

O efeito das drogas sobre o comportamento é função de contingências comportamentais

**Miriam Garcia-Mijares e
Maria Teresa Araujo Silva**
Universidade de São Paulo.

Dews, P. B. (1955). Studies on behaviour I: differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 113, 393-401.

*“Having gathered these facts, Watson, I smoked several pipes over them, trying to separate those which were crucial from others which were merely incidental.”
Sherlock Holmes (Arthur Conan Doyle-The Crooked Man – p. 427)*

INTRODUÇÃO À ÁREA DE PESQUISA E CONTEXTUALIZAÇÃO DO EXPERIMENTO

A Psicofarmacologia é o estudo do efeito de drogas sobre o comportamento. É, portanto, uma disciplina na qual convergem diferentes pesquisadores e pesquisadoras com focos e interesses diversos sobre a relação droga-comportamento. Grande parte da pesquisa em psicofarmacologia tem-se dedicado ao estudo dos mecanismos de drogas de ação central sobre alterações complexas do comportamento como depressão, esquizofrenia, ansiedade, entre outros. O objetivo principal dessas pesquisas é identificar as variáveis responsáveis pelos efeitos relevantes dessas drogas sobre o comportamento alterado. Essa área de pesquisa é extensa e muito bem documentada (Stahl, 2013)

Outro grupo de pesquisas, conhecido como Farmacologia Comportamental, tem como principal interesse identificar e descrever os processos que determinam a ação das drogas sobre o comportamento, quer dizer, descobrir as variáveis comportamentais das quais o efeito das drogas sobre o comportamento é função. A Farmacologia Comportamental, ainda que interdisciplinar, é considerada uma área da Análise do Comportamento e sua epistemologia esta sustentada nos princípios do Behaviorismo Radical.

A origem da Farmacologia Comportamental começou a ser traçada em 1952, quando B. F. Skinner falou para Otto Kroyer, professor do Departamento de Farmacologia da Escola de Medicina de Harvard, sobre certas técnicas que tinha desenvolvido para o estudo do comportamento, e sugeriu ao farmacologista que estas poderiam ser úteis para o estudo do efeito de drogas sobre o comportamento (Skinner, 1983). Em 1953, Kroyer contratou o farmacologista inglês Peter B. Dews. De acordo com Dews (1987), logo após sua entrada em Harvard, Kroyer marcou com Charles B. Fester uma visita ao laboratório de Skinner no porão do Memorial Hall. Dews relata essa visita da seguinte maneira:

Para compreender porque o que eu vi naquela manhã foi imediatamente fascinante, é necessário um pouco de história pessoal. O primeiro projeto em que me envolvi quando comecei na farmacologia era sobre os efeitos comportamentais de tetraacabinóides (sim, havia interesse em THC's em 1945, e tem havido por anos desde então...). Estudar seus efeitos comportamentais em humanos ou animais de laboratório era frustrante ao extremo. Parecia não haver métodos disponíveis para estudar os efeitos comportamentais das drogas de forma contínua em tempo real, da forma que estávamos acostumados quando estudávamos seus efeitos fisiológicos.

Quando Charlie me mostrou o laboratório de pombos, no início de 1953, ficou imediatamente aparente pelos contadores e registros cumulativos que o fenômeno comportamental estava sendo estudado de um modo bastante adequado para ser aplicado na farmacologia. A despeito das minhas reservas em relação a pombos como sujeitos para testar drogas, em pouco tempo tínhamos planejado um projeto conjunto, sobre o efeito do pentobarbital no responder em intervalo fixo, e imediatamente começamos os experimentos (p.459)

e seus colegas permitem uma aproximação estritamente operacional a esses problemas (...) para mostrar a utilidade da análise dos efeitos comportamentais das drogas, um método deve permitir que o efeito comportamental seja detectado e medido depois de doses que não causam grandes distúrbios no animal. O principal objetivo desta comunicação é apresentar a técnica da caixa de Skinner como um método com utilidade potencial para farmacologistas e fornecer evidência de que os requisitos acima são satisfeitos (Dews, 1955a, p. 393).

O primeiro relato desses experimentos foi publicado em 1955 na revista *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* com o título *Studies on behavior. I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward*, e será descrito com detalhe a seguir.

Entretanto, como veremos mais adiante, o impacto desse artigo foi maior do que Dews previa, e acabou revolucionando não apenas a forma como se testam as drogas em farmacologia e medicina, mas foi promotor do desenvolvimento de uma nova área de pesquisa dentro da Análise do Comportamento, a Farmacologia Comportamental (Laties, 2003).

A principal preocupação de Dews quando publicou esse artigo foi divulgar as técnicas de estudo de comportamento de Skinner como método a ser usado pela farmacologia:

DESCRIÇÃO DO EXPERIMENTO

O uso de animais experimentais na análise dos efeitos comportamentais de drogas tem sido prejudicado pela escassez de métodos de estudos objetivos e quantitativos. No entanto, as técnicas desenvolvidas por Skinner

No experimento relatado por Dews (1955a), quatro pombos, mantidos a 80% do seu peso ad lib, foram treinados a bicar disco de plástico translúcido iluminado por uma lâmpada branca por meio de um procedimento de automodelagem¹, os animais foram expostos à duas fases experimentais². Na Fase 1, as bicadas de dois pombos foram

treinadas sob um esquema FR 50, isto é, só depois de serem emitidas 50 bicadas no disco iluminado o reforço (grãos de trigo) era disponibilizado por 4 a 5 s. As respostas dos outros dois pombos foram treinadas em esquema FI 15 min, isto é, a primeira resposta após passados 15 min era seguida da apresentação do reforço.

Os procedimentos de treino do esquema FR 50 e administração de pentobarbital foram peculiares: o pombo era colocado na caixa de Skinner em total escuridão. Após 15 min a luz do disco era iluminada e o esquema de reforço entrava em vigor por 5 min. Depois, o pombo era retirado da caixa, a droga ou solução salina era injetada e o animal era colocado novamente na caixa por 15 min em escuridão, seguida de 15 min com a luz do disco acesa e o esquema FR 50 em vigor. O treino do esquema FI também começava com o pombo na caixa de condicionamento em total escuridão por 15 min. Após esse período, a luz da chave era acesa, e assim permanecia até o pombo bicar depois passado o intervalo de 15 min. A bicada do pombo tinha como consequência o acionamento do comedouro por alguns segundos e o desligamento da luz da cha-

ve por 15 min. Depois, a luz era iluminada novamente e o intervalo de 15 min do FI reiniciado. Depois de três ou quatro reforços obtidos (Linha de Base - LB), o animal era retirado da caixa, a droga ou veículo eram administrados e o pombo colocado novamente na caixa com o esquema correspondente em vigor.

Posteriormente, os esquemas foram trocados: as respostas dos pombos que estavam sendo treinadas sob esquema FR 50 passaram a ser mantidas sob esquema FI 15 min e vice-versa, por uma ou duas semanas, sem administração de droga (Fase 2). Depois, na Fase 3, as doses de pentobarbital e o veículo foram administradas de forma semelhante à descrita na Fase 1³.

Em cada sessão era administrada uma de seis doses de pentobarbital (0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 e 5,6 mg⁴) ou veículo (solução salina: HCl 0,9%). As doses de 0,25, 0,5, 1,0, 2,0 e 4,0 mg foram administradas quando a resposta foi treinada sob FI 15 min e as doses 0,5, 1,0, 2,0, 4,0 e 5,6 mg foram administradas quando a resposta foi treinada sob FR 50. Portanto, cada pombo foi treinado em seis sessões sob FR 50 e seis sessões sob FI 15 min.

1 Automodelagem é um procedimento de modelagem que usa procedimentos respondentes para instalar respostas operantes. Os primeiros em descrever esse procedimento foram Brown & Jenkins (1968). No Experimento 4, pombos privados de alimentos foram expostos a 160 pareamentos entre a iluminação de um disco (CS) por 8 s e a subsequente disponibilização de alimento (US). Os autores observaram que 5 dos 12 pombos participantes mantiveram altas taxas de resposta de bicadas ao disco. Atualmente o procedimento mais usado é o relatado pelos mesmos autores Brown & Jenkins (1968 –Experimento 1) que combina o procedimento anterior com o de modelagem operante. Sob o procedimento respondente descrito, respostas de bicar no disco desligavam a luz do disco (remoção de CS), seguido da disponibilização do alimento (apresentação do US); isto é, o responder no disco diminuía o intervalo de apresentação da comida e o não responder no disco não alterava sua apresentação.

2 No artigo o autor não fala de fases, entretanto é possível identificar duas condições de treino que foram executadas sequencialmente e que aqui serão denominadas Fase 1, Fase 2 e Fase 3, para facilitar a descrição do experimento.

3 Dews não especifica no artigo essa informação, porém ela pode ser deduzida do texto.

De acordo com Dews (1955a), o procedimento acima descrito permitia a comparação do desempenho em ambos os esquemas controlando o tempo dos eventos experimentais manipulados pelo pesquisador, como início das respostas, iluminação da chave e o tempo de administração da droga antes do registro da primeira resposta sob seus efeitos⁵.

Resultados e Discussão

Os resultados de LB, isto é, quando os animais não estavam sendo tratados com droga ou salina, mostraram que a taxa e padrão

de respostas dos pombos foi característico do produzido pelos esquemas (Figura 1): (a) a taxa mantida pelo esquema FR foi maior do que a mantida pelo esquema FI, (b) a taxa mantida pelo esquema FR foi mais estável (variou menos de uma sessão para outra) do que a mantida pelo esquema FI, (c) as curvas de frequência acumulada sob esquema FR mostraram as características pausas pós-reforço seguidas de altas taxas de respostas e as curvas sob o esquema FI mostraram o aceleração típico observado após o primeiro reforço ser disponibilizado.

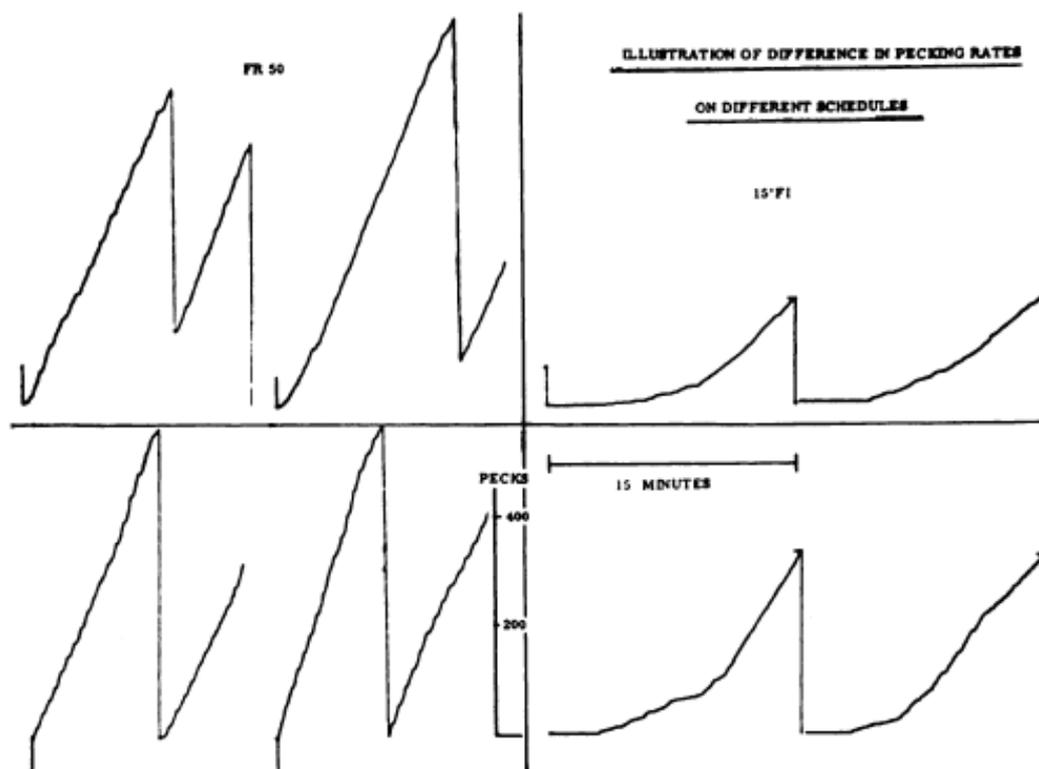


Figura 1. Registro acumulado da frequência de bicadas de dois pombos na linha de base. Nos registros da esquerda as bicadas eram reforçadas em FR 50 e nos registros da direita as bicadas eram reforçadas em FI 15 min. (reproduzido de Dews, 1955a com a permissão de ASPET)

⁴ Atualmente, o cálculo da dose para experimentos é realizada por peso do animal e relatada em mg/kg.

⁵ Atualmente o controle dessas variáveis é realizado com procedimentos alternativos para evitar a interferência que algumas variáveis de treino podem ter sobre o desempenho. Por exemplo, via de regra, sessões de LB são realizadas em dias diferentes das sessões com droga ou veículo. Isso porque quando ambas as condições são conduzidas no mesmo dia, o consumo do reforçador na LB pode afetar o desempenho no esquema quando o animal está sob os efeitos da droga.

Na Figura 2 são mostrados resultados do efeito do pentobarbital e salina sobre o desempenho em cada esquema. Os dados representam a média de respostas dos quatro pombos expressa como logaritmo da proporção entre a taxa de respostas emitida antes (LB) e depois da administração de pentobarbital. Note que uma razão igual a 1 significa que a droga não mudou a taxa de respostas; razões maiores que 1 indicam aumento, e menores que 1 diminuição da taxa de respostas. As curvas da Figura 2 mostram que o efeito do pentobarbital sobre a taxa de respostas foi dependente da interação entre duas variáveis: (a) dose de droga e (b) esquema de reforço. Em ambas as curvas

se observa que o efeito do pentobarbital foi bi-fásico, pois as doses menores aumentaram a taxa de respostas e as doses maiores a diminuíram, em ambos os esquemas. Este efeito bifásico sobre o comportamento já era conhecido, e é característico de várias drogas consideradas “depressoras” do sistema nervoso central, como o álcool (Calabrese, 2008). O mais importante da figura, no entanto, é observar que as curvas obtidas sob cada esquema não se sobrepõem; isso indica que a curva dose-resposta do pentobarbital dependeu também do esquema de reforço e não apenas do efeito farmacológico da droga. Essa diferença foi confirmada pela análise estatística de todos os dados.

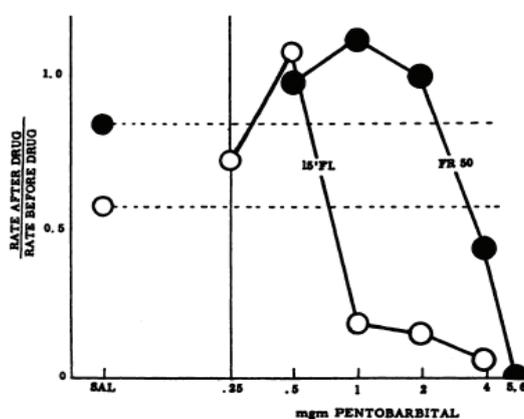


Figura 2. Média da taxa de respostas após a administração de salina (SAL) e pentobarbital (0,35 a 5,6 mg) em cada um dos esquemas FR 50 e FI 15 min. Os dados representam o logaritmo da razão entre a taxa de respostas de linha de base e a taxa de respostas depois da administração de salina e droga (reproduzido de Dews, 1955a, com a permissão de ASPET)

De especial interesse para as discussões que esses dados levantaram são as curvas de frequência acumulada obtidas sob os efeitos das doses 1 e 2 mg (Figura 3) da droga.

Na Figura 3 são mostradas as curvas acumuladas de dois pombos: os esquemas FR 50 e FI 15 min antes e depois da administração do pentobarbital. O pombo representado no pai-

nel superior recebeu 1 mg e o pombo representado no painel inferior recebeu 2 mg da droga. Sob efeito de ambas as doses, a frequência de

respostas aumentou expressivamente no esquema FR e diminuiu no esquema FI, quando comparada com a LB.

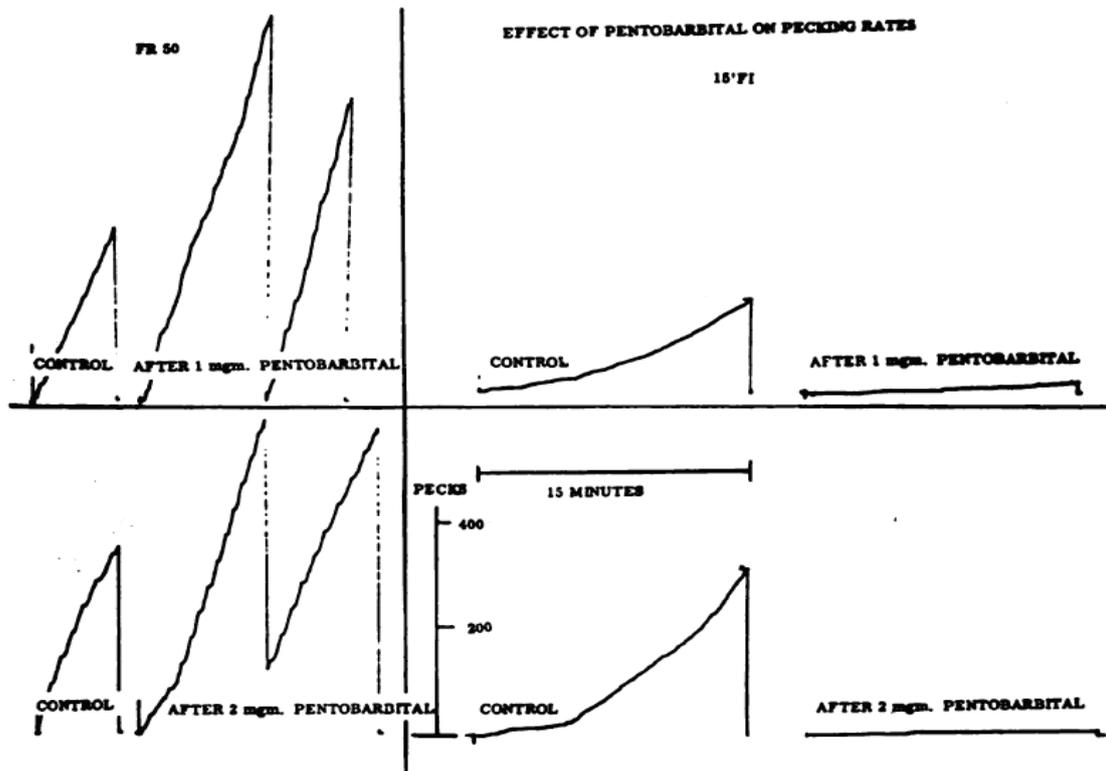


Figura 3. Registro acumulado da frequência de bicadas de dois pombos na linha de base (control) e depois da administração de 1 mg e 2 mg de pentobarbital. Nos registros da esquerda as bicadas eram reforçadas em FR 50 e nos registros da direita as bicadas eram reforçadas em FI 15 min. (tomado de Dews, 1955a)

É importante mencionar que, além dessas medidas, Dews (1955a) também relatou os efeitos da droga sobre outros comportamentos dos pombos. Isso é interessante pois, hoje em dia, é raro encontrar na literatura descrições do efeito da droga sobre outros comportamentos além daquele que é foco do estudo (e.g., respostas de bicar o disco), a despeito de que esse dado pode ser valioso para explicar alguns efei-

tos sobre a taxa de respostas. Por exemplo, sob a dose de 4,0 mg de pentobarbital, o autor descreve que a coordenação motora dos pombos estava severamente afetada e “debilitada”. Esse efeito motor por si só explicaria a queda da taxa de respostas após a administração da droga observada na Figura 2. A discussão que Dews (1955a) apresenta sobre esses dados é breve (p.400; *itálicos adicionados pelas autoras*):

(a) “O uso da técnica da caixa de Skinner permite que o efeito da droga e a atividade comportamental do animal seja detectada e medida”. Aqui o autor confirma que seu principal objetivo, apresentar o método de condicionamento na caixa de Skinner como ferramenta útil para medir o efeito de drogas sobre o comportamento, foi atingido;

(b)“(...) a mesma dose causou redução marcadas na taxa de respostas quando os mesmos pombos estavam trabalhando em FI 15´. O uso de ambos os esquemas permitiu então que o efeito de doses de pentobarbital na faixa de de 1 a 2 mg sobre o desempenho em FI 15 fosse identificado como um efeito sobre o sistema nervoso central “superior”, e não como um efeito sobre a capacidade física do pombo de bicar rápido como resultaria, por exemplo, de descoordenação ou fraqueza”. Deste texto pode-se deduzir que Dews está propondo que o efeito da droga sob apenas uma condição pode ser interpretado de forma errônea: se apenas o efeito em FI fosse observado poder-se-ia pensar erroneamente que a diminuição da respostas foi decorrente do efeito da droga sobre a capacidade motora.

(c) “Em FI 15´ a taxa de respostas aumentou progressivamente ao longo do intervalo, mesmo todos os estímulos do ambiente permanecendo constantes. Portanto a taxa de respostas em FI 15´ deve estar determinada por fatores adicionais, além de apenas estímulos físicos ambientais(...) A gran-

de sensibilidade a mudança do desempenho em FI 15` por doses baixas de pentobarbital sugere que é o controle da taxa de respostas por esses fatores adicionais que são mais facilmente afetados pelo pentobarbital”. É difícil, neste texto, entender exatamente o que Dews quis dizer com “fatores adicionais além de apenas os estímulos físicos ambientais”, mas em uma publicação posterior o autor sugere que o esquema, ou as condições que o esquema impõe ou produz sobre a taxa, seriam parte desses “fatores adicionais” (Dews, 1958a).

DESDOBRAMENTOS

Os resultados do experimento de (Dews, 1955a) tiveram impacto profundo sobre a forma de se pensar a relação droga-comportamento, que circunscrevia os efeitos das drogas a sua constituição farmacológica e a sua farmacodinâmica, desconsiderando variáveis comportamentais, como história do sujeito, contingências ambientais presentes no momento da sua administração e do seu efeito, dentre outras. Como bem colocado por Barrett (2006), o trabalho de Dews guiou a natureza e direção da pesquisa subsequente em Farmacologia Comportamental, pois

Essas modificações qualitativas dramáticas dos efeitos comportamentais das drogas indicavam que os mecanismos pelos quais esses efeitos são produzidos são relativamente pode-

rosos; a variedade de condições sob as quais esses efeitos ocorrem sugere que os determinantes ambientais dos efeitos comportamentais das drogas não são poucos nem de generalização limitada. Os efeitos das drogas sobre o comportamento claramente refletem como o comportamento é e como tem sido controlado pelo seu ambiente (p. 368).

De fato, o trabalho de Dews (1955a) atraiu o interesse de vários pesquisadores e estudantes em Análise do Comportamento da época sobre os efeitos de drogas sobre o comportamento, sendo os mais reconhecidos R. T Kelleher e W. H. Morse. Junto a Dews, esses pesquisadores desenvolveram uma variedade de estudos que revolucionaram a maneira de se pensar sobre o efeito de drogas sobre o comportamento, e estabeleceram as bases para o que hoje conhecemos como Farmacologia Comportamental (Barrett, 2002; Bergman, Katz, & Miczek, 2002; Laties, 2003). Em continuação detalharemos algumas das contribuições que consideramos mais relevantes.

1. Princípio da Dependência da Taxa

O princípio da dependência de taxa é frequentemente relatado como uma das principais contribuições dos trabalhos de Dews ao estudo do efeito de drogas sobre o comportamento, e é possível que seja o que a maioria dos Analistas do Comportamento lembram quando seu nome é mencionado. O

princípio foi formulado por Kelleher e Morse (1968) depois de analisarem o resultado de vários experimentos que se seguiram ao conduzido por Dews (1955a), muito deles realizados pelo próprio Dews, (e.g., Dews, 1955b, 1957, 1958a, 1958b, dentre outros) que indicavam que o efeito sobre a taxa de respostas de outras drogas como anfetamina, cocaína e morfina era também dependente do esquema de reforço (para uma revisão ver Branch, 1984)

Segundo Princípio da Dependência da Taxa, o efeito de qualquer droga é função da taxa de respostas de linha de base (i.e., a taxa observada antes da droga ser administrada) mantida pelo esquema de reforço: uma mesma dose de uma droga pode aumentar ou diminuir a taxa a depender da taxa que estava sendo mantida na linha de base. Por exemplo, no experimento de Dews (1955a), o pentobarbital aumentou as taxas baixas mantidas pelo esquema FR e diminuiu as taxas altas mantidas pelo esquema FI. Portanto, o princípio descreve a correlação entre duas variáveis dependentes: a taxa de respostas sem o efeito da droga e a taxa de respostas sob o efeito da droga (Branch, 1984)

O princípio foi generalizado para estímulos aversivos, sendo o estudo de McMillan, (1973) um dos mais conhecido por demonstrar que o efeito de drogas sobre a taxa de respostas suprimida por punição seguia o Princípio da Dependência da Taxa. Nesse estudo, pombos foram treinados a bicar um disco sob um esquema múltiplo FI 5 min –

FI 5 min por comida sinalizados por luzes de cores (vermelha e verde). Depois de estabilizada a resposta, um choque contingente à resposta sob CRF foi sobreposto a um dos componentes do esquema, isto é, na presença da luz vermelha cada resposta era seguida de choque, e a primeira resposta depois de passados 5 min era seguida de comida e do choque; na presença de luz verde continuou a vigorar apenas o esquema FI 5min (a resposta emitida depois de 5 min era seguida de comida)⁶. Depois de estabilizada, foi testado o efeito sobre a taxa de respostas de várias doses de 12 drogas (clordiaxepóxido, diazepam, oxazepam, meprobamato, pentobarbital, clorpromazina, tetrabenazina, mescalina, anfetamina, imipramina, morfina e THC). Doses baixas da maioria das drogas teve o efeito de aumentar as baixas taxas de respostas produzidas por ambos os componentes, mesmo naquele em que foi sobreposta a punição. Analisando as taxas de resposta ao longo dos intervalos de FI o autor também verificou que o efeito taxa-dependente das drogas podia ser observado no padrão gerado pelo esquema: no início de intervalo, quando baixas taxas são produzidas pelo esquema, o efeito das drogas foi aumentar as taxas de respostas; porém, no final do intervalo, quando altas taxas são produzidas pelo esquema, o efeito foi diminuir a taxa. Assim, McMillan, (1973) estendeu o Princípio da Dependência da taxa análise mais moleculares da taxa produzida por esquemas.

Algumas tentativas de explicar os dados de Dews, diferentes da fornecida

pelo princípio da Dependência da Taxa, têm sido fornecidas ao longo dos anos por vários pesquisadores. Calabrese (2008), por exemplo, argumenta que são os tipos de aprendizado produzidos pelos esquemas de linha de base a variável importante para se entender os dados obtidos por Dews (1955a). De acordo com o autor, o pombo aprende no FI que o bicar é mais eficiente no final do intervalo, e seria então o tempo o que controla seu comportamento. No FR o controle seria pela taxa de reforço (que depende da taxa de respostas emitidas), assim o pombo aprende que o eficiente é bicar em alta taxa. Sob esse olhar, o efeito do pentobarbital sobre a taxa em FI nas doses de 1,0 mg e 2,0 mg representaria um aumento na acurácia da discriminação temporal do animal: praticamente nenhuma bicada seria emitida no início do intervalo e poucas seriam emitidas no final, ocasionando a diminuição na taxa de respostas. Também o desempenho observado em FR é interpretado pelo autor como aumento da eficiência do desempenho pelo efeito da droga, uma vez que ao aumentar a taxa de respostas, a taxa de reforços também seria aumentada. A proposta de Calabrese (2008) sugere então que a variável que explica os dados de Dews não é a taxa de respostas gerada pelos esquemas, mas o repertório que o esquema exige do sujeito para fornecer o reforçador (ou o que o animal aprende sobre a contingência estabelecida pelo esquema). Infelizmente o autor não fornece dados que fundamentem sua proposta, e os dados disponíveis

na literatura parecem não lhe dar sustento. Por exemplo, análises dos efeitos do pentobarbital sobre a taxa ao longo dos intervalos dos esquemas FI, como descrito por McMillan (1973) e várias outras pesquisas (e.g., Herrnstein & Morse, 1957; Leander & McMillan, 1974) mostraram que após a administração da droga há aumento da taxa no início do intervalo e diminuição no final do intervalo, e não uma diminuição no início do intervalo. A proposta de Calabrese (2008) também não parece compatível com dados que revelam que doses iguais de metanfetamina aumentam taxas baixas mantidas por esquemas FR grandes -- por exemplo, FR 900, e diminuem taxas altas mantidas por esquemas de intervalo variável (VI) pequenos, por exemplo, VI 1 min (Dews, 1958b).

Por outro lado, Sanger e Blackman (1976) questionam o uso do princípio como única explicação para os dados obtidos pelas pesquisas. Após uma revisão cuidadosa da literatura sobre os efeitos das drogas sobre comportamentos mantidos por esquemas de reforço, os autores afirmam não terem encontrado delineamentos experimentais adequados que permitissem avaliar a validade e generalidade do princípio, pois nenhum dos experimentos controlou adequadamente variáveis que poderiam explicar também o desempenho nos esquemas, como a taxa de reforços e frequência e duração das pausas pós-reforço.

Outro contraponto ao Princípio da Dependência da Taxa é levantado por Branch (1984), quando critica a suposição, inerente ao Princípio da Dependência da Taxa, de que o efeito de uma droga será semelhante sobre taxas de respostas similares, independentemente das variáveis que controlam a taxa de resposta. De acordo com o autor, sua adoção por parte dos pesquisadores ocasionou, por quase uma década, que os processos comportamentais envolvidos no efeito das drogas fossem negligenciados. Isso a despeito de estudos realizados nos anos 1970 que mostravam que a taxa de respostas de linha de base não era a única variável preditora dos efeitos das drogas sobre o comportamento: o tipo de consequência (Branch, Nicholson, & Dworkin, 1977, para estímulos aversivos; e McKearney, 1974 e Barrett, 1976, para estímulos apetitivos), a taxa de reforços (Sanger & Blackman, 1976) e os estímulos associados a cada esquema (Sanger & Blackman, 1976) são variáveis que também determinam o efeito de drogas sobre o comportamento.

A despeito desses questionamentos, o Princípio da Dependência da Taxa tem sido usado para explicar observações do efeito das drogas fora do laboratório, como por exemplo, o efeito “paradoxal” de estimulantes sobre o comportamento de crianças hiperativas. O Metilfenidato, o estimulante mais prescrito para tratamento do Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), tem como efei-

to principal aumentar a atenção (atenção mais focada) e diminuir a hiperatividade de sujeitos diagnosticados com esse transtorno (Greenhill et al., 2001). Os mecanismos pelos quais acontece a diminuição da resposta motora não é bem entendido, e muitas vezes é analisado como um “efeito paradoxal” do estimulante (Gainetdinov et al., 1999; Robbins & Sahakian, 1979). De acordo com Teicher et al. (2003), a hipótese que melhor dá conta dos efeitos do metilfenidato sobre a hiperatividade propõe que os efeitos da droga seriam dependentes da taxa de respostas, uma vez que a taxa de respostas de sujeitos com TDAH é alta. Dados obtidos pelos autores, e por outros (e.g., Weber, 1985), parecem confirmar essa ideia e apoiam propostas anteriores de Robbins e Sahakian, (1979) e Sahakian e Robbins (1977), de que o efeito do metilfenidato não devia ser interpretado como paradoxal, mas como dependente da taxa.

Usar o Princípio da Dependência da Taxa para explicar o efeito do metilfenidato e outros estimulantes tem implicações importantes sobre o tratamento do TDHA, e permite explicar casos de resultados negativos do tratamento. Seus adeptos vêm alertando sobre a necessidade de mudar a forma como tradicionalmente é realizada a medicação de crianças diagnosticadas com TDHA, considerando apenas o metilfenidato para casos mais severos de

déficit de atenção e alta hiperatividade e, para casos menos severos, sugerindo tratamentos alternativos não farmacológicos (Teicher et al., 2003).

2. O método de pesquisa

Um dos aportes fundamentais das pesquisas de Dews, Kelleher e Morse foi o estabelecimento de um método de pesquisa experimental confiável e válido para o estudo dos efeitos de drogas. De acordo com Bergman et al. (2002):

Eles mostraram, conclusivamente, que os efeitos de drogas comportamentalmente ativas dependiam da frequência e padrão do comportamento em curso, que por sua vez era produto dos esquemas de reforço subjacentes. De grande importância, esses elementos do comportamento em curso eram quantificáveis, susceptíveis à análise científica direta, e mais centrais para a compreensão da ação da droga do que outros fatores mais tradicionais em psicologia (p.249).

Esse método também revelou as outras variáveis envolvidas no efeito das drogas sobre o comportamento, como as condições existentes no momento da administração da droga, o ambiente ou contexto em que o comportamento ocorre, o tipo de evento que controla o comportamento e a história comportamental do

organismo (Barrett, 2006). Fora do laboratório dos pesquisadores do comportamento, os procedimentos de Dews e colaboradores foram adotados pela indústria farmacêutica rapidamente para o teste e desenvolvimento de drogas de ação central (Barrett, 2002; Laties, 2003) e alguns deles ainda são utilizados para triagem de drogas⁷.

3. Função das drogas na manutenção do comportamento.

Boa parte da pesquisa atual na Farmacologia Comportamental está centrada nas funções de estímulo das drogas. Parte do interesse reside na verificação de que drogas podem funcionar como reforçadores potentes. Algumas pesquisas têm mostrado que os mecanismos da ação da droga podem ser bons preditores da sua função reforçadora. Por exemplo, Brady et al (2009) mostraram que a estrutura molecular das feniletilaminas (drogas da família das anfetaminas) estava significativamente correlacionadas com a manutenção da resposta. Outras pesquisas têm indicado que drogas com efeitos sobre o sistema dopaminérgico tem maior probabilidade de serem autoadministradas por animais humanos e não-humanos (Berridge e Robinson, 2016).

Entretanto, as pesquisas desenvol-

vidas por Dews, Keheller e Morse - especialmente os experimentos dos dois últimos sobre as propriedades de choques elétricos como reforçadores positivos (Morse & Kelleher, 1977). - demonstraram que só as propriedades farmacológicas de uma substância eram insuficientes para prever sua função como reforçador ou punidor: sua função dependerá do contexto em que a administração ou autoadministração da droga acontece (Bergman, 2002, Garcia-Mijares e Silva, 2006). Ainda que esses achados tenham demorado em ser aplicados pelas ciências biomédicas para o estudo da autoadministração e abuso de drogas, atualmente não existe nenhuma teoria de impacto na área de dependência de drogas que não inclua as contingências comportamentais na explicação desse fenômeno.

4. Outras contribuições

Bergman et al. (2002) citam também várias outras áreas de pesquisa que foram profundamente influenciadas pelos trabalhos de Dews e seus colaboradores: fisiologia cardiovascular e comportamento, desenvolvimento de avaliações de risco na Toxicologia Comportamental e uso de esquemas de segunda ordem⁸ para estudar o efeito de estímulos condicionados sobre as respostas reforçadas por drogas.

⁷ Diferentes compostos químicos são produzidos constantemente pela indústria farmacêutica. A seleção ou triagem de quais serão comercializados é realizada a través de avaliações que incluem testes sobre sua eficiência, faixa de segurança, efeitos colaterais, dentre outros.

⁸ Em esquemas de segunda ordem, o reforçador primário é liberado após a compleção de um outro esquema (Catania, 1999). Por exemplo, em um esquema de segunda ordem [FR 5 (FI 10': Luz)], a primeira resposta após passados 10 min (FI 10') será seguida do reforçador condicionado "luz" e a quinta resposta sob esse esquema será seguida do reforçador primário (FR5).

Cabe ainda mencionar que a articulação entre Análise do Comportamento e Farmacologia, fornecida pelos trabalhos de Dews, também permitiu que analistas do comportamento olhassem para as drogas como mais uma ferramenta para estudar princípios básicos de comportamento. Um bom exemplo é a análise realizada por Branch (2006) de dados obtidos por Laties (1972). Laties estava preocupado em verificar se respostas controladas por estímulos discriminativos eram menos susceptíveis aos efeitos de drogas do que respostas não submetidas a esse controle. Para tanto, treinou a resposta de bicar de pombos sob um esquema Número Fixo Consecutivo 8 (*fixed-consecutive number*, FCN 8)⁹, e depois testou o efeito de várias drogas sobre o comportamento mantido sob esse esquema. Seus resultados confirmaram a hipóteses inicial e, como será exposto a seguir, também revelaram o mecanismo pelo qual as respostas dos pombos ficavam sob controle desse esquema.

De acordo com Branch (2006) o controle do esquema FCN sobre as bicadas pode ser explicado de duas formas: bicar no disco do reforçador pode estar sob controle do número de bicadas emitidas no disco de trabalho ou pode estar sob controle do tempo dispendido no disco de trabalho (bicar em taxa estável acontece em um período de tempo mais ou menos constante). No experimento de Laties (1972), o haloperidol reduziu consideravelmente a taxa de respostas (de 75 à 25 bicadas por min), ou seja, com-

pletar as oito respostas na chave de trabalho requeria maior tempo. Apesar disso, a diminuição, o padrão das respostas permaneceu inalterado: os pombos emitiam aproximadamente oito bicadas no disco de trabalho antes de mudar para o disco do reforçador. Branch (2006) sustenta que esse dado apoia a hipótese de que a variável que controla o desempenho no esquema FCN é o número de respostas emitidas no disco de trabalho. Assim, o efeito de uma droga foi utilizado para entender melhor as variáveis que controlavam um comportamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em uma revisão da literatura em Farmacologia Comportamental, Branch (1984) afirmou:

Sabemos que variáveis ambientais podem modificar o efeito de drogas, porém, depois de quase 30 anos, ainda não desenvolvemos um marco conceitual em que possamos encaixar nossos resultados. Portanto, se a Farmacologia Comportamental vai continuar, terá que fazê-lo em um vácuo teórico (p.520).

Para preencher esse vácuo, o autor sugeriu que farmacologistas comportamentais foquem mais o estudo dos mecanismos comportamentais de ação de drogas, pois eles têm sido pouco abordados pela área, e as explicações têm sido limitadas ao Prin-

cípio da Dependência da Taxa ou, mais recentemente, a mecanismos neurais.

Desde a publicação do artigo de Branch (1984), avanços teóricos importantes que poderiam servir de marco teórico para a Farmacologia Comportamental têm sido realizados pela Análise do Comportamento na Teoria do Momento Comportamental de Nevin (proposta em Nevin, 1974 – ver Nevin & Shahan, 2011 e Nevin, 2015 para avanços na teoria), no Behaviorismo Teleológico de Rachlin (proposta em Rachlin, 1978 – ver Rachlin, 2000 para avanços na teoria) e no modelo ou teoria de Rescorla e Wagner, (proposta em Rescorla & Wagner, 1972 – ver Rescorla, 2003 para avanços na teoria), para citar alguns exemplos; ainda novas propostas teóricas têm surgido, como a teoria multiescalar-molar de (Baum, 2013). Apesar disso, as explicações centradas no funcionamento e estrutura do sistema nervoso parecem atualmente dominar o âmbito das explicações fornecidas pela Psicofarmacologia para a relação droga-comportamento, mesmo quando o ambiente é manipulado para ocasionar a mudança no comportamento (por exemplo, em experimentos de procura de droga – *drug-seeking*).

Tomemos como exemplo os últimos números das revistas que tradicionalmente publicavam artigos da Farmacologia Comportamental como a *Journal of Pharmacology and Experimental The-*

rapeutics (ano 2006 - volume 352 - fascículo 3) -- da qual Dews e Keheller foram editores, e a *Behavioural Pharmacology* (ano 2016 - volume 27 - fascículo 4). Em nenhum dos dois números há algum artigo que se preocupe em estudar as variáveis comportamentais envolvidas no efeito da droga. Uma parte das publicações gira em torno do envolvimento de algum receptor no efeito da droga sobre algum comportamento, umas poucas sobre o efeito de novas drogas em transtornos comportamentais medidos por modelos animais ou nas drogas como modelo do transtorno comportamental. A observação do comportamento é realizada pela maioria desses estudos por medidas transversais relativamente simples obtidas das tarefas Labirinto T, nado forçado, reconhecimento de objetos e suspensão da cauda. O principal parâmetro de análise nesses procedimentos é tempo dispendido na execução da tarefa, e não há análise do próprio processo comportamental, reflexão sobre a interação desse processo com o efeito biológico da droga ou visão crítica sobre a medida comportamental utilizada. Assim, há pouco de comportamento no que hoje é denominado de Farmacologia Comportamental e esta parece ser agora mais uma área da Farmacologia ou da Biomedicina do que da Análise do Comportamento.

É possível que um dos motivos do desinteresse dos pesquisadores da Psi-

cofarmacologia, e particularmente da Farmacologia Comportamental, em usar medidas comportamentais mais refinadas ou em realizar análises mais aprofundadas da interação entre a droga, o comportamento e o ambiente reside na complexidade dos procedimentos experimentais que podem produzir medidas que permitam tais análises, assim como no tempo que leva realizar essas medidas.

A esse respeito, Branch (1984) apontou que (itálico das autoras):

(...) os experimentos em farmacologia experimental consomem tempo. Uma vez que o comportamento de linha de base tem sido estabelecido, o teste da droga não pode ser realizado mais do que a cada 3 ou 7 dias, a depender do tempo que a droga demora em ser completamente eliminada do sistema do sujeito e de quão rápido a linha de base é recuperada (...). Determinar curvas dose-respostas pode demorar de 4 a 10 semanas (...) ainda para elucidar os mecanismos comportamentais da ação (da droga) é necessário que as curvas dose-resposta sejam avaliadas em uma variedade de parâmetros comportamentais e, é claro, uma nova linha de base precisa ser estabelecida para cada um deles (...)" (p. 518-519)

Assim, determinar os processos

comportamentais envolvidos na ação de drogas é bastante trabalhoso e dispendioso. Porém: “ Se a Farmacologia Comportamental for existir como uma disciplina individual, e não simplesmente como um braço da farmacologia, esse trabalho precisa ser realizado “ (Branch, 1984, p. 520)

PARA SABER MAIS

Leonardi & Bravin (2012). Para uma análise de área da Farmacologia Comportamental como braço da Análise do Comportamento.

Branch (1984). Para uma revisão do Principio da Dependência da Taxa.

Barrett (2006) & Barrett & Bergman (2008). Para discussões sobre as colaborações do trabalho de Dews .

Graeff (1967) Graeff; Oliveira (1972) & Todorov; Gorayeb; Correa; Graeff (1972). Para conhecer os primeiros trabalhos em Farmacologia Comportamental publicados por Frederico Guilherme Graeff, farmacologista brasileiro, e possivelmente o primeiro em publicar em Farmacologia Comportamental no Brasil.

Branch (2006). Para uma análise sobre as implicações da pesquisa em Farmacologia Comportamental sobre a Análise do

Comportamento

REFERÊNCIAS

- Barrett, J. E. (1976). Effects of alcohol, chlor-diazepoxide, cocaine and pentobarbital on responding maintained under fixed-interval schedules of food or shock presentation. *J Pharmacol Exp Ther*, 196(3), 605-615.
- Barrett, J. E. (2002). The emergence of behavioral pharmacology. *Mol Interv*, 2(8), 470-475. doi:10.1124/mi.2.8.470
- Barrett, J. E. (2006). Behavioral determinants of drug action. The contributions of Peter B. Dews. *J Exp Anal Behav*, 86(3), 359-370.
- Barrett, J. E., & Bergman, J. (2008) Peter B. Dews and pharmacological studies on behavior. *J Pharmacol Exp Ther*, 326(3), 683-690.
- Baum, W. M. (2013). What Counts as Behavior? The Molar Multiscale View. *The Behavior Analyst*, 36(2), 283-293.
- Bergman, J., Katz, J. L., & Miczek, K. A. (2002). The experimental imperative. *Psychopharmacology (Berl)*, 163(3-4), 249-250. doi:10.1007/s00213-002-1226-8
- Berridge, Kent C.; Robinson, Terry E.(2016) Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *American Psychologist*, Vol 71(8), 670-679. <http://dx.doi.org/10.1037/amp0000059>
- Branch, M. N. (1984). Rate dependency, behavioral mechanisms, and behavioral pharmacology. *J Exp Anal Behav*, 42(3), 511-522. doi:10.1901/jeab.1984.42-511
- Branch, M. N. (2006). How research in behavioral pharmacology informs behavioral science. *J Exp Anal Behav*, 85(3), 407-423.
- Calabrese, E. J. (2008). U-shaped dose response in behavioral pharmacology: historical foundations. *Crit Rev Toxicol*, 38(7), 591-598. doi:10.1080/10408440802026307
- Dews, P. B. (1955a). Studies on behavior. I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward. *J Pharmacol Exp Ther*, 113(4), 393-401.
- Dews, P. B. (1955b). Studies on behavior. II. The effects of pentobarbital, methamphetamine and scopolamine on performances in pigeons involving discriminations. *J Pharmacol Exp Ther*, 115(4), 380-389.
- Dews, P. B. (1957). Studies on behavior. III. Effects of scopolamine on reversal of a discriminatory performance in pigeons. *J Pharmacol Exp Ther*, 119(3), 343-353.
- Dews, P. B. (1958a). Analysis of effects of psychopharmacological agents in behavioral terms. *Fed Proc*, 17(4), 1024-1030.
- Dews, P. B. (1958b). Studies on behavior. IV. Stimulant actions of methamphetamine. *J*

Pharmacol Exp Ther, 122(1), 137-147.

Dews, P. B. (1987). An outsider on the inside. *J Exp Anal Behav*, 48(3), 459-462.

Gainetdinov, R. R., Wetsel, W. C., Jones, S. R., Levin, E. D., Jaber, M., & Caron, M. G. (1999). Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science*, 283(5400), 397-401.

Graeff, F. G (1967). El comportamiento operante en psicofarmacologia. In: R. Ardila. (Org.). *El analise experimental del comportamiento: la contribucion latinoamericana*. Mexico: Trillas;

Graeff, F. G.; Oliveira, L. M. (1972) Comparison between the effects of apomorphine and amphetamine on operant behavior. *European Journal of Pharmacology*, v. 18, n.2, p. 159-165.

Greenhill, L. L., Pliszka, S., Dulcan, M. K., Bernet, W., Arnold, V., Beitchman, J.,... Kroeger, K. (2001). Summary of the practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(11), 1352-1355.

Herrnstein, R. J., & Morse, W. H. (1957). Effects of pentobarbital on intermittently reinforced behavior. *Science*, 125(3254), 929-931.

Kelleher, R. T., & Morse, W. H. (1968). De-

terminants of the specificity of behavioral effects of drugs. *Ergeb Physiol*, 60, 1-56.

Laties, V. G. (1972). The modification of drug effects on behavior by external discriminative stimuli. *J Pharmacol Exp Ther*, 183(1), 1-13.

Laties, V. G. (2003). Behavior analysis and the growth of behavioral pharmacology. *Behav Anal*, 26(2), 235-252.

Leander, J. D., & McMillan, D. E. (1974). Rate-dependent effects of drugs. I. Comparisons of d-amphetamine, pentobarbital and chlorpromazine on multiple and mixed schedules. *J Pharmacol Exp Ther*, 188(3), 726-739.

Leonardi, J L & Bravin, A A (2012). Uma introdução à farmacologia comportamental. *Interação em Psicologia*, 15 (2), 193-201

McKearney, J. W. (1974). Effects of d-amphetamine, morphine and chlorpromazine on responding under fixed-interval schedules of food presentation or electric shock presentation. *J Pharmacol Exp Ther*, 190(1), 141-153.

McMillan, D. E. (1973). Drugs and punished responding. I. Rate-dependent effects under multiple schedules. *J Exp Anal Behav*, 19(1), 133-145. doi:10.1901/jeab.1973.19-133

Morse W. & Kelleher R.T. (1977) Determinants of reinforcement and punishment.

In: Honig W.K, Staddon J.E.R, editors. *Handbook of operant behavior*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall; pp. 174–200

Nevin, J. A. (1974). Response strength in multiple schedules. *J Exp Anal Behav*, 21(3), 389-408.

Nevin, J. A. (2015) *Behavioral Momentum: A Scientific Metaphor* CreateSpace Independent Publishing, San Bernadino, CA.

Nevin, J. A., & Shahan, T. A. (2011). Behavioral momentum theory: equations and applications. *J Appl Behav Anal*, 44(4), 877-895. doi:10.1901/jaba.2011.44-877

Rachlin, H. (1978). A molar theory of reinforcement schedules. *J Exp Anal Behav*, 30(3), 345-360.

Rachlin, H. (2000). *The science of self-control*. Cambridge: Harvard University Press.

Rescorla, R. A. (2003). Contemporary study of Pavlovian conditioning. *Span J Psychol*, 6(2), 185-195.

Rescorla, R. A., & Wagner, A. R. (1972). A theory of Pavlovian conditioning: Variations in the effectiveness of reinforcement and nonreinforcement.. In A. Black & W. F. Prokasy (Eds.), *Classical conditioning II* (pp. 64-99). New York: Appleton-Century-Crofts.

Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (1979). “Pa-

radoxical” effects of psychomotor stimulant drugs in hyperactive children from the standpoint of behavioural pharmacology. *Neuropharmacology*, 18(12), 931-950.

Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1977). Are the effects of psychomotor stimulant drugs on hyperactive children really paradoxical? *Med Hypotheses*, 3(4), 154-158.

Sanger, D. J., & Blackman, D. E. (1976). Rate-dependent effects of drugs: a review of the literature. *Pharmacol Biochem Behav*, 4(1), 73-83.

Skinner, B. F. (1983). *A matter of consequences*. New York: knopf.

Teicher, M. H., Polcari, A., Anderson, C. M., Andersen, S. L., Lowen, S. B., & Navalta, C. P. (2003). Rate dependency revisited: understanding the effects of methylphenidate in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 13(1), 41-51. doi:10.1089/104454603321666180

Todorov, J. C.; Gorayeb, S. R.; Correa, D. L.; Graeff, F. G. (1972). Effects of amphetamine on choice behavior of pigeons. *Psychopharmacology*, v. 26, n.4, p. 395-400

Weber, K. (1985). Methylphenidate: rate-dependent drug effects in hyperactive boys. *Psychopharmacology (Berl)*, 85(2), 231-235.