração da imobilidade, característica esperada de um modelo de depressão. Em alguns desses estudos, o aumento da imobilidade foi acompanhado do decréscimo da sensibilidade à recompensa.

A redução da atividade geral pode mascarar a análise de outros efeitos do CMS. Os dados das sessões operantes de Dolabela (2004) mostraram tanto uma diminuição do efeito reforçador da sacarose, medido pela preferência entre os dois líquidos, quanto uma redução do total de respostas de pressão à

barra emitidas pelos sujeitos experimentais. Portanto, foi levantada a hipótese de que houve redução na atividade geral motora e que este efeito interferiu na verificação da diminuição do efeito reforçador dos líquidos água e sacarose.

Surgiu com isso a necessidade da realização de uma pesquisa cujo delineamento envolvesse a exposição de ratos ao CMS e também a variadas atividades, permitindo estudar possíveis alterações na atividade geral desses sujeitos.

## **OBJETIVO**

O objetivo principal da presente pesquisa foi investigar os possíveis efeitos da submissão de ratos ao CMS sobre sua atividade geral.

Pretendeu-se verificar se a exposição crônica de sujeitos a um protocolo de alterações ambientais crônicas moderadamente aversivas e incontrolláveis alteraria o padrão de determinados comportamentos observados anteriormente à submissão.

Para atender a este objetivo principal, a atividade geral foi observada em quatro aspectos diferentes: correr em uma roda

de atividade, beber água, pressionar uma barra que liberava ração, além da própria movimentação necessária para troca de atividade.

## **CONTRIBUIÇÕES**

O desenvolvimento desta tese procurou atender aos critérios de importância, originalidade e viabilidade, conforme descrito em Martins (2002).

A verificação dos efeitos de um modelo animal de depressão sobre a atividade geral é importante para a compreensão do fenômeno produzido, a partir do referencial teórico da Análise do Comportamento. Segundo Cavalcante (1997), estudos sobre depressão costumam enfatizar processos cognitivos em prejuízo da análise das relações ambiente/organismo. Diferentemente, o modelo CMS considera tais interações ao propor o estudo da depressão a partir de alterações aversivas no ambiente que mudariam as relações.

Um estudo que pretenda identificar e descrever alterações na atividade geral motora, como parte das mudanças das relações que compõem o fenômeno da depressão, deve seguir os princípios da Análise do Comportamento. Para Banaco (1999), a Análise do Comportamento, por meio dos modelos experimentais, tenta entender as variáveis de controle de vários problemas

humanos. Os estudos podem descrever causas e efeitos das variáveis, além de discutir possíveis formas de modificar esses problemas.

Em relação à originalidade, Eco (1977) afirma que a tese de doutorado deve ser um trabalho original de pesquisa. O autor deve conhecer o assunto e oferecer sua contribuição. Entretanto, Eco (1977) explica que não se trata de exigir das teses, descobertas tão especiais como invenções revolucionárias:

“podem ser descobertas mais modestas, considerando-se resultado ‘científico’ até mesmo uma maneira nova de ler e entender um texto clássico (...), uma reorganização e releitura de estudos precedentes que conduzem à maturação e sistematização das idéias que se encontravam dispersas em outros textos. Em qualquer caso, o estudioso deve produzir um trabalho que, teoricamente, os outros estudiosos do ramo não deveriam ignorar, porquanto diz algo de novo sobre o assunto”.

Adicionalmente, Martins (2002) afirma que uma pesquisa é original quando há indicadores de que os resultados podem surpreender.

Nesta tese, a obtenção de resultados originais foi decorrente da aplicação de uma experiência inédita. Ratos expostos ao modelo de depressão CMS foram submetidos a sessões em uma caixa de atividades feita sob medida, contendo seis compartimentos, que possibilitaram o engajamento em diferentes atividades. Foi permitida, assim, a verificação de possíveis alterações na atividade geral dos sujeitos em decorrência da exposição ao protocolo de alterações ambientais crônicas aversivas.

Desta maneira, as principais contribuições do presente estudo são as seguintes:

- Proposição de uma nova variável a ser analisada sobre os efeitos do CMS em ratos;
- Verificação dos efeitos do CMS na atividade geral motora de ratos.

## 2 MÉTODO

---

*“O comportamento é uma matéria difícil,  
não porque seja inacessível,  
mas porque é extremamente complexo.*

*O Comportamento (...) é mutável, fluido e evanescente  
e, por essa razão, faz grandes exigências técnicas  
à engenhosidade e energia do cientista.*

*Contudo, não há nada essencialmente insolúvel  
nos problemas que surgem desse fato.”*

Este estudo expôs ratos a um protocolo de alterações ambientais aversivas e verificou a sua atividade geral motora em uma caixa experimental aqui denominada Caixa de Atividades Múltiplas. A observação teve início três semanas antes da aplicação do protocolo de estímulos aversivos e se estendeu durante as seis semanas de exposição e as três semanas após o término. Foram realizados, semanalmente, testes de consumo e preferência de líquidos utilizando-se água e uma solução de água com sacarose. A seguir, estão apresentados os detalhes do método.

## **SUJEITOS**

Nesta pesquisa, foram utilizados oito sujeitos, ratos machos da linhagem Wistar, provenientes do Laboratório de Psicologia Experimental da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Os sujeitos eram experimentalmente ingênuos e tinham aproximadamente três meses de vida no primeiro dia do experimento.

Durante todo o estudo, os animais tiveram os pesos corporais aferidos utilizando-se uma balança eletrônica de alta sensibilidade da marca FILIZOLA, com capacidade máxima de três quilos e divisão de 0,5 grama, para pesagem dos animais e ração.

Os sujeitos foram alojados em gaiolas individuais de alumínio com dimensões de 20 cm x 25 cm x 21 cm, em uma sala do Laboratório de Psicologia Experimental da PUC/SP, separada de outras dependências. Essa sala mede 0,90 m x 2,00 m e permitiu a manipulação das condições ambientais específicas que compunham o procedimento. A iluminação da sala repetiu o ciclo de dia e noite. Um relógio eletrônico manteve a sala iluminada por 12 horas seguidas e sem iluminação por outras 12 horas. Um exaustor localizado no alto da parede lateral esquerda da sala ficou ligado para favorecer a circulação de ar e abafar ruídos externos. Um aquecedor de ar e um ventilador de ar foram ligados sempre que necessário para manter a temperatura da sala entre 20 e 25 graus centígrados.

## **MATERIAL**

### ***CAIXA DE ATIVIDADES***

Uma caixa experimental formada por sete compartimentos foi confeccionada conforme descrito por Salles (2006) utilizando os seguintes componentes:

- Um corredor de acrílico transparente da marca *Med Associates Inc.* medindo 30 cm de comprimento, 8 cm de largura e 17,5 cm de altura;

- Um roda de atividade confeccionada no laboratório de Psicologia Experimental da PUC/SP com 37 cm de diâmetro e 10 cm de largura e equipada com um conta-giros que registrou cada  $\frac{1}{4}$  de volta na roda;
- Cinco caixas da marca *Med Associates Inc.* sendo uma confeccionada com acrílico transparente e quatro confeccionadas com acrílico branco, acrílico transparente e metal; com seguintes dimensões: 20 cm de comprimento, 17 cm de largura e 22 cm de altura.
- 24 fototransistores e 24 lâmpadas de 0,5W;
- Duas câmeras de vídeo;
- Um prisma quadrangular, feito de madeira, medindo 4 cm x 2 cm x 2 cm;
- Um tubo de seringa com capacidade de 20 ml acoplada a um bico de metal;
- Uma barra retrátil conectada ao comedouro;
- Um comedouro da marca *Med Associates Inc.* formado por um receptor e um dispensador para pelotas de ração de 45 mg;
- Ração em pelotas de 45 mg da marca Bio-Serv. (Bio-serv Dustless Precision Pellets - grain based formulation).

A Figura 1 apresenta uma planta esquemática da caixa de atividades múltiplas:

Legenda

1 a 7 - compartimentos

a - barra retrátil

b - comedouro

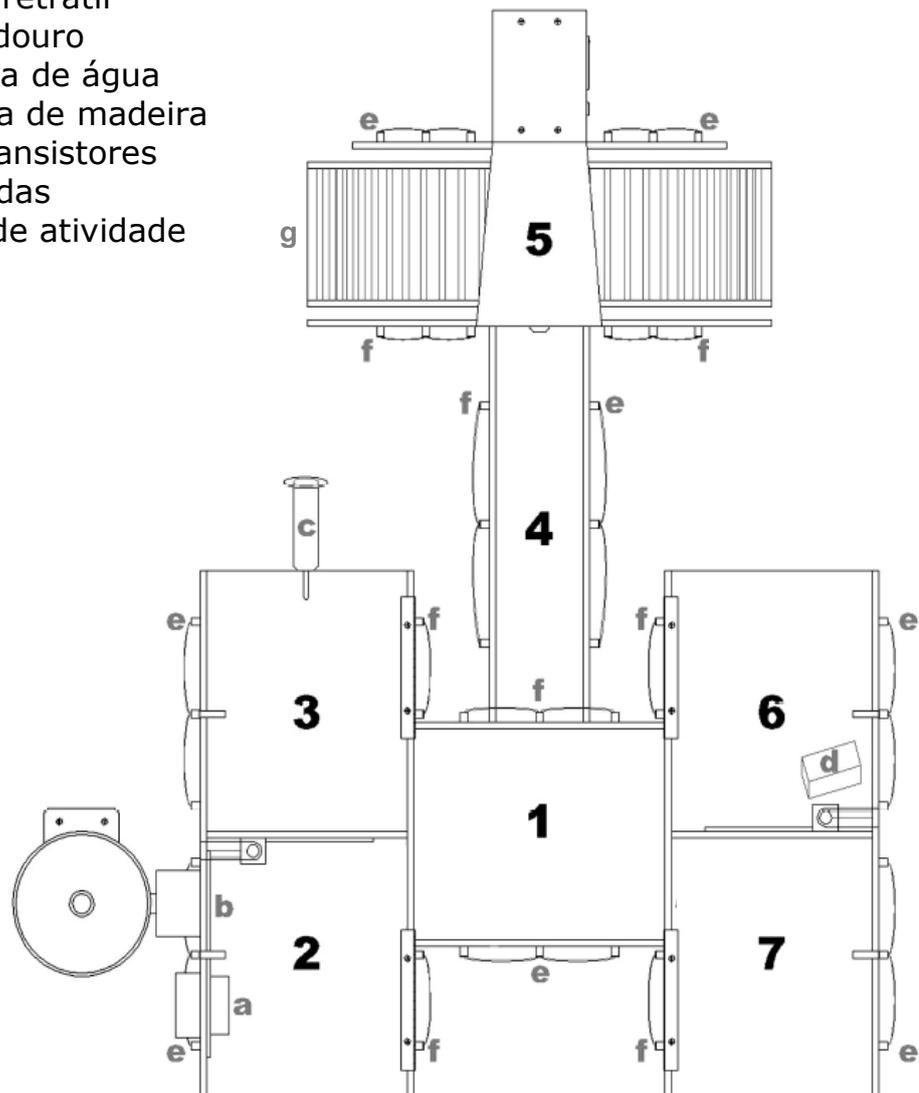
c - seringa de água

d - prisma de madeira

e - fototransistores

f - lâmpadas

g - roda de atividade



Fonte: Salles (2006).

Figura 1. Desenho esquemático da caixa de atividades múltiplas. As siglas C seguidas dos números 1 a 7 correspondem aos compartimentos. As letras a a g correspondem aos equipamentos acoplados a cada compartimento.

O compartimento C7 não foi utilizado no presente experimento devido a danos no material. O acesso a esse compartimento foi bloqueado com uma placa de alumínio.

C1 foi o compartimento central que utilizou a caixa retangular de acrílico transparente. Este compartimento dava acesso aos compartimentos 2, 3, 4 e 6 por meio de aberturas nas paredes que separavam os compartimentos.

Os compartimentos C2, C3 e C6 foram montados com as quatro caixas de paredes divisórias de acrílico branco, transparente e metal, sendo que C2 e C3 dividiram a parede direita de C1, enquanto que C6 e C7 dividiram a parede esquerda de C1.

O compartimento C2 foi equipado em uma das suas paredes com a barra de resposta e o comedouro. Em C3 foi acoplada a seringa de água que ficou do lado de fora da caixa com seu bico colocado para dentro da caixa através de um orifício em uma das paredes.

No compartimento C6 foi colocado o prisma de madeira preso à caixa por um arame.

O compartimento C4 era um corredor de acrílico acoplado a C1 em uma das extremidades e C5 na outra extremidade. O acesso de C1 para C4 e C4 para C5 foi feito por

meio de uma abertura circular de 6 cm de diâmetro. O compartimento C5 era constituído pela roda de atividade.

Para a identificação da localização do animal, conjuntos de fototransistores (dispositivos que detectam a incidência de luz) e pequenas lâmpadas de 0,5 W foram acoplados do lado de fora de duas paredes opostas em todos os compartimentos. Cada fototransistor era localizado em frente a uma lâmpada que emitia luz captada pelo fototransistor. Desta forma, sempre que o rato estava entre uma lâmpada e um fototransistor, a recepção de luz era interrompida e um programa de computador identificava sua localização. À exceção de C5, os compartimentos foram equipados com três desses conjuntos; C5 foi equipado com seis conjuntos devido ao tamanho da roda de atividades. Em todos os compartimentos, os conjuntos foram colocados a 1 cm de altura do piso da caixa e distribuídos ao longo das paredes laterais equidistantemente.

Os registros da localização e do tempo de permanência do animal em cada compartimento e os registros de pressão à barra foram realizados por uma interface da marca *Med Associates Inc.* ligada a um computador localizado em uma sala adjacente. Neste computador, um programa controlou a liberação das pelotas de ração, os registros de respostas de pressão à barra e os

registros do tempo de permanência em cada compartimento, na sequência em que ocorreram.

### *Produção e controle dos estímulos aversivos*

Os estímulos aversivos foram produzidos e controlados utilizando-se os seguintes instrumentos e materiais:

- Um estroboscópio de luz intermitente ajustável com regulador de velocidade de *flashes*;
- Um disco compacto CD com 80 minutos de gravação de ruído branco<sup>1</sup> intermitente;
- Um equipamento de som com reproduzidor de CD, controle de volume e comando *repeat*;
- Um aparelho eletrônico medidor de decibéis;
- Maravalha;
- Quatro latas redondas medindo 7 cm de diâmetro e 1,5 cm de altura;
- Um odorizador de ambiente com *plug* elétrico de parede.

---

<sup>1</sup> Ruído Branco (*white noise*): tipo de ruído produzido pela combinação simultânea de sons de todas as frequências.

### *Teste de consumo de líquidos*

Para o teste de consumo e preferência de líquidos foi utilizada sacarose para microbiologia do Laboratório *Merck*. A solução doce era elaborada com 2% de sacarose em pó e 98% de água potável.

### **PROCEDIMENTO**

Com aproximadamente 45 dias de vida, os ratos foram separados da rata mãe, designados de S1 a S8 e alojados em gaiolas individuais. Seus pesos corporais foram aferidos diariamente. O sujeito S8 foi usado apenas para controle de peso, não sofrendo nenhuma manipulação experimental específica. Inicialmente, o consumo de água e de ração foi livre para todos os sujeitos e a quantidade ingerida foi verificada diariamente. Para os sujeitos S7 e S8, esta condição alimentar livre manteve-se até o final do experimento.

Com aproximadamente 60 dias de vida, os sujeitos S1 a S6 começaram um regime alimentar para atingirem o peso correspondente a 85% do peso livre aferido no 60º dia (peso referência). Os animais sofreram um esquema de privação de água e ração calculando-se as quantidades de alimento que deveriam ser disponibilizadas diariamente para manter o peso referência.

O valor do peso referência dos sujeitos S1 a S7 foi semanalmente recalculado para que o aumento de peso decorrente do desenvolvimento dos animais fosse considerado. A alteração de peso aferida no sujeito S8, que estava livre do regime alimentar e do protocolo de estímulos aversivos, serviu de referência para o reajuste. A porcentagem da alteração (aumento ou diminuição) do peso do sujeito S8 foi aplicada (somada ou subtraída) ao valor de referência dos sujeitos S1 a S7, gerando um novo peso referência. Por exemplo, se no 68º dia o sujeito S8 pesasse 300 gramas e no 75º dia pesasse 330 gramas (aumento de 10%), o valor do peso referência do sujeito S2 que era 280 gramas no 68º dia, passou a ser de 308 gramas no 75º dia (aumento de 10%). O exemplo está ilustrado na Tabela 3 a seguir:

Tabela 3: Exemplo de cálculo do peso referência.

S8 (controle de peso)		S2	
Peso aferido no dia 01	300g	Peso referência no dia 01	280g
Peso aferido no dia 08	330g	Alteração observada em S8	Aumento de 10%
Alteração	Aumento de 10%	Peso referência no dia 75	$280 + 10\% = 308\text{g}$

Esta pesquisa foi composta por três condições experimentais: 1) teste de consumo e de preferência de líquidos; 2) exposição à caixa de atividades múltiplas e 3) exposição ao protocolo de alterações ambientais crônicas moderadamente aversivas.

A distribuição dos sujeitos e das condições ambientais ocorreu da maneira apresentada na Tabela 4.

Tabela 4: Distribuição dos sujeitos nas condições experimentais ao longo das seis semanas do experimento.

	SEMANAS		
	1 a 3	4 a 9	10 a 12
S1, S2 e S3	Teste de Consumo e preferência de líquidos	Teste de Consumo e preferência de líquidos	Teste de Consumo e preferência de líquidos
	Sessões na caixa de atividades	Sessões na caixa de atividades	Sessões na caixa de atividades
		Protocolo de alterações ambientais aversivas	
S4, S5 e S6	Teste de Consumo e preferência de líquidos	Teste de Consumo e preferência de líquidos	Teste de Consumo e preferência de líquidos
	Sessões na caixa de atividades	Sessões na caixa de atividades	Sessões na caixa de atividades
S7	Teste de Consumo e preferência de líquidos	Teste de Consumo e preferência de líquidos	Teste de Consumo e preferência de líquidos
		Protocolo de alterações ambientais aversivas	
S8	Controle de peso		

**TESTE DE CONSUMO E DE PREFERÊNCIA DE LÍQUIDOS**

Inicialmente foram realizados dois pré-testes utilizando-se uma garrafa contendo sacarose. No primeiro pré-teste, realizado após privação de 23 horas de água e ração, uma solução de sacarose a 2% foi disponibilizada em cada uma das gaiolas em uma garrafa plástica de 250 ml de capacidade com bico de metal. Esta garrafa permaneceu acoplada à gaiola-viveiro durante uma hora. Em seguida, foi medida a quantidade da solução doce ingerida. Este pré-teste foi repetido após sete dias.

Passados sete dias do segundo pré-teste, considerado o primeiro dia do experimento, foi realizado o primeiro teste de consumo de líquidos. Os testes foram realizados uma vez por semana, até o final do experimento, sempre após 23 horas de privação de água e ração. Para esses testes foram utilizadas duas garrafas. Uma contendo água e a outra a solução de sacarose a 2%<sup>2</sup>. As garrafas foram dispostas nos cantos direito e esquerdo da parede frontal da gaiola, equidistantes das paredes laterais. O lado de apresentação da água e da sacarose foi alternado a cada teste.

A medida da quantidade de líquidos ingeridos foi feita a partir da diferença entre o volume, em mililitros, do líquido

---

<sup>2</sup> A concentração de 2% foi escolhida por ser a concentração sugerida por Willner (comunicação pessoal, 23 de fevereiro, 2004).

disponibilizado e o volume final restante na garrafa. As quantidades ingeridas indicaram a preferência por um ou outro líquido.

### ***CAIXA DE ATIVIDADES MÚLTIPLAS***

Para verificar a atividade geral motora dos sujeitos S1 a S6, foram realizadas sessões semanais na caixa de atividades múltiplas descritas anteriormente.

Dentre as atividades disponíveis para os animais, apenas a relacionada à alimentação necessitou de treino. Em esquema de reforçamento contínuo, CRF, os sujeitos deveriam pressionar a barra do compartimento C2 para que pelotas de ração localizadas no dispensador fossem liberadas para o receptor do comedouro. Para tanto, foi realizada a modelagem da resposta de pressionar a barra. Para facilitar o procedimento, durante a modelagem, a passagem de C2 para os outros compartimentos foi mantida fechada. O critério para término do procedimento de modelagem foi a emissão de 20 respostas de pressão à barra.

Após a modelagem, os sujeitos S1 a S6 foram submetidos a 18 sessões de 30 minutos cada na caixa de atividades múltiplas. As sessões foram realizadas às terças e sextas, às 18 horas, com a sala na penumbra. Durante as sessões, foram registradas: a localização dos sujeitos; a frequência de respostas de pressão à barra; a quantidade de água ingerida e a

quantidade de voltas emitidas na roda de atividade. Além desses registros, foi calculada a alternância entre compartimentos. O desenho da caixa fazia com que todas as vezes que o animal saísse dos compartimentos C2, C3, C4 e C6, ele passasse por C1. Cada passagem por C1 e cada passagem pelo acesso de C4 para C5 foram consideradas como alternâncias entre compartimentos.

Durante três semanas, foram realizadas duas sessões semanais, no 3º, 6º, 10º, 13º, 17º, 20º dias do experimento. A quantidade de sessões foi estipulada de forma a evitar que os sujeitos ficassem imunizados dos efeitos do protocolo de alterações aversivas. Essas primeiras sessões serviram como linha de base para o estudo. Nas seis semanas seguintes, os sujeitos S1, S2 e S3 foram submetidos ao protocolo de alterações aversivas.

No protocolo de Willner e cols. (1987) havia um período por semana livre dos estímulos aversivos, que os autores utilizavam para aplicação de medicamentos. Para que a exposição aos aversivos da presente pesquisa fosse semelhante ao Willner e cols. (1987), houve apenas uma sessão semanal na caixa de atividades múltiplas durante a submissão ao protocolo. Para garantir a mesma exposição às atividades, os sujeitos S4, S5 e S6 também fizeram apenas uma sessão semanal, apesar de não terem sido expostos aos estímulos aversivos. As sessões foram realizadas nos 24º, 31º, 38º, 45º, 52º, 59º dias do experimento. Após este

período, as sessões voltaram a acontecer bissemanalmente por mais três semanas. Elas ocorreram nos 66º, 69º, 73º, 76º, 80º, e 83º dias do experimento.

### ***PROTOCOLO DE ALTERAÇÕES AMBIENTAIS AVERSIVAS CRÔNICAS***

Durante seis semanas consecutivas, do 30º ao 71º dia de experimento, um protocolo de alterações ambientais incontrolláveis para os sujeitos, consideradas moderadamente aversivas, foi aplicado para os animais S1, S2, S3 e S7.

O protocolo aversivo realizado foi uma variação e adaptação daqueles utilizados por Willner e cols. (1987), Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2006). No presente experimento, foram incluídos períodos de privação de água que, apesar de não serem utilizados nos três últimos experimentos citados acima, fizeram parte do protocolo descrito por Willner e cols. (1987). Os períodos de resfriamento da sala para a temperatura de 10°C, utilizados pelo último autor não ocorreram no presente protocolo. Além disso, a ordem e duração da apresentação de cada um dos estímulos aversivos, também foram modificadas devido às rotinas do Laboratório.

O protocolo foi formado por 12 alterações ambientais que ocorreram quase continuamente, havendo intervalo para o teste de consumo e para a sessão na caixa de atividades. Em

certos momentos, alguns estímulos foram apresentados simultaneamente com outros. O protocolo se repetiu, sempre na mesma sequência, a cada sete dias, durante as seis semanas de exposição.

Os eventos aversivos e o tempo de exposição de cada um foram os seguintes:

a) Inclinação da gaiola: a gaiola-viveiro ficou inclinada 30 graus para trás por 24 horas semanais divididas em dois períodos:

- das 18h de domingo até às 11h de segunda-feira (17 horas);
- das 11h às 18h de quinta-feira (7 horas);

b) Estroboscópio: uma luz estroboscópica disparando 300 *flashes* por minuto foi apoiada no chão da sala, de frente para as gaiolas-viveiros em dois períodos semanais, totalizando nove horas:

- das 11h às 13h de segunda-feira (2 horas);
- das 11h às 18h de quarta-feira (7 horas);

c) Privação de água: os sujeitos ficaram sem água em suas gaiolas em três períodos que somaram 84 horas semanais:

- das 11h de sábado até as 10h de domingo (23 horas);

- das 15h de segunda até as 11h de quarta-feira (44 horas);
- das 18h de quarta até as 11h de quinta-feira (17 horas);

d) Garrafa vazia: Uma vez a cada sete dias, após 44 horas de privação de água, uma garrafa vazia foi acoplada à gaiola, das 11h às 12h de quarta-feira (1 hora);

e) Privação de ração: os sujeitos não tiveram ração disponível em suas gaiolas por 88 horas semanais, distribuídas em três períodos:

- das 11h de sábado até as 10h de domingo (23 horas);
- das 15h de segunda até as 15h de terça-feira (24 horas);
- das 18h de quarta até as 11h de sexta-feira (41 horas);

f) Acesso restrito à ração: após 41 horas de privação de ração, duas pelotas, de aproximadamente duas gramas cada, foram colocadas dentro da gaiola. Após duas horas, a ração voltou a ser disponibilizada regularmente seguindo o protocolo, das 11h às 13h de sexta-feira (2 horas);

g) Barulho intermitente: um ruído branco, intermitente, de 85 decibéis, foi apresentado durante oito horas distribuídas em dois períodos:

- das 15h às 18h de terça-feira (3 horas);
- das 13h às 18h de sexta-feira (5 horas);

h) Sujeira: a gaiola não foi limpa e maravalha molhada foi espalhada no chão da caixa viveiro. O estímulo aversivo sujeira ocorreu apenas uma vez por semana, das 18h de segunda até as 11h de terça-feira (17 horas);

i) Iluminação noturna contínua: duas vezes na semana, no horário em que a luz da sala seria apagada seguindo o ciclo de 12 horas, o *timer* não foi acionado para desligar a luz. Desta forma, a sala permaneceu acesa continuamente por 36 horas (12h diurnas + 12h noturnas + 12h diurnas). A iluminação noturna ocorreu duas vezes por semana:

- das 20h de terça às 08h de quarta-feira (12 horas);
- das 20h de sábado às 08h de domingo (12 horas);

j) Objeto: uma lata redonda de aproximadamente 7 cm de diâmetro e 1,5 cm de altura (lata de bala) foi colocada dentro

da gaiola uma vez por semana, das 18h de quarta às 11h de quinta-feira (17 horas);

k) Agrupamento: cada dois sujeitos da pesquisa foram agrupados na gaiola de um deles. A cada agrupamento, foi utilizada a gaiola de um dos sujeitos, fazendo-se um revezamento. Os agrupamentos ocorreram das 18h de quinta até as 11h de sexta-feira (17 horas);

l) Odor: um odorizador de ar elétrico foi ligado em frente às gaiolas-viveiros uma vez por semana, desde as 18h de sexta até as 11h de sábado (17 horas).

A Tabela 5, a seguir, apresenta a distribuição semanal do protocolo de estímulos aversivos, dos testes de consumo de líquidos e das sessões na caixa de atividades múltiplas. Este protocolo repetiu-se na mesma sequência, por seis semanas consecutivas.

Tabela 5: Distribuição semanal do protocolo de alterações ambientais aversivas, teste de consumo e preferência de líquidos e sessão na caixa de atividades múltiplas.

HORA	DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÁBADO
00:00	privação água + privação ração + luz noturna	inclinação gaiola	privação água + privação ração + sujeira	privação água + luz noturna	privação água + privação ração + objeto	privação ração + agrupamento	odor
01:00							
02:00							
03:00							
04:00							
05:00							
06:00							
07:00	privação água + privação ração			privação água			
08:00							
09:00	TESTE CONSUMO						
10:00		estroboscópio	privação água + privação ração	estrobo+garrafa vazia	privação ração + inclinação gaiola	acesso restrito ração	privação água + privação ração
11:00							
12:00				estroboscópio		barulho intermitente	
13:00							
14:00		privação água + privação ração	privação água + barulho intermitente				
15:00							
16:00			CX DE ATIVIDADES	privação água + privação ração + objeto	privação ração + agrupamento	odor	privação água + privação ração + luz noturna
17:00							
18:00	inclinação gaiola	privação água + privação ração + sujeira	privação água + luz noturna				
19:00							
20:00							
21:00							
22:00							
23:00							

### **3 RESULTADOS**

---

*"Cientistas também descobriram  
o valor de ficar sem uma resposta  
até que uma satisfatória seja encontrada"*

B. F. Skinner, 1953, *Ciência e Comportamento Humano*, p.13

Os resultados estão apresentados em 4 seções: Peso corporal; ingestão diária de água e ração; teste de consumo de preferência de líquidos e atividade geral motora.

### **PESO CORPORAL**

O peso corporal de todos os sujeitos foi aferido diariamente desde o 80º dia de vida até o último dia de experimento, totalizando 85 pesagens.

A Figura 2 mostra o peso corporal do sujeito controle S8, que não foi submetido ao protocolo de alterações ambientais aversivas e nem às sessões na caixa de atividades. Seu peso permaneceu estável durante todo o experimento, não apresentando grandes alterações. Houve aumento de peso de 353 a 360 gramas aferidos na primeira semana, para 385 a 396 gramas, aferidos na última semana. A tendência de ganho de peso, normalmente ocorre em função do desenvolvimento do sujeito, quando este tem alimentação livre.

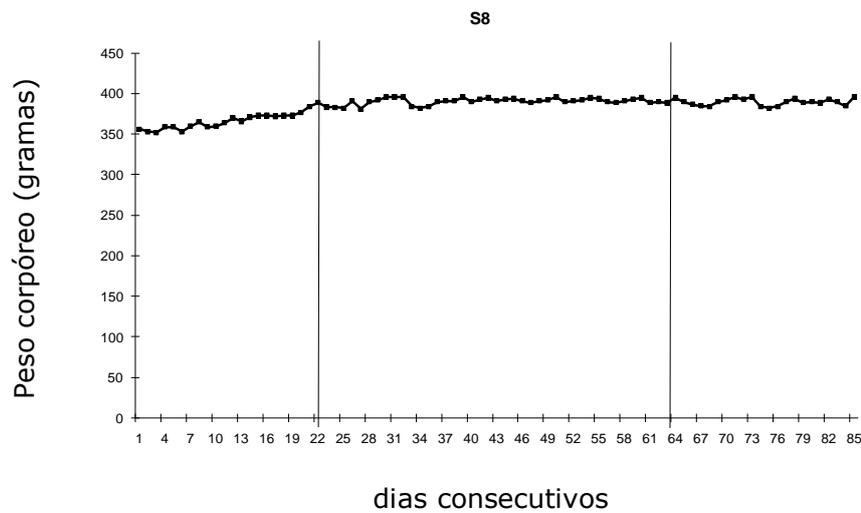


Figura 2. Peso corporal do sujeito S8, utilizado como controle de peso, aferido diariamente durante todo o experimento.

A Figura 3 mostra os gráficos dos sujeitos S1, S2 e S3 submetidos à condição aversiva e a sessões na caixa de atividades. A linha horizontal contínua de cor preta, mais espessa, mostra o peso dos sujeitos aferido dia-a-dia. A linha horizontal contínua mais fina de cor cinza marca o peso referência, calculado com base nas variações observadas no peso do sujeito S8, conforme descrito anteriormente

O sujeito S1 apresentou, nas três primeiras semanas, peso corporal estável em torno de 324 gramas. A partir da 23ª aferição, o peso corporal do sujeito S1 reduziu para até 268 gramas, que corresponde a 80% do peso máximo aferido anteriormente (334 gramas).

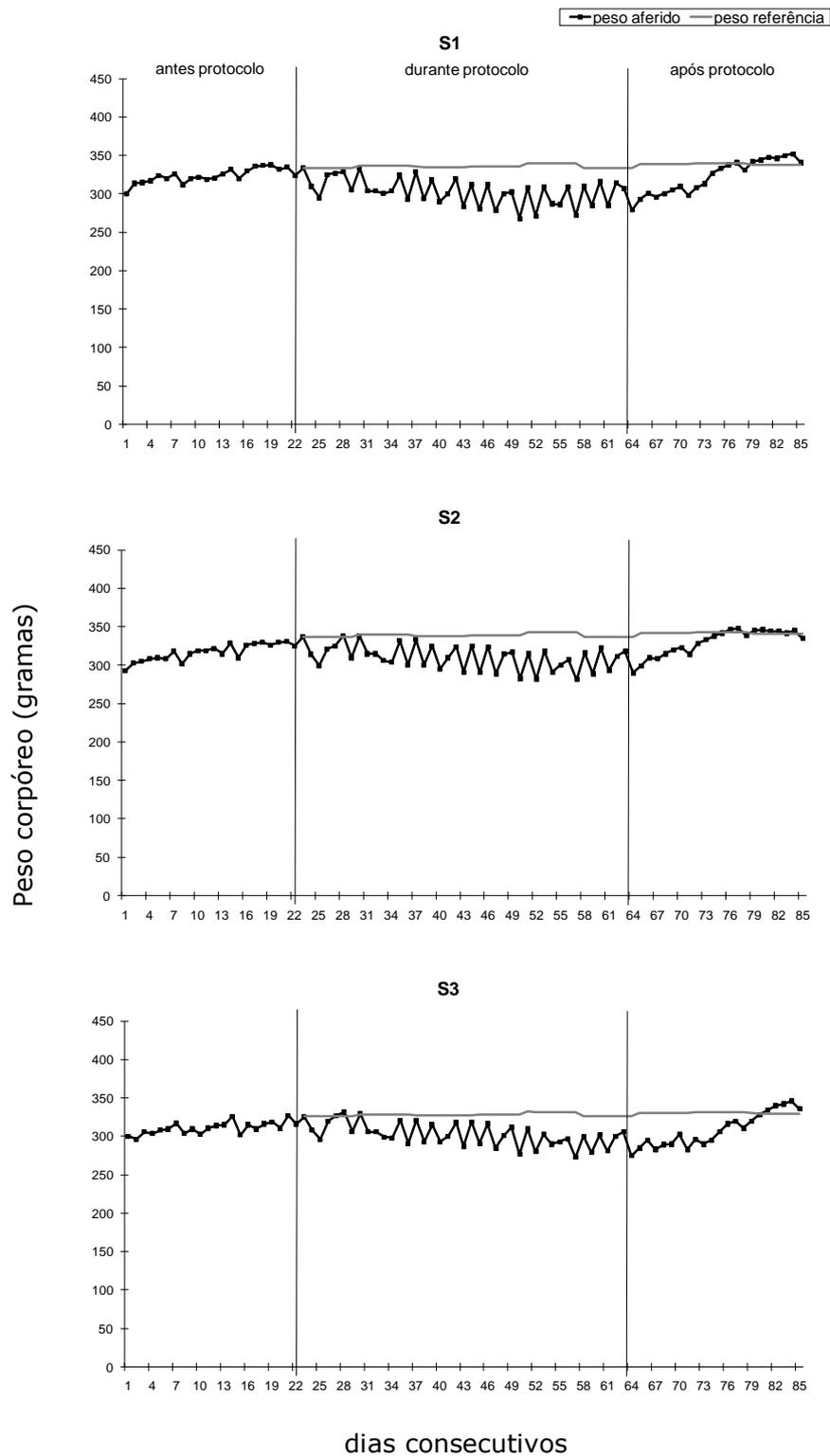


Figura 3. Peso corporal dos sujeitos S1, S2 e S3, submetidos à condição aversiva e às sessões na caixa de atividades, aferido diariamente durante todo o experimento. As duas linhas verticais marcam o início e o término do protocolo.

As variações encontradas nas seis semanas de exposição ao protocolo correspondem aos períodos de longa privação ou longa disponibilidade ao alimento. Após a 31ª pesagem até o fim da exposição, os pesos foram sempre abaixo dos valores de referência. Após o término do protocolo, o peso do sujeito S1 manteve-se baixo na primeira semana e aumentou gradativamente até atingir 340 gramas, alcançando o peso referência no 76º dia.

O peso corporal do sujeito S2 variou entre 293 e 331 gramas nas primeiras três semanas. A partir da 23ª aferição, seu peso corporal reduziu para até 281 gramas, que corresponde a 83% do peso máximo aferido anteriormente (339 gramas). Assim como encontrado no sujeito S2, as variações de peso observadas corresponderam aos períodos de longa privação ou longa disponibilidade de alimento. Após a 31ª pesagem (315 gramas) até o fim da exposição ao protocolo (290 gramas), o peso não atingiu os valores de referência. Após o término do protocolo, o peso aumentou gradativamente até atingir o valor de referência no 75º dia (343 gramas).

O sujeito S3 apresentou, nas três primeiras semanas, peso corporal estável em torno de 311 gramas. A partir da 23ª aferição, o peso corporal do sujeito S3 reduziu para até 273 gramas, que corresponde a 83% do peso máximo aferido anteriormente (332 gramas). Após a segunda semana até o fim do

protocolo, as variações de peso não mais atingiram os valores de referência. Após o término do protocolo, o peso do sujeito S3 manteve-se abaixo do peso referência até a 79ª pesagem. Na 80ª pesagem, na 3ª semana, o peso atingiu 330 gramas alcançando o peso referência. Em comparação aos sujeitos S1 e S2, o sujeito S3 demorou mais tempo para atingir o peso referência.

A Figura 4 mostra o peso corporal do sujeito S7 exposto ao protocolo de alterações ambientais aversivas, sem submissão às sessões na caixa de atividades.

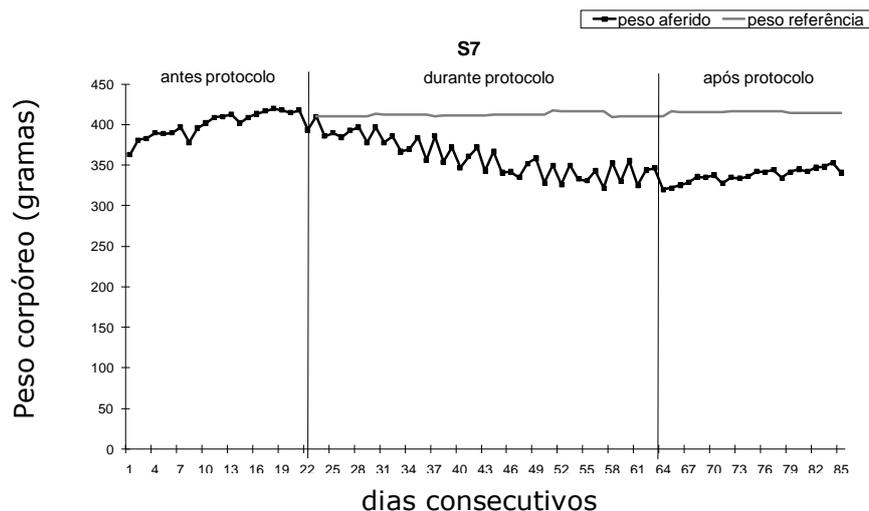


Figura 4. Peso corporal do sujeito S7, submetido somente à condição aversiva, aferido diariamente durante todo o experimento. As duas linhas verticais marcam o início e o término do protocolo.

O sujeito S7 apresentou significativa redução de peso após o início do protocolo. Nas primeiras três semanas, seu peso variou em torno de 397 gramas (entre 317 e 420 gramas). Ao longo das seis semanas de exposição, seu peso reduziu para até

320 gramas, 76% do peso máximo aferido antes do protocolo (420 gramas). No último dia de aferição, durante o protocolo, seu peso esteve 90 gramas abaixo do peso referência. O término da exposição produziu leve aumento de peso semanalmente, atingindo 338 gramas na primeira semana, 345 gramas na segunda e 353 gramas na terceira. Diferentemente dos sujeitos S1, S2 e S3, apesar do aumento de peso observado após o protocolo, o sujeito S7 não atingiu o peso referência.

A Figura 5 mostra os gráficos de peso dos sujeitos S4, S5 e S6 submetidos a sessões na caixa de atividades sem submissão ao protocolo de alterações ambientais aversivas.

O sujeito S4 apresentou peso estável durante todo o experimento. Seu peso variou entre 315 e 345 gramas (em torno de 328 g) nas primeiras três semanas, 330 a 365 gramas (em torno de 346 g) da terceira à nona semana e entre 339 e 365 gramas (em torno de 357 g) da décima a décima primeira semana. Seu aumento de peso foi semelhante à variação de peso observada no sujeito S8 (controle). As variações negativas encontradas na curva de peso referiram-se à privação de água e ração anteriores ao teste de consumo

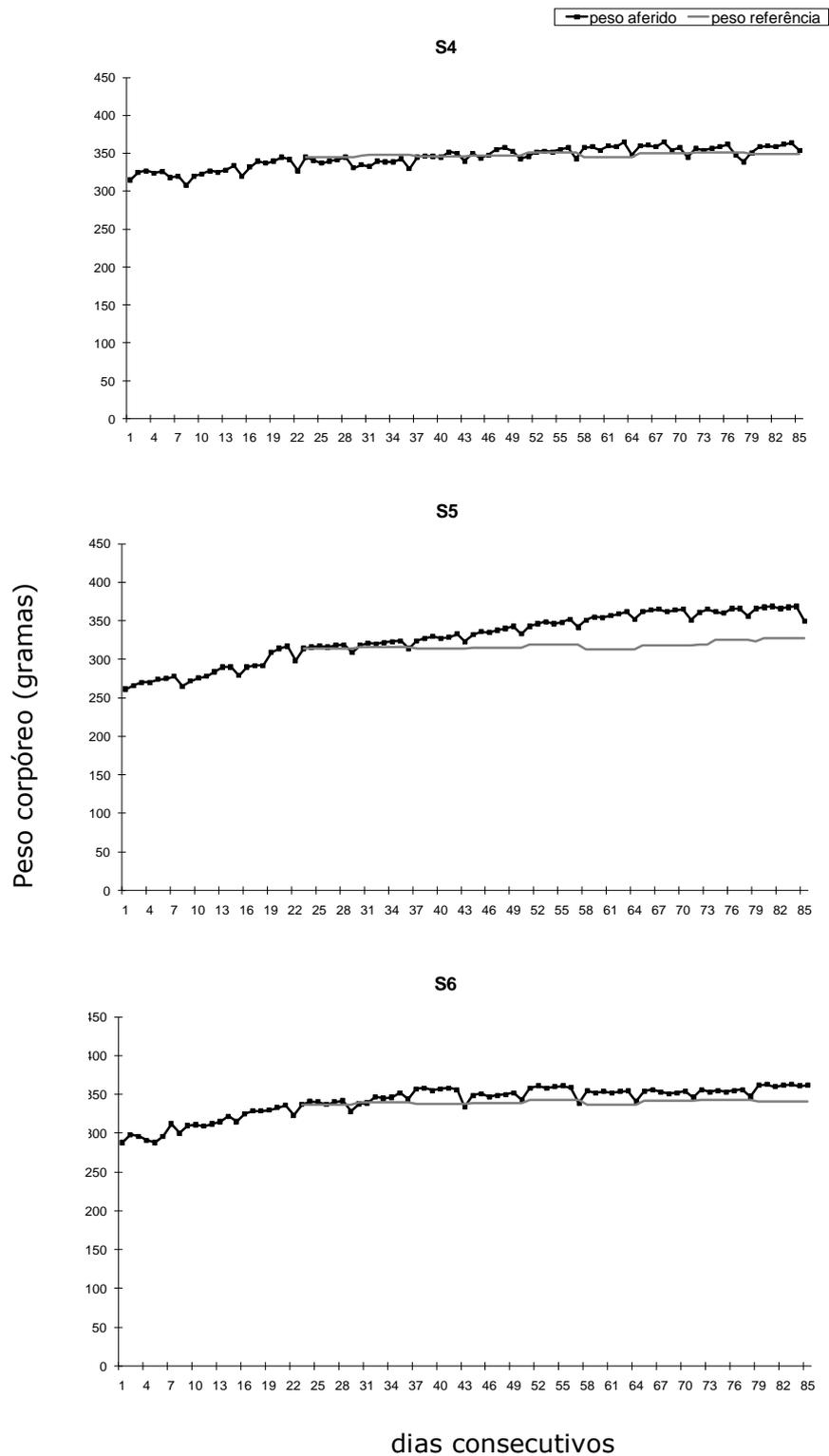


Figura 5. Peso corporal dos sujeitos S4, S5 e S6, submetidos somente a sessões na caixa de atividades múltiplas, aferido diariamente durante todo o experimento.

O sujeito S5 apresentou aumento de peso durante todo o experimento. Seu peso, nas primeiras três semanas, variou em torno de 284 gramas (entre 261 e 317 gramas). Da terceira a nona semana, o peso médio aumentou para 334 gramas (entre 309 e 362 gramas). Nas três últimas semanas, seu peso variou em torno de 363 gramas (entre 350 e 369 gramas). Seu aumento de peso foi maior do que a variação observada no sujeito S8, permanecendo acima do valor de referência a partir da 37ª pesagem na sexta semana. As variações negativas encontradas na curva de peso referiram-se à privação de água e ração anteriores ao teste de consumo.

Assim como os sujeitos S4 e S5, o sujeito S6 não apresentou a redução de peso observada nos sujeitos S1, S2, S3 e S7 submetidos ao protocolo. Durante as primeiras cinco semanas, observou-se um aumento de peso de 288, 296 e 312 gramas na primeira semana para 338, 347 e 350 gramas na quinta semana. Após a sexta semana, o crescimento foi menos acentuado, chegando ao peso máximo de 360 gramas na última semana. Assim como o sujeito S5, o sujeito S6 manteve seu peso acima dos valores de referência.

## INGESTÃO DE ÁGUA E RAÇÃO NA GAIOLA-VIVEIRO

A ingestão de água e ração foi aferida diariamente durante todo o experimento para os sujeitos S4, S5 e S6, não submetidos aos estímulos aversivos. Para os sujeitos S1, S2, S3 e S7 a aferição foi diária antes e após a exposição ao protocolo, com exceção dos dias em que ocorreu privação de água e ração. Por esta razão, as ingestões foram calculadas e apresentadas como média semanal.

A Figura 6 mostra a ingestão de água e ração do sujeito S7 exposto ao protocolo de alterações ambientais aversivas, sem submissão a sessões na caixa de atividades.

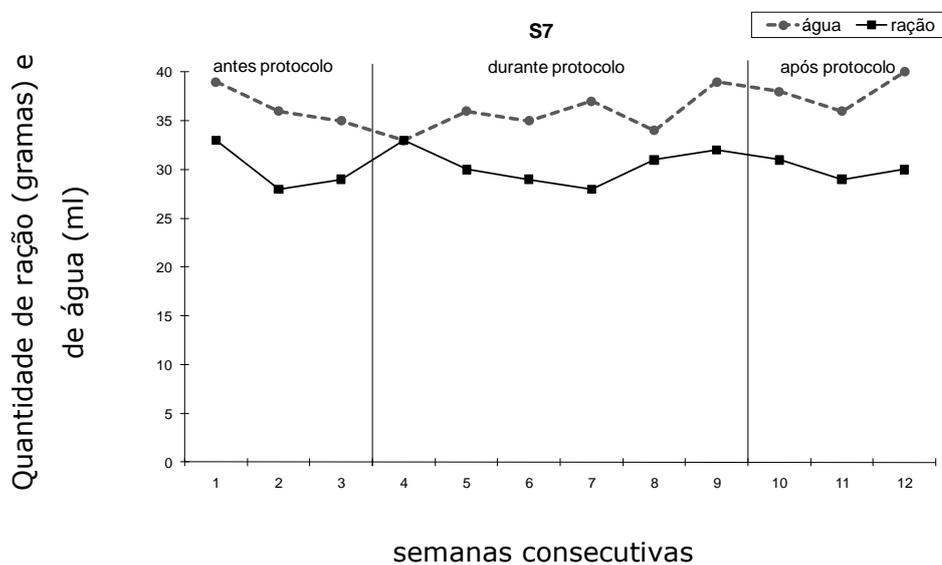


Figura 6. Quantidade de água e ração ingeridas pelo sujeito S7 submetido à condição aversiva. As duas linhas verticais marcam o início e término do protocolo. Os valores referem-se às médias semanais.

A ingestão de água do sujeito S7 variou entre 39 e 35 ml antes do protocolo, 33 e 39 ml durante o protocolo e 36 e 40 ml após o protocolo. A ingestão de ração variou entre 28 e 33 gramas antes do protocolo, 28 e 33 gramas nas seis semanas durante a exposição e 29 a 31 gramas após a exposição. Observou-se que as médias de ingestão de água e ração apresentaram pouca variação ao longo de todo o experimento apesar das privações impostas no modelo. Quando água e ração estiveram disponíveis, os sujeitos ingeriram quantidades suficientes para compensar a privação.

A Figura 7 mostra os dados dos sujeitos S1, S2 e S3.

As médias de ingestão de água do sujeito S1 variaram entre 25 e 28 ml antes do protocolo, 24 e 30 ml durante a exposição e 25 e 29 ml após o protocolo. A ingestão de ração apresentou médias que variaram entre 22 e 23 gramas antes da submissão ao protocolo, 17 e 20 gramas durante e 18 a 24 gramas após o término da exposição ao protocolo. Diferentemente do que ocorreu com o sujeito S7, a privação de ração não foi compensada durante a disponibilização de alimento. Durante o protocolo, notou-se leve redução nas médias semanais de consumo de ração, que se recuperaram ao término deste. As medidas de água não apresentaram tendência de crescimento ou redução com o início do protocolo.

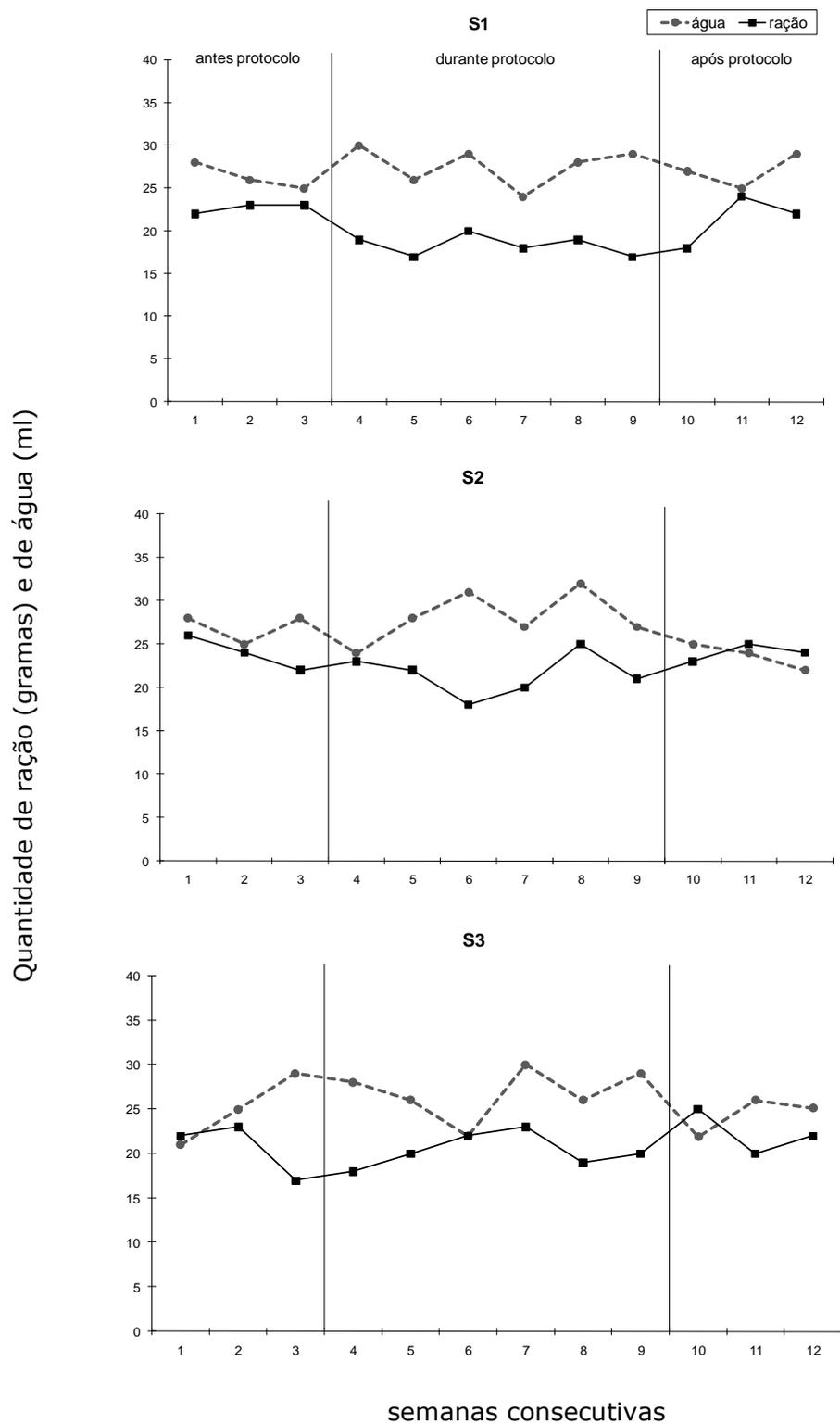


Figura 7. Quantidade de água e ração ingeridas pelos sujeitos S1, S2 e S3, submetidos à condição aversiva e a sessões na caixa de atividades múltiplas. As duas linhas verticais marcam o início e término do protocolo. Os valores referem-se às médias semanais.

O sujeito S2 apresentou médias de ingestão de água que variaram entre 25 e 28, 24 e 32 e 25 e 22 ml antes, durante e após a exposição ao protocolo. As médias de ingestão de ração variaram entre 22 e 26, 18 e 25, 23 e 25 gramas antes, durante e após a exposição. Como observado com o sujeito S1, o sujeito S2 apresentou leve redução (8 gramas) de ingestão de ração durante o segundo período (semana 4 a 12). Quanto à ingestão de água, notou-se aumento de apenas 4 ml na média máxima alcançada durante o protocolo (32 ml) em comparação à média máxima anterior (28 ml).

O sujeito S3 apresentou médias de ingestão de água que variaram entre 21 e 29, 22 e 30, 22 e 26 ml, antes, durante e após a exposição ao protocolo. As médias de ingestão de ração variaram entre 17 e 23, 18 e 22, 20 e 25 gramas em cada um dos períodos. O sujeito S3 não apresentou alteração nas médias de ingestão de água e de ração. A não ingestão durante os períodos de privação parece ter sido recuperada durante os períodos de ração e água livres.

A Figura 8 mostra os dados dos sujeitos S4, S5 e S6, submetidos às sessões na caixa de atividades, mas não expostos ao protocolo de alterações aversivas.

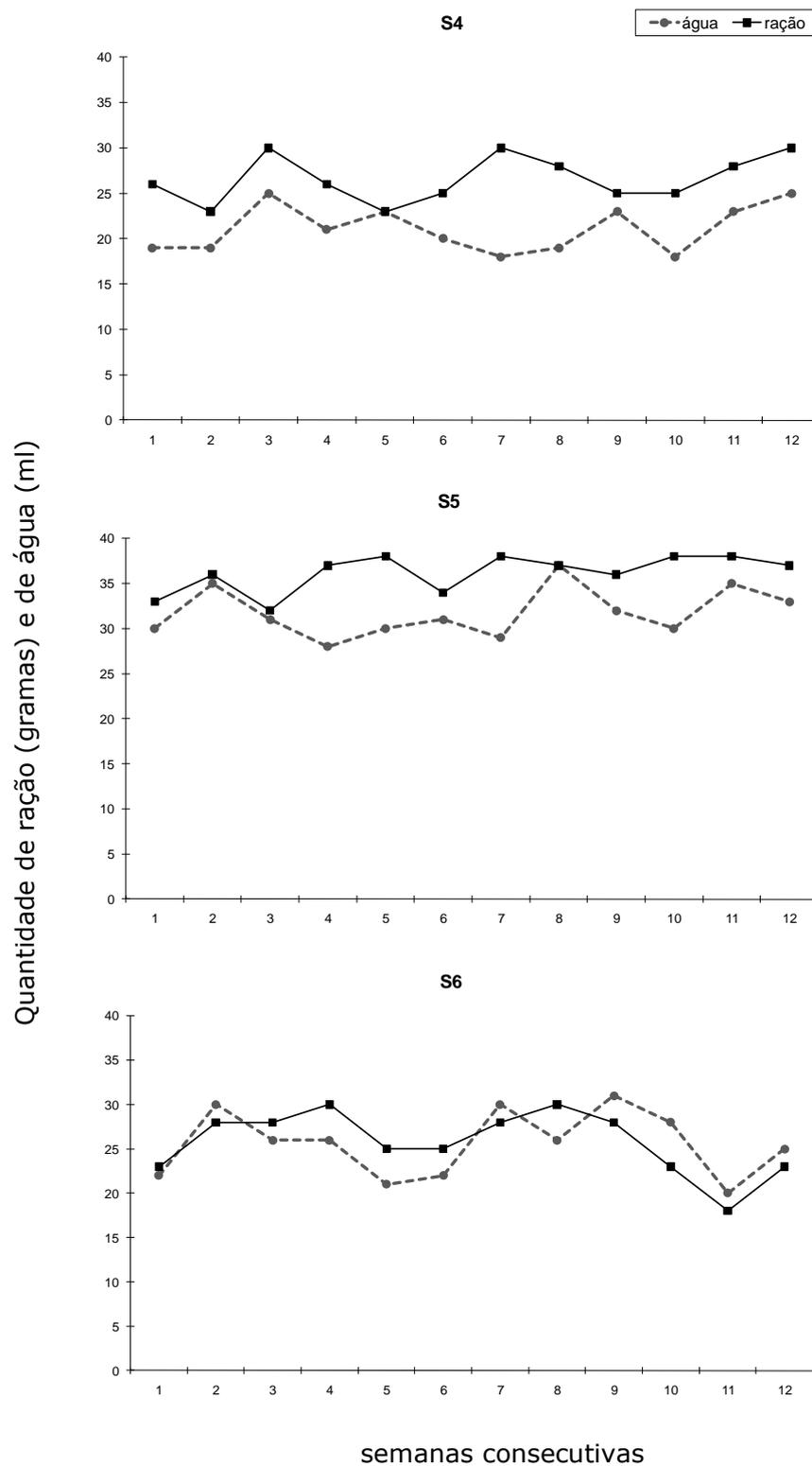


Figura 8. Quantidade de água e ração ingeridas pelo sujeito S4, S5 e S6 submetidos às sessões na caixa de atividades múltiplas, sem a condição aversiva. Os valores referem-se às médias semanais

As médias de ingestão de água do sujeito S4 variaram entre 19 e 25 ml nas três primeiras semanas de experimento (que corresponderiam ao período anterior ao protocolo para os sujeitos S1, S2, S3 e S7), 18 e 23 ml da quarta a nona semana (que corresponderiam ao período de submissão ao protocolo dos sujeitos S1, S2, S3 e S7) e variaram entre 18 e 25 ml nas três últimas semanas do experimento. As médias de ingestão de ração variaram entre as mesmas médias no primeiro e segundo períodos, de 23 a 30 gramas. No terceiro período, as médias variaram entre 25 a 30 gramas. O sujeito S4 não mostrou tendência de crescimento ou redução nos consumos de água e ração ao longo de todo o experimento.

O sujeito S5 apresentou médias de ingestão de água que variaram entre 30 e 35 ml nas três primeiras semanas, 28 e 37 ml no segundo período e 30 e 35 ml após o protocolo. As médias de ingestão de ração variaram entre 32 e 36 gramas no primeiro período, 34 e 38 gramas da quarta à nona semana e 37 e 38 gramas nas três últimas semanas. Observou-se uma leve tendência de crescimento na ingestão de ração. A ingestão de água não apresentou tendência.

As médias de ingestão de água apresentadas pelo sujeito S6 variaram entre 22 e 30 ml, 21 e 31 ml, 20 e 28 ml, no primeiro, segundo e terceiro períodos. As médias da ingestão de

ração variaram entre 23 e 28g, 25 e 30g, 23 e 18g nos três períodos. Em comparação com os sujeitos S4 e S5, o sujeito S6 apresentou maior amplitude entre as médias obtidas. Não foi percebida tendência de crescimento ou redução no consumo dos dois alimentos.

Pode-se observar que o protocolo de alterações ambientais aversivas não alterou significativamente a ingestão média de água de todos os sujeitos e a ingestão média de ração da maioria dos sujeitos, a exceção dos sujeitos S1 e S2

### **TESTE DE CONSUMO E PREFERÊNCIA DE LÍQUIDOS**

Os sujeitos S1 a S7 realizaram doze testes de consumo e de preferência por dois líquidos diferentes. Como já foi descrito anteriormente, os testes foram realizados semanalmente.

A Figura 9 mostra o resultado dos testes de consumo e preferência do sujeito S7, exposto ao protocolo de alterações aversivas, sem submissão às sessões na caixa de atividades múltiplas.

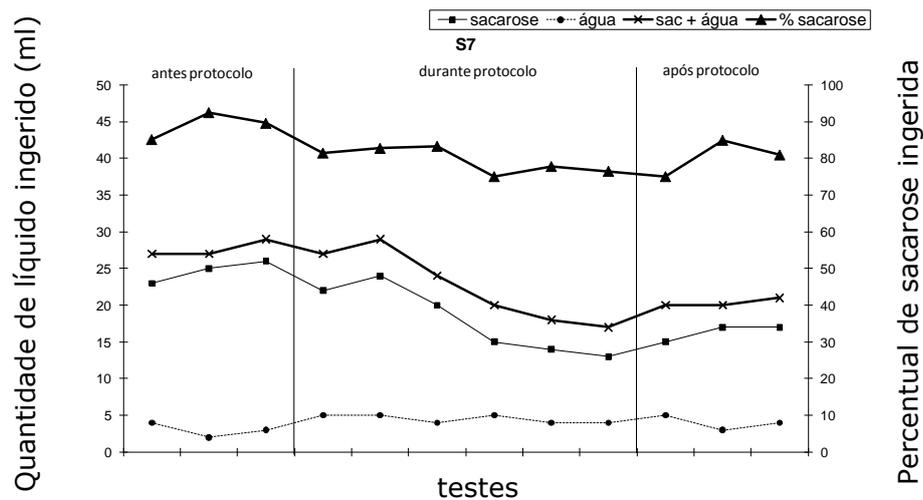


Figura 9. Ingestão de água e de solução de sacarose, total de líquidos ingeridos (eixo esquerdo) e percentagem<sup>3</sup> de ingestão de sacarose (eixo direito) nos testes de consumo e preferência de líquidos do sujeito S7 submetido somente ao protocolo de alterações ambientais aversivas. As duas linhas verticais marcam o início e o término do protocolo

O sujeito S7 manteve crescente a ingestão de sacarose nos três primeiros testes (23, 25 e 26 ml). Durante a submissão ao protocolo, a ingestão de sacarose diminuiu de 22 e 24 ml (testes 4 e 5) para 14 e 13 ml (testes 8 e 9). A variabilidade dos valores foi bem superior com o início do protocolo, como pode ser medido pelo coeficiente de variação. O coeficiente de variação aumentou quatro vezes de 0,05 antes, para 0,23 durante os aversivos. Apesar de ter havido aumento na variabilidade, os valores não oscilaram em picos, apresentando uma linha decrescente. Após o término do protocolo, a ingestão de sacarose apresentou pequeno aumento

<sup>3</sup> A percentagem foi calculada da seguinte forma:  $\frac{\text{ingestão de sacarose}}{\text{ingestão total de líquidos}} \times 100\%$

para 17 ml (testes 11 e 12), mostrando manutenção de níveis baixos de consumo, se comparados com a situação inicial antes do protocolo. O coeficiente de variação neste terceiro período foi de 0,06.

A ingestão de água do sujeito S7 foi 4, 2 e 3 ml nos primeiros três testes. O coeficiente de variação foi de 0,27. Durante o protocolo, a ingestão de água apresentou aumento variando entre 4 (testes 6, 8 e 9) e 5 ml (testes 4, 5 e 7). O coeficiente de variação destes seis testes foi de 0,11. No primeiro teste após o protocolo (teste 10), a ingestão de água manteve-se em 5 ml. No teste seguinte, houve leve redução da ingestão de água de 5 para 3 ml. O coeficiente de variação foi de 0,20.

O total de ingestão de líquidos foi 27, 27, 29 ml nos testes ocorridos antes do protocolo. Durante a exposição, o total de líquidos ingeridos acompanhou a redução observada na sacarose. Os valores reduziram de 27 ml (teste 4) e 29 ml (teste 5) para 18 ml (teste 8) e 17 ml (teste 9).

Após o término do protocolo, os valores totais tiveram um leve aumento para 20, 20 e 21 ml, porém sem atingir os valores anteriores ao protocolo. O coeficiente de variação aumentou de 0,03 antes para 0,20 durante o protocolo. Após o término, houve redução do coeficiente de variação para 0,02.

O sujeito S7 apresentou preferência pelo líquido doce nos três testes que antecederam o protocolo (85, 93 e 90%). Durante a exposição ao protocolo, a preferência foi reduzida de 81% e 83% (testes 4 e 5) para 78% e 76% (testes 8 e 9). O primeiro teste realizado após o término do protocolo ainda apresenta baixa preferência (75%), se comparada com as porcentagens anteriores. Nos dois últimos testes, apesar da ingestão de sacarose ter se mantido baixa, a preferência pelo líquido doce aumentou para 85% (teste 11) e 81% (teste 12). O coeficiente de variação foi de 0,03 no primeiro período, 0,04 no segundo e 0,05 no terceiro.

A Figura 10 mostra os dados dos sujeitos S1, S2 e S3 submetidos ao protocolo de alterações ambientais aversivas e às sessões na caixa de atividades múltiplas.

Nos três testes anteriores ao protocolo, o sujeito S1 apresentou valores estáveis de ingestão de sacarose (21, 20 e 21 ml). No sexto teste, correspondente a terceira semana de exposição ao protocolo, houve aumento desta ingestão para 32 ml. Já no teste seguinte, esse valor foi reduzido para 25 ml e logo aumentado para 38 ml no oitavo e 37 ml no nono teste. Após o término da exposição ao protocolo, houve uma redução significativa da ingestão de sacarose que se manteve em valores

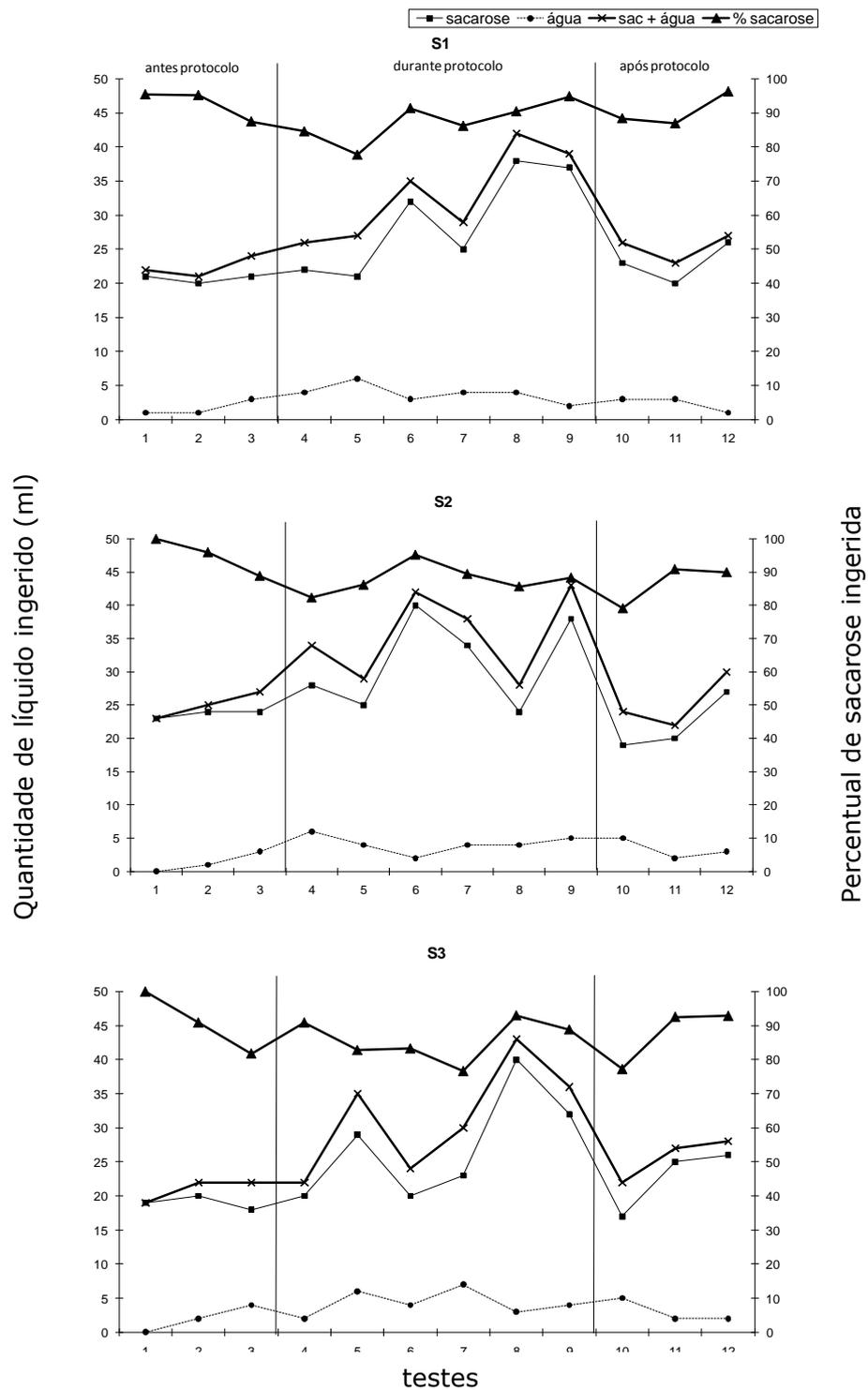


Figura 10. Ingestão de água e de solução de sacarose, total de líquidos ingeridos (eixo esquerdo) e porcentagem de ingestão de sacarose (eixo direito) nos testes de consumo e preferência de líquidos dos sujeitos S1, S2 e S3 submetidos ao protocolo de alterações ambientais aversivas e às sessões na caixa de atividades múltiplas. As duas linhas verticais marcam o início e o término do protocolo.

inferiores aos obtidos durante a exposição, 23, 20 e 26 ml, levemente superiores aos valores anteriores ao protocolo. O coeficiente de variação de 0,02, anterior ao protocolo, foi aumentado em dez vezes para 0,24 durante exposição e reduzido para 0,11 após seu término.

A ingestão de água nos testes anteriores ao protocolo foi consecutivamente 1, 1 e 3 ml. Nos testes quatro a nove, durante o protocolo, os valores de ingestão variaram entre 6 ml (teste 5) e 2 ml (teste 9). Após o fim do protocolo, os três testes finais apresentaram 3, 3 e 1 ml de ingestão. O coeficiente de variação anterior ao protocolo foi 0,57. Diferente do que ocorreu com a sacarose, o coeficiente foi reduzido para 0,32 durante exposição e aumentou para 0,40 após seu término.

O total de ingestão de líquidos foi 22, 21 e 24 ml nos primeiros testes ocorridos antes do protocolo. Durante a exposição, o total de líquidos ingeridos foi aumentado, variando entre 26 (teste 4) e 42 (teste 8). Após o término do protocolo, os valores totais diminuíram para 26, 23 e 27 ml, porém sem atingir os valores anteriores à exposição ao protocolo. O coeficiente de variação aumentou de 0,06 antes para 0,18 durante o protocolo de aversivos. Após o término do protocolo, houve redução do coeficiente de variação para 0,07.

A preferência pelo líquido doce esteve clara desde o primeiro teste com 95%. Ao longo da exposição ao protocolo, os valores de preferência oscilaram entre 78% (teste 5) e 96% (teste 9). Após a exposição ao protocolo, os valores de preferência foram menores do que os dois anteriores, mantendo-se em 88,5% e 87% nos testes 10 e 11 e tornaram a aumentar para 96,3% no teste 12. Nota-se maior oscilação em picos nos valores de ingestão de água e sacarose durante o protocolo do que antes ou após a exposição. Ainda assim, os coeficientes de variação de preferência apresentaram menor alteração ao longo do experimento. Os valores obtidos foram 0,04 antes, 0,06 durante e 0,05 após o término do protocolo.

O sujeito S2 apresentou valores estáveis de consumo de sacarose nos três testes que antecederam o protocolo (23 ml, 24 ml, 24 ml). Após o início do protocolo, esses valores foram aumentados para até quase o dobro. A quantidade de ingestão oscilou entre 24 ml (teste 8) e 40 ml (teste 6). Assim como ocorreu com os sujeitos S7 e S1, a variabilidade dos valores de ingestão de sacarose foi bem superior com o início do protocolo, como pode ser medido pelo coeficiente de variação. Antes do protocolo, o coeficiente foi 0,02 e durante o protocolo 0,20. Após o fim do protocolo, houve uma redução na ingestão do líquido doce de 38 ml (teste 9) para 19 ml (teste 10 – primeiro após o término dos

estímulos). Nos testes 11 e 12, os valores tornaram a aumentar para 20 ml (teste 11) e 27 ml (teste 12). O coeficiente de variação reduziu para 0,16.

A ingestão de água do sujeito S2, antes do protocolo, foi crescente de 0 ml (teste 1) para 3 ml (teste 3). Durante o protocolo, houve aumento do consumo em comparação aos valores anteriores. A ingestão oscilou entre 2 ml (teste 6) a 6 ml (teste 4). Diferentemente do que ocorreu com a ingestão de sacarose, houve uma redução no coeficiente de variação de 0,94 antes do protocolo para 0,29 durante a apresentação dos estímulos. Após o término do protocolo, a ingestão de água manteve-se em 5 ml (teste 10). Nos dois últimos testes, houve redução para 2 ml (teste 11) e 3 ml (teste 12). O coeficiente de variação foi 0,37.

O total de ingestão de líquidos, nos três primeiros testes, apresentou aumento de 2 ml em cada teste (23, 25 e 27 ml). No quarto teste, houve aumento de 7 ml, total de 34 ml. Durante a exposição ao protocolo, a ingestão total de líquidos variou de forma semelhante à ingestão de sacarose, oscilando entre 28 ml (teste 8) e 43 ml (teste 9). O coeficiente de variação aumentou três vezes, de 0,07 antes para 0,16 durante a exposição ao protocolo. Após o término, a ingestão total foi reduzida para 24 ml no teste 10 e 22 ml no teste 11. No teste 12, acompanhando o aumento de ingestão de sacarose, o total de ingestão de líquidos

aumentou para 30 ml. O coeficiente de variação foi 0,13 %. Interessante notar que a variação total de líquido consumido deveu-se tanto por alterações na sacarose como por alterações na ingestão de água.

O sujeito S2 mostrou preferência pela sacarose durante todo o experimento. Nos três testes que antecederam o protocolo, apesar dos valores constantes de ingestão de sacarose, houve redução nos valores de preferência de 100% para 89%, devido ao aumento de ingestão de água de 0 para 3 ml. Durante o protocolo, a preferência manteve-se entre 82% (teste 4) e 95% (teste 6). Apesar da oscilação e variabilidade dos valores do consumo de sacarose, o coeficiente de variação da preferência não foi alterado. Manteve-se em 0,05 antes e durante o protocolo. Após o término do protocolo, houve diminuição na preferência por sacarose logo no primeiro teste (79% no teste 10), mas que logo foi recuperada nos dois testes seguintes (91% e 90%). O coeficiente de variação foi 0,06% nesse último período.

O sujeito S3 manteve estável a ingestão de sacarose nos três primeiros testes (19, 20 e 18 ml). Durante a submissão ao protocolo, a ingestão de sacarose aumentou, atingindo o pico máximo de 40 ml (teste 8) e valor mínimo de 20 ml (testes 4 e 6), apresentando grande variabilidade dos valores. O coeficiente de variação aumentou seis vezes de 0,04 antes, para 0,26 durante o

protocolo. Após o término, a ingestão de sacarose tornou a diminuir para 17 ml (teste 10) e aumentou para 25 e 26 ml nos teste 11 e 12. O coeficiente de variação nesse terceiro período foi de 0,18, valor intermediário ao primeiro e segundo períodos.

A ingestão de água do sujeito S3, assim como dos sujeitos S1 e S2, foi crescente nos três primeiros testes (0, 2 e 4 ml). Durante o protocolo, houve aumento da ingestão de água variando entre 2 (teste 4) e 7 ml (teste 7). No primeiro teste após o protocolo (teste 10), a ingestão de água manteve-se semelhante (5 ml) à ingestão do teste 9 (4 ml). Nos dois últimos testes, contrário ao aumento de ingestão de sacarose, houve redução na ingestão de água (2 ml nos testes 11 e 12). Diferentemente do ocorrido com a sacarose, os coeficientes de variação de ingestão de água foram reduzidos de 0,82 antes para 0,39 durante o protocolo e aumentado levemente para 0,47 após o término dos aversivos.

O total de ingestão de líquidos do sujeito S3 foi 19, 22, 22 ml nos testes antes do protocolo. Durante o protocolo, o total de líquidos ingeridos acompanhou as oscilações da sacarose ingerida, apesar das alterações na ingestão de água. Os valores variaram entre 22 ml (teste 4) e 43 ml (teste 8). Após o término do protocolo, os valores totais reduziram para 22, 27 e 28 ml. O coeficiente de variação aumentou de 0,07 antes para 0,23 durante

o protocolo. Após o término, houve redução do coeficiente de variação para 0,10.

O sujeito S3 apresentou clara preferência pelo líquido doce, porém em curva descendente nos três testes que antecederam o protocolo (100, 91 e 82%). Durante a exposição ao protocolo, a preferência oscilou entre 77% (teste 7) e 93% (teste 8). Após o término do protocolo, os valores de preferência pelo líquido doce foram 77, 93 e 93%. Como ocorreu com a água, porém de forma menos significativa, o coeficiente de variação da preferência foi reduzido de 0,08 antes, para 0,06 durante a exposição. Após o término do protocolo, o coeficiente de variação retornou ao seu valor de 0,08 apresentado anteriormente.

A Figura 11 mostra os dados dos sujeitos S4, S5 e S6 submetidos a sessões na caixa de atividades múltiplas, mas sem a exposição ao protocolo. Os sujeitos deste grupo apresentaram menor variabilidade nos valores de ingestão de líquidos em comparação aos sujeitos S1, S2 e S3. Como esses sujeitos não foram expostos ao protocolo, os dados foram analisados considerando-se todos os testes como um período e não separados em três momentos como foi feito para os dados dos demais.

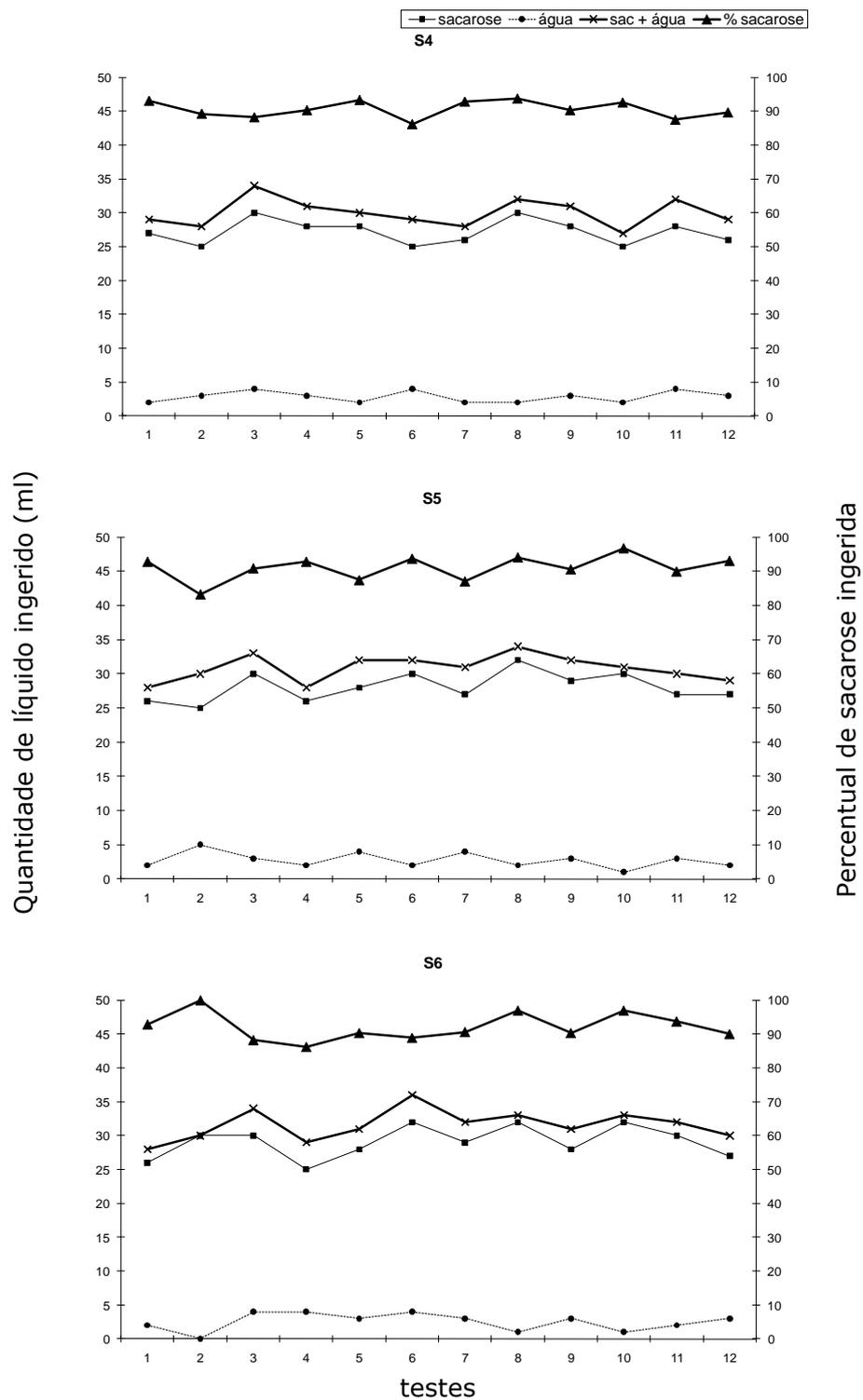


Figura 11. Ingestão de água e de solução de sacarose, total de líquidos ingeridos (eixo esquerdo) e porcentagem de ingestão de sacarose (eixo direito) nos testes de consumo e preferência de líquidos dos sujeitos S4, S5 e S6 submetidos somente às sessões na caixa de atividades múltiplas.

A ingestão de sacarose do sujeito S4 variou entre 25 (testes 2, 6 e 10) e 30 ml (testes 3 e 8) ao longo de todo o experimento. A variabilidade dos valores foi bem menor para o sujeito S4 do que para os sujeitos S1, S2, S3 e S7, como pode ser medido pelo coeficiente de variação, que foi de 0,06 durante todo o experimento. Ao analisar os três períodos, como foi feito para os sujeitos S1, S2 e S3, mas lembrando que não houve alteração no procedimento, observa-se que o coeficiente de variação dos testes 1, 2 e 3 foi 0,08, dos testes 4 a 9 foi 0,06 e dos testes 10 a 12 foi 0,05.

A ingestão de água do sujeito S4 variou entre 2 ml (testes 1, 5, 7, 8 e 10) e 4 ml (testes 3, 6 e 11) em todo experimento. O coeficiente de variação de ingestão de água também foi menor para o sujeito S4 do que para os demais já descritos. Os valores foram 0,28, considerando-se todo o experimento, 0,27 considerando-se o primeiro período, 0,28 no segundo e, novamente, 0,27 no terceiro. O total de ingestão de líquidos variou entre 27 ml (teste 10) e 34 ml (teste 3), com coeficiente de variação de 0,07. Os coeficientes de variação foram 0,09 nos primeiros três testes, 0,04 nos testes 4 a 9 e 0,07 nos testes 10, 11 e 12.

O sujeito S4 manteve preferência pela sacarose superior a 86% em todo o experimento (teste 6). O valor máximo

apresentado foi 94% (teste 8). O coeficiente de variação foi 0,03 considerando-se os doze testes, 0,02 considerando-se o primeiro período, 0,03 no segundo período e 0,02 no terceiro período.

A ingestão de sacarose do sujeito S5 variou entre 25 (teste 2) e 32 ml (teste 8) ao longo de todo o experimento. O coeficiente de variação durante todo o experimento foi 0,07. Ao analisar os três períodos, observa-se que o coeficiente de variação nos testes 1, 2 e 3 foi 0,08, nos testes 4 a 9 foi 0,07 e nos testes 10 a 12 foi 0,05.

A ingestão de água do sujeito S5 variou entre 1 (teste 10) e 5 ml (teste 2). O coeficiente de variação ao longo de todo o experimento foi 0,40. Os valores nos três períodos separadamente foram 0,37 no primeiro, 0,32 no segundo e 0,41 no terceiro período.

O total de ingestão de líquido variou entre 28 ml (testes 1 e 4) e 34 ml (teste 8), com coeficiente de variação de 0,06. Os coeficientes de variação foram 0,07 nos primeiros três testes, 0,06 nos testes 4 a 9 e 0,03 nos testes 10, 11 e 12.

O sujeito S5 apresentou preferência superior a 83% em todo o experimento (teste 2). O valor máximo atingido foi 97% (teste 10). O coeficiente de variação foi 0,04 considerando-se os doze testes, 0,05 no primeiro, 0,03 no segundo e 0,03 no terceiro período.

A ingestão de sacarose do sujeito 6 manteve-se entre 25 ml (teste 4) e 32 ml (testes 6, 8 e 10) com coeficiente de variação de 0,08 ao longo de todo o experimento. Ao analisar os três períodos observa-se que o coeficiente de variação nos testes 1 a 3 foi 0,07, nos testes 4 a 9 foi 0,08 e nos testes 10 a 12 foi 0,07.

A ingestão de água do sujeito S6 variou entre 0 (teste 2) e 4 ml (testes 3, 4 e 6). O coeficiente de variação foi 0,50, considerando todo o experimento, 0,82 no primeiro período, 0,33 no segundo e 0,41 no terceiro período. O sujeito S6 apresentou maior variabilidade entre os coeficientes de variação na ingestão de água do que os sujeitos S4 e S5.

O total de ingestão de líquido variou entre 28 (teste 1) e 36 ml (teste 6), com coeficiente de variação de 0,07. O coeficiente de variação nos primeiros três testes foi 0,08, nos testes 4 a 9 foi 0,07 e nos testes 10, 11 e 12 foi 0,04.

O sujeito S6 apresentou preferência superior a 86% em todo o experimento (teste 4) atingindo valor máximo de 100% no teste 2. O coeficiente de variação foi 0,04 considerando-se os doze testes, 0,05 considerando-se o primeiro período, 0,04 no segundo e 0,03 no terceiro.

## **ATIVIDADE GERAL**

Os resultados referentes à atividade geral motora estão analisados em 4 categorias: a) ingestão de água; b) pressão à barra; c) voltas na roda de atividade e d) alterações entre compartimentos.

## ***INGESTÃO DE ÁGUA***

A Figura 12 apresenta a ingestão de água dos sujeitos S1, S2 e S3, submetidos ao protocolo de alterações aversivas. Dois de três sujeitos diminuíram a ingestão de água com o início do protocolo e todos os sujeitos aumentaram a ingestão após a exposição para valores superiores aos observados nas linhas de base.

A ingestão de água do sujeito S1 nas sessões 1 a 6 (bloco A, pré-protocolo) foi de 12 ml. Durante o protocolo de alterações ambientais aversivas (bloco B), a média foi reduzida para 8 ml, com taxa de crescimento de (-33%). Após o protocolo (bloco C) a média de ingestão aumentou para 20 ml, ultrapassando o valor observado no bloco A. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de 150%.

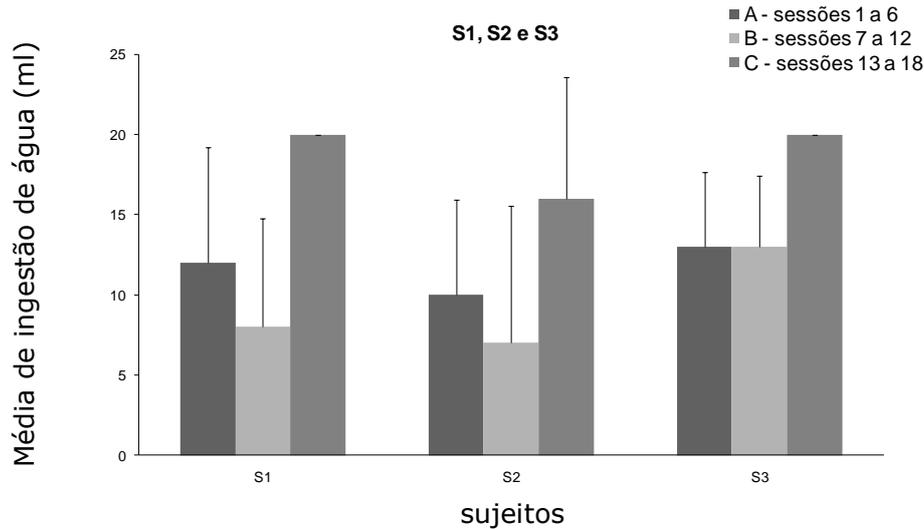


Figura 12. Ingestão de água dos sujeitos S1, S2 e S3 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões (antes, durante e após a exposição ao protocolo). Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

O sujeito S2 apresentou média de 10 ml de ingestão de água no bloco A. Durante o protocolo, a média foi reduzida para 7 ml e a taxa de crescimento do bloco A para B foi de (- 30%). Com o término do protocolo (bloco C), a média de ingestão aumentou para 16 ml, ultrapassando o valor anterior. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de 129%.

A média de ingestão de água do sujeito S3, no bloco A, foi de 13 ml. O protocolo não alterou a média que se manteve em 13 ml no bloco B. Assim como ocorreu com os sujeitos S1 e S2, a média de ingestão aumentou com o término do protocolo (atingiu 20 ml), ultrapassando o valor anterior ao protocolo. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de 54%.

A Figura 13 apresenta a ingestão de água dos sujeitos S4, S5 e S6 não submetidos ao protocolo de alterações ambientais aversivas. As variações entre os blocos, considerando-se um mesmo sujeito, foram menores do que as observadas nos sujeitos S1, S2 e S3.

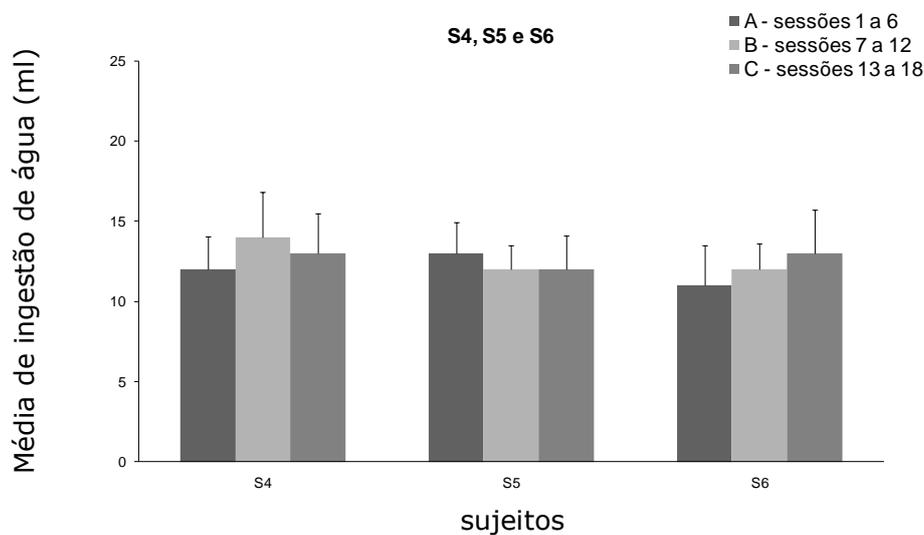


Figura 13. Ingestão de água dos sujeitos S4, S5 e S6 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões. Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

A ingestão de água do sujeito S4 no bloco A foi de 12 ml. No bloco B, a média aumentou para 14 ml, com taxa de crescimento de 17%. No bloco C, a média de ingestão foi de 13 ml, semelhante ao período anterior. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de (- 7%).

O sujeito S5 ingeriu 13 ml de água de média no bloco A. No bloco B, a média foi levemente reduzida para 12 ml, com a taxa de crescimento de (- 8%). No bloco C, a média de ingestão manteve-se em 12 ml.

O sujeito S6 apresentou ingestão de água de 11 ml no primeiro bloco (A). Houve leve aumento de 1 ml, totalizando média de 12 ml no bloco B, com taxa de crescimento de 9%. No bloco C, a média de ingestão foi 13 ml. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de 8%.

A Figura 14 apresenta as médias de ingestão de água na caixa de atividades do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6).

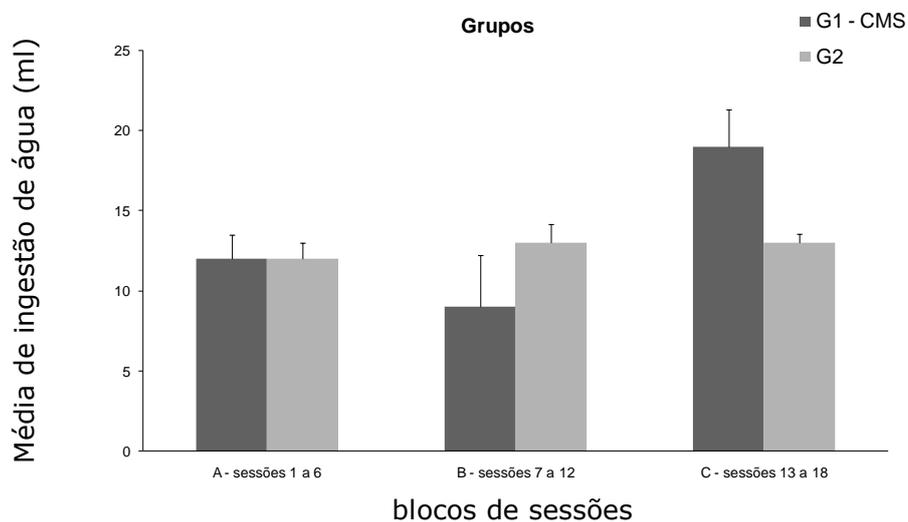


Figura 14. Ingestão de água do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto ao protocolo (S4, S5 e S6), na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões. Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

Comparando os grupos com e sem submissão ao protocolo, nota-se que o grupo não submetido apresentou menor variação entre as médias e taxas de crescimento nos três períodos. Para o grupo submetido ao protocolo (sujeitos S1, S2 e S3), a média foi 12 ml antes do protocolo, 9 ml durante (redução de 3 ml de média) e taxa de crescimento de (- 25%). Após o término do protocolo, a média foi aumentada para 19 ml, mostrando taxa de crescimento de B para C de 111%. A taxa de crescimento entre a média A, anterior ao protocolo, e a média C, posterior aos aversivos, foi de 54%.

O grupo que não foi exposto aos estímulos aversivos apresentou média 12 ml nas sessões 1 a 6 e 13 ml tanto nas sessões 7 a 12 quanto nas sessões 13 a 18. A taxa de crescimento da coluna A para B foi de 8%.

### ***PRESSÃO À BARRA REFORÇADA COM ALIMENTO***

A Figura 15 apresenta os dados de pressão à barra dos sujeitos S1, S2 e S3, submetidos ao protocolo de alterações ambientais aversivas.

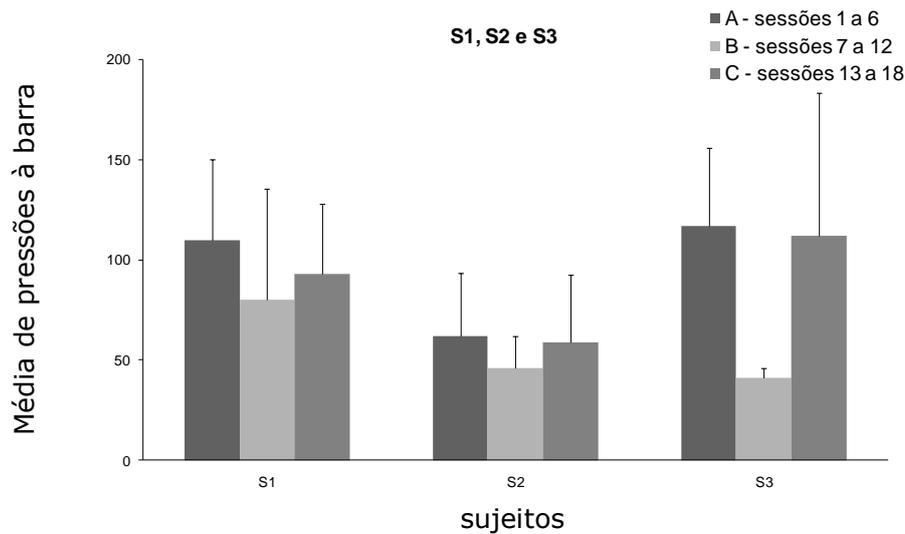


Figura 15. Respostas de pressão à barra dos sujeitos S1, S2 e S3 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões (antes, durante e após a exposição ao protocolo). Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

Para o sujeito S1, a média encontrada foi de 110 pressões no bloco A (antes do protocolo). A média foi reduzida para 80 respostas no bloco B (durante o protocolo) e aumentada para 93 pressões no bloco C (após o protocolo). A taxa de crescimento entre o bloco A e B foi (-27%) e entre o bloco B e C foi de 16%.

A média de respostas de pressão à barra do sujeito S2 foi de 62 pressões no bloco A. Assim como o sujeito S1, a média reduziu durante a exposição para 46 respostas no bloco B. A taxa de crescimento foi de (- 26%). Após o término do protocolo, a média aumentou para 59 pressões à barra (bloco C), indicando taxa de crescimento de 28%.

O sujeito S3 apresentou 117 respostas de média no bloco A, assim como os sujeitos S1 e S2, a média reduziu para 41 respostas no bloco B, indicando taxa de crescimento de (- 65%). No bloco C, a média foi aumentada para 112 pressões à barra, com crescimento de 173%.

Nota-se que os três sujeitos reduziram as médias de respostas de pressão à barra durante o protocolo e tornaram a aumentar após o término da exposição.

A Figura 16 apresenta as médias de pressão à barra dos sujeitos S4, S5 e S6 não submetidos ao protocolo de alterações aversivas.

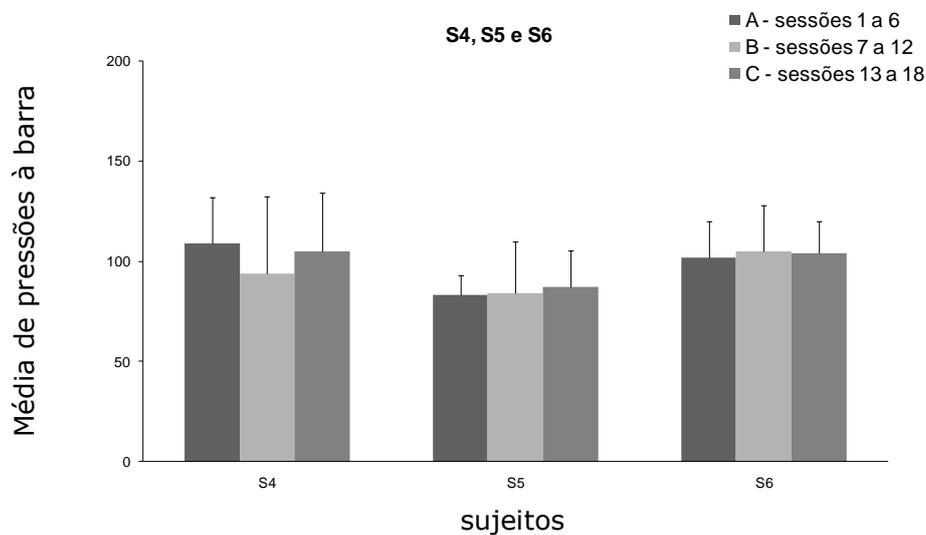


Figura 16. Respostas de pressão à barra dos sujeitos S4, S5 e S6 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões. Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

A média de pressões à barra do sujeito S4 foi de 109 respostas no bloco A. A média foi reduzida para 94 respostas no bloco B e aumentada para 105 respostas no bloco C. A taxa de crescimento entre os blocos A e B foi de (- 14%) e entre os blocos B e C foi de 12%.

A média de respostas de pressão à barra do sujeito S5 foi de 83 pressões no bloco A. A média do bloco B foi de 84 respostas. A taxa de crescimento foi, portanto, menor do que 1%. No bloco C, a média aumentou em 3 respostas, indicando taxa de crescimento de 4%.

O sujeito S6 apresentou média de respostas de 102 pressões no bloco A. Diferentemente do sujeito S4, a média foi levemente aumentada para 105 respostas no bloco B, indicando taxa de crescimento de 3%. No bloco C, a média foi de 104 pressões à barra, com taxa de crescimento de (- 1%).

A Figura 17 apresenta as médias de respostas de pressão à barra do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6).

Comparando os resultados entre grupos, as médias e taxas de crescimento dos sujeitos expostos ao protocolo apresentaram maior variação entre os três blocos do que os sujeitos não expostos ao protocolo.

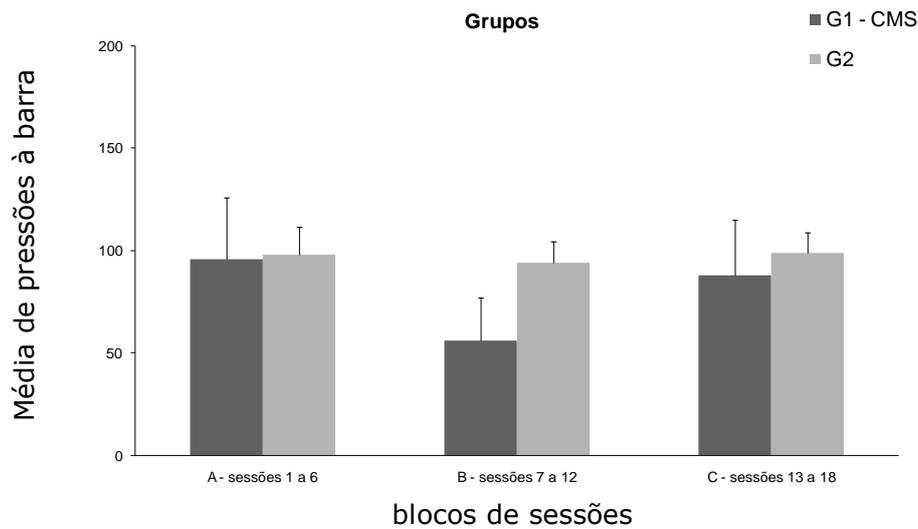


Figura 17. Respostas de pressão à barra do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto ao protocolo (S4, S5 e S6), na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões. Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

A média de grupo dos sujeitos S1, S2 e S3 foi de 96 pressões no bloco A. Esta média foi reduzida para 56 respostas durante a exposição, mostrando taxa de crescimento do bloco A para B de (- 42%). Após o término dos estímulos (bloco C), a média aumentou para 88 respostas, não alcançando os valores do bloco A, anteriores ao protocolo. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de 57%.

A média de grupo dos sujeitos S4, S5 e S6 foi de 98 pressões à barra no bloco A e 94 respostas no bloco B. Esta queda é mostrada por uma redução de (- 4%) na taxa do bloco A para B. A média de respostas do bloco C foi de 99 pressões, indicando taxa de crescimento do bloco B para C de 5%.

As diferenças observadas nas médias entre blocos foram bem menores para os sujeitos S4, S5 e S6 do que as observadas nos desempenhos de S1, S2 e S3.

### ***VOLTAS NA RODA DE ATIVIDADE***

A Figura 18 apresenta os dados na roda de atividades dos sujeitos S1, S2 e S3, submetidos ao protocolo de alterações ambientais aversivas.

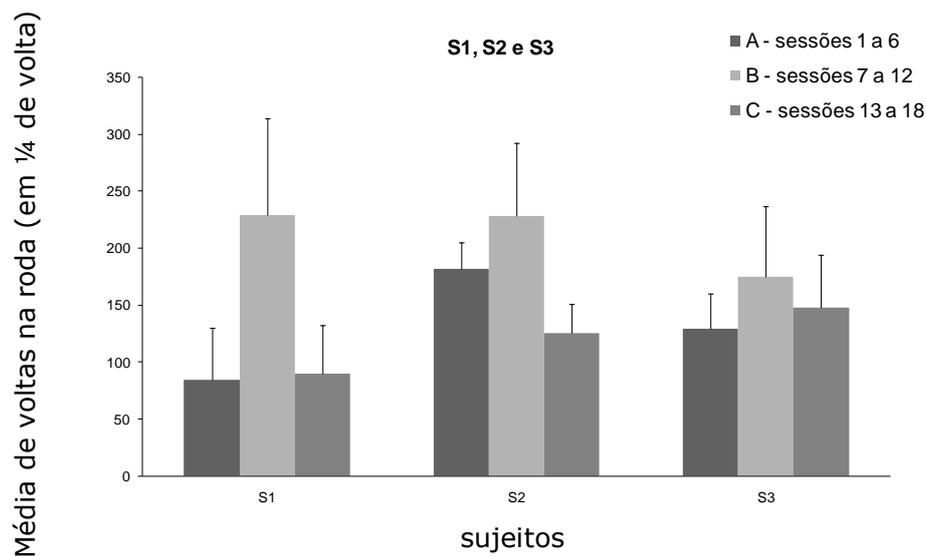


Figura 18. Voltas na roda de atividade dos sujeitos S1, S2 e S3 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões (antes, durante e após a exposição ao protocolo). Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

A média de voltas na roda do sujeito S1 no bloco A (anterior ao protocolo) foi de 84 voltas. No bloco B, a média aumentou para 229 respostas, com a taxa de crescimento do bloco A para B de 173%. No bloco C, a média reduziu para 90, valor

semelhante ao encontrado bloco A. A taxa de crescimento do bloco B para o C foi de (- 61%).

O sujeito S2 apresentou 182 respostas em média no bloco A. A média aumentou para 228 voltas (bloco B), com taxa de crescimento do bloco A para B de 25%. No bloco C, a média de respostas foi reduzida para 125, valor inferior ao encontrado bloco A. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de (- 45%).

A média de voltas na roda do sujeito S3, no bloco A, foi de 129. Assim como observado nos sujeitos S1 e S2, houve aumento de respostas de correr na roda durante a exposição ao protocolo. A média do bloco B foi de 175 respostas, indicando taxa de crescimento de 36%. No bloco C, a média de voltas reduziu para 148, indicando taxa de crescimento do bloco B para o C de (- 15%).

Os três sujeitos aumentaram médias de respostas com o início da condição aversiva e tornaram a reduzir as voltas após o término da exposição.

A Figura 19 apresenta as médias de voltas na roda dos sujeitos S4, S5 e S6, não submetidos à situação aversiva.

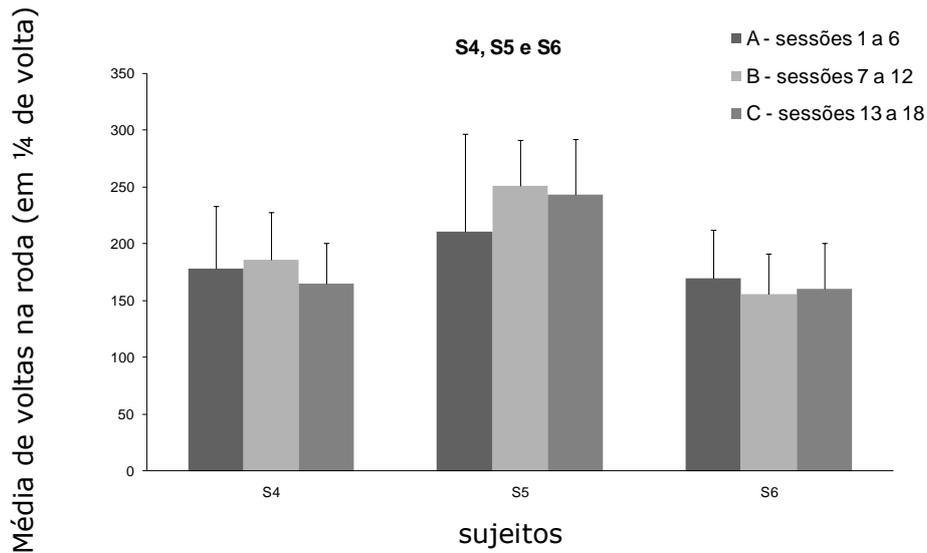


Figura 19. Voltas da roda de atividade dos sujeitos S4, S5 e S6 na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões. Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

A média de voltas na roda observada no desempenho do sujeito S4, no bloco A, foi de 178. No bloco B, a média aumentou para 186, com a taxa de crescimento de 4%. No bloco C, a média de respostas foi de 165. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de (- 11%).

O sujeito S5 apresentou 211 respostas em média no bloco A. No bloco B, a média aumentou para 251 com a taxa de crescimento de 19%. No bloco C, a média de voltas reduziu para 243. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de (- 3%).

O sujeito S6 apresentou 170 voltas em média no bloco A. No bloco B, houve redução para 156 respostas, com taxa de crescimento de (- 8%). No bloco C, houve aumento na média de

respostas para 160. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de 3%.

A Figura 20 apresenta as médias de voltas na roda do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6).

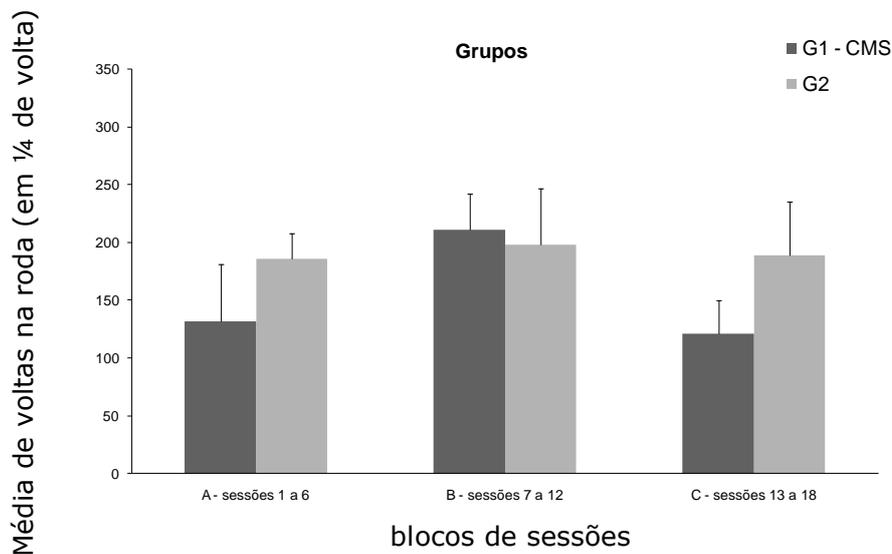


Figura 20. Médias de voltas na roda de atividade do Grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do Grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6) na caixa de atividades múltiplas, dividida por blocos de seis sessões. Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

Comparando os grupos com e sem submissão ao protocolo, nota-se que o grupo não submetido apresentou menor variação entre as médias e taxas de crescimento nos três blocos de sessões. Para o grupo submetido ao protocolo (sujeitos S1, S2 e S3) a média foi de 132 respostas no bloco A, 211 no bloco B, com taxa de crescimento de 60%. No bloco C, a média foi de 121,

mostrando taxa de crescimento de (- 43%). A taxa de crescimento do bloco A para o C foi de (- 8%).

O grupo não submetido às alterações aversivas apresentou média de 186 no bloco A e 198 no bloco B. A taxa de crescimento foi de apenas 6%. A média de respostas no bloco C foi de 189, indicando taxa de crescimento de B para C de (- 5%) e de A para C de 2%.

Como ocorreu com as respostas de pressão à barra, as alterações nos desempenhos deste último grupo foram bem menores do que as observadas no desempenho dos sujeitos do outro grupo (S1, S2 e S3).

### ***ALTERAÇÕES ENTRE COMPARTIMENTOS***

A Figura 21 apresenta as alterações entre compartimentos dos sujeitos S1, S2 e S3, submetidos ao protocolo de alterações ambientais aversivas.

As médias de alterações entre compartimentos observadas no desempenho do sujeito S1, no bloco A, foi de 205. No bloco de sessões durante a exposição (bloco B), a média aumentou para 232, com a taxa de crescimento do bloco A para o B de 13%. No bloco C, a média de alterações reduziu para 190, valor inferior ao observado no bloco A. A taxa de crescimento do bloco B para o C foi de (-18%).

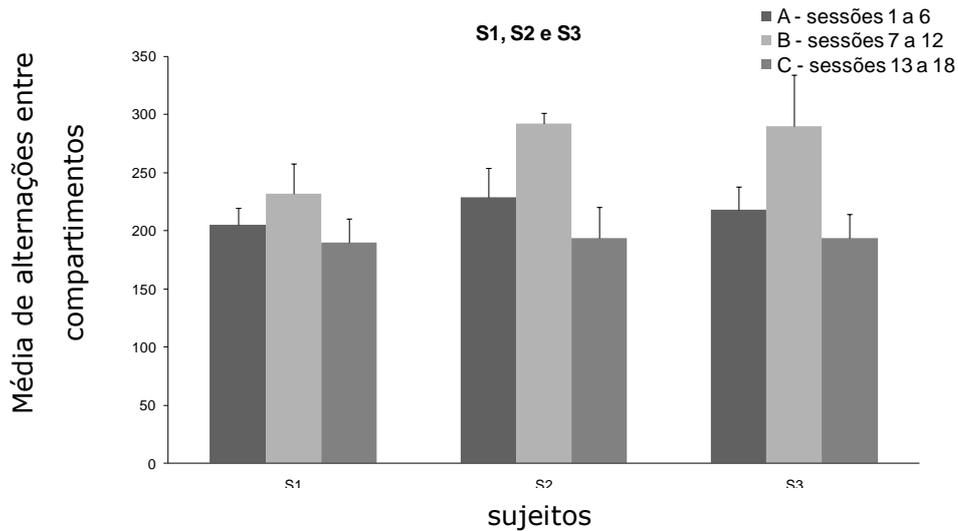


Figura 21. Alternações entre compartimentos dos sujeitos S1, S2 e S3 na caixa de atividades múltiplas, divididas por blocos de seis sessões (antes, durante e após a exposição ao protocolo). Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

O sujeito S2 apresentou média de 229 alternações entre compartimentos no bloco A. No bloco B, a média aumentou para 292 e a taxa de crescimento do bloco A para B foi de 28%. No bloco C, a média de alternações foi menor do que o valor de linha de base, 194 respostas. A taxa de crescimento do bloco B para C foi (-34%).

A média de alternações entre compartimentos observada no sujeito S3, no bloco A, foi de 218. Assim como foi observado nos sujeitos S1 e S2, houve aumento na média de alternações no bloco B que foi de 290 respostas. A taxa de crescimento do bloco A para o bloco B foi de 33%. No bloco C, a

média abaixou para 194 alterações. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de (-33%).

Os três sujeitos aumentaram as alterações com o início do protocolo de aversivos. Após o término da exposição, estes retornaram a valores semelhantes aos observados na linha de base.

A Figura 22 apresenta as médias de alterações entre compartimentos dos sujeitos S4, S5 e S6, não expostos ao protocolo aversivo.

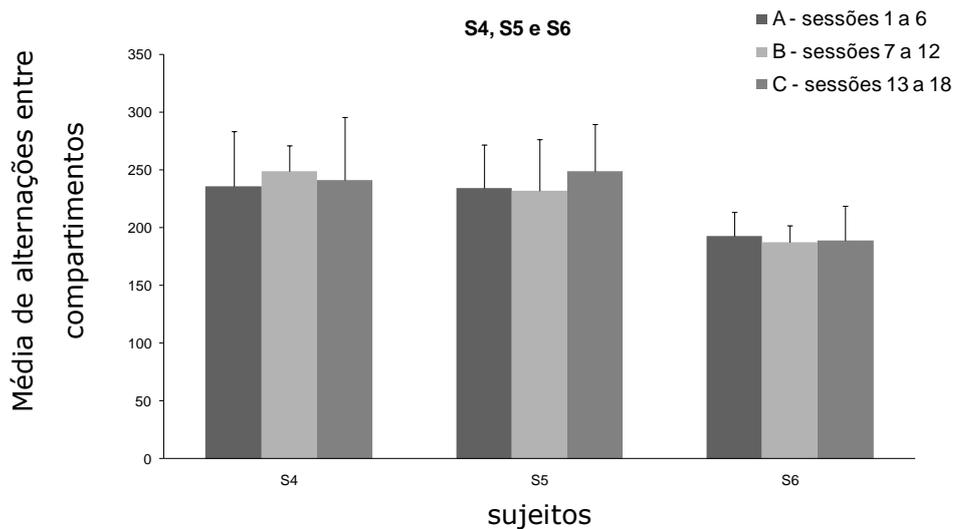


Figura 22. Alterações entre compartimentos dos sujeitos S4, S5 e S6 na caixa de atividades múltiplas, divididas por blocos de seis sessões. Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

A média de alterações entre compartimentos observada no desempenho do sujeito S4, no bloco A, foi de 236. No bloco B, a média foi aumentada para 249, com a taxa de

crescimento de 6%. No bloco C, a média de alterações foi de 241. A taxa de crescimento do bloco B para o C foi de (-3%).

O sujeito S5 realizou 234 alterações, em média, no bloco A. No bloco B, a média foi de 232, com a taxa de crescimento de (-1%). No bloco C, a média de alterações foi de 249. A taxa de crescimento do bloco B para o C foi de 7%.

O sujeito S6 apresentou média de alterações de 193 no bloco A. Houve redução da média para 187 no bloco B, com a taxa de crescimento de (-3%). No bloco C, a média de alterações foi de 189. A taxa de crescimento do bloco B para C foi de 1%.

A Figura 23 apresenta as médias de alterações entre compartimentos do grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do grupo 2 não exposto (S4, S5 e S6).

Comparando os grupos com e sem submissão ao protocolo de alterações ambientais aversivas, nota-se que o grupo não submetido apresentou menor variação entre as médias e taxas de crescimento nos três blocos de sessões. Para o grupo submetido ao protocolo (sujeitos S1, S2 e S3), a média foi de 217 no bloco A, 271 no bloco B, indicando taxa de crescimento de 25%. No bloco C, a média reduziu para 193, mostrando taxa de crescimento do bloco B para o C de (-29%). A taxa de crescimento entre o bloco A (sessões anteriores ao protocolo) e o bloco C (posterior ao protocolo) foi de (-11%).

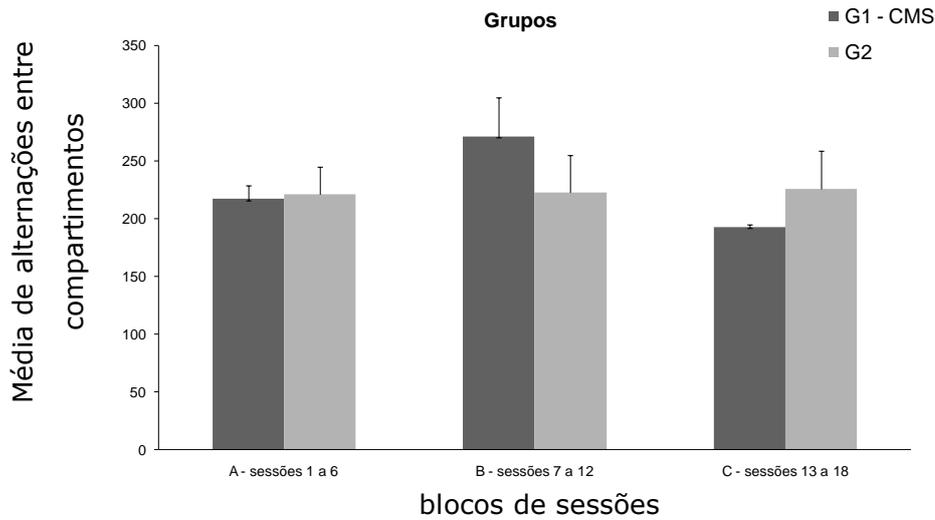


Figura 23. Alternações entre compartimentos da caixa de atividades múltiplas do grupo 1 exposto ao protocolo (S1, S2 e S3) e do grupo 2 não exposto ao protocolo (S4, S5 e S6), divididas por blocos de seis sessões. Os valores representam a média para cada bloco. As barras acima dos histogramas representam o desvio padrão.

O grupo que não foi exposto aos estímulos aversivos apresentou média de 221 alternações nas sessões do bloco A e 223 nas sessões do bloco B. A taxa de crescimento de A para B foi de 1%. No bloco C, a média foi de 226, indicando taxa de crescimento de B para C de 1% e do bloco A para C foi de 2%.

Os três sujeitos do grupo não submetidos ao protocolo apresentaram variações menos expressivas entre os três blocos de sessões do que os sujeitos do outro grupo.

## 4 DISCUSSÃO

---

*"Não considere nenhuma prática como imutável.  
Mude e esteja pronto a mudar novamente.  
Não aceite verdade eterna.  
Experimente."*

B. F. Skinner, 1969, Walden II, p.2

O objetivo deste estudo foi investigar os possíveis efeitos da submissão de ratos ao protocolo de alterações ambientais moderadamente aversivas crônicas e incontrolláveis sobre a atividade geral motora desses animais, analisando o padrão de determinados comportamentos observados anteriormente, durante e posteriormente à submissão.

A discussão está organizada seguindo a mesma sequência de apresentação dos resultados.

### **PESO CORPORAL**

Os sujeitos submetidos ao protocolo de estimulações aversivas apresentaram redução de peso corporal entre 17% e 22% durante a exposição. Esses resultados corroboram com dados de Dolabela (2004), cujos sujeitos que haviam sido submetidos a sessões operantes apresentaram redução entre 12% e 14%. Também corroboram com os dados de Rodrigues (2005), cujos sujeitos apresentaram redução entre 5% e 12% de peso corporal.

A redução encontrada no presente estudo é superior aos apresentados por Dolabela (2004) e Rodrigues (2005) que foram expostos às contingências operantes, mas semelhantes aos sujeitos de Dolabela (2004) que não foram expostos a essas contingências e apresentaram diminuição entre 17% e 22%. O

estudo de Willner (1997) mostra, ainda, que ratos submetidos ao protocolo de alterações aversivas podem ter redução de peso superior a 20%.

Quanto à recuperação do peso corporal, dois sujeitos (sujeitos S1 e S2) recuperaram o peso na segunda semana após o término do protocolo, e o terceiro sujeito (sujeito S3) o fez na terceira semana. Estes dados estão em linha com os estudos de Dolabela (2004) e Rodrigues (2005).

Willner (2005) aponta que uma importante crítica ao CMS é que a perda de peso corpóreo poderia estar relacionada ao decréscimo da ingestão de solução de sacarose no teste de consumo e preferência. Esta possibilidade não parece adequada para a presente pesquisa dado que a ingestão de sacarose destes animais foi aumentada durante a exposição ao protocolo, não justificando, assim, a redução de peso.

Uma possível explicação para que a redução de peso tenha sido superior, nesse estudo, em comparação aos animais submetidos a contingências operantes no estudo de Dolabela (2004), refere-se ao aumento da atividade física. No estudo de Dolabela (2004) a resposta operante foi pressionar duas barras, uma em frente a outra, ao passo que a caixa de atividades do presente estudo possibilitou maior movimentação. O aumento da

atividade na roda e de alterações de compartimentos poderia produzir maior queima calórica e conseqüente diminuição do peso.

Outra linha de argumentação para explicar a perda de peso corpóreo apoia-se nos possíveis efeitos fisiológicos da exposição dos animais ao protocolo. A perda de peso corpóreo estaria relacionada ao aumento do metabolismo por conta do aumento da adrenalina produzido pelo protocolo de aversivos. Segundo Cruz & Landeira-Fernandez (2001), a exposição contínua a situações aversivas incontroláveis interferem no sistema de retroalimentação negativa do estresse. Na situação aversiva aguda, ao término da mesma, há uma desativação do fator de liberação da corticotropina pelo hipotálamo e a hipófise para de liberar hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). Na situação crônica, a amígdala, que reage aos sinais aversivos, continua a detectar o suposto perigo e as respostas hormonais não cessam. Assim, há o excesso de corticotropina, ACTH, glicocorticóides e outros hormônios no organismo. Tais substâncias induzem diferentes reações fisiológicas, como aumento dos níveis de glicose no sangue e alteração no sistema metabólico que podem interferir na ingestão ou processamento do alimento afetando o peso corpóreo. Ainda que tais efeitos possam ter ocorrido, sua verificação empírica não foi realizada por não ser objeto da presente pesquisa.

## **INGESTÃO DE ÁGUA E RAÇÃO NA GAIOLA-VIVEIRO**

No presente estudo, as alterações de consumo de água e ração dos sujeitos submetidos ao protocolo (sujeitos S1, S2 e S3) não foram diferentes daquelas observadas na ingestão dos sujeitos não submetidos ao protocolo. Apenas um, de três sujeitos, apresentou leve redução do consumo de ração (sujeito S1). O estudo de Rodrigues (2005) apresentou resultados semelhantes com um sujeito tendo o consumo de ração reduzido logo no início da submissão ao protocolo, porém permanecendo constante durante a exposição.

Os intervalos de privação de alimento impostos pelo protocolo parecem ter sido compensados nos momentos de disponibilização de água e ração, fazendo com que as médias se mantivessem estáveis. A imprevisibilidade da disponibilidade de água e ração pode ter sido tão aversiva quanto a própria privação de alimento.

Uma possível razão para a redução de peso observada nos sujeitos expostos ao protocolo, apesar das médias semanais de ingestão de água e ração manterem-se constantes, refere-se à mudança no esquema de alimentação. Ingerir uma quantidade de água e ração diariamente teria um efeito diferente no organismo do que ingerir o dobro dessa quantidade em dias alternados. Esses

efeitos diferenciais são discutidos em estudos da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2005) que mostraram que o jejum prolongado pode causar redução de peso, porém a volta ao padrão normal de alimentação produz a recuperação de peso e a longo prazo, o peso recuperado pode ser superior ao peso perdido.

Os sujeitos não submetidos ao protocolo de alterações aversivas (sujeitos S4, S5 e S6), mantiveram constantes seus consumos de água e ração ao longo de todo o experimento. A leve tendência de crescimento na ingestão de ração apresentada por um dos sujeitos (sujeito S5) pareceu acompanhar o crescente aumento de peso.

### **TESTE DE CONSUMO E PREFERÊNCIA DE LÍQUIDOS**

Os resultados dos testes de consumo e de preferência de líquidos do presente estudo não corroboram com os dados apresentados por Willner e cols. (1987), Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005), no que diz respeito à alteração na ingestão da solução de sacarose e na ingestão total de líquidos durante a exposição ao protocolo. Nestes estudos, houve redução na ingestão de sacarose e na preferência pelo líquido doce entre a primeira e terceira semanas de exposição ao protocolo, tanto para

os sujeitos que haviam passado pelo treino operante, quanto para aqueles que não haviam sido colocados na situação de controlabilidade.

Na presente pesquisa, apenas o sujeito submetido ao protocolo sem a condição da caixa de atividades múltiplas, semelhante ao modelo original do CMS (sujeito S7), apresentou tais reduções na terceira semana. Os três sujeitos submetidos às sessões na caixa de atividades (sujeitos S1, S2 e S3) apresentaram, durante o protocolo, valores de ingestão de sacarose irregulares e superiores aos valores de linha de base. Dois sujeitos aumentaram significativamente a ingestão de sacarose na terceira semana de exposição (sujeitos S1 e S2) e um sujeito (sujeito S3) mostrou este aumento na segunda semana.

Quanto à preferência pelo líquido doce, os três sujeitos reduziram os valores de preferência no início da condição aversiva, porém, retornaram aos valores iniciais antes do seu término. Interessante notar que os valores de preferência apontados por Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005), pareceram acompanhar as oscilações na ingestão de sacarose e, na presente pesquisa, essa descrição não é válida. Alterações na preferência pela sacarose não significaram, necessariamente, alterações no mesmo sentido na ingestão desse líquido, como pode ser exemplificado nos testes 8 e 9 do sujeito S1. O teste 8 apresentou

ingestão de 4 ml de água e 38 ml de sacarose (total 42 ml) e preferência de 90%. O teste 9 apresentou redução de 1 ml na ingestão de sacarose e de 2 ml na de água, resultando em aumento da preferência para 95%. Em outro exemplo (sujeito S3), observou-se aumento de ingestão de sacarose (9 ml) e de água (4 ml) do teste 4 para o 5, contrastando com redução na preferência pelo líquido doce de 91% para 83%. Nestes dois exemplos, alterações na ingestão foram opostas às alterações na preferência.

Diferentemente das pesquisas anteriores, esse estudo levanta a discussão sobre a análise da ingestão e/ou preferência como medida de depressão. Willner e cols. (1987) consideram que a concomitante diminuição da ingestão de sacarose e da preferência pelo líquido doce são sugestivas de anedonia, ou seja, diminuição da sensibilidade do organismo à recompensa.

No presente estudo, a esperada redução da preferência pela sacarose é contrastada com o aumento da ingestão de sacarose, o que, isoladamente, não permite caracterizar, inequivocamente, a ocorrência da depressão.

É necessário ressaltar, ainda, outro aspecto observado nesta pesquisa, que não foi descrito nos quatro estudos anteriores. Além do consumo de sacarose durante o protocolo ser sempre superior ao da linha de base, os valores oscilaram

significativamente, com a ingestão máxima de sacarose chegando a ser duas vezes superior à ingestão mínima.

Não é possível afirmar, inequivocamente, qual a variável responsável pela mudança no padrão de alterações de ingestão e preferência dos líquidos na condição de submissão dos sujeitos às sessões na caixa de atividades múltiplas. Dado que as pesquisas de Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005) também se valeram da condição de controle operante; o fator controlabilidade da caixa de atividades não parece ser preponderante para o resultado obtido no presente estudo.

Os três sujeitos submetidos às sessões na caixa de atividades sem exposição ao protocolo de aversivos (sujeitos S4, S5 e S6) não apresentaram a redução na ingestão e preferência pela sacarose observada no sujeito sem acesso à caixa de atividades (sujeito S7) e não apresentaram as oscilações de valores observados nos demais sujeitos (sujeitos S1, S2 e S3). As ingestões de água, sacarose e preferência pelo líquido doce, mantiveram-se constantes, apresentando oscilações menos expressivas do que os sujeitos S1, S2 e S3 ao longo de todo o experimento. A passagem do tempo e a exposição à caixa de atividades não foram suficientes para alterar os resultados dos testes de consumo e preferência de líquidos, fortalecendo a análise de que as alterações observadas nos sujeitos S1, S2 e S3 foram

produzidas pela soma das duas variáveis (caixa de atividades múltiplas e condição aversiva).

Os estudos de Dolabela (2004) e Rodrigues (2005) utilizaram solução de sacarose com concentração maior (8%) do que a do presente estudo (2%). Essa diferença não justifica as alterações observadas, já que a concentração utilizada por Thomaz (2001) também foi de 2% e segundo Willner (comunicação pessoal, 23 de fevereiro, 2004), a melhor concentração para o procedimento é de 1 a 2%. Testes com concentrações de sacarose mostram que a curva de ingestão é uma curva de U invertido. À medida que a concentração de sacarose aumenta, a ingestão aumenta, depois nivela e diminui. Para que a exposição ao protocolo tenha como efeito a redução da ingestão de sacarose, é preciso utilizar uma concentração referente ao lado esquerdo da curva, onde está localizada a concentração de 2%.

Após o término do protocolo, os dados de ingestão dos líquidos e preferência do sujeito não submetido às sessões na caixa de atividades (sujeito S7) foram semelhantes ao encontrados nos estudos de Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005). Nestes estudos, os sujeitos que não haviam sido submetidos às sessões operantes, não restabeleceram a ingestão e preferência pelo líquido doce. Já aqueles que foram expostos à situação de

controlabilidade voltaram a ingerir sacarose como o faziam antes do início da exposição.

Como ocorreu nas pesquisas anteriores, na presente pesquisa, a exposição aos eventos aversivos, além de reduzir a ingestão e preferência pelo líquido doce, manteve este efeito até o final do experimento. Para o sujeito S7, o retorno à condição não aversiva não foi suficiente para recuperar o nível de ingestão de sacarose, mas foi capaz de restabelecer a preferência pelo líquido.

Para os sujeitos submetidos à condição aversiva e à caixa de atividades, houve o restabelecimento dos níveis de consumo e preferência de sacarose. Todos os sujeitos reduziram o consumo e a preferência pelo líquido doce logo no primeiro teste após o término do protocolo. Para dois de três sujeitos (sujeitos S2 e S3) essa redução foi mais expressiva no primeiro teste, atingindo valores inferiores àqueles observados antes da exposição ao protocolo, para, no segundo teste, retornar aos valores originais.

Todos os sujeitos submetidos ao protocolo de eventos aversivos e às sessões na caixa de atividades (S1, S2 e S3) apresentaram, nos testes de consumo e preferência durante a exposição, resultados diferentes daquele sujeito não submetido às sessões na caixa de atividades (S7). A relação entre essas variáveis não se deu apenas num sentido único; as sessões na

caixa de atividades alteraram os resultados comumente obtidos nos testes de consumo e preferência de líquidos.

### **ATIVIDADE GERAL**

A exposição ao protocolo alterou os padrões de comportamento na caixa de atividades, quando a variável condição aversiva esteve presente, para todas as atividades monitoradas.

### ***INGESTÃO DE ÁGUA***

A ingestão de água foi alterada quando houve exposição à condição aversiva. Observou-se que, dois dos três sujeitos submetidos ao protocolo (S1 e S2) reduziram sua ingestão de água em pelo menos 30%. Para os demais, não submetidos aos eventos aversivos (S4, S5 e S6), as variações ocorridas entre cada um dos períodos, além de não apresentarem padrão sistemático, são menos expressivas, variando de redução de 8% até aumento de 18% em todo o experimento.

Para os sujeitos S1, S2 e S3, o término do protocolo de aversivos reverteu a queda de ingestão de água e ainda ampliou o consumo que atingiu valores até 67% maiores do que a ingestão observada nas sessões de linha de base.

A redução da ingestão de água durante a condição aversiva é contrastada com a privação deste líquido imposta pelo protocolo. Era de se esperar que, por estarem privados em suas gaiolas-viveiros, os sujeitos iriam aumentar o consumo de água durante as sessões na caixa de atividades. Uma possível razão para que isso não tenha acontecido é a diminuição do valor reforçador da água como produto da condição aversiva. Mas essa hipótese não se sustenta ao considerarmos que os testes de consumo não mostraram tal alteração; ao contrário, houve aumentos, ainda que discretos, da ingestão de água. Uma explicação alternativa refere-se ao fato dos sujeitos terem se engajado em outras atividades, reduzindo, assim o tempo disponível para ingerir água. O aumento de voltas na roda de atividades, bem como na alternações entre os ambientes, podem ter exercido um papel importante na redução da ingestão de água.

### ***PRESSÃO À BARRA REFORÇADA COM ALIMENTO***

As respostas de pressão à barra foram menos frequentes durante o protocolo do que durante a linha de base. Tais resultados também foram obtidos por Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005). Assim como no presente estudo, esses autores mostraram que os sujeitos diminuíram a frequência de suas respostas de pressão à barra ao serem

submetidos ao protocolo de alterações aversivas. Vale lembrar que, no presente estudo, a resposta de pressão à barra produzia ração, ao passo que nos três estudos anteriores havia duas barras disponíveis que poderiam produzir água ou sacarose, dependendo da localização. A diminuição no número de pressões à barra, observada pelos autores, ocorreu tanto nas respostas emitidas na barra que produzia a liberação de sacarose quanto no total de respostas nas duas barras. Os autores relatam que a frequência das respostas na barra correspondente à água foi mantida ou levemente aumentada, indicando possível diminuição do efeito reforçador da sacarose, mas não da água e/ou redução da atividade geral motora.

A redução, neste estudo, da frequência de pressões à barra que produzia ração pode ser comparada à redução na frequência de pressões à barra que produzia liberação de sacarose dos estudos anteriores, uma vez que ambos são alimentos calóricos, diferentemente da água. É esperado que a privação de um estímulo aumente o seu efeito reforçador, porém, é possível pensar que o protocolo de aversivos poderá ter diminuído o efeito reforçador da ração, apesar da privação imposta pela condição. Como já levantado por Thomaz (2001), Dolabela (2004) e Rodrigues (2005) as alterações aversivas podem diminuir tanto o

efeito reforçador de determinados estímulos quanto reduzir a atividade geral motora.

### ***VOLTAS NA RODA DE ATIVIDADE***

Assim como foi observado na ingestão de água e na pressão à barra, o protocolo de alterações ambientais aversivas produziu mudanças também no comportamento de correr na roda de atividade. Ao contrário das reduções observadas na ingestão de água e pressão à barra por alimento, a submissão dos sujeitos aos estímulos aversivos aumentou a frequência de voltas na roda nos três sujeitos expostos ao protocolo. Os eventos aversivos podem ter diminuído o efeito reforçador da ração e, em decorrência, houve redução das respostas de pressionar a barra e aumento do correr na roda. Esse aumento, contudo, foi variável. Para dois sujeitos, o número de voltas foi aproximadamente 30% maior (S2 e S3) e, para o terceiro (S1), foi 173% maior. Interessante notar que S1 não foi o que apresentou maior redução na ingestão de água ou na pressão à barra. Esta constatação reduz a força da hipótese de que as reduções na ingestão de água e de pressões à barra teriam ocorrido devido ao aumento da atividade na roda. É necessário pontuar que foi analisada aqui a quantidade de voltas na roda sem considerar a velocidade ou o tempo despendido na atividade. Desta forma, não é possível estabelecer uma relação mais precisa entre

as diferentes variáveis. Para futuras pesquisas, sugere-se o refinamento das medidas, considerando-se velocidade e tempo da corrida como indicativos de mudança nos padrões de comportamento sensíveis à condição aversiva.

Os três sujeitos, não submetidos ao protocolo de eventos aversivos (S4, S5 e S6), mantiveram a frequência de voltas na roda de atividade ao longo de todo o experimento. As alterações variaram entre diminuição de 6% e aumento de 19%. Este resultado deixa claro que a passagem de tempo e a exposição às sessões na caixa de atividades não foram suficientes para alterar a frequência desse comportamento de forma expressiva, como ocorreu com os sujeitos expostos ao protocolo.

Uma possibilidade para o aumento do correr na roda observado nos sujeitos expostos aos estímulos é a de que o correr tenha sido aumentado por ser uma resposta filogeneticamente selecionada em situação de privação para busca de alimento. Apesar da força de uma determinação filogenética, deve ser considerado o fato de que as respostas que produziam diretamente água e ração tiveram suas frequências diminuídas na mesma situação.

Contudo, o modelo de anorexia por atividade de Epling & Pierce (1991) parece explicar tal fenômeno. Anorexia por atividade é um termo usado para descrever perda de apetite que

ocorre quando a atividade física interfere no comportamento alimentar. O modelo experimental de anorexia por atividade pode utilizar restrição alimentar por redução do tempo de disponibilização de ração ou por redução da quantidade de ração oferecida. No modelo de anorexia por restrição de tempo, ratos que tinham livre acesso à roda e à ração durante as 24 horas do dia passaram a ter acesso à ração durante 90 minutos e à roda durante 22,5 horas. Foi observado um aumento diário na atividade de correr na roda. Dentro de uma semana, a frequência de centenas de voltas diárias chegou a atingir 20 mil voltas. Foi notado também que a ingestão de ração foi sendo reduzida ao longo do experimento. Houve perda de peso, chegando ao ponto em que o animal parou de comer e morreu de inanição. Os sujeitos controle, que passaram pela restrição alimentar, mas aos quais não foi permitido correr, adaptaram-se ao novo esquema de ingestão de ração e não sofreram de inanição. Os autores concluíram que quando a ração é restrita, a quantidade de atividade é que determina as chances de um animal tornar-se anoréxico (Epling & Pierce, 1991).

No presente estudo, a restrição de tempo com alimento disponível e o livre acesso à roda de atividades, uma vez por semana durante 30 minutos, pode ter produzido efeitos semelhantes aos observados no modelo de anorexia por atividade.

Os sujeitos desta pesquisa apresentaram aumento do correr na roda, redução da resposta de pressionar a barra que produzia ração e redução de peso.

Somente a privação da própria atividade física produzida durante a exposição ao protocolo não é suficiente para explicar o aumento no número de voltas na roda de atividade, uma vez que os sujeitos não expostos ao protocolo também foram privados da mesma forma em suas atividades físicas. O efeito observado resulta da interação entre a privação de alimento e a própria atividade na roda.

Outra hipótese para o aumento do correr na roda de atividade durante a exposição ao protocolo refere-se à questão fisiológica. O aumento de ACTH e glicocorticóides e o consequente aumento dos níveis de glicose no sangue gera fonte extra de energia para resposta de luta e fuga (Cruz & Landeira-Fernandez, 2001) – como a atividade de correr na roda.

Após o término do protocolo, dois dos três sujeitos que haviam aumentado a quantidade de voltas na roda (S1 e S3), voltaram a se engajar nesta atividade com frequência semelhante à linha de base. O sujeito S2 teve sua frequência reduzida para níveis inferiores à linha de base. O término dos eventos aversivos foi suficiente para que os sujeitos voltassem a se comportar na roda como nos níveis anteriores.

**ALTERNAÇÕES ENTRE COMPARTIMENTOS**

Seguindo o aumento de atividade locomotora observado na roda de atividade, os sujeitos submetidos à situação aversiva (S1, S2 e S3), aumentaram as alterações entre compartimentos com o início do protocolo, chegando a 33% a mais do que na condição original. Apesar de ser menor do que na roda, o aumento observado nas alterações é expressivo, pois pode ser comparado com o aumento de atividade no teste de campo aberto observado por Gronli, Murison, Fiske, Bjorvatn, Sorensen, Portas & Ursin (2005). Nesta pesquisa, a submissão de ratos ao protocolo proposto pelo modelo animal CMS reduziu o consumo de sacarose, a atividade sexual masculina (redução na capacidade de ejaculação) e aumentou a atividade locomotora em testes de campo aberto.

Após o término do protocolo, a quantidade de alterações foi reduzida chegando a níveis até 15% inferiores à linha de base.

A quantidade de alterações entre compartimentos dos três sujeitos não submetidos ao protocolo de eventos aversivos (S4, S5 e S6) mostrou variações pouco expressivas, inferiores a 7%, ao longo de todo experimento. Assim a passagem de tempo e a exposição às sessões na caixa de atividades não são fatores preponderantes para alterar a frequência desse comportamento de

forma expressiva, como ocorreu com os sujeitos expostos ao protocolo.

As explicações para o aumento observado em S1, S2 e S3 podem ser semelhantes às aquelas já elencadas para justificar o aumento da atividade na roda, como alteração no efeito reforçador dos estímulos, fatores filogenéticos e fatores fisiológicos

Os dados da presente pesquisa, referentes ao aumento da ingestão de sacarose e da atividade na roda e na alternância entre compartimentos durante a exposição ao protocolo de alterações ambientais aversivas, podem estar associados aos efeitos comportamentais observados em modelos animais de mania. A mania é considerada parte da apresentação clínica do transtorno de humor bipolar (APA, 2004). Apesar do grande número de estudos, a etiologia e patofisiologia desse transtorno ainda não estão bem entendidas. Inúmeras alterações na função cerebral têm sido descritas em humanos que apresentam quadros de depressão e mania, mas ainda pouco se sabe sobre a associação entre os achados neurobiológicos do Transtorno de Humor Bipolar e as alterações comportamentais observadas. Em humanos, a mania afeta o humor que é expansivo ou eufórico; modifica as funções vegetativas como a cognição e diminui a necessidade de sono; altera a psicomotricidade aumentando o nível de energia, engajamento em diferentes atividades, atividades

prazerosas e inquietação. O discurso é prolixo, podendo apresentar ideias de grandeza ou mesmo delirantes. O DSM IV (APA, 2004) classifica a hipomania como um estado semelhante à mania, porém mais leve. Ocorre a mudança do humor habitual para a euforia ou irritabilidade, além da hiperatividade, tagarelice, diminuição da necessidade de sono, aumento da sociabilidade, da atividade física, da iniciativa e de atividades prazerosas. Estudos experimentais que produzem mania o fazem por indução de substâncias químicas no organismo ou por privação de sono (Budni, 2008; Ruktanonchai, El-Mallakh, Li & Levy, 1998; Tamada & Lafer, 2003). A administração de ouabaína ou anfetamina pode induzir hiperlocomoção em ratos, semelhante à agitação psicomotora observada em humanos com transtorno bipolar (Frey e cols., 2006; Machado-Viera, Kapczinski & Soares, 2004).

O aumento da ingestão de sacarose nos testes de consumo e preferência e o crescimento da atividade física na roda de atividades e na alternância entre compartimentos, observados no presente estudo, assemelha-se ao aumento de engajamento em atividades prazerosas e à hiperatividade encontrada nos modelos animais de mania. O aumento de ingestão de água na caixa de atividades múltiplas, observado após o término do protocolo, também sugere comportamento semelhante à mania desencadeada após situações aversivas observada em humanos (Frey e cols.,

2006; Machado-Viera e cols., 2004). A falta de um modelo animal de mania induzida por alterações ambientais e a generalidade dos comportamentos marcadores da mania impede uma exploração melhor sobre a hipótese do desenvolvimento de comportamentos semelhantes à mania, observados no presente estudo.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

*A opção é clara:  
ou não fazemos nada e admitimos que um futuro miserável e,  
provavelmente, catastrófico nos surpreenda,  
ou empregamos nosso conhecimento sobre o comportamento  
humano para criar um ambiente social  
em que levaremos vidas produtivas e criativas  
sem com isso comprometer as possibilidades daqueles que nos  
seguirem, para que possam fazer o mesmo.*

B. F. Skinner, 1969, Walden II, p.XVIII

Modelos animais de depressão são frequentemente usados para desenvolvimento e testes de drogas anti-depressivas. De forma crescente, porém, os modelos animais são usados como simulações para investigar a psicobiologia da depressão.

O *Chronic Mild Stress* (CMS) é um modelo animal desenvolvido pelos psicofarmacologistas Willner, Towell, Sampson, Sophokleous e Muscat (1987). Reconhecido por oferecer um análogo realista com o estresse da vida diária, o CMS induz depressão por meio da exposição de animais a um protocolo de alterações ambientais moderadamente aversivas, crônicas e incontroláveis.

O principal efeito observado na aplicação do CMS é a redução na sensibilidade do organismo à recompensa (anedonia). Adicionalmente, foram relatados efeitos secundários como redução do peso, da atividade locomotora e do comportamento investigativo (Willner e cols., 1992).

A Análise do Comportamento interessa-se pelo estudo das interações entre organismo e ambiente. O modelo CMS foi escolhido para esta pesquisa por levar tais interações em consideração. Em sua aplicação clássica, o paradigma CMS expõe animais a um protocolo de eventos aversivos e aplica testes de consumo e preferência de água e sacarose para identificar a anedonia, característica de processos depressivos.

Neste trabalho, porém, os sujeitos também foram submetidos a sessões em uma caixa que permitia múltiplas atividades antes, durante e após o período de exposição ao protocolo. Isso permitiu avaliar os efeitos do CMS em situação mais análoga à vida dos humanos, que se engajam em diferentes atividades cotidianamente.

Deste modo, o objetivo principal do presente estudo foi identificar os efeitos da submissão de ratos ao CMS sobre a atividade geral desses animais utilizando-se a caixa de atividades múltiplas.

O delineamento foi composto por três condições experimentais: (1) exposição dos animais a um protocolo de alterações ambientais moderadamente aversivas, crônicas e incontrolláveis; (2) aplicação de testes de consumo e preferência de água e sacarose antes, durante e após a exposição dos sujeitos ao protocolo e (3) submissão dos animais a sessões em uma caixa de atividades feita sob medida antes, durante e após a exposição dos sujeitos ao protocolo. A caixa foi formada por seis compartimentos, que possibilitaram o engajamento em diferentes atividades: correr na roda, beber água, pressionar uma barra retrátil para liberação de uma pelota de ração, roer um prisma de madeira e locomover-se livremente entre os compartimentos.

Foram observados os seguintes resultados, durante a exposição ao protocolo: (a) perda de peso corporal; (b) aumento na ingestão de sacarose e redução na preferência da sacarose sobre a água, medidos pelo teste de consumo e preferência de líquidos; (c) redução da frequência de respostas de pressão à barra que produzia alimento nas sessões na caixa de atividades múltiplas; (d) redução da ingestão de água durante as sessões na caixa de atividades; (e) aumento da quantidade de voltas corridas na roda de atividade e (f) aumento do número de alterações entre os diferentes compartimentos da caixa de atividades múltiplas.

Desta maneira, uma importante contribuição do presente estudo foi a verificação de que o protocolo de eventos aversivos do modelo CMS produziu modificações na atividade geral dos sujeitos. A submissão dos ratos à caixa de atividades durante o período do protocolo trouxe resultados que mostraram que realizar diferentes atividades durante o período em que se está exposto a eventos aversivos interfere na maneira como estes eventos afetam o organismo.

A variedade de atividades oferecidas na caixa trouxe uma extensa gama de dados intrincados que tornou a análise mais complexa. A redução da ingestão de água e das respostas de pressionar a barra que produzia alimento na caixa de atividades parece estar de acordo com o efeito anedônico esperado. Mas o

aumento das atividades de correr na roda e de alternar entre os compartimentos da caixa parecem opostos à redução na atividade locomotora apontada por Willner e cols. (1992).

Um fator que explicaria tanto esses aumentos - correr na roda e alterações entre compartimentos - quanto a perda de peso seria a anorexia por atividade (Epling & Pierce, 1991). Neste modelo, a restrição alimentar, somada à disponibilidade de atividade física interferem no comportamento alimentar do sujeito. Neste estudo, a restrição alimentar, imposta pela privação inerente ao protocolo, e a disponibilidade de atividades físicas, com roda e alternância entre seis compartimentos da caixa de atividades, foram assim, variáveis importantes que justificariam os dados observados.

A caracterização da depressão a partir da identificação de anedonia ficou prejudicada, uma vez que a medida adotada em Willner (1987) – teste de ingestão e preferência pela sacarose – apresentou resultado diferente do esperado. Além de sofrer influência do protocolo de aversivos, as atividades realizadas na caixa influenciaram os resultados dos testes, mostrando aumento da ingestão da sacarose. O teste mostrou-se uma valiosa ferramenta para estudos em situação na qual o organismo é exposto quase exclusivamente aos eventos aversivos durante o

protocolo, mas não para situações como a produzida no presente estudo.

Para futuras pesquisas sugere-se investigar a questão da privação alimentar no protocolo de aversivos. Especificamente, poder-se-iam utilizar três grupos: um submetido somente à privação alimentar imposta no protocolo - sem os outros eventos aversivos; outro grupo submetido a todos os demais eventos aversivos do protocolo, exceto a privação; e o terceiro submetido ao protocolo com a privação para verificar generalidade dos dados aqui apresentados. As demais condições experimentais - teste de ingestão e preferência pela sacarose e submissão a caixa de atividades múltiplas manter-se-iam como a realizada neste estudo.

## **6 REFERÊNCIAS**

---

- Associação Psiquiátrica Americana. (1994). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais DSM-IV*. (D. Batista, Trad.) Porto Alegre: Artes Médicas.
- Banaco, R. A. (1999). Técnicas cognitivo-comportamentais e análise funcional. In R.R. Kerbauy e Wielenska, R. C. (Eds.), *Sobre Comportamento e Cognição*, 4, 75-82. Santo André: Esetec.
- Blanc, G., Herve, D., Simon, H, Lisoprawski, A., Glowinski, J. & Tassin, J. P. (1980). Response to stress of mesocortico-frontal dopaminergic neurones in rats after long-term isolation. *Nature*, 284, 265-267.
- Budni, J.(2008). *Efeitos da agmatina em modelos animais de depressão e mania*. Dissertação de Mestrado. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina.
- Cabib, S. (1997). What is mild in mild stress? *Psychopharmacology*, 134, 344-346.
- Cardoso, L. R. D. (2008). *Efeitos do esquema de intervalo variável na preferência e no consumo de líquidos apresentados por ratos submetidos ao chronic mild stress*. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
- Cavalcante, S.N. (1997). Notas sobre o fenômeno depressão a partir de uma perspectiva analítico comportamental. *Revista Psicologia Ciência e Profissão*, 17, 2-12.
- Cruz, A. P. M. & Landeira-Fernandez, J. (2001) A ciência do medo e da dor. *Ciência Hoje*, 29, 174, 16-23.
- Dolabela, A.C.F.O. (2004). *Um estudo sobre as possíveis interações entre o Chronic Mild Stress e o desempenho operante*. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
- Eco, U. (1977). *Como se faz uma tese*. (G. C. C. Souza, Trad.) São Paulo: Perspectiva.
- Epling, W. F. & Pierce, W. D. (1991). *Solving the anorexia puzzle: a scientific approach*. Toronto, Ontario: Hogrefe & Huber Publishers, Inc.

- Frey B. N., Andreazza A. C., Cereser K. M. M. , Martins M. R., Valvassori S. S., Reus, G. Z., Quevedo, J. & Kapczinski F. (2006). Effects of mood stabilizers on hippocampus BDNF levels in an animal model of mania. *Life Sciences*, 79, 281-286.
- Geyer, M. A. & Markou, A. (2000). The role of preclinical models in the development of psychotropic drugs. In K. L. Davis, D. C., J. T. Coyle, C. Nemeroff (Eds.) *Psychopharmacology: the fifth generation of progress* (pp. 445-456). New York: Lippincott/Williams & Wilkins.
- Gibson, W. E., Reid, L. D., Sakai, M., & Porter, P. B. (1965). Intracranial reinforcement compared with sugar-water reinforcement. *Science*, 148, 1357-1358, *apud* Willner, P.; Sampson, D.; Papp, M.; Phillips, G.; Muscat, R. (1990). Animal models of anhedonia. *Animal Models of Psychiatric Disorder*, 3, 1-14.
- Gronli, J.; Murison, R.; Fiske, E., Bjorvatn, B., Sorensen E. & Portas, C. M.; Ursin, R. (2005). Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiology & behavior*, 84, 571-7.
- Katz, R. J. (1982). Animal Model of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacological Biochemistry and Behavior*, 16, 965-968.
- Katz, R. J.; Roth & Carroll (1981). Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5, 247-251.
- Kontaxakis, V. P., Kollias, C.T., Havaki-Kontaxaki, B. J., Margariti, M. M.; Stamouli, S. S.; Petridou, E. & Christodoulou, G. N. (2006). Physical anhedonia in the acute phase of schizophrenia, *Annals of General Psychiatry*, 5, 1-5.
- Machado-Vieira R., Kapczinski F. & Soares, J. C. (2004). Perspectives for the development of animal models of bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28, 209-224.

- Martins, G. A. (2002). *Manual para Elaboração de Monografias e Dissertações*. São Paulo: Atlas.
- Millenson, J. R. (1967) *Principles of behavior analysis*. New York: Macmillan Company.
- Olds J, Milner P. (1954). Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol*, 47, 419–427, *apud* Willner, P.; Sampson, D.; Papp, M.; Phillips, G.; Muscat, R. (1990). Animal models of anhedonia. *Animal Models of Psychiatric Disorder*, 3, 1-14.
- Reino Unido. (1986). Animals (Scientific Procedures) Act 1986.
- Rodrigues, M.B. (2005). *Interações entre o Chronic Mild Stress e o Desempenho Operante: uma replicação de Dolabela (2004)*. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
- Roth, K. A. & Katz, R. J. (1981). Further studies on a novel animal model of depression: therapeutic effects of a tricyclic antidepressant. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 5, 253-258.
- Ruktanonchai, D. J., El-Mallakh, R. S., Li, R. & Levy R. S. (1998). Persistent hyperactivity following a single intracerebroventricular dose of ouabain. *Physiol & Behavior*, 63, 403-406.
- Salles, T. M. (2006). *Um estudo sobre as atividades nas quais sujeitos se engajam durante o intervalo entre respostas que produzem reforço*. Dissertação de Mestrado. São Paulo: Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.
- Seligman, M. E. P. (1975) *Helpless: on depression, development and death*. San Francisco: Freeman.
- Sociedade Brasileira de Endocrinologia (2005). Obesidade: tratamento dietético. *Projeto Diretrizes*. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
- Tamada, R. S. & Lafer, B. (2003). Indução de mania durante o tratamento com antidepressivos no transtorno bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 25, 171-176.

- Thomaz, C.R.C. (2001). *O Efeito da Submissão ao Chronic Mild Stress (CMS) sobre o Valor Reforçador do Estímulo*. Dissertação de Mestrado. Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. São Paulo.
- Willner, P. (1991a). Methods for assessing the validity of animal models of human psychopathology. *Neuromethods: Animal Models in Psychiatry I*, 18, 1-23.
- Willner, P. (1991b). Behavioral models in psychopharmacology. In P. Willner (Ed.) *Behavioral models in psychopharmacology: theoretical, industrial and clinical perspectives*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Willner, P. (1997). Validity, reliability, and the utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation. *Psychopharmacology*, 134, 319-329.
- Willner, P. (2004). (P.Willner@Swansea.ac.uk). *RE: Chronic mild stress sucrose concentration*. E-mail para: Ana Carmen Oliveira Dolabela (aninhacarmen@hotmail.com).
- Willner, P. (2005). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in effects of CMS. *Neuropsychobiology*, 52, 90-110.
- Willner, P., Muscat, R. & Papp, M. (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16, 525-534.
- Willner, P.; Sampson, D.; Papp, M.; Phillips, G.; Muscat, R. (1990). Animal models of anhedonia. *Animal Models of Psychiatric Disorder*, 3, 1-14.
- Willner, P., Towell, D., Sampson, S., Sophokleous, S. & Muscat, R. (1987). Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress, and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology*, 93, 358-364.
- World Health Organization. (2001). *The World Health Report: Mental health: new understanding, new hope*. Geneva, Switzerland.
- World Health Organization. (2004). *The global burden of disease 2004 update*. Geneva, Switzerland.