

PUC

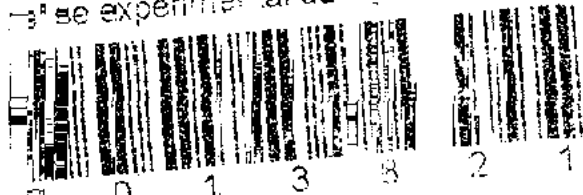
**Análise Experimental da Ação de Drogas sobre o
Comportamento: um estudo crítico dos efeitos
comportamentais da atropina.**

MARISE BEZERRA JURBERG

Publicada pela Universidade Católica do Rio de Janeiro
Rua Marquês de São Vicente, 209 — ZC-20
Rio de Janeiro — Brasil

1507J95a ITASEUC

Análise experimental da ação das drogas e.



2 0 1 3 8 2 1 2168

CESTRAL

UC-00007571-6

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO

ANÁLISE EXPERIMENTAL DA AÇÃO DE DROGAS SOBRE O COM-
PORTAMENTO: UM ESTUDO CRÍTICO DOS EFEITOS COMPORTA-
MENTAIS DA ATROPINA

por

MARISE BEZERRA JURBERG

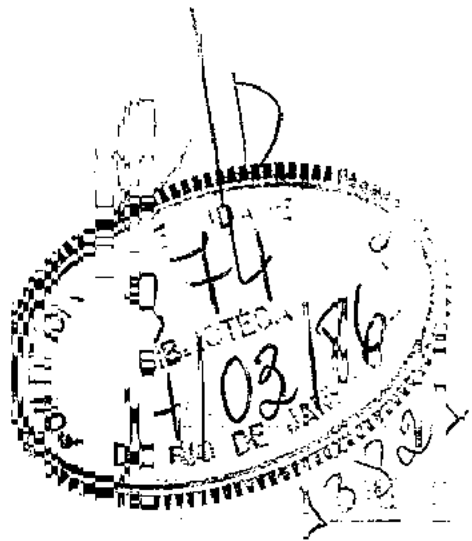
Tese submetida como requisito par
cial para a obtenção do grau de

MESTRE EM

PSICOLOGIA TEÓRICO-EXPERIMENTAL

Charles Alfred Esguard
Assinatura do Orientador

Rio, fevereiro de 1975



9-1-7-6

150
495a
TESE UC

11/04/86

AGRADECIMENTOS

- Ao professor Charles Alfred Esberârd pelo interesse e apoio constantes na orientação desse trabalho.
- Aos pesquisadores do Laboratório de Comportamento Animal do Instituto Oswaldo Cruz, professores Pedro Jurberg e Jorge da Silva Raymundo, pela construção e adaptação da aparelhagem utilizada, além da amizade e dedicação com que sempre me prestigiaram.
- Ao diretor do Instituto de Psicologia e Comunicação Social da U.E.G., professor Eliezer Schneider, cujos laboratórios foram gentilmente cedidos para a realização da parte experimental da pesquisa.
- À professora Vera Maria Vasconcellos pela valiosa colaboração na parte prática.
- Aos amigos e mestres que, de uma ou outra forma participaram da realização desse trabalho.

SUMÁRIO

O objetivo do presente trabalho foi ressaltar a necessidade de se aplicarem técnicas de maior controle nos estudos de farmacologia do comportamento, em virtude da complexidade de que se revestem, e do grande número de interações que apresentam as variáveis que os afetam.

Inicialmente fizemos uma análise dos fatores que influenciam a ação das drogas sobre o organismo, passando pelos problemas relacionados à classificação das drogas em geral e da atropina em particular. Foi dada ênfase, nessa primeira parte, aos problemas metodológicos que acompanham os estudos psicofarmacológicos.

Passamos então ao estudo da farmacologia da atropina, em particular seus efeitos centrais e suas relações com o sistema acetilcolínico.

Foram abordados a seguir os correlatos neurofisiológicos dos efeitos de drogas sobre o comportamento aprendido, e nesse tópico analisamos os experimentos mais relevantes que tentaram estudar a ação de drogas sobre a aprendizagem de discriminação. Na última parte do trabalho analisamos os resultados de

experimentos que realizamos, sobre a influência de um anti-colinérgico (atropina) sobre aprendizagem de discriminação. Além de discutir os resultados de nossa pesquisa, que procurou testar uma possível relação entre aumento de ativação cortical, provocado por atenuação da atividade colinérgica, e alterações na frequência de respostas em processo de extinção, discutimos também a necessidade de se planejar o experimento em função dos problemas metodológicos específicos para determinadas condições de teste.

SUMMARY

This work was meant to emphasize the need to apply technical procedures to obtain a greater control of the studies on behavior pharmacology. This is a difficult job, due to the complexity involving it, besides the interactions peculiar to the variables which affect them.

First of all, we submitted the factors interfering with the effects of drugs on the organism to an analysis, taking into account the problems concerning the classification of drugs in general and of atropine in particular. In this first part, it has been stressed the methodological problems that arise from psycho-pharmacological studies.

Thus, we started the studies on the atropine pharmacology, particularly its central effects and its relationship with the acetylcolinic system.

The related neurophysiological effects on learned behavior have been appreciated and, then, we analyzed the most relevant experiments made as an attempt to study the effects of drugs on the learning of discrimination. In the last part of this work we have examined the experiments achieved, about the influence of an anticholinergic (atropine) on the learning of discrimination. We have discussed the results of our research, aiming at a test on a possible

relationship between the growing cortex activity, caused by the attenuation of cholinergic activity, and the alterations occurred in the response frequency under an extinction process, we took into account the need to schedule the experiment according to the specific methodological problems involving certain conditions of test.

"We need to develop a science of psychopharmacology which one day may provide a rational foundation for the use of drugs in mental illness in the same way that organic chemistry does for the synthesis of new compounds".

"Pour atteindre à la vérité, il faut une fois dans sa vie se défaire de toutes les opinions que l'on a reçues et reconstruire de nouveau, et dès le fondement, tous les systèmes de ses connaissances".

René Descartes

ÍNDICE

1. DROGAS E COMPORTAMENTO	Pag.
1.1. Introdução	1
1.2. Farmacologia de algumas drogas psicoativas....	4
1.3. Problemas quanto à classificação de drogas....	13
1.3.1. Classificação da atropina	15
1.3.2. Aplicações clínicas da atropina	18
1.3.3. Toxicologia da atropina	19
1.4. Fatores que modificam as reações às drogas....	26
1.4.1. Drogas e sua administração	26
1.4.2. Aspectos físicos e sociais do meio am - biente	31
1.4.3. Características genéticas e fisiológi - cas do organismo	36
1.4.4. Características psicológicas e de com - portamento	42
1.4.5. Tipo de "design" utilizado - Problemas metodológicos	47
2. FARMACOLOGIA NA ATROPINA	
2.1. Efeitos periféricos da atropina	50
2.2. Efeitos centrais da atropina	50
2.2.1. Relações com a farmacologia do SNA....	53
2.2.2. Agentes adrenérgicos e anti-adrenérgi - cos	57
2.2.3. Agentes colinérgicos e anticolinérgi - cos	60
2.2.4. Relações entre SNA e SNC	66
2.3. Estudo farmacológico da atropina - evidências experimentais	71
2.3.1. Ação sobre contrações musculares clôni - cas	71
2.3.2. Ação sobre atividade eletroencefalográ - fica e sobre a formação reticular	77
2.3.3. Ação sobre certos comportamentos inatos	88

2.3.4. Ação sobre hipotálamo e controle da sede	92
2.3.5. Ação sobre outras áreas	99
3. A INFLUÊNCIA DE DROGAS SOBRE O COMPORTAMENTO APREENDIDO	107
3.1. Análise comportamental de ação de drogas	108
3.2. Correlatos neurofarmacológicos dos efeitos de drogas sobre o comportamento apreendido	127
3.2.1. Atividade colinérgica e aprendizagem	127
3.2.2. Influência do estado do organismo sobre a aprendizagem	133
3.2.3. Influência do estado de "drive" sobre a aprendizagem: aspectos qualitativos e quantitativos	136
3.3. Efeitos de drogas sobre a aprendizagem de discriminação	144
3.3.1. Problemas característicos de aprendizagem de discriminação	146
4. ANÁLISE EXPERIMENTAL DA INFLUÊNCIA DE UM ANTICOLINÉRGICO SOBRE UMA APRENDIZAGEM DE DISCRIMINAÇÃO	153
4.1. Introdução	153
4.2. Problema	164
4.3. Método	166
4.3.1. Material e Sujeitos	168
4.3.2. Procedimentos	172
4.4. Análise dos resultados	176
4.4.1. Fase Preliminar	176
4.4.2. Fase Experimental	179
5. CONCLUSÃO	189
6. BIBLIOGRAFIA	195

1. DROGAS E COMPORTAMENTO

1.1 Introdução

O simples fato de injetarmos uma droga não nos permite estabelecer uma relação inequívoca de causa e efeito, ao observarmos as alterações que aparecerem no comportamento. As mudanças comportamentais que podem advir pela administração de substâncias não podem servir de base para inferências sobre a atuação da droga em estudo. Num tipo de planejamento clássico, conforme apresentou Claude Bernard, quando da criação do método experimental, mantêm-se constantes todas as variáveis, com exceção de uma, a variável experimental, cujos efeitos sobre o grupo experimental serão observadas; quaisquer alterações no comportamento serão atribuídas à introdução da variável experimental. Tal tipo de planejamento, entretanto, deixa margem a uma série de problemas insolúveis, quando aplicado em estudos de farmacologia comportamental, devido a inúmeros fatores que não são controlados.

Achamos importante reportar um estudo realizado por Himwich e Costa (1960) uma vez que constitui excelente exemplo da necessidade de se conhecerem as diversas maneiras pelas quais as variáveis podem interagir, no sentido de manipulá-las e desta forma controlar-lhes os efeitos. Em seus estudos sobre correlatos neurofisiológicos do comportamento animal,

tentavam esses autores estabelecer relações entre diferentes concentrações de serotonina, em diferentes áreas cerebrais, com alterações do comportamento observável.

Um dos problemas encontrados referia-se à administração direta da serotonina (5-HT) não poderia ser levada a efeito, uma vez que ela seria destruída rapidamente pela monoamino oxidase (MAO); desta forma haveria necessidade de realizar injeções prévias de uma substância que inibisse essa enzima inibidora da MAO (MAOI) ou que inibisse a destruição dessa enzima biogênica; uma solução alternativa seria não injetar a própria serotonina, mas seu precursor biológico, a partir do qual ela se forma: o 5 hidroxitriptofano (5-HTP). A substância (MAOI) seria injetada em várias áreas cerebrais, e após as observações do comportamento dos animais, seriam determinadas as concentrações da serotonina em várias regiões do cérebro. As análises dessas concentrações de 5-HTP em diversas estruturas cerebrais não podiam ser correlacionadas diretamente com as alterações comportamentais paralelas, uma vez que esses dados haviam sido obtidos numa situação em que a serotonina fora artificialmente aumentada por injeções de seu precursor biológico e por inibição de sua destruição, (ao injetar um MAOI).

Na realidade, o que os dados deveriam estar mostrando seria uma correlação entre lesões induzidas bioquimicamente (ao se aumentar a quantidade de serotonina em várias partes do cérebro). Embora os resultados sugiram que o conteúdo dessa amina seja fisiologicamente constante nas estruturas selecionadas para estudos, não fornecem, entretanto, informações sobre a atuação da serotonina no SNC. Ao se injetar o 5-HTP forçou-se a formação da amina, inclusive em áreas em que ela normalmente não existe, mas que, transformaram o 5-HTP em 5-HT.

A análise das estruturas que contêm pouca decarboxilase, como a medula espinhal e a protuberância, sugere ainda que a síndrome observada constitui o resultado de uma lesão bioquímica irreversível. Existem várias razões pelas quais os resultados dos testes que se propõem a medir a mesma variável muitas vezes não concordam entre si:

- a maioria dos testes não constitui medidas de uma variável, apenas, podendo o comportamento estar sendo afetado diferencialmente por outros fatores.

- as drogas possuem diversos efeitos colaterais que podem produzir certos erros, assim como também podem afetar certas estruturas, fisiológica ou bioquimicamente relacionadas, e que podem impedir

ou facilitar determinado tipo de comportamento.

Desta forma, uma vez situado o problema da necessidade de se conhecerem as fontes de variação que podem influenciar os resultados dos estudos psicofarmacológicos, passaremos a uma exposição sucinta sobre as principais drogas psicoativas, uma vez que este problema será tratado a posteriori.

1.2 Farmacologia de algumas drogas psicoativas

O problema de classificação de drogas permanece bastante complexo, mesmo nos dias de hoje, uma vez que os critérios de categorização são vários; cada droga em particular pode ser identificada por diversas características comuns que possuam em relação a outras drogas. Os critérios mais utilizados baseiam-se em: a) aplicabilidade clínica; b) maneira ou local de ação dentro do organismo; c) determinados efeitos farmacológicos (como por exemplo: depressivos e estimulantes); d) estrutura química (Frank e Jhamandas, 1970).

Em 1963 Usdin publicou uma lista com mais de trezentas drogas que possuíam efeitos psicofarmacológicos importantes, isto sem incluir as drogas sedativas tradicionais. Em conjunto essas drogas têm sido denominadas psicofarmacológicas, (psicotrôpi

picas, psicoativas ou psicoefetivas), sugerindo uma interação entre a substância e as características psicológicas do organismo, e neurofarmacológicas, denominação que implicaria numa interação entre a droga e o sistema nervoso central (Himwich, 1960).

Esse problema será analisado com mais detalhes em item posterior e por enquanto nos deteremos num esquema de classificação baseado na ação que as drogas exercem sobre o comportamento (Peterson, 1966).

1.2.1 Drogas tranquilizantes

As drogas assim classificadas, possuem efeito clínico sobre diversos distúrbios psíquicos sendo úteis no tratamento de desordens psicóticas (reserpina, clorpromazina) e de desordens neuróticas (meprobamato, hidroxizina e benactizina). (Vogt, 1958).

As drogas tranquilizantes também podem ser classificadas segundo um continuum em relação ao efeito sedativo que possuem. É a seguinte, a classificação de Lim (1964)⁽⁶⁾: a) psicosedativos, em geral afetando centros cerebrais inferiores (Ex.: reserpina, clorpromazina e droxizina), apenas produzindo efeitos em centros superiores quando em doses próximas à letal; b) neurosedativos, não possuindo efeito sobre a atividade cortical ou cerebral inferior, mas podendo

produzir depressão e sono (Ex.: meprobamato); c) hipnosedativos, produzindo depressão do sistema nervoso central (Ex.: barbitúricos).

1.2.2 Drogas estimulantes-antidepressivas

Embora tenham sido estudados um pouco mais tarde que os tranquilizantes, sua aplicabilidade é grande no tratamento de algumas formas de depressão mental e fadiga. Nesta categoria estão classificados os estimulantes psicomotores (Ex.: anfetamina) e os antidepressivos.

A classificação dessas drogas pode obedecer a vários critérios. Se levarmos em consideração seu local de ação elas poderão ser classificadas como:

- anti-depressivos não específicos, que estimulam centros cerebrais inferiores (Ex.: dextro - anfetamina);

- anti-depressivos primários, que antagonizam a depressão sem causar estimulação ou sedação no S.N. Central (Ex.: imipramina);

- anti-depressivos secundários, que reduzem a depressão, através do bloqueio que exercem sobre os mecanismos de ativação cerebrais.

As anfetaminas são utilizadas nas depressões agudas (Miller, 1960), produzindo euforia,

elevações do humor, aumento do estado de alerta e alívio da fadiga. Podem causar insônia, aumento de temperatura corporal e convulsões. Essas substâncias estão quimicamente relacionadas à epinefrina e norepinefrina, ambas naturalmente produzidas no organismo.

1.2.3 Drogas sedativo-hipnóticas

Constituem as drogas classificadas como depressores não seletivos ou depressores gerais do sistema nervoso central.

Os sedativos aumentam o limiar de excitabilidade do S.N.C., sem produzir sonolência. De acordo com a dose, pode ocorrer depressão gradativa do S.N.C., indo desde a sedação até a hipnose e a anestesia, causando a morte. Os sedativos estão entre as drogas psicoativas cuja utilização data de tempos mais remotos, e incluem: os brometos, paraldeídos, hidrato cloral e os barbitúricos. Estes últimos possuem ação sedativa e depressora das funções sensoriais e motoras, sem analgesia. Seu uso superou o de drogas mais recentes, pela facilidade de administração, e pelo mínimo de efeitos colaterais. Seu tempo de atuação está estreitamente ligado com sua estrutura química, e sua categorização obedece a esta particularidade: a) barbitúricos de ação ultra-rápida; b) barbitúricos de ação rápida; c) de ação intermediária; d) de ação pro

longada.

1.2.4 Drogas psicotomiméticas - alucinogênicas

Produzem, em sujeitos normais, sintomas que se assemelham, em certa extensão, aos sintomas encontrados em pacientes psicóticos: distorções da imagem corporal, pensamento desorganizado e alucinações, daí sua denominação. Como exemplos de drogas psicotomiméticas:

a) dietilamida do ácido lisérgico, sintetizando a partir de um alcalóide do fungo Claviceps purpurea, que cresce nos grãos de cereais. Seus efeitos principais são: percepção visual exacerbada, intensificação da visão de cores, alterações nos processos de pensamento e alucinações visuais. (Marrazzi e Hart, 1951) . Sua atividade depende de sua estrutura molecular, onde uma ligeira alteração pode modificar, por sua vez, seus efeitos; seu emprego terapêutico tem sido estudado através de psicoses-modelo, conseguidas pela administração da droga.

b) mescalina, derivada do cactus lophophora williamsii, cujo efeito mais característico são as alucinações visuais, geralmente com percepções de formas geométricas e alterações na percepção de cores; aparecem, também, distorções da imagem corporal e da percepção do tempo (1936, Guttman). Tem sido estudada em relação à produção dos sintomas psi-

cóticos que provoca, assim como agente terapêutico no tratamento dos distúrbios psíquicos (Denber e Merlis, 1955).

c) psilocibin, extraído de um cogumelo mexicano, Psilocybe mexicana. Tem sido usado pelos nativos, para provocar visões coloridas, reconhecidas como irreais, pelo próprio percebedor.

d) bufotenina, derivada de um sapo da América do Sul (Bufo marinus), e também, de várias plantas, sendo uma delas a Piptadena peregrina, utilizada como euforizante e intoxicante pelos índios da América do Norte. Produz efeitos semelhantes ao LSD (Hoffer e Osmond, 1954, 1955). Constituem, a bufotenina e o LSD, os mais fortes alucinógenos conhecidos.

e) muscarina, relacionada à amina biogênica acetilcolina; ela reproduz os efeitos da excitação parassimpática, daí o nome de "efeitos muscarínicos" para os efeitos análogos da acetilcolina (segundo sua função de mediador das extremidades periféricas do sistema parassimpático). Esses efeitos são bloqueados pela atropina. A muscarina é extraída do cogumelo Amanita muscaria e pode produzir delírios, hiperexcitabilidade e intoxicação (Rocha e Silva, 1969).

f) bulbocapnina, originada da planta Corydalis cava diferindo dos demais psicotomiméticos pelo fato de produzir um estado cataléptico (Baruk,

1967), caracterizado por depressão acentuada na atividade motora. Baruk conseguiu induzir a catalepsia experimental em diversas espécies de vertebrados, com exceção dos animais desprovidos de neo-cortex. Foram observados ainda diversos efeitos em cães (Himwich e Costa, 1960): vários graus de fraqueza muscular, ocorrência de latidos que duravam horas, insensibilidade a estímulos visuais e auditivos, além de hipersensibilidade tátil.

1.2.5 Aminas biogênicas

São substâncias naturalmente encontradas no S.N.C. e que se tornaram importantes para o estudo do funcionamento do Sistema Nervoso Central. Muitas delas possuem função de transmissão dos impulsos nervosos; sendo as mais importantes: a serotonina, a norepinefrina, o ácido gama-amino-butírico e a acetilcolina.

a) Serotonina, largamente distribuída entre os tecidos do organismo. É sintetizada no cêrebro a partir do amino-ácido 5-hidroxitriptofano (5-HTP) e é destruída pelas enzimas mono-amino-oxidase (MAO) e aldeído dehidrogenase. Tem sido muito estudada em relação aos efeitos que produz: um excesso de serotonina tem sido observado em crises de excitação e agitação (Wooley, 1962). A administração de nicotina tem

efeito sobre os níveis de serotonina cerebral, mas não sobre outras aminas (Herz e Col. 1967). Tem efeito estimulante sobre a liberação de adrenalina (Hoffer e Osmond, 1955). Não produziria diretamente processos esquizofrênicos (segundo Marrazzi e Hart, 1955): a se rotonina exerceria o papel de um alucinógeno endógeno, ou seria ela própria, a causa da psicose. A inibição de sinapses cerebrais é importante para o estudo da ação de alucinógenos e outros indutores de psicoses químicas. Essa inibição pode provocar alterações nos padrões normais responsáveis pelo comportamento, como também pode atuar indiretamente, alterando o equilíbrio normal entre excitação colinérgica e inibição adrenérgica.

b) Norepinefrina ou noradrenalina, encontrada em vários territórios do organismo, principalmente na parte medular das glândulas adrenais, nervos periféricos e células nervosas. Constitui um mediador químico, sendo estocada em forma inativa na ce lula nervosa, até ser liberada a partir de um impulso nervoso, quando então, é destruída por uma enzima do tipo MAO, tornando-se fisiologicamente inerte (Krantz e Carr, 1965). As células nervosas e as sinapses que utilizam a norepinefrina e a epinefrina (ou adrenalina) são chamadas adrenérgicas e estão localizadas principalmente com o sistema nervoso simpático.

c) Ácido gama amino butírico (GABA),

que tem sido estudado como mediador químico, modificando o comportamento e a atividade elétrica do cérebro, à semelhança das demais aminas biogênicas. O trabalho de Jasper, Khan e Elliot, em 1965, citado por Milner (1970) tentou estudar a liberação de alguns aminoácidos pelo córtex, durante os estados de sono e vigília. Observaram que a GABA é liberado durante o sono em cerca de três vezes mais que durante a vigília; ao mesmo tempo, a quantidade de ácido glutâmico reduz-se em cerca de um terço, enquanto não se observam mudanças nas quantidades de outros aminoácidos. Tal fato elimina a possibilidade de que estes resultados sejam causados por uma mudança geral na circulação ou no metabolismo. Possui efeitos uniformemente inibitórios no sistema nervoso provocando, sua remoção, portanto, uma hiperexcitabilidade nervosa.

d) Acetilcolina, apresentando maiores concentrações, em relação ao sistema nervoso central, nas regiões do tronco cerebral, hipotálamo, e córtex; menores concentrações são encontradas nas áreas subcorticais. É armazenada nas células nervosas onde, após participar da transmissão do impulso nervoso, ao nível simpático, é destruída imediatamente pela enzima colinesterase. Serve como agente transmissor nos nervos periféricos, junções neuromusculares e nervos

parassimpáticos. As células nervosas e as sinapses que utilizam acetilcolina são denominadas colinérgicas. É de alta importância biológica pela ação estimulante sobre o sistema nervoso parassimpático (Marrazzi, 1953).

As drogas classificadas como anticolinestéricas funcionam na realidade como agentes colinérgicos, isto é, tem o efeito de aumentar a concentração de acetil-colina na placa motora terminal (junção nervo-músculo), uma vez que inibem a colinesterase, não permitindo, portanto, a destruição desta última substância, em seu local de ação. A acetilcolina é antagonizada pelos alcalóides solanáceos naturais, tais como a atropina, a hiosciamina e a escopolamina (ou hioscina), além de vários outros compostos de ação tipicamente anticolinérgica.

O critério para classificação das drogas, utilizado em relação às drogas psico-ativas por nós analisadas, incluiu, além da ação específica que elas produzem sobre o comportamento, também a interação entre elas, em termos de antagonismo ou sinergismo de efeitos de umas em relação às outras.

1.3 Problemas quanto à classificação de drogas

Uma mesma droga pode ser colocada em mais de uma categoria, dependendo do critério usado

como base para a classificação. A clorpromazina, por exemplo, pode ser classificada como um tranquilizante maior, um derivado de fenotiazina, um psicosedativo, um neuroléptico, um ataráxico ou mesmo um antidepressor secundário (Rocha e Silva, 1969). Nem todo derivado de fenotiazina entretanto é tranquilizante; alguns são antihistamínicos. O critério para classificação farmacológico baseado no antagonismo que determinada droga apresenta em relação aos efeitos de outra droga, é inadequado, pois várias drogas podem exibir a mesma forma de antagonismo, embora com estruturas químicas bastante diferentes, além de possuírem efeitos clínicos também diversos.

Uma classificação baseada apenas em um único critério torna-se limitada por não permitir muita predição; um esquema de classificação baseado em aplicações clínicas é também inadequado, porque levaria em consideração as características relevantes das desordens mentais às quais elas se aplicam e estas não podem, elas mesmas, serem definidas com precisão; um esquema baseado na estrutura química, embora ~~pareça~~ pareça mais preciso, permanece inadequado pelo fato de que substâncias quimicamente relacionadas nem sempre produzem os mesmos efeitos.

O propósito maior de uma classificação de drogas deve ser o de estabelecer semelhanças entre

substâncias aparentemente divergentes; a partir dessas semelhanças, será possível estabelecerem-se generalizações que tornem possível uma predição das propriedades e dos efeitos mais importantes da substância em questão.

Peterson (1966) propõe uma classificação multidimensional, baseada em diversos níveis de explicação, levando em consideração vários critérios incluindo entre eles observações derivadas também da observação do comportamento de diferentes espécies animais. Um sistema de classificação assim formulado maximizaria a possibilidade de predição, aumentando, desta forma, a aplicabilidade das drogas classificadas, além de fornecer gradações mais precisas em relação à sua categorização.

1.3.1 Classificação da atropina

A atropina entra na composição química da beladona (Atropa belladonna, Linnaeu), planta rizomatosa cujo caráter tóxico é conhecido desde a Antiguidade, a partir de quando passou a ser utilizada para vários fins, inclusive criminais (Casamada, 1957).

Uma outra fonte de atropina é a Datura stramonium Linnaeu, a partir da qual foi primeiramente extraída a atropina por Mein em 1833 (segundo Rocha e Silva, 1969).

A palavra "atropa" designa o gênero ao qual pertence a beladona, e deriva do grego "Parca", en carregada de cortar o fio da existência humana, devido aos envenenamentos que podia causar.

O nome da beladona parece ser originado da palavra "belladonna" pelo fato das mulheres italianas fazerem uso de seus frutos para dilatar as pupilas dos olhos e dar a seu rosto um aspecto mais bonito (Youngken, 1951). É interessante notar que recentes estudos realizados por Hess (1965), têm relacionado o tamanho da pupila com o valor emocional que o estímulo que está sendo percebido possui para o sujeito; a relação entre dilatação ou constricção da pupila e estados emocionais fortes apresenta um substrato fisiológico, que constitui a possibilidade do reflexo à luz pode ser controlado tanto pelo ramo simpático quanto pelo ramo parassimpático do sistema nervoso autônomo: a divisão parassimpática controla o reflexo a estímulos luminosos externos enquanto a divisão simpática controla o mesmo reflexo em resposta a estados emocionais fortes. Sendo assim, a atividade da pupila pode servir como uma medida da motivação. O estado fisiológico de uma pessoa pode ser um fator importante na resposta pupilar, pois ocasionará motivações diversas, que permitirão valorações diferentes em relação à percepção de estímulos: a constricção da pupila acompanha,

em geral, a visão de estímulos aversivos, enquanto a dilatação pupilar aparece quando os estímulos possuem valoração positiva ou são de interesse para o percebedor.

A beladona é cultivada em várias regiões da Europa, Índia e E.U.A., sendo a luz solar direta de grande importância não só para a produção de folhas em abundância, como também para sua riqueza em alcalóides.

Sua composição química inclui alcalóides, oxalato de cálcio, matérias pépticas, colina, etc.. Entre os alcalóides, destacam-se, principalmente a levo-hiosciamina e a atropina. Segundo histórico realizado por Youngken (1951); a hiosciamina foi descoberta em 1881, por Landerburg podendo transformar-se, facilmente em sua forma racêmica^(*), a atropina, por simples

(*) Forma racêmica de uma substância constitui seu isômero óptico, isto é, substâncias que pertencem à mesma função química, têm a mesma constituição plana e mesmas propriedades químicas, sendo diferentes apenas em relação a algumas propriedades físicas, dentre as quais a diversidade de ação sobre a luz polarizada, além da propriedade de se cristalizar sob formas assimétricas.

Variedade racêmica de uma substância, portanto, constitui a mistura homogênea e equimolecular de dois isômeros, sendo opticamente inativa pela compensação dos desvios em sentidos opostos.

A atropina e a hiosciamina (C₁₇H₂₃O₃N) constituem dois isômeros ópticos, sendo o primeiro a forma racêmica do segundo. Ambos os alcalóides são bastante venenosos, apresentando efeitos semelhantes, através de sua ação midriática, antinevrálgica e antiespasmódica.

dessecação ou extração. A atropina teria sido assinalada em 1883, simultaneamente por Mein e Geiger e por Hesse, e sua composição química teria sido estabelecida por métodos hidrolíticos realizados por Willstaetter (1901). Sua ação sobre a pupila foi assinalada inicialmente por Van Swieten, em 1760 e em 1886 Rajus publicou uma descrição desta ação midriática.

1.3.2 Aplicações clínicas da atropina

As aplicações terapêuticas dos compostos de ação antimuscarínica é bem ampla: praticamente todos os efeitos da estimulação periférica do parasimpático são reduzidos ou abolidos pela injeção de atropina ou análogos. Algumas dessas substâncias, além da ação antimuscarínica (e portanto atropino-"símile") são também dotados de ação inibidora do ganglio; sendo assim, a seus efeitos antimuscarínicos devem ser somados os efeitos decorrentes de sua ação anti-nicotínica (Rocha e Silva, 1969). Essa combinação de efeitos se tem mostrado útil no tratamento da úlcera péptica (Schwartz, 1956) - ação anti-espasmódica e anti-secretória sobre os brônquios torna os atropínicos úteis no tratamento da asma brônquica e sua utilidade na fase pré-anestésica. A ação dos atropínicos sobre a motilidade intestinal é mais evidente nos casos de hiperatividade intestinal, nos quais sua ação anti-espasmódica tem grande utilidade terapêutica. Nos

casos de oftalmologia em que é necessária a midríase, os atropínicos são utilizados largamente, variando o tipo de composto atropínico de acordo com o tempo de midríase desejado: uma solução de 1% de sulfato de atropina, aplicada localmente produz midríase máxima ao fim de 30 a 40 minutos, voltando o diâmetro pupilar ao normal somente ao fim de uma semana.

Constituem ainda, a atropina e seus análogos, a terapêutica indicada nos casos de envenenamento por drogas anticolinesterásicas, em associação com bloqueadores da placa motora (curare, drogas despolarizantes, etc.).

1.3.3 Toxicologia da atropina

Em doses de 3 a 10 mg/kg provoca acidentes graves, mas não mortais. De 10 a 60 mg/kg sobrevivem geralmente a morte; se a via for a subcutânea, a intoxicação é imediata e vai demorar de 20 a 30 minutos, se for por via oral (Youngken, 1951).

Com doses de efeito sub-letal, o primeiro sintoma a aparecer é a secura da boca e da faringe, o que conduz à sede intensa; aparecimento de náuseas, vertigens, cefalgia, debilidade muscular e pupilas fortemente dilatadas.

Koppanyi (1939) , relata dados com traditórios sobre a ação de doses tóxicas da atropina

sobre o Sistema Nervoso Central. Enquanto alguns autores assinalavam a função estimulante sobre certas áreas, outros evidenciavam função diversa, depressora, e que variava de acordo com a dose utilizada ou com o tempo de observação post-injeção.

Enquanto doses de 2 a 10 mg/kg provocam, em espécies diferentes (cães e macacos), excitação do córtex motor, doses mais altas, geralmente fatais, exerciam efeitos depressores ou paralisantes, culminando com a paralisia dos músculos respiratórios.

Outros trabalhos do mesmo autor chamavam a atenção para o fato de que a combinação de atropina (25-30mg/kg) com morfina, éter ou fenobarbital sódico fazia aumentar a ação desses narcóticos.

Em seus experimentos Koppanyi (1939) tentou estudar separadamente os dois efeitos-estimulante e depressor da atropina, criando condições que permitissem um controle maior de certas variáveis tais como: dosagem gradativamente maior e maiores períodos de observação (durante várias horas seguidas). Observou que, em sapos, com doses de 500mg/kg, a depressão motora e sensorial durava de 7 a 48 horas, mas em 45% dos animais seguiu-se a esta fase, um estado de hiperexcitabilidade, com convulsões ocasionais, sob estimulação sensorial.

Com doses de 750 mg/kg, 70% dos animais apresentaram sintomas semelhantes, mas os demais morreram em 6 dias; doses maiores eram fatais. Os mamíferos estudados (cães e gatos) mostraram-se mais tolerantes à atropina e portanto, as dosagens mais altas, permitidas devido a esta característica, provocaram uma mistura de depressão e estimulação: logo após a injeção (i.v.) predominavam a depressão, a fraqueza muscular e a prostração, assumindo os animais uma estranha posição lateral, acompanhada de relaxamento e anestesia. Em 15 e 30 minutos os animais estavam hábeis para permanecer de pé ou andar. Adormeciam, mas podiam ser acordados sem dificuldade (50 mg/kg).

Aumentando a dose (60 mg ou mais), apresentaram imediatamente convulsões epileptiformes; doses mais fracas provocavam, em cães, estimulação do SNC, com elicitação espontânea do reflexo de coçar ("scratch"), em sucessão rápida, estimulação da respiração, latidos, vômitos, hiperexcitabilidade e espasticidade. Todos os sinais de estimulação, incluindo as convulsões, paravam com pequenas doses de barbitúricos (10-15 mg de nembutal, por exemplo).

Tentou ainda Koppanyi (1939) determinar se a depressão e a estimulação seriam efeitos primários da atropina no S.N.C. ou efeitos secundários de ações da droga em outras estruturas. Utilizando ain-

da cães e gatos, observou que 30mg de sulfato de atropina no grupo experimental provocava pequena e rápida depressão; após 30 minutos os animais estavam aptos a andar e permanecer de pé; após 1 hora o grupo experimental recebia 15mg de nembutal o que provocava relaxação muscular e anestesia; efeito idêntico ocorria no grupo de controle, mas as doses tinham que ser bem maiores (35 e 40mg de nembutal). Os efeitos tornavam-se idênticos para os dois grupos apenas 5 dias após serem repetidas as injeções de nembutal. Observou ainda que doses menores de atropina (menos que 20mg/kg) ou de nembutal (menos que 10mg/kg) não eram suficientes para provocar esses efeitos. O grupo que recebeu uma dose alta de atropina (50mg/kg), apresentou depressão motora e sonolência, efeitos que eram inibidos imediatamente após doses mínimas de estriçnina (0.075mg/kg); após a administração de estriçnina os animais passavam a apresentar excitação motora, aparecendo convulsões; cerca de 50% dos animais morreram, e para verificar o efeito somatório que as duas drogas teriam tido, os animais restantes receberam, no dia seguinte, doses idênticas de estriçnina, apenas, e não apresentaram convulsões.

Esses resultados mostram que a atropina apresenta sinergismo com um hipnótico (o nembutal) e com um convulsivante medular (estriçnina em doses altas); os hipnóticos, por sua vez, podem antagonizar os

efeitos estimulantes da atropina, enquanto os convulsivantes podem opor-se à depressão pela atropina. Permite concluir ainda que a ação da atropina sobre o sistema nervoso central é de dois tipos: depressão-excitação. Os resultados, entretanto, não permitem determinar se essas ações poderiam ser explicadas pelo bloqueio que a atropina exerceria sobre os mecanismos colinérgicos.

A introdução de uma terapia baseada no sulfato de atropina, para o tratamento de doenças mentais, foi introduzida por Forrer em 1951, e cinco anos mais tarde a terapia por doses tóxicas de atropina já contava com um grande número de contribuições em termos de pesquisa associada à aplicação clínica dessas doses tóxicas (Miller, 1956). As doses iniciais usadas por Forrer (1951, 1956) eram de 32mg/kg, e passou a até 200mg/kg. O quadro clínico obtido com a "Atropine Toxicity Therapy" assemelha-se aos conseguidos com coma insulínico. Os sintomas somáticos da excitação, relacionados com os efeitos centrais, incluíam excitação, estados confusionais, fraqueza, incoordenação motora e distúrbios da fala; ocasionalmente ocorrem vômitos, ou distúrbios do comportamento; aparecem alterações na memória, alucinações e ilusões em geral visuais.

Esse quadro clínico assemelha-se a uma síndrome cerebral aguda, no qual há falhas de memória, de orientação, os sensórios ficam prejudicados e o delírio transforma-se em coma. Ao contrário do que se poderia esperar, entretanto, (Miller, 1956) , a inquietação e a excitação não levam a desordens do comportamento. O estado de coma assemelha-se, por sua vez, ao estágio III (coma profundo) da terapia de coma por insulina: a percepção torna-se distorcida, mas não completamente desintegrada.

A terapia introduzida por Forrer não leva em consideração o diagnóstico do paciente, anterior à terapia por atropina, nem dá importância à duração nem à etiologia da doença, para fins de prognóstico. A nosso ver, a falta de conhecimento dos sintomas anteriores ao tratamento, se não é importante pelo fato de todos os pacientes, indiscriminadamente poderem ser submetidos à terapia por atropina (apenas havendo restrições em relação aos epiléticos), torna-se um dado importante para a própria avaliação do grau de melhoras que a droga acarretaria. Sem esses dados, torna-se difícil inclusive, avaliar essas melhoras. A percentagem de pacientes em que se observaram melhorias no estado geral (16%), entretanto, foi categorizada por Forrer como relativa aos sujeitos "cuja estrutura do ego encontrava-se relativamente intacta".

Além de dificultar a discriminação desses indivíduos, pela impossibilidade de se operacionalizar esta definição, dificulta as conclusões, tanto para efeito de seleção de amostra, como para avaliação da atuação da droga, esse critério não pode nem ser testado, na realidade, pois a falta de um grupo de controle, composto de pacientes desse tipo, mas nos quais não se aplicasse o tratamento com a atropina, impossibilita conclusões sobre os efeitos da droga.

1.4 Fatores que modificam as reações às drogas

Existem vários atributos de um organismo que se mostram capazes de modificar o efeito de drogas sobre seu comportamento. Além da estrutura subjacente à personalidade, outros fatores podem atuar mascarando o efeito das drogas. Peterson (1966) classifica-os da seguinte maneira:

- a) ação da própria droga (dosagem e administração);
- b) aspectos físicos e sociais do meio ambiente;
- c) as características genéticas e fisiológicas do organismo;
- d) as características psicológicas e de comportamento do organismo.

1.4.1 Drogas e sua administração

Quanto à dosagem e à administração da droga, podemos citar como exemplo algumas particularidades do ácido gama-amino-butírico (GABA): enquanto outros trabalhos assinalam que o GABA injetado intraperitoniaismente não possui efeito sobre a resposta condicionada, Vieira (1967), utilizando-o em cães e gatos, por diferentes vias de administração, observou efeitos positivos sobre o controle dos processos de vigilância, além de afetar o comportamento geral e o condicionado.

Em geral as drogas produzem efeitos crescentes, em função da quantidade administrada, embora quando a dosagem seria alterada, possam também ocorrer efeitos diferentes, ou mesmo contrários. A gradação com que as drogas podem ser usadas classificam as doses em: fisiológicas (doses que correspondem aos níveis normais encontrados no organismo), farmacológicas (correspondendo aos níveis exigidos para a produção dos efeitos em estudo) e toxicológicas (doses que correspondem a níveis muito altos, acima dos níveis exigidos farmacológica ou terapêuticamente).

Também o tempo de duração do efeito da droga difere bastante de uma para outra: a reserpina, por exemplo, necessita de dosagens cumulativas, e sua

ação perdura por dias, mesmo depois que o tratamento é interrompido.

Outro fator importante para a produção de efeitos diversos decorre da aplicação concomitante de duas ou mais drogas; pode ocorrer interação entre elas e isso pode torná-las diferencialmente efetivas, uma agindo sobre a outra, inibindo ou exacerbando seus efeitos.

Além desses fatores que podem alterar os efeitos das drogas, existem problemas decorrentes de sua própria administração, como por exemplo, os efeitos colaterais que a droga pode provocar e que nem sempre podem ser combatidos por outras drogas; a adaptação do organismo à droga, exigindo aplicações gradualmente crescentes gerando problemas de tolerância. Essa tolerância tem sido observada tanto em relação a estimulantes (anfetamina), quanto depressores (morfina, barbitúricos). Uma tolerância que se desenvolve de forma rápida denomina-se taquifilaxia; a atropina pode causar este tipo de tolerância (Gray e Seevers, 1955)

Em relação à ação da atropina como de - pressora da motilidade intestinal e em relação à capacidade de provocar taquifilaxia, Gray e Seevers(1955), observaram que repetidas doses de atropina produziam efeitos cada vez menores sobre a motilidade do intesti

tino de cães. A taquifilaxia por atropina pode ser demonstrada em toda a extensão do trato intestinal, tendo o padrão da resposta variado de acordo com a manipulação das doses, como via de administração usada e com o intervalo de tempo entre as injeções.

Estudos feitos com outras drogas depressoras da motilidade intestinal, pelos mesmos autores, indicaram que somente as drogas que possuem atividade bloqueadora da muscarina são capazes de provocar taquifilaxia no intestino. Similaridades químicas com a atropina não constituem pré-requisitos para tal efeito.

O bloqueio colinérgico no intestino persistiu muito tempo após ter terminado a resposta inibitória pela dose de atropina; com a administração gradual da droga obtiverem ainda Gray e Seevers (1955) resistência maior à ação da atropina, independente de qualquer efeito inibitório sobre a motilidade do intestino.

Estudando a ação da atropina no bloqueio central do ato de beber provocado por carbacol, Terpsstra e Slangen (1972) realizaram um exemplo de estudo sobre a interação dose-resposta. A resposta de beber é específica, induzida pela estimulação com carbacol foi gradualmente inibida com doses crescentes de atropina e metil-atropina. A ação inibidora dessas duas drogas

foi de cerca de 90%, com uma dose 3 a 10 vezes menor (0,18mg) do que a utilizada em estudos anteriores. Esse fato pode ser evidenciado devido ao cuidado na graduação contínua das dosagens utilizadas.

Em relação a efeitos contrários, provocados pela mesma droga, ou de interação entre duas ou mais drogas, Frank e Jhamandas (1970) utilizando depressores do S.N.C. observaram sedação, provocadas por doses pequenas enquanto doses maiores produziam excitação e convulsões; realizando pré-tratamento com doses subanestésicas de fenobarbital observaram que as drogas depressoras aboliam o reflexo de postura, tanto em concentrações baixas quanto altas. Já drogas estimulantes do S.N.C. antagonizavam a perda desse reflexo. Baseados nesses estudos prévios tentaram os autores uma classificação das drogas que possuissem efeitos gerais depressores ou estimulantes sobre o S.N.C..

A maioria das drogas testadas e classificadas como depressoras gerais não produziam anestesia quando administradas sozinhas, mas rapidamente produziam este efeito quando associadas a doses pequenas e subanestésicas de fenobarbital.

O trabalho tenta explicar estes fatos: efeito não anestésico quando as doses são administradas sozinhas e produção de convulsões e morte quando dadas em altas doses. Embora as drogas depressoras pos-

suissem propriedades anestésicas, tal fato não pode ser demonstrado devido à ação altamente tóxica, dessas drogas, isto é, a dose letal ainda ser menor do que a dose exigida para anestésiar o animal. Tratando o animal com fenobarbital em doses sub-anestésicas, possivelmente o S.N.C. tornaria-se próximo do "estado anestésico", e então com o efeito adicional da segunda droga conseguir-se-ia a anestesia.

Quanto ao fato dos depressores gerais produzirem convulsões quando dados sozinhos, sugerem os autores uma colocação semelhante à de Frank e Sanders (1963): explicam a ação central, estimulante, dos anestésicos locais, como uma forma exagerada dos estágios de excitação da anestesia (estágio II: delírio), o que provocaria, assim, uma ação inibidora. Por outro lado, é possível que alguns "depressores gerais" possuam um efeito estimulante central mas por um mecanismo diferente daquele responsável pela estimulação por anestésicos locais (estágio II).

Propõem os autores, ainda uma classificação para as drogas de ação central, baseada na habilidade ou não dessas drogas em antagonizar os efeitos do fenobarbital. Para eles, o critério de classificação baseado apenas no fato de induzirem ou não convulsões torna-se inadequado, uma vez que tanto drogas depressoras gerais administradas com doses sub-anestési-

cas de fenobarbital) quanto drogas estimulantes gerais (dadas sozinhas) produzirem ação convulsivante.

1.4.2 Aspectos físicos e sociais do meio ambiente

a) Quanto aos aspectos físicos do meio ambiente, descobriu-se uma influência da temperatura, por exemplo, sobre a ação da clorpromazina (Quadbeck, 1962)⁽³²⁾: ratos e camundongos mantidos a 13-18°C apresentaram depressão neurológica, que se reduzia quando a temperatura corporal era elevada; a temperaturas mais altas (33-38°C), a clorpromazina produzia efeito diverso, aparecendo hiperexcitabilidade.

b) Quanto aos aspectos sociais, observou-se que o tamanho do grupo alterando o próprio comportamento dos animais (Harlow, H.F. e Harlow, M.K., 1962)⁽³³⁾ e desse modo pode alterar também a potência de determinada droga. A toxicidade da anfetamina, por exemplo, é maior, em grupos de camundongos onde há super-população, enquanto úlceras estomacais produzidas por fenilbutazona, conforme pesquisas anteriores, eram mais graves em ratos criados sozinhos do que nos que eram mantidos com um, dois ou três companheiros.

Wilson e Mapes (1964) apresentaram um estudo sobre os efeitos da composição do grupo sobre a ação de drogas. Chamam a atenção para o fato de que não se deve esquecer que a familiarização do grupo

com seu ambiente sempre teve um efeito relevante sobre seu comportamento, modificando-o, mesmo independentemente do fato do animal estar ou não sob o efeito de determinada droga. Além disso, a alteração de grupos já estabelecidos modifica a estabilidade e a integração sociais.

Chamam a atenção para o fato do investigador relevar tais fatores, planejando seu experimento sem deixar de considerar a extensão com que eles podem influenciar seus resultados. Embora o tamanho do grupo tenha sido discutido como causa provável de alteração nos efeitos característicos de aminas simpatomiméticas em camundongos Chance (1946) , conseguiu demonstrar que a variância encontrada nas suas observações experimentais pode ser devida à alteração no tamanho dos grupos experimentais. Os efeitos não devem ser atribuídos somente à ação das drogas, quando o planejamento inclui alterações no grupo.

Wilson (1962)¹ , estudou a produção de epilepsia audiogênica e a influência do estímulo social sobre as convulsões; observou que, após introduzir camundongos não sensíveis e criados isolados, dentro de grupos estáveis de quatro animais sensíveis ao estímulo auditivo, houve um aumento na gravidade dos ataques convulsivos, em comparação com os grupos de controle. Quando, em vez de um, foram introduzidos dois

animais nos grupos estáveis, a gravidade dos ataques não se alterou; nesse caso, o comportamento do grupo estável foi diferente: dividiam a atenção entre os dois novos sujeitos, ocorriam brigas entre esses e o grupo anteriormente estável, além de se alterarem os padrões estereotipados de comportamento que o grupo apresentava anteriormente.

Chance (1946) estudando o efeito da presença de outros animais sobre a toxicidade de aminas simpatomiméticas, verificou que a presença de outros camundongos pode duplicar a ação da adrenalina e pode tornar a ação da anfetamina 10 vezes maior; a excitação que essas drogas produzem sobre o sistema nervoso, por sua vez, desencadeiam certos comportamentos e certas posturas que terão efeitos sobre a reatividade dos demais elementos: a estimulação central causada pela anfetamina, por exemplo, faz com que eles corram rapidamente pela caixa, passando por cima ou por baixo dos demais, assumem posturas características, quando parados, influenciando e sendo influenciados, portanto, pelo comportamento dos outros, até que a excitação mútua gerada chega a proporções tais que alguns animais apresentam convulsões que eventualmente os levam à morte. Aparecem atitudes defensivas e os animais adotam posturas de prontidão para ação, quando outros se aproximam; podem pular sobre os outros, desencadeando nesses uma

reação defensiva ou de fuga; aparecem períodos em que todos apresentam-se em posições rígidas, imóveis, até que um barulho ou um movimento súbito de algum dos elementos do grupo faz com que haja explosões súbitas de atividade, quando então novo período de imobilidade se segue.

Variando também o grau de agregação no grupo, Chance observou que a toxicidade torna-se uma função do tamanho do grupo e do seu grau de agregação, fatores que alteram o número de encontros possíveis entre os animais. Outro fator observado por eles e que influencia a ação destas drogas é a temperatura ambiente, estando a atividade quase ausente a 15°C e bastante pronunciada a 26,7°C.

A influência de animais criados sozinhos ou em grupos, numa situação de aproximação-esquiva ("approach-avoidance situation") foi estudada por Morrison e Hill (1967), utilizando choque elétrico e alimento como estímulos reforçadores negativo e positivo, respectivamente.

A medida do medo foi a quantidade de comportamento de aproximação numa situação de conflito aproximação-esquiva, o teste consistia em percorrer uma alameda, na extremidade da qual os animais recebiam reforço; na fase pré-experimental, os animais aprendiam a percorrer a alameda sozinhos ou em grupo,

sendo que os grupos sempre consistiam de 3 animais oriundos da mesma gaiola em que eram mantidos. O critério para passar à fase experimental foi tempo gasto para chegar à extremidade (que tinha de ser inferior a 15 segundos). Os animais eram então testados em grupos ou isoladamente, sendo introduzido choque elétrico na extremidade final; durante o período de choque o disco de alimentação era removido. Os resultados mostraram que os animais que foram testados em grupos aproximavam-se mais da situação conflitiva do que os animais testados isoladamente, e gastavam menos tentativas para atingir o critério de aproximação escolhido. Esse efeito de grupo não parece ser devido à competição entre os animais, porque o disco de alimentação era suficientemente largo para permitir que os três animais comessem ao mesmo tempo. O fenômeno parece ser relativamente forte, uma vez que foi significante mesmo com uma privação de 47 horas; o segundo experimento tentou verificar se o índice utilizado como indicativo da redução do medo (= maior aproximação) se reduzia, nos animais em grupos, devido à distração, segurança aprendida ou inata, transmitida pela presença dos outros. Como os animais criados em grupos mostraram maior facilitação social do que os criados isoladamente, a hipótese de uma segurança aprendida recebeu maior suporte do que a hipótese sobre distração; esta última aplicar-se

ia mais aos animais criados isolados e posteriormente tratados em grupos - nesse caso eles tornavam-se muito excitados quando encontravam outro animal, e apresentavam uma série de comportamentos característicos da espécie, não mostrando nenhum comportamento orientado para o objetivo final. Os autores acham, entretanto, que mesmo que a distração esteja atuando, outros fatores, de efeito mais potente, também estariam operando.

1.4.3 Características genéticas e fisiológicas do organismo

O efeito de drogas não é idêntico, quando se usam espécies diferentes de animais que reagem diferentemente por apresentarem formas diversas na metabolização da mesma substância (Cohen, 1967). Também o tempo de duração do efeito de uma droga varia de acordo com a espécie estudada, além de poder variar também o próprio efeito da droga-estimulante para algumas espécies e depressora para outras (White e Col., 1961). Diferentes linhagens da mesma espécie de animal, apresentando composição genética distinta também podem responder diferentemente à mesma droga.

Ainda outros fatores podem ser responsáveis por variações em relação aos efeitos de certas substâncias. O estado nutricional dos indivíduos, por exemplo também modifica a reação a certas drogas além de al

terar o próprio comportamento do sujeito. Watson (1964)⁽⁴⁰⁾, realizou experimentos nesse sentido, tentando exemplificar a importância das condições em experimentos sobre efeitos de drogas. As condições dietéticas escolhidas foram: uma dieta sintética contendo 60% de carboidratos e uma dieta na qual os carboidratos foram trocados por proteína, sendo ambas as rações adequadas para o sujeito experimental utilizado. Baseando-se no fato de que a dieta baseada em proteínas é geralmente recomendada para pacientes obesos, aos quais também é indicada a administração de anfetamina, escolheram esta droga para o teste experimental.

O grupo experimental era composto de 10 ratos, de cerca de 80 dias de idade e juntamente com o grupo de controle, de características semelhantes, recebeu inicialmente dieta mista, com alimentos frescos. O comportamento observado nesta fase foi o exploratório, para o que usaram labirinto em forma de Y, no qual o animal era colocado por um período de 4 minutos, durante os quais se observavam:

- comportamento de exploração - nº. de vezes que o animal entrava nos braços do aparelho ou cruzava a porção central;

- reflexo de levantar ("rearing") medido pelo tempo gasto pelo animal na posição de pé, sobre as pernas traseiras.

Os resultados obtidos nesta primeira fase, e após a administração da dieta, da pesquisa mostraram menor atividade exploratória no grupo sob dieta de proteínas. Assim, chegaram os autores ao primeiro problema que poderia afetar a linha de base a partir da qual quaisquer mudanças comportamentais poderiam ser medidas. Para estudá-lo, dividiram os dois grupos em dois subgrupos, cada um, aos quais foram administradas anfetamina ou salina, uma hora antes do teste.

O subgrupo que recebeu a anfetamina apresentou pronunciado aumento na atividade exploratória (quando o tipo de dieta estava baseado em proteínas) em comparação ao grupo de controle (salina e dieta idêntica). Nos sujeitos sob o outro tipo de dieta as diferenças entre os animais controle e os que receberam anfetamina não foram significativas. Em relação ao reflexo de levantar-se sobre as patas traseiras, ambos os subgrupos injetados com salina apresentaram aumento no tempo gasto nessa resposta, enquanto nos dois grupos de anfetamina o tempo total gasto nessa posição diminuiu.

Desta forma, tanto as diferenças na dieta podem produzir diretamente efeitos sobre o comportamento, como podem interagir com os efeitos de certas drogas, produzindo também diferenças comportamentais.

Algumas drogas têm seus efeitos potenciados ou diminuídos, quando se alteram as condições de

privação dos animais experimentais. Os regimes de privação quase crônica a que eles são submetidos durante pesquisas que se estendem por dias ou meses podem acarretar deficiências tais que farão aparecer efeitos diferentes em relação à mesma droga. Comparando animais saciados com animais sob diferentes níveis de privação de alimento, Miller e Miles (1935) tentaram estudar o efeito da cafeína. Administrando a droga a animais famintos, observaram que o tempo gasto para percorrer uma alameda diminuía levemente, assim como também decrescia o coeficiente de variabilidade desse tempo. Analisando o decréscimo no tempo, observaram que ele era mais acentuado na pequena secção inicial do labirinto e nos primeiros 165cm da alameda-partes que os animais geralmente atravessavam antes com uma velocidade menor que o restante da distância. Quando a velocidade dos animais era aumentada devido ou a tentativas não reforçadas ou a redução na força do "drive", os efeitos estimulantes da cafeína eram mais marcantes. Concluíram esses autores que:

- tanto a redução da fome quanto o não reforçamento produzem aumentos no coeficiente de variabilidade dos valores do tempo gasto para percorrer a distância até o reforço.

- a cafeína produz decréscimos acentuados nesses coeficientes de variabilidade.

- a redução do "drive" e o não reforçamento produzem acréscimos muito maiores no tempo para atravessar as primeiras secções da alameda, em comparação com as demais secções.

- sob essas duas condições, houve um aumento no efeito da cafeína muito maior, principalmente no sentido de aumentar a velocidade da corrida mais no início do que no fim da alameda.

- os efeitos provocados pela redução da fome não se limitavam às primeiras secções da alameda, o que caracterizavam os efeitos do não reforçamento.

Broadhurst (1964) tentou sistematizar alguns determinantes genéticos que influenciariam a ação de drogas sobre o comportamento animal. A natureza das influências hereditárias sobre as reações a drogas pode ser considerada como parte de um problema mais extenso e complexo, porque na realidade, terá que levar em consideração o estudo da interação entre os determinantes genéticos e os determinantes ambientais na análise genética do comportamento.

Entre os fatores responsáveis pela variação nas reações às drogas eles incluíram alguns determinantes constitucionais do comportamento, como a) diferenças entre as espécies, fator que vai determinar problemas bioquímicos diversos assim como diferentes pa

drões metabólicos (dos quais a ação das drogas vai de pender); b) diferenças sexuais; c) diferenças entre linhagens da mesma espécie.

Em relação a este último fator, observou Broadhurst (1964)⁽⁴²⁾ que há necessidade de fazer variar a dosagem, para que se consiga o mesmo efeito, quando se trabalha com linhagens diferentes. A mesma droga também pode provocar efeitos diferentes em espécies diferentes (White e col., 1961) assim como em linhagens diferentes (Broadhurst, 1964).

Em trabalhos anteriores o autor observou que ratos podem ser classificados como "emotivos" ou "não emotivos" através da utilização de observações no seu comportamento em situação específica (teste de campo aberto, ou "open-field-test").

A reação diferencial a certas drogas, por sua vez, tem sido utilizada como critério para a criação de novas linhagens; outros critérios relacionados a efeitos farmacológicos também têm sido utilizados: sensibilidade diferencial, limiar de sedação, tolerância à insulina, etc..

A forma mais comum de seleção para estudos em psicofarmacologia tem sido feita através da observação de determinada característica de comportamento; após se conseguir selecionar dois grupos bas -

tante diferentes quanto a determinada particularidade comportamental, estudam-se as possíveis mudanças que este fator pode determinar em relação à sensibilidade a determinadas drogas. Assim, Broadhurst (1963) estudou a aprendizagem desses ratos reativos e não reativos em situações que envolviam condicionamento do tipo "escape-avoidance" utilizando choques elétricos como estímulos aversivos em aparelho do tipo "shuttle-box". Observaram que, nos ratos "reativos" ou "emotivos" a aquisição da resposta de "avoidance" não era tão fácil quanto entre os ratos não reativos.

A seleção de linhagens de animais pode ser, portanto, uma técnica útil no controle e na manipulação dos determinantes hereditários do comportamento, tanto para estudos mais gerais quanto para pesquisas específicas, como por exemplo o conhecimento da ação específica que determinadas drogas apresentam sobre determinadas espécies animais, e a relação que tal fato possa ter com os mecanismos genéticos envolvidos.

Diferenças genéticas entre espécies são responsáveis por diferenças psicológicas que determinam, por sua vez, diferentes padrões de reação às drogas.

1.4.4 Características psicológicas e de comportamento

Um dos fatores mais estudados nessa área tem sido a importância das experiências prévias e

sua relação com as alterações que podem induzir na sensibilidade a certas drogas. O efeito de experiências passadas sobre a formação da personalidade e a influência desta sobre o comportamento e o tipo de reação do sujeito tem sido estudado por vários autores. Rushton e Steinberg (1964) . . sistematizaram uma extensa bibliografia sobre o assunto e eles mesmos realizaram pesquisas importantes para a elucidação de vários aspectos que permaneciam sem explicações adequadas. Em um de seus trabalhos, tentaram os autores observar a influência que exposições prévias dos sujeitos à aparelhagem experimental (no caso, um labirinto em Y) poderia determinar sobre seus comportamentos em tentativas posteriores. O comportamento observado e quantificado nessas duas situações foi a atividade exploratória, sendo o grupo experimental submetido a experiência prévia no labirinto (ratos "inexperientes") apenas compareciam à situação experimental típica na segunda fase, quando outra variável era introduzida: injeções de anfetamina, amilo barbital sódico ou salina. Os animais "experientes", quando submetidos à ação das duas drogas (grupo experimental da droga) ou injetados com salina (grupo de controle da droga) não apresentaram praticamente diferença nenhuma em relação ao nível de sua atividade exploratória, comparando a 1ª. medida com esta segunda fase dos testes; quando os animais "inexperientes" apre

sentaram atividade exploratória intensa, muito maior que a do grupo "experiente".

Segundo Rushton e Steinberg (1964), a experiência anterior teria tornado os animais menos sensíveis às drogas utilizadas; misturando as duas drogas (anfetamina e amilo barbital sódico), puderam observar o maior aumento no nível de atividade exploratória observado durante os testes.

Achamos que o experimento em questão não deixa claro, entretanto, se a alteração no nível de atividade dos animais "inexperientes" não foi devida à falta de manipulação deste grupo, por parte do experimentador, fato que o tornou diferente do grupo "experiente" não apenas pelo fato de nunca terem estado no labirinto, mas também porque este grupo havia sido manipulado várias vezes, enquanto aquele apenas uma vez, antes da quantificação do comportamento sob a ação das drogas. De qualquer maneira, um dos dois fatores deve ter provocado efeitos diferentes em relação à droga.

Em estudos paralelos, tentaram os mesmos autores analisar não o efeito de repetidas exposições prévias ao ambiente de teste, mas sim o efeito de uma única exposição. Observaram que: animais que, na primeira tentativa recebiam salina e na segunda tentativa também, apresentavam atividade diminuída (grupo sa

lina-salina, "experientes"); o grupo que recebia a mistura na primeira exposição (anfetamina e amilo barbitálico), apresentou decréscimo acentuado no nível de atividade na segunda tentativa, quando recebeu apenas salina (grupo "experiente" mistura-salina). O grupo mistura-mistura, nas duas tentativas, não apresentou diferenças quanto ao comportamento estudado.

Suas pesquisas evidenciam a influência de experiência anterior sobre o comportamento exploratório apenas no caso voltamos a insistir que essa experiência anterior não foi bem analisada podendo ser tanto devida à manipulação dos animais pelo experimentador, como à ambientação dos mesmos à situação experimental. Experiências anteriores diferentes, para grupos de animais diferentes, podem inclusive abolir os efeitos de determinadas drogas sobre determinados tipos de atividade do animal, impedindo que apareçam os efeitos que elas normalmente provocam.

Não só o fato de ter havido ou não experiência prévia ou aprendizado anterior pode influenciar a sensibilidade às drogas; também a maneira como essa aprendizagem tenha se realizado anteriormente pode alterar os efeitos do comportamento produzidos pelas drogas. O tipo de esquema usado para a liberação do reforço, por exemplo, tem alterado consideravelmente a sensibilidade a drogas (Dews, 1955, 1964). Seus

experimentos constituem exemplos típicos do poder que os esquemas de reforço utilizado exercem sobre os efeitos de drogas, no sentido de modificá-los. Segundo Dews (1964), as escalas de reforço de um comportamento constituem variáveis importantes tanto porque seus efeitos são pronunciados, como porque elas operam de maneira bastante ampla e geral. "A importância em explicitar os esquemas a serem utilizados não pode ser ignorada por qualquer um que se interesse em farmacologia comportamental" (idem, 1964). Alguns de seus experimentos são particularmente adequados para demonstrar a importância entre esses dois fatores: esquema de reforço e modificação nos efeitos de drogas. Estudando a ação de várias doses de pentobarbital sobre a resposta de pressionar a barra, Dews (1955) observou que a droga produzia efeitos diferentes, de acordo com o esquema usado para condicionamento: animais sob esquema de razão fixa (FR-50), tinham sua taxa de respostas aumentada quando doses de 2 a 4 mg eram administradas; as mesmas doses, entretanto, diminuam em cerca de 20% o nível de respostas dos animais sob intervalo fixo (900 seg. FI).

Utilizando ratos condicionados a responder segundo esquemas de razão fixa e intervalo fixo, conforme Skinner, (1938) constataram sensibilidade diferencial à hioscina: os animais sob FR-24 tiveram

um desempenho muito menor que os animais sob 240 seg. FI, após a administração da droga. Grandes diferenças na suscetibilidade ao clordiazepóxido foram encontradas por Cook (1964), de acordo com a escala de reforço: doses que não chegavam a alterar a taxa de respostas em FI, tinham efeito de diminuir consistentemente a frequência em FR. Alterando também os parâmetros dos esquemas utilizados (por exemplo: de FI 20 seg. para FI 200 seg.) apareceram mudanças também na frequência das respostas.

1.4.5 Tipo de "design" utilizado - Problemas metodológicos

Além dos quatro fatores assinalados por Peterson (1966), como possíveis fontes modificadoras da ação de drogas que acabamos de discutir, acrescentamos ainda outro fator que reportamos de suma importância, pelas distorções que pode causar em relação às conclusões experimentais - o tipo de planejamento escolhido.

O conhecimento da melhor adequação de determinado tipo de "design" sobre outro representa um problema metodológico complexo. De acordo com a hipótese experimental a ser testada, temos que levar em consideração inúmeras fontes possíveis de variação, tentando controlá-las a fim de que elas não venham mascara-

rar, prejudicar ou mesmo invalidar os resultados e as condições finais dos experimentos.

Realizando uma série de trabalhos, nos quais tentou verificar o fato de que a aprendizagem de pende do estado que o organismo apresenta no momento, Overton (1961) , tenta chamar a atenção para a necessidade de se incluírem, nos experimentos sobre efeitos de drogas, cuidados importantes quanto ao planejamento experimental a fim de se poder discriminar o que pode ser efeito da droga per se do que pode ser efeito devido a mudanças no estado do organismo durante o tratamento experimental. Um tipo de procedimento no qual os mesmos indivíduos são treinados primeiramente sem droga e depois testados drogados, a fim de determinar o efeito da droga sobre o comportamento, leva a conclusões suspeitas, uma vez que os dois efeitos (droga e estado atual do organismo) podem estar confundidos. Daí a necessidade de "designs" experimentais que permitam o controle dessas fontes de variação.

Como temos evidenciado em itens anteriores, ao tratar de experimentos na área de pesquisa psicofarmacológica, muitas interações complexas podem exercer influência sobre os resultados das observações. Muitas dessas fontes de variação podem estar situadas na própria situação experimental criada. No sentido de se desenvolver uma metodologia mais precisa para esse

tipo de estudos, várias técnicas específicas têm se desenvolvido no campo da farmacologia do comportamento. A grande variabilidade na pesquisa sobre drogas tornou imprescindível um estudo mais completo sobre os fatores que estão por detrás desta variabilidade. Nash (1960), apesar das inovações que vêm sendo feitas, assinala que ainda existem princípios básicos, firmemente estabelecidos, que devem ser preservados. Segundo ele, constituem, esses princípios, as bases da própria metodologia experimental, e referem-se a características gerais tais como: seleção da amostra, que deve ser representativa da população, (isto é, deve possuir todas as características desta); aleatoriedade da amostra e da formação dos grupos, (isto é, todos os indivíduos do grupo devem ter a mesma oportunidade de fazer parte de qualquer grupo ou de qualquer tratamento); criação de grupos de controle, para efeitos de comparação, (tantos quantos forem necessários para a manipulação das variáveis a serem controladas); número de tratamento a que cada sujeito experimental deve ser submetido (deve ser, pelo menos em número de dois: duas observações ou duas medidas da mesma variável); e finalmente cuidados nos critérios de escolha das bases teóricas sobre as quais se acumularão os dados da análise.

2. FARMACOLOGIA DA ATROPINA

A ação farmacológica da beladona é a da própria atropina, seu alcalóide principal. A mais importante, do ponto de vista terapêutico é a ação anti-espasmódica. Segundo Casamada (1957) seus efeitos mais gerais exercem-se sobre a pupila, provocando midríase; sobre o coração, provocando aceleração dos batimentos cardíacos, por paralização das terminações eferentes vagais; sobre as secreções, inibindo as glândulas salivares; e sobre as contrações intestinais.

2.1 Efeitos periféricos da atropina

De uma forma mais geral, os efeitos periféricos mais importantes exercem-se sobre:

- o aparelho ocular, onde algumas gotas de sulfato de atropina a 1% provocam midríase, isto é, dilatação do diâmetro pupilar, por paralisia periférica do músculo circular da íris, paralisia da acomodação (cicloplegia), ligeira anestesia conjuntival e aumento da pressão intraocular. Afetando apenas as fibras da musculatura lisa, a atropina não afeta a resposta da íris aos estímulos externos diretos.

- o aparelho digestivo, efeitos observados logo após alguns minutos, uma vez que a absorção no

intestino é bastante rápida; ocorre secura da boca, por diminuição da secreção salivar, paralisia das terminações do vago, fazendo diminuir a secreção e a motilidade gástricas (Cahen e Tvede, 1952). a ação sobre o intestino vai depender da quantidade de colina nele existente: se for baixa, as doses maiores terão efeito estimulante; se o conteúdo for normal, a atropina irá inibir seus movimentos. Em doses pequenas terá efeito relaxante sobre o intestino delgado, enquanto o intestino grosso só será afetado por doses maiores. Anche, em 1955⁽⁵²⁾, discutiu os casos mais interessantes de resistência à atropina, que em geral bloqueia os efeitos estimulantes da nicotina sobre o intestino dos mamíferos.

- o aparelho respiratório, efeito evidenciado pela paralisia das terminações periféricas do vago, diminuindo o tonus dos músculos bronquiais, principalmente se esses estiverem contraídos ou espasmodizados, sendo, portanto, útil nas crises asmáticas. Sua aplicação também estende-se à associação com agentes anestésicos administrados por inalação, uma vez que reduz as secreções causadas por este tipo de anestesia (Casamada, 1957).

Ramos e Ramos (1962) observaram que a atropina, em doses de 2 a 6 mg/kg era capaz de impedir o efeito adrenolítico da clorpromazina sobre a

pressão arterial aumentada por meio de adrenalina, nicotina e acetilcolina (injetadas em doses excitonicotínicas em cães previamente atropinizados). Durante o bloqueio adrenérgico produzido pela clorpromazina e após a administração de sulfato de atropina, as substâncias testadas mostraram-se hipertensivas. Suas descobertas suscitam o problema do mecanismo de ação da atropina. Nesse trabalho os autores acham que essa atividade da atropina deve estar dissociada de sua ação parassimpatolítica, uma vez que ela impede as ações musculínicas da acetilcolina em doses pequenas (0.25mg/kg) enquanto seu efeito sobre a adrenalina só se verifica com doses de 2 mg/kg.

2.2 Efeitos centrais gerais da atropina

A ação da atropina sobre os centros nervosos revela-se por forte excitação (doses altas), atuando sobre a medula espinhal, medula oblonga e centros superiores, sobretudo zonas motoras cerebrais. Nesses centros motores a excitação pode ser tão intensa que os centros inibidores tornam-se incapazes de impedi-la, chegando mesmo a produzir quadros alucinatórios. Segue-se a esta uma fase de abatimento, paralisia, sonolência e coma. Doses menores, utilizadas terapêuticamente, produzem reações muito menos acentuadas, favorecendo a diminuição da excitabilidade dos nervos sensi-

tivos e, principalmente, como sua ação verdadeiramente eletiva, efeito sedativo e paralisante sobre as terminações do sistema vegetativo parassimpático, nervo vago, motor ocular comum e nervo sacro. Esta ação vai permitir classificar a atropina como alcalóide parasimpaticolítico e como agente anticolinérgico.

Achamos importante, antes de passarmos à análise mais pormenorizada dos efeitos periféricos e, principalmente, dos efeitos centrais da atropina, fazer algumas considerações sobre a organização e a farmacologia do sistema nervoso autônomo (SNA), uma vez que ela apresenta uma relação estreita com esse sistema. Tentaremos, inclusive, fornecer dados que permitam um melhor entendimento de vários experimentos bastante especializados sobre a mediação química da transmissão nervosa nas estruturas autonômicas. Sendo assim, começaremos com um estudo das características farmacológicas das duas secções do SNA: a secção simpática e a parassimpática.

2.2.1 Relações com a farmacologia do S.N. Autônomo

A transmissão nos gânglios do sistema nervoso autônomo é mediada pela acetilcolina (ACh); a excitação da fibra pré-ganglionar não se transmite diretamente às fibras pós-ganglionares, mas sim através de uma descarga de acetilcolina no interior do gânglio.

Isto ocorre tanto na divisão simpática quanto na parassimpática; a diferença entre esses dois sistemas, em termos de mediador químico, está nas fibras pós-ganglionares, que, no sistema simpático, liberam noradrenalina (NAd), nas terminações em contacto com os efetores periféricos, enquanto as terminações pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático liberam acetilcolina. Em 1934, Dale propôs a nomenclatura de fibras colinérgicas, para indicar as que liberam acetilcolina ao nível dos efetores (no sistema parassimpático), e fibras adrenérgicas, para as fibras pós-ganglionares do sistema simpático. Tal fato, entretanto, possui uma exceção, representada pelas fibras pós-ganglionares simpáticas que inervam as glândulas sudoríparas e vasos da musculatura estriada, de animais que o possuíam, e que liberam acetilcolina em suas extremidades periféricas, constituindo, portanto, fibras colinérgicas. O uso das expressões colinérgicas e adrenérgicas deve restringir-se a essas fibras, não devendo ser ampliado às substâncias simpato e parassimpatomiméticas, a fim de tornar mais claro o fato dessas substâncias agirem de maneira semelhante aos mediadores das fibras nervosas pós-ganglionares, mimetizando seus efeitos.

Os efeitos produzidos pela excitação do ramo simpático podem ser reproduzidos por injeção de aminas relacionadas com a adrenalina e a noradrenalina.

na, de natureza simpatomimética. Essas analogias fizeram com que, em 1904, T.R. Elliott formulasse a hipótese de que a adrenalina seria o mediador químico responsável pelos efeitos provocados pela excitação das fibras pós-ganglionares do sistema simpático, e não apenas o estimulante nervoso, agindo diretamente sobre o efetuator da ação do simpático. Dois anos após, Dixon chamou a atenção para a semelhança entre os efeitos provocados pela excitação do parassimpático com os efeitos produzidos pela muscarina, substância extraída do fungo Amanita muscaria. Estudos sobre a atividade farmacológica da acetilcolina evidenciaram sua semelhança com a muscarina, e em 1914 Dale estudou novamente as propriedades farmacológicas da acetilcolina e dos ésteres da colina, criando a nomenclatura que se tornou universalmente aceita: substâncias simpatomiméticas e substâncias parassimpatomiméticas (ex.: muscarina).

Segundo Rocha e Silva (1969) deve ser considerado erro grave denominar os agentes de ação mimética de agentes colinérgicos ou adrenérgicos em relação à semelhança da transmissão que se faz pela liberação da acetilcolina (transmissão colinérgica) ou da adrenalina (transmissão adrenérgica). As drogas de ação mimética devem ser mais apropriadamente chamadas de parassimpatomiméticas e simpatomiméticas, uma vez

que mimetizam o efeito da excitação das fibras pós-ganglionares dos dois ramos autonômicos.

Reproduzimos a seguir uma tabela organizada por Krantz e Carr (1965), com as principais drogas autonômicas, o tipo de resposta provocada e a divisão do sistema nervoso que responde à sua ação:

TABELA 1

PRINCIPAIS DROGAS AUTONÔMICAS

Ganglios Autonômicos	Parassimpático	Simpático
Estimulantes	Agentes colinérgicos	Agentes adrenérgicos
Acetilcolina	Acetilcolina	Epinefrina ou adrenalina
Fisostigmina ou eserina	Urecolina	Arterenol
Neostigmina	Colina	Efedrina
Piridostigmina	Muscarina	Anfetamina
Nicotina(doses pequenas)	Fisostigmina	Sinefrina
	Neostigmina	Neosinefrina, Fe nilefrina e ou tras aminas sim- patomiméticas
	Piridostigmina	
Agentes Bloqueadores	Agentes Bloqueadores Colinérgicos	Agentes Bloqueadores Adrenérgicos
Nicotina (doses altas)	Drogas curarizantes	Ergotoxina
Acetilcolina (doses altas)	Atropina	Ergotamina
Hexametonio	Hioscina	Dehidroergotamina
Ecolide	Hiosciamina	Pentolamina
	Hematropina e compo- sitos sintéticos aná- logos a atropina	Tolazolina

É aceitável, portanto, a denominação de drogas anti-colinérgicas para aquelas do grupo da atropina (e também para as curarizantes), uma vez que elas bloqueiam os efeitos da ACh, impedindo a transmissão nas sinapses colinérgicas; da mesma forma se poderia denominar de antiadrenérgicos os agentes que inibem a ação de adrenalina ou noradrenalina. Esses agentes poderiam ainda ser chamados de colinolíticos ou simpato-líticos.

A salvo esta exceção, a denominação de drogas adrenérgicas e colinérgicas, deve ser reservada para os agentes que produzem descarga dos mediadores nas sinapses correspondentes.

2.2.2 Agentes adrenérgicos e antiadrenérgicos

As catecolaminas adrenalina (Ad) e noradrenalina (NAd), estocadas nas glândulas suprarenais, nas terminações periféricas do simpático e outras regiões, apresentam-se sob a forma de granulações cromafins, as quais retêm as amins de forma bastante firme, impedindo que se difundam para fora do grânulo. Admite-se que as moléculas dos mediadores estejam presas no interior do grânulo por meio de moléculas de ATP (Adenosina trifosfato) por estimulação das terminações do simpático, as granulações liberam o mediador, situação semelhante, de certa forma, às vesículas de acetilcolina

na nas terminações colinérgicas. O equilíbrio que se estabelece entre Ad e NAd, estocadas nas granulações ou dissolvidas no interior da célula e no líquido intersticial, constitui um equilíbrio dinâmico, uma vez que o mediador está constantemente entrando e saindo, e isto é regulado por duas enzimas responsáveis pela metabolização das catecolaminas: a monoamino-oxidase (MAO) encontrada nas mitocôndrias, no interior das células, e a catecol-O-metiltransferase (COMT), de localização extra celular e cuja função seria de transformar a catecolamina em derivado do tipo metil, destituído de ação farmacológica.

Além da regulação através da MAO e da COMT, esse equilíbrio entre catecolaminas (dentro e fora da célula) é também dependente da biossíntese dos mediadores, que se faz no interior da célula, através da ação de duas enzimas existentes no citoplasma e um terceiro no interior do grânulo cromafim. A primeira enzima seria responsável pela hidroxilação da tirosina, transformando-a em DOPA, a qual seria então descarboxilada para dopamina, que por sua vez, entraria no grânulo onde sofreria também um processo de hidroxilação. A fase final da biossíntese do mediador, portanto, seria realizada na intimidade do grânulo, onde o produto final seria fixado por meio de moléculas de ATP.

Outro aspecto de suma importância para se entender o funcionamento da sinapse terminal do sistema simpático constitui o conhecimento das drogas que podem descarregar os estoques de catecolaminas nele armazenados. Dentre essas drogas, a reserpina, por exemplo, bloqueia os mecanismos de fixação dos mediadores no interior dos grânulos; esse desequilíbrio no sistema vai provocar uma descarga progressiva dos estoques periféricos de catecolaminas, (adrenalina e nor-adrenalina) podendo haver um esgotamento de suas reservas; essa ação da reserpina portanto, seria competitiva em relação ao ATP, na fixação das aminas. Na farmacologia do simpático, há que se considerar:

- os simpaticolíticos α ou β , que antagonizam os efeitos dos mediadores sobre os efetadores, bloqueando-lhes a ação;

- os bloqueadores do tipo da reserpina, que agem por um mecanismo de exaustão das reservas de catecolaminas;

- substâncias que impedem a descarga do mediador, por um mecanismo ainda pouco conhecido (como por exemplo o bretílio);

- os agentes que inibem a MAO e que assim, bloqueiam a destruição ou a inativação dos mediadores já formados; desta forma os estoques existentes são aumentados; os inibidores do enzima COMT aumentam

os estoques extracelulares, em contacto direto com os efetadores periféricos.

As drogas que, portanto, alteram o funcionamento do sistema simpático, podem exercer uma ação estimulante ou depressora. Entre os estimulantes miméticos estão as catecolaminas (dopamina, adrenalina); entre os potenciadores, estão a cocaína e os estimulantes ganglionares anticolinesterásicos; também substâncias do grupo da efedrina podem estimular o sistema simpático (anfetamina, dexedrina).

Dentre os depressores do sistema simpático destacam-se os que interferem com a síntese das catecolaminas; os amino-depletoreis tais como a reserpina e outros alcalóides da *Rauwolfia*; as substâncias que bloqueiam a liberação dos mediadores (xilocaína, inibidores da MAO); os simpatolíticos e os ganglioplégicos.

2.2.3 Agentes colinérgicos e anticolinérgicos

O item anterior tratou das drogas que exercem ação sobre o sistema simpático, sendo responsáveis pela sua mediação química, além dos agentes bloqueadores dessa ação adrenérgica. Discutiremos agora os agentes colinérgicos, isto é, que mimetizam a ação da acetilcolina no S.N.A., assim como os agentes que bloqueiam essa ação (agentes anti-colinérgicos).

A acetilcolina é a substância responsável pela mediação química no sistema nervoso autônomo. É liberada pelas terminações nervosas pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático.

Após sua liberação, a acetilcolina é imediatamente decomposta por uma esterase, a colinest^{er}ase, que é capaz de decompô-la em ácido acético e colina, o que equivale a uma verdadeira inativação, uma vez que a colina é cerca de cem mil vezes menos ativa que a acetilcolina. Enquanto os efeitos da excitação do sistema parassimpático provocam bradicardia, contração da musculatura lisa do intestino, e dilatação dos vasos sanguíneos, e acarretando queda da pressão arterial; (podendo ser reproduzidos por injeções de acetilcolina ou de um dos ésteres ativos da colina, como o carbacol, por exemplo), os efeitos da excitação do simpático, por sua vez, provocam taquicardia, vasoconstricção, relaxamento dos músculos do aparelho digestivo e dilatação pupilar; podem ser reproduzidos por injeção de aminas relacionadas com a adrenalina ou noradrenalina, de natureza simpatomimética.

A acetilcolina possui duas ações bem distintas: a muscarínica, inibida pela atropina, e a nicotínica, inibida pelo hexametonio e por curares naturais e sintéticas. A denominação de "nicotínica" deve-se ao fato do alcalóide nicotina ter sido, histori

camente, o primeiro a ser utilizado para produzir descarga e paralisia ganglionar nos sistemas simpático e parassimpático; decorre deste fato a denominação de "nicotínica" à mediação colinérgica nos gânglios desses dois sistemas. Ao primeiro contacto com as sinapses, a nicotina produz uma descarga ganglionar que leva à despolarização da membrana celular; quando o gânglio é pré tratado com uma dose forte de nicotina, portanto, permanecerá refratário a outra dose de nicotina ou de acetilcolina, até que a membrana novamente se polarize. Devido à analogia entre as duas drogas e seus mecanismos de ação, justifica-se a designação de efeitos nicotínicos da acetilcolina, quando nos referimos à sua ação como mediador químico nos gânglios do sistema nervoso autônomo. Os receptores muscarínicos e nicotínicos fixam a molécula da substância agonista da acetilcolina através de uma estrutura complementar. Esse efeito é observado até que a acetilcolina possa desencadear a reação biológica sobre o efetuator, no caso, a despolarização da membrana pós-sináptica (nos efeitos nicotínicos) provocando a contração da musculatura lisa e secreção glandular (nos efeitos muscarínicos), esses últimos causados também por despolarização. A acetilcolina despolarizaria a membrana da placa motora, e também dos gânglios do sistema nervoso autônomo, abrindo poros que permitem a troca de ions K e Na, para fora e para dentro da membrana celular respectiva -

mente; a ação dos inibidores antinicotínicos, como o curare, seria realizada ao nível desses poros.

A atropina e seus análogos sintéticos ou naturais bloqueiam os efeitos muscarínicos da acetilcolina, daí poderem ser chamadas de antimuscarínicos. Os efeitos muscarínicos da acetilcolina confundem-se com seus efeitos parassimpatomiméticos; a atropina poderia ser denominada, portanto, por analogia como simpatolíticos, de drogas parassimpatolíticas. As substâncias do tipo da atropina são designadas também de colinolíticos.

Os receptores muscarínicos são paralisados pela atropina, devido à semelhança dos efeitos antagonistas que essa substância possui em relação à muscarina.

Os receptores nicotínicos, por sua vez, são são paralisados por doses altas de nicotina.

Após essas considerações preliminares sobre a farmacologia do S.N.A., podemos dispor dos elementos básicos para a compreensão do mecanismo de ação das drogas que mimetizam, potenciam ou inibem a ação da acetilcolina como mediador nas sinapses periféricas do sistema nervoso parassimpático. Em resumo, temos os agentes:

- miméticos (muscarínicos): acetilcolina e análogos (carbacol), muscarinas, pilocarpina e arecolina;

- potenciadores (inibidores da colinesterase): eserina (ou fisostigmina) e análogos (prostigmina);

- inibidores antimuscarínicos: atropina, escopolamina, homatropina.

Os efeitos nicotínicos da acetilcolina, isto é, aqueles que se exercem sobre a placa motora terminal e sobre as terminações do sistema nervoso autônomo, podem ser bloqueados por curares naturais ou sintéticos.

Admite-se hoje que as sinapses situadas nas regiões hipotalâmicas comandem o tônus do simpático e do parassimpático - respectivamente as sinapses localizadas nas áreas anteriores e posteriores; desta forma, os mediadores químicos ali localizados, quando liberados, provocariam descargas de uma ou outra seção do SNA. Existem indícios de que a noradrenalina seria o mediador das sinapses hipotalâmicas do simpático e que 5-hidroxitriptamina (serotonina) teria também função de mediação no SNC (Rocha e Silva, 1969). A diminuição dos estoques de catecolaminas e serotonina em núcleos hipotalâmicos tem sido relacionada com o

efeito tranquilizante de certas drogas, como a clorpromazina, que parece agir bloqueando as vias simpáticas do hipotálamo, as quais seriam ativadas pela noradrenalina (Dasgupta e Werner, 1954).

A fim de estudar os efeitos da estimulação do hipotálamo, sobre a ingestão de alimentos ou de água, Grossman(1960) e (1962) desenvolveu uma técnica de cânula dupla, que permitia estimulações repetidas de estruturas centrais. O sistema de cânula dupla, implantadas cronicamente, facilitava a administração contínua das drogas adrenérgicas e colinérgicas no hipotálamo lateral, numa área correspondente àquela descrita por Anand e Brobeck (1951) como uma "feeding area". Durante todo o tempo em que durou o experimento, os animais receberam provisões normais de comida e água; o consumo de água e comida dos ratos saciados era anotado durante uma hora depois das injeções de adrenalina e nor-adrenalina, carbacol ou acetilcolina. Não foram observados aumentos no consumo de comida após a administração das drogas colinérgicas; o consumo de água, entretanto, aumentou com a estimulação colinérgica (acetilcolina e carbacol). A injeção de substâncias adrenérgicas provocou um consumo de água significativamente menor do que o consumo de água devido à estimulação colinérgica. Em todos os animais, entretanto, (exceto um) o consumo de água ocor -

ria apenas após a ingestão de uma quantidade grande de comida seca, o que evidencia que o consumo de água de ve estar mais ligado ao consumo de comida do que uma consequência direta da estimulação. Seus resultados mostram que os mecanismos relacionados com a alimentação, no hipotálamo lateral, parecem ser seletivamente ativados por estimulação adrenérgica, enquanto os mecanismos ligados ao consumo de água parecem responder seletivamente à estimulação colinérgica.

2.2.4 Relações entre SNA e SNC

Achamos ainda importante realizar algumas considerações sobre as relações entre a fisiolo - gia das duas partes do sistema nervoso autônomo e entre essas e o sistema nervoso central. No estudo das drogas que exercem ação sobre o comportamento, frequen - temente teremos que nos referir a substâncias relacio - nadas à farmacologia desses dois sistemas. Quando fa - larmos em anticolinesterásicos, por exemplo, devemos enquadrá-los não somente como potenciadores das ações muscarínicas da acetilcolina, mas também como poten - ciadores da ação nicotínica, além de mediador nos gâ - glios do SNA em geral. A ação potenciadora das ações nicotínicas da acetilcolina nos gânglios do SNA, logi - camente, vai determinar um aumento nas descargas em todos os gânglios, pertençam eles à secção simpática

ou à secção parassimpática.

Se levamos agora em consideração o papel da colinesterase, não podemos igualmente esquecer que sua ação, exercendo-se ao nível das placas motoras terminais, nos músculos esqueléticos, vai determinar alterações periféricas musculares, quando seus estoques se acumulam na placa motora terminal (pela ação da eserina, por exemplo); aparecem então os fenômenos de contratura, fasciculação e finalmente flacidez, típicos de uma descarga maciça de acetilcolina, sem que ela possa ser destruída pelos seus bloqueadores naturais. As múltiplas ações das substâncias que têm ação anticolinesterásicas, deflagrando efeitos graves, explica o fato dessas drogas serem classificadas como os mais potentes tóxicos utilizados na terapêutica moderna.

A atropina constitui, nesses aspectos, um tóxico bastante forte.

As relações entre o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso central efetuam-se ao nível hipotalâmico, onde a parte posterior regula a divisão simpática, enquanto a parte anterior está associada à divisão parassimpática. Desta forma, além de constituir um mecanismo de controle central, diencefálico, para o sistema nervoso autônomo, o hipotálamo é

considerado o principal responsável pela integração e controle da vida de emoção e motivação; o hipotálamo contem centros que regulam o metabolismo, a pressão arterial a regulação da água no organismo, o controle de sua excreção, regulação da temperatura, alimentação e outras funções vegetativas.

As relações hipotalâmicas com aspectos de motivação, emoção e estados de sono e vigília foram enunciadas pelo autor em trabalho anterior (Jurberg, 1967) , do qual extraímos um resumo:

1º) "Motivação - quanto ao motivo da fome, possui o hipotálamo um centro de controle do apetite, localizado em partes específicas como o comprovam experiências de Anand e Brobeck (1951). A destruição do núcleo ventro-medial provoca uma fome voraz, o que prova que o controle do motivo fome não se encontra apenas no estômago ou na corrente sanguínea, devido à falta de elementos nutritivos no sangue. Os animais com lesão hipotalâmica continuarão a comer, mesmo após receberem grande quantidade de alimentos e haverem, portanto, regulado seu estado de carência. Isto prova a regulação hipotalâmica do motivo fome, tanto para a cessação de alimentação quanto para o seu início; isto foi provado pela destruição do núcleo lateral, que inibe a alimentação: o animal não come, mesmo que o estado de

fraqueza o leve à morte. Parece regular, também, o motivo sede, que igualmente não se encontra na dependência apenas de estímulos externos, tal como a sensação da boca seca, teoria esta defendida por Cannon em 1912.

2º) Emoção - Cannon (1948) igualmente observou que os animais descorticados apresentavam um tipo de "cólera falsa", por não ter sido provocada pelos estímulos usuais; esta cólera não era dirigida para um alvo específico. Propôs-se, então, uma teoria que localizava no hipotálamo um mecanismo de libertação da cólera, normalmente limitado pelo córtex, mas que, uma vez na falta deste, liberava a cólera, como resposta a estimulações mínimas. Outros trabalhos experimentais confirmam esta teoria, pois foi possível identificar, no hipotálamo, um centro para o início e outro para a inibição da cólera; tais centros parecem ser, respectivamente, o núcleo dorsomedial, cuja excitação torna o animal permanentemente encolerizado, e o núcleo lateral medial.

3º) Vigília e Sono - o tronco cerebral possui importante função nos estados de consciência. Lesões hipotalâmicas ou talâmicas podem produzir sonolência ou estado de sono patológico, o que também acontece nas lesões da formação reticular.

Stachnick, Ulrich e Mabry (1966) , colocando eletrodos na parte posterior do hipotálamo,

em um dos chamados "centros do prazer", (Olds, 1954) notaram que a estimulação não provocava respostas agressivas por parte do animal experimental e sim provocava busca de estimulações; só era dada a estimulação elétrica, então, caso o animal desenvolvesse um comportamento agressivo em relação ao seu companheiro de gaiola, o que foi conseguido com sucessivas aproximações, até que a estimulação intra-craniana tornou-se um reforço para a luta; o comportamento agressivo desaparecia quando não mais era acompanhado da estimulação, extinguindo-se, portanto.

A estimulação em outras zonas hipotalâmicas, entretanto, causa o aparecimento de comportamento agressivo, sem causa aparente externa, como observou Delgado (1966) , utilizando-se de macacos como sujeitos experimentais. Observou o comportamento individual e social de macacos vivendo numa colônia; a estimulação na região média do tálamo, por meio de eletródios, causava aumento na motilidade e no comportamento ofensivo, enquanto em outras regiões obtinha-se comportamento agressivo. O ciclo de atividade também sofre a influência de formações hipotalâmicas. A atividade geral de um organismo é muitas vezes usada como indicadora do estado motivacional do indivíduo. Richter (1932) observou que o ciclo de atividade de ratos atingia um ponto máximo de 4 em 4 dias, o que coin

cidia com sua motivação sexual (aparecimento do estro ou cio). Provou desta forma, que este estado de motivação é despertado periodicamente e depende de condições internas, provavelmente hormonais".

2.3 Estudo farmacológico da atropina - Evidências experimentais

Para estudar a ação farmacológica da atropina bastaria citar as ações muscarínicas da acetilcolina, ou seja, aquelas que mimetizam a excitação do parassimpático, e que são bloqueadas pela atropina. Os efeitos sobre os quais a atropina pode exercer sua ação inibitória são, portanto: constrição da pupila dos músculos ciliares, produzindo mudanças na forma do cristalino; efeito cardio-inibidor (a atropina produz aceleração do ritmo cardíaco); aumento das secreções (a atropina as paralisa); espasmo da musculatura lisa do tubo digestivo e relaxamento dos esfíncteres (a atropina os inibe); etc.. Os efeitos muscarínicos desencadeados pela ação dos anticolinesterásicos também serão antagonizados pela atropina.

2.3.1 Ação sobre contrações musculares clônicas

Ainda em relação aos efeitos da atropina, sabia-se, de longa data, que os alcalóides das Solanáceas, especialmente do Hyoscyamus niger, e entre

eles a escopolamina e a l.hioscina, eram eficazes no tratamento dos tremores de Parkinson; a atropina também é utilizada para esse fim, embora menos eficaz que a escopolamina.

Os tremores de Parkinson podem ser re - produzidos experimentalmente pela excitação ou pelo e feito de pequenas lesões na formação reticular. Vernier e Unna (1956) usando Macaca mulatta, como sujeitos, provocaram lesões na formação reticular mesen - cefálica, e destruição de núcleos subtalâmicos; isto fazia aparecer tremores nos animais, geralmente bila - terais, semelhantes aos que aparecem no Parkinsonismo. Seu objetivo era estudar os agentes antiparkinsonia - nos. Demonstraram que esses tremores podiam ser abo - lidos com injeções de escopolamina ou de atropina, sen - do a primeira 10 vezes mais potente que a segunda, em relação a esses efeitos antitremores, assim como se mostrou muito mais eficaz que os preparados sintéti - cos que tem sido utilizados na clínica, para fins te - rapêuticos. Todos os agentes que suprimiam os tremo - res causavam diminuição no estado de alerta e efeitos autonômicos periféricos. O fato da própria atropina e da escopolamina abolirem os tremores de Parkinson sugere que a transmissão na formação reticular seria colinérgica do tipo muscarínico, e não nicotínico. As drogas que aumentavam os tremores também aumentavam o

estado de alerta.

A atividade da atropina tem sido estudada portanto associada a agentes tremorgênicos e dentre esses, principalmente a nicotina e a arecolina, alcalóides utilizados experimentalmente para a produção de tremores em animais, como teste para medir a atuação de drogas antiparkinsonismo.

A arecolina possui atividade principalmente muscarínica, constituindo o ingrediente mais ativo da noz de um tipo de palmeira asiática a areca (Areca catechu Linnaeus) utilizada pelos nativos para fins de estimulação.

A nicotina constitui outro alcalóide, encontrado nas folhas do tabaco (Nicotina tabacum), sendo muito utilizada, juntamente com a arecolina, por uma grande parte da população mundial, para a produção de efeitos sobre o sistema nervoso central; enquanto a arecolina é mais disseminada no oriente, a nicotina tem seu uso mais generalizado entre os povos do ocidente.

Alguns anos antes, Pfeiffer e Jenney (1957) tinham tentado expandir os termos "Muscarínico" e "nicotínico", propostos por Dale, em 1914, apenas em relação a efeitos periféricos, para o Sistema nervoso central. Em estudos realizados sessenta anos

após os estudos de Dale, Herz e col., (1967) tentaram investigar se a ação dos receptores muscarínicos era uniforme, tanto no SNC como na periferia. Através da comparação dos efeitos periféricos e centrais de agentes colinomiméticos e colinolíticos, estenderam a definição "do tipo muscarínico" também para os agentes colinomiméticos que são abolidos por pequenas doses de atropina.

Comparando ainda a proporção de atividade de central e periférica que esses agentes muscarínicos possuíam, Herz e col. conseguiram estimar o grau de ocupação desse tipo de receptor do SNC e no S.N. periférico. Tentaram ainda correlacionar o grau de atividade central das substâncias com sua solubilidade lipídica, parâmetro bastante importante para a determinação da habilidade de uma substância em penetrar no SNC. Concluem que os receptores muscarínicos, embora presentes no SNC, são dificilmente podem ser afetados pela muscarina, devido às propriedades lipofílicas pobres da muscarina. A estimulação do SNC, para eles, só pode ser estudada através de drogas que possuam esse caráter lipofílico, que vai permitir sua penetração através da barreira hemato-encefálica, podendo então atuar com facilidade sobre os receptores centrais. Tais substâncias penetram no SNC, mesmo em doses que não produzem efeitos na periferia. A nicotina, por

exemplo, entra facilmente no SNC, liberando catecolaminas (adrenalina, noradrenalina) assim como outras aminas armazenadas no SNC (Vogt, 1958; Burn, 1956) tais como dopamina e serotonina.

Westfall e col. (1967) encontraram três casos estatisticamente significantes nos quais doses de 1 mg/kg de nicotina, produziam um decréscimo nos níveis da norepinefrina central nas seguintes regiões do sistema nervoso: em todo o cérebro de camundongos, no diencéfalo de ratos e nas áreas restantes do S.N. Central de ratos. O conteúdo de dopamina no núcleo caudado (de ratos) também diminuiu, após 30 minutos da injeção de nicotina. Em estudos preliminares, Holmstedt e Lundgren (1966) demonstraram que os agentes tremorgênicos com atividade do tipo muscarínica aumentavam a quantidade total de acetilcolina cerebral, e que esses valores voltavam ao normal rapidamente. A administração de atropina, antes desses agentes tremorgênicos, contra atacava o tremor e o aumento de acetilcolina cerebral; a metil-atropina, entretanto, cuja passagem pela barreira hemato-encefálica apresenta dificuldades, não conseguia abolir os efeitos centrais, apenas se limitando a eliminar os sintomas colinérgicos periféricos (Holmstead e Lundgren, 1961). Determinando os efeitos centrais da arecolina, conseguiam os autores determinar igualmente a

ação da atropina sobre esses efeitos:

- um dos efeitos centrais da arecolina é o aumento do limiar para estímulos dolorosos (analgesia), mesmo em doses que não provocam tremores; a atropina antagoniza esse efeito. Essa inibição das reações a dor tem sido interpretada como determinada pela estimulação de receptores centrais colinérgicos do tipo muscarínico, uma vez que são inibidos pela atropina.

- o segundo efeito central da arecolina seria a ativação do EEG, além da inibição de respostas condicionadas de esquiva; a atropina contra ataca esses efeitos (Pfeiffer e Jenney, 1957).

- a arecolina eliciaria tremores de origem central, prontamente eliminados pela atropina, o que constitui outro exemplo de ação sobre as sinapses do tipo muscarínico, no SNC.

De acordo com esses estudos, a acetilcolina é a única amina cerebral passível de ser estimulada pelos agentes tremorgênicos do tipo muscarínico, durante o período de tremor e a duração desse tremor corresponderia ao aumento de ACh cerebral.

As duas drogas parassimpatomiméticas - nicotina e arecolina possuem características em comum com a acetilcolina, isto é, a ACh possui ambos os efei

tos que são característicos das duas primeiras, isto é, tanto possui ação sobre receptores nicotínicos quanto sobre receptores muscarínicos. Segundo Pfeiffer, Beck e Goldstein (1967), os termos "nicotínico" e "muscarínico" são bem entendidos quando usados perifericamente, mas tornam-se vagos e sem sentido quando aplicados ao SNC. Nesse sentido, tentam correlacionar os efeitos centrais e periféricos da nicotina, concluindo que esses efeitos são paralelos. A arecolina, igualmente tanto produz efeitos muscarínicos no cérebro quanto na periferia, sendo os efeitos centrais caracterizados por ativação cortical.

2.3.2 Ação sobre a atividade eletroencefalográfica e sobre a formação reticular

Quanto à ação da atropina sobre a atividade eletroencefálica as primeiras investigações de - mostraram que a droga induzia uma redução na atividade cortical, semelhante ao padrão registrado durante o sono natural (White e col. 1956). Foi realizada então uma tentativa de verificar se a ação da atropina sobre o EEG seria influenciada caso se eliminissem a atuação do neocortex ou do hipocampo. O ideal seria a utilização de uma técnica que permitisse uma reversibilidade desta eliminação isto foi possível através do emprego do fenômeno de depressão alastrante ("spreading depression") estudado por Marshall em 1959.

Com esta finalidade, Bohdanecky e col. (1964) ,tes-
taram doses relativamente altas de atropina (6mg/kg),
administradas após depressão alastrante do neocortex
ou do hipocampo ("spreading depression" = SD). Obser-
varam então atividade irregular de baixa frequência e
alta voltagem, evocada pela atropina após eliminação
funcional do neocortex ou do hipocampo. Durante SD
unilateral ou bilateral do neocortex, a atividade do
EEG, caracterizada por ondas de alta voltagem e baixa
frequência, induzida pela atropina, decrescia mais no
hipocampo e menos na formação reticular. Durante SD
unilateral ou bilateral do hipocampo foi observado um
decrêscimo desse tipo de atividade também na formação
reticular. A SD bilateral foi mais efetiva, em ambos
os casos, do que a SD unilateral. A atividade corti-
cal induzida pela atropina não se modificava quando
se fazia SD bilateral no hipocampo, enquanto as ondas
de baixa frequência diminuïam na formação reticular;
tal fato sugeriu a Bohdanecky uma hipótese explicati-
va de acordo com a qual a estrutura responsável pelas
ondas corticais de baixa voltagem não se situaria na
formação reticular, mas deveria estar relacionada com
circuitos reverberantes tálamo-corticais, não direta-
mente afetados pela SD do hipocampo. A influência da
SD do hipocampo sobre a atividade da formação reticu-
lar, por sua vez, provavelmente seria explicada atra-

vês das relações hipocampo-mesencefálicas descritas por Nauta (1956).

Evidências de que existe uma transmissão do tipo colinérgico, intervindo com a função ascendente, dessincronizante, da formação reticular, foram discutidas por Rinaldi e Himwich (1955) e por Longo (1956) ; (1966) . A atropinização realizada em coelhos impedia a reversão do EEG do estado de sono para o estado de vigília.

É importante ressaltar que os efeitos da acetilcolina, revertendo o EEG, assim como os efeitos opostos provocados pela administração de atropina, impedindo essa reversão, não são acompanhados das alterações comportamentais que normalmente aparecem. Observa-se uma espécie de dissociação entre o padrão eletroencefalográfico e o comportamento do animal. Segundo Rinaldi e Himwich (1955), tal fato poderia ser explicado pelo locus de ação de agentes atropínicos sobre a formação reticular em sua parte anterior ou rostral; se aminas simpatomiméticas do tipo da anfetamina ao contrário, agiriam tanto sobre a parte ascendente, ativando o EEG, como sobre a porção descendente da formação reticular, provocando ação despertante e paralelas alterações do comportamento.

As conclusões a que chegaram Rinaldi e Himwich, no mesmo trabalho, são de que existem dife -

renças fundamentais entre os mecanismos que ativam o EEG: o mecanismo adrenérgico estaria relacionado com a porção mesencefálica da formação reticular, enquanto o mecanismo colinérgico estaria localizado mais rostralmente. As alterações do EEG provocadas pelos agentes simpatolíticos (clorpromazina) são paralelas às alterações que aparecem no comportamento; os agentes sensibilizantes colinérgicos, por sua vez, (fisostigmina) ou anticolinérgicos (atropina) produzem alterações do EEG sem que apareçam efeitos marcantes sobre o comportamento.

Resumindo os resultados de Rinaldi e Himwich, temos os seguintes fatos:

- a atropina impede e neutraliza os efeitos da acetilcolina sobre a atividade elétrica do cérebro (mudanças abruptas, difusas e transitórias sobre o EEG) e sobre as reações de alerta.

- a atropina evoca um padrão eletroencefalográfico típico de estado de sono, inibindo todas as reações de alerta produzidas por estímulos fisiológicos e por estimulação direta da formação reticular mesencefálica.

- esses fatos sugerem que o sistema ativivador mesodiencefálico seja um local específico de ação da atropina e de drogas colinérgicas, o que fornece e

vidências para uma hipótese sobre um mecanismo colinérgico envolvido na função do sistema ativador mesodiencefálico.

No mesmo ano os autores escreveram um artigo sobre os mecanismos colinérgicos que estariam envolvidos no sistema mesodiencefálico (Rinaldi e Himwich, 1955b), no qual relatam as experiências com "cérebro isolado"; essa técnica impediria que qualquer impulso aferente chegasse ao cérebro médio e ao cérebro anterior (com exceção dos estímulos visuais e olfativos); mesmo assim injeções de ACh ainda produziam reações de alerta, o que invalidava a hipótese de que essas reações pudessem ser causadas por estimulação periférica tais como som, toques na pele ou dor. Trabalhando com preparações de hemisfério isolado, no qual todo um lado do cortex fica desprovido de quaisquer conexões nervosas, a reação de alerta causada pela ACh não produzia efeito algum sobre a metade isolada, embora se espalhasse por todo o resto do cérebro. Discutem eles que, se a ação difusa das drogas colinérgicas fosse responsável pelo padrão de alerta no EEG, a atividade elétrica do cérebro isolado deveria mostrar algum sinal desta ativação elétrica, ao receber a ACh através de seu suprimento sanguíneo normal. Desta forma, as drogas colinérgicas devem produzir um alerta eletroencefalográfico através de uma ação não direta -

mente sobre o cortex, mas sobre mecanismos neuronais mesodiencefálicos, com projeções difusas para o córtex.

As observações que fizeram, com o hemisfério isolado, mostram também que a atropina induz mudanças no EEG que não aparecem nesse tipo de preparação, o que lhes permite concluir que a ação da atropina se exerce primariamente sobre o sistema ativador mesodiencefálico. A atropina poderia ser classificada como um depressor específico, portanto, para a função deste sistema. Isso exclue a hipótese de que as drogas colinérgicas e a atropina tenham ação difusa.

Seus resultados foram consistentes com a hipótese de que as mudanças na atividade elétrica cerebral, após administração de drogas colinérgicas e de atropina, são mediadas por uma ação específica dessas drogas sobre o sistema reticular ativador mesodiencefálico. No animal atropinizado a função desse sistema seria paralisada, enquanto seria superativada nos animais que recebiam drogas colinérgicas.

A função do sistema mesodiencefálico, portanto, seria de natureza colinérgica.

Alterações no EEG estão associadas com alterações no estado de consciência tanto em relação aos padrões próprios do estado de vigília quanto em relação aos padrões característicos do sono. Essas al

terações ocorrem normalmente durante o sono natural e também após a administração de drogas hipnóticas, especialmente barbitúricos. Existem, entretanto, algumas evidências de que os mecanismos que controlam o sono podem estar dissociados daqueles que controlam a sincronização e a dessincronização do EEG. Wilker (1952) tentou mostrar que há uma dissociação entre padrões do EEG próprios da atividade de sono e o comportamento apresentado, e que essas dissociações podem ser produzidas regularmente pela administração de um grande número de drogas. Tenta, sob certas condições experimentais, discutir o significado desses fenômenos em relação ao mecanismo do sono e à regulação da atividade elétrica rítmica e espontânea do cortex. Realizou dezenas de experimentos, implantando eletrodos permanentes na porção anterior, média e posterior (lobos frontal, parietal e occipital) do cérebro de cães treinados a ficarem deitados numa mesa, sem anestesia ou curarização. As drogas utilizadas foram a morfina, a N-alilnormorfina e a atropina. Enquanto o grupo de controle se caracterizava por atividade rápida de baixa voltagem, os grupos experimentais apresentaram mudanças diferentes para cada droga, com explosões alternadas de descarga de alta voltagem, tipo "spike", e ondas rítmicas típicas, semelhantes à atividade do animal em vigília.

Doses pequenas de morfina provocavam nos animais um comportamento típico de sonolência, embora eles respondessem instantaneamente a estímulos fortes; doses elevadas provocavam as mesmas alterações das pequenas doses de morfina, mas as reações de alerta eram difíceis de se obterem.

Com a N-alilnormorfina, pareciam tão alertas quanto antes da medicação, seguindo objetos atentamente com os olhos, embora o EEG apresentasse padrões de sono (doses pequenas); doses maiores provocavam sedação forte, mas o animal continuava reagindo aos estímulos ambientais.

A atropina fazia os animais ficarem definitivamente excitados, tendo que ser amarrados para que se conseguisse o registro eletroencefalográfico que, no entanto, apresentava padrões de sono (doses de 2 a 8mg/kg). Mais tarde esses períodos de excitação alternavam-se com períodos de sono aparente. Conclue Wilker, a partir desses resultados, que os mecanismos que regulam o sono e os mecanismos que regulam as ondas deste tipo são diferentes, embora tenham sido frequentemente interligados. Os efeitos produzidos por estas substâncias são, inclusive, diferentes dos efeitos produzidos por barbitúricos (pentobarbital, por exemplo), uma vez que estes igualmente provocam o aparecimento de ondas rápidas, de baixa voltagem ("burst-

slow waves"), mas os animais mostram completa falta de reatividade aos estímulos do ambiente.

Este trabalho sugere que os padrões eletroencefalográficos do sono são também independentes dos mecanismos que servem à consciência. O fato de que mudanças no EEG podem vir acompanhadas de comportamentos diferentes dos esperados evidencia que a atividade espontânea do córtex reflete a atividade dos sistemas neuronais, as quais, em parte, são independentes dos sistemas que presidem o comportamento em geral.

Estudando os efeitos da atropina sobre os potenciais corticais de animais normais, curarizados, Funderburk e Case (1951), utilizando doses de 0.4 e 1.2 mg/kg, observaram que todas as doses produziam efeitos no EEG, aparecendo uma lentificação geral, sem fenômenos localizados. Dentro dos primeiros dois minutos após as injeções apareciam aumentos marcantes na amplitude, além da lentificação das ondas, semelhantes ao padrão característico do estado de sono, mas completamente independentes das evidências comportamentais que normalmente acompanham o padrão eletroencefalográfico do sono, de tal maneira que os autores assinalaram a dificuldade em analisá-lo: "we were never able to determinate to our complete satisfaction whether this was normal sleep or the effect of the

drug".

Provocando ruídos leves, faziam aparecer mudanças no traçado do EEG: as ondas de alta voltagem, irregulares, transformavam-se em atividade irregular, rápida, de baixa voltagem, característica do animal normal acordado; a facilidade com que esta resposta era conseguida dependia da quantidade de droga injetada. Este tipo de resposta foi primeiramente descrito por Reinberger e Jaspers em 1937, e é conhecida como "padrão de ativação". Os animais que não receberam curare, e portanto não se encontravam paralisados, não apresentaram mudanças no comportamento, e estudos anteriores pelos mesmos autores mostraram que respostas condicionadas não foram afetadas por esta quantidade de atropina. A administração de eucatropina, de ação limitadamente periférica, não produziu alterações no EEG e o padrão de ativação podia ser eliciado com facilidade. Com a eserina, também administrada a animais curarizados, apareceram padrões característicos de atividade rápida, irregular e de baixa voltagem, nunca ocorrendo ondas lentas de alta voltagem, típicas do estado de sono; a introdução de ruídos leves não causou mudança alguma na atividade elétrica. A atropina possui vários efeitos que poderiam ser atribuídos à sua atividade inibidora da colinesterase, que causaria a subsequente acumulação de acetilcolina: os

animais salivavam abundantemente e os batimentos cardíacos se lentificavam. A droga paralizante injetada anteriormente (curare) foi também antagonizada pela a tropina.

Com a finalidade de estudar os efeitos centrais e periféricos do sulfato de atropina, White, Rinaldi e Himwich (1956) utilizaram sujeitos humanos, normais, de ambos os sexos; estudaram as alterações e letroencefalográficas provocadas, assim como outros pa râmetros fisiológicos e psicológicos.

Os efeitos periféricos e psicofisiolôgicas consistiram de alterações na pressão diastólica e na pulsação, ressecamento da boca, ataxia, com dificuldade de andar sobre uma linha reta, etc.. A marcha normal também apresentou distúrbios; alguns sujeitos apresentaram náuseas, dor de cabeça, perda de vários graus de atenção, dificuldade em seguir uma conversação, enquanto muitos referiam menos energia física do que a usual. Foi comum também um estado de leve sonolência entre os sujeitos, confirmada pelas alterações no padrão do EEG.

White e col. (1961) estudam os efeitos centrais da atropina e da hioscina, tentaram fazer uma comparação filogenética dos efeitos sobre o EEG e o comportamento geral, utilizando para isso macacos (Macaca mulatta) e cães, além de coelhos albi -

nos. Utilizando dosagens de 2.8 mg/kg, de atropina em cães e até 50 mg/kg de hioscina, produzia mudanças quantitativas no traçado sincronizado do EEG, enquanto doses acima desses valores não produziam efeitos adicionais. O EEG de animais-controle, curarizados, também apresentava ondas de alta frequência e baixa voltagem, após injeção de 1.5 mg/kg de atropina ou hioscina; também nesses casos, doses adicionais não alteravam esses padrões e doses menores não produziam o grau de sincronização observado com doses mais altas. Tais dados correlacionam-se com o fato de que doses menores provocam sedação em animais, sem alterar-lhes substancialmente o comportamento. Os animais apresentaram ainda comportamento do tipo letargia, conforme descrição anterior de Meyers e Abreu (1952); em nenhum caso doses baixas induziram comportamento bizarro, que só apareceu com doses de 10 a 50 mg/kg de atropina e 50 mg/kg de hioscina. Após esta fase os animais dormiam de 39 a 174 minutos.

2.3.3 Ação sobre certos comportamentos inatos

Ainda preocupados com os efeitos centrais gerais da atropina, White e col. (1961) observaram que doses de 1.5 a 50 mg/kg de hioscina provocavam rapidamente um modo de andar tipo marcha ou "passo marcado" (ataxia) todos mantiveram reatividade a estímulos externos, e após 15 a 20 minutos andavam vagarosamente e

perdiam o interesse pelo ambiente; a maioria desses animais (73%) apresentou andar compulsivo para a frente, andando por dentro de objetos (bancos, mesas), ou tentando passar através dele; pareciam confusos ou perdidos (o que os autores chamaram de "delírio") (Meyers e Abreu, 1952)*. Nenhum deles pulou ou correu; em geral o estado de sono seguia-se a esse período de delírio, e durava de 28 a 95 minutos nos animais com hioscina, e 22 a 117 minutos nos animais com atropina. Sons altos ou estímulos nocivos faziam com que os animais abrissem os olhos e levantassem a cabeça ligeiramente. A maioria dos animais recobrava-se desses efeitos em 5 a 7 horas e, a não ser pela midríase, pareciam normais no dia seguinte. Observaram ainda (White e col., 1961) que com a administração de pentobarbital (5 mg/kg) i.v., 15 minutos antes dos alcalóides a ação depressora desses últimos era acentuada. Após esta combinação o sono era profundo, e durava de 58 a

* Segundo Meyers e Abreu (1952), o estado de letargia era conseguido através da administração de pequenas doses de compostos da atropina, enquanto doses mais elevadas provocavam o que eles denominaram de "delírio" por analogia com o Estágio II da anestesia geral. Consiste num estado de excitação transitória, seguido de sedação profunda e estimulação respiratória. Esta excitação aparente seria semelhante ao estado de anestesia também denominado delírio, este prontamente obtido por outros depressivos de ação central.

135 minutos, após o que 65% dos animais apresentava comportamento classificado por eles como "delírio", enquanto os demais pareciam deprimidos e confusos. Outros efeitos, já mencionados por Meyers e Abreu(1952) foram observados: midríase, taquicardia, emesis e hiperpnéia.

Em macacos, White e col. (1961) observaram efeitos semelhantes, porém, o sono aparecia cerca de 4 minutos após a injeção e os animais acordavam 5 a 7 minutos depois, com contorsões violentas, embora intermitentes; as vezes podiam facilmente ser acordados por barulhos ou por toques nas pernas ou rosto. Os animais ficavam, assim, intermitentemente, entre os três estados: em coma, ou dormindo ou acordados.

Em coelhos, doses altas (60 mg/kg) diminuía a atividade motora espontânea e nessa espécie doses adicionais de pentobarbital não aumentavam a depressão fato observado entre os cães.

Comparando os resultados entre as espécies estudadas, concluem que cada espécie responde diferentemente aos dois alcalóides, embora não tenham sido observadas diferenças marcantes em relação aos efeitos centrais. Os efeitos máximos sobre o EEG e sobre o comportamento foram obtidos com doses baixas, o que sugere que as drogas saturam os receptores centrais de uma forma análoga à ação periférica. Em contraste com

a anfetamina, os dois alcalóides estudados diminuem o estado de consciência diminuindo também a reatividade aos estímulos ambientais, além de fazerem aparecer movimentos motores vagarosos e rígidos. Tais fatos, associados ainda ao poder intensificador que os barbitúricos exercem sobre essas reações, (que podem ser antagonizadas por exemplo, pela anfetamina) fez com que os autores sugêrissem que a atropina e a hioscina seriam melhor classificadas como agentes depressivos centrais. O estudo filogenético a que se propuseram mostra que os efeitos comportamentais das drogas se correlacionam melhor com o grau de encefalização da espécie, e não com a magnitude das alterações provocadas no EEG. O último fato parece filogeneticamente significante, uma vez que estudos mais recentes (Miller, 1956 ; Longo, 1956), com sujeitos humanos, demonstraram correlação entre os efeitos sobre o EEG e sobre o comportamento, induzidos pela atropina. A nosso ver, entretanto, as comparações feitas entre as três espécies estudadas não permitem generalizações filogenéticas mais amplas.

Os dados sugerem ainda que os benefícios advindos do emprego desses alcalóides como agentes psicoterapêuticos estariam relacionados à ação anticolinérgica central ou outra ação farmacológica que eles possuam.

Goldstein e col. (1969) conseguiram induzir inibição nos tremores eliciados por lesões mesencefálicas, através da utilização de várias drogas (dopamina, serotonina e atropina); lesões unilaterais na área ventro-medial do tronco cerebral provocavam modelos de síndromes de disfunção extra-piramidal.

Sua finalidade era verificar se o tratamento da doença de Parkinson através da administração de L-DOPA sozinho seria mais eficiente do que combinado com outras drogas. Verificaram que a associação DL-DOPA ou DL-5HTP com a atropina provou ser a melhor e mais eficaz como agente antitremorgênico e, pelo menos em uma espécie de primata o Parkinsonismo experimental é acompanhado de uma deficiência de dopamina e de serotonina. O efeito sinérgico da atropina - DOPA ou da atropina - 5HTP sobre o tremor, sugere um desequilíbrio entre os sistemas colinérgicos e adrenérgicos no Parkinsonismo experimental. Seus resultados podem ser de importância inclusive para a clínica, uma vez que tratamentos prolongados com DOPA produzem efeitos tóxicos, e assim, a dose eficaz de amino-ácidos pode ser reduzida pela associação do DOPA ou do 5-HTP com a atropina.

2.3.4 Ação sobre hipotálamo e controle da sede

Quanto ainda aos efeitos da atropina, Stein (1962) e Stein e Seifter (1963) realizou

experimentos que tinham como objetivo determinar a ação de anticolinérgicos sobre o controle central da sede. Embora desde a década de 30 tenham havido tentativas de comprovar a teoria de W. Cannon apresentada em 1912 (Cannon, 1948), de que a sensação periférica de que a garganta está seca determinaria o ato de beber, e nesse sentido se tenha utilizado a atropina, devido ao seu efeito periférico de bloquear a salivacão, os resultados encontrados têm sido contraditórios. No lugar de aumentar a ingestão de água, a atropina a diminui (Schmidt e col., 1958). A explicação proposta era a de que a atropina também inibiria a alimentação, e uma vez que o consumo de água está relacionado estreitamente com a ingestão de alimentos (a falta de salivacão dificultaria a mastigação), achava-se que a inibição do ato de beber resultava indiretamente de um efeito primário da droga sobre o ato de comer. Observaram Schmidt e col. (1958) que a atropina inibia a ingestão de líquidos, mesmo quando os animais não tinham acesso à comida, o que os fizeram concluir que o efeito não dependia da alimentação.

Stein e Seifter (1962) tentaram confirmar e estender os estudos sobre a influência de substâncias colinérgicas, (carbacol, acetilcolina) aplicadas diretamente sobre o hipotálamo, e o consumo de água. As substâncias foram colocadas, em forma sólida

da, diretamente no hipotálamo (segundo técnica desenvolvida por Mac Lean, 1957). Além de confirmarem esse efeito colinérgico, proposto por Grossman (1960) con seguiram identificar o tipo de atividade colinérgica, que seria baseada numa ação do tipo muscarínico. A muscarina provocou efeitos semelhantes ao carbacol, e liciando grande consumo de água; ambos os efeitos eram bloqueados por aplicações prévias de atropina. Seu tra balho conclue que a estimulação química direta sobre os receptores muscarínicos do hipotálamo eliciam o ato de beber, mesmo em animais saciados.

Stein (1963) fez uma tentativa para comprovar a hipótese de que os efeitos depressivos so bre a alimentação e sobre a ingestão de água são de terminados por mecanismos diferentes: o primeiro seria um efeito periférico, enquanto o segundo seria con trolado por estruturas centrais. Utilizando análogos da atropina que dificilmente poderiam ultrapassar a barreira hemato-encefálica, e que, portanto, teriam e feitos colinérgicos centrais bastante reduzidos, embo ra seus efeitos periféricos permanecessem bem acentua dos, Pfeiffer e Jenney (1957) resolveram diferenciar os efeitos centrais dos efeitos periféricos de antico linérgicos. Para isso compararam os efeitos da atropina com seu análogo, a metil-atropina. Além da atropina, também utilizaram outro anti-colinérgico, a hios

cina ou escopolamina, 20 vezes mais potente que a atropina em relação à atividade central (Carlton, 1963) ⁽⁸³⁾ assim como também um seu análogo periférico, a metil-escopolamina.

Observou Stein, no mesmo trabalho, que tanto a atropina quanto a escopolamina diminuíam a ingestão de água, enquanto seus análogos metil não provocavam esses efeitos: com uma dose de 0.4 mg/kg, a escopolamina reduziu o consumo de água em quase 50%, enquanto somente com uma dose de 5 mg/kg de atropina era produzido efeito semelhante, embora menos pronunciado. Esta superioridade da escopolamina sobre a atropina, além da observação da inatividade de seus compostos quaternários em produzir efeitos centrais, conservando os efeitos periféricos fossem semelhantes, torna evidente que as drogas anticolinérgicas inibem o consumo de água por um efeito central. Em relação ao consumo de comida, todas as drogas inibiram-no, e nesse caso, os compostos quaternários (metil) mostraram-se um pouco mais potentes. Em relação a esta resposta, os efeitos da atropina e da escopolamina tenderam a convergir: uma dose de 1 mg/kg de atropina possuía os mesmos efeitos de uma dose de 0.4 mg/kg de escopolamina, o que indica que a inibição da ingestão de alimentos constitui um efeito periférico, talvez porque seja aversivo mastigar comida seca, uma vez que a salivação se encontra bloqueada.

Esses resultados complementam os de Grosman (1960), em relação às observações realizadas com ratos estimulados diretamente no hipotálamo com substâncias colinérgicas, o que os fazia beber água mesmo saciados. Uma confirmação desse trabalho foi feita por Stein e Seifter (1962), que estenderam seus estudos no sentido de mostrar se esse efeito seria mais do tipo muscarínico do que do tipo nicotínico.

Esse conjunto de pesquisas parece indicar que, pelo menos no rato, as sinapses muscarínicas no hipotálamo constituem parte do sistema de regulação do consumo de água, promovendo locais de ação para as drogas colinérgicas discutidas (Fisher e Coury, 1962). Esses locais de ação específicas implicariam num circuito nervoso funcional que poderia ser traçado através da sensibilidade seletiva a um agente químico ou a uma concentração específica desse agente. Os estudos de Fisher e Coury sugerem a possibilidade de que existam circuitos neuronais correndo paralelamente através do sistema límbico e áreas associadas, sendo eles os responsáveis pela mediação de "drives" primários.

Tentativas de eliciar o ato de beber água através de estimulação química colinérgica foram realizadas por Levitt e O'Hearn (1972). As injeções de carbacol e escrina em núcleos do sistema límbico provocavam o reflexo de beber, conforme estudos anteriores

realizados com o hipotálamo (Stein e Seifter, 1962). As investigações de Levitt mostraram que somente o carbacol foi efetivo na região da comissura do fornix, (hipocampo) e no corpo caloso, não tendo a eserina produzido nenhum efeito. A atropina administrada nesta mesma região do hipocampo não conseguiu inibir o reflexo de beber por carbacol na região septal. Propõem uma explicação para esses dados, segundo a qual as fibras dos núcleos do sistema límbico colinérgico seriam sensíveis aos colinomiméticos, e a eserina seria eficaz devido ao fato de que existem poucas sinapses e pouca acetilcolina disponível nos feixes de fibras.

O consumo de água e de comida também são alterados com estimulação química de núcleos ventrais da amígdala, conforme trabalhos de Grossman (1964), ratos saciados, após estimulação adrenérgica nessa área aumentavam o consumo de comida, enquanto o consumo de água decrescia. Esses resultados eram revertidos, após aplicação central de um agente bloqueador adrenérgico. A estimulação colinérgica no mesmo local aumentava o consumo de água e diminuía o consumo de comida; a atropina produzia efeitos opostos. Várias substâncias usadas como controle não produziram esses efeitos.

Efeitos semelhantes aos produzidos por estimulação colinérgica foram obtidos com o ácido gama-amino-butírico (GABA), enquanto os efeitos da atropina

foram duplicados pela injeção de hidroxilamina. Animais saciados, entretanto, não apresentaram nenhum desses efeitos após a administração dos neuro-hormônios.

Os resultados de Grossman parecem duplicar os dados de estudos anteriores sobre os mecanismos hipotalâmicos (Stein, 1962, 1963) em ambos os casos a estimulação adrenérgica aumentou o consumo de comida, e provavelmente teve efeito sobre a fome, enquanto o consumo de água não se alterou; a estimulação colinérgica produziu efeitos contrários. Esses efeitos são, portanto, específicos para cada agente sendo também específicos os agentes bloqueadores: a estimulação adrenérgica foi inibida através de um agente bloqueador adrenérgico (dibenzilina), enquanto a atropina bloqueou a estimulação colinérgica. O tipo de planejamento utilizado por Grossman conseguiu controlar uma série de possíveis efeitos colaterais, tais como ativação não específica, estimulação osmótica, efeitos vasomotores e mudanças locais na composição ácido-base na região afetada pela estimulação química, fatores que vinham sendo apontados como possíveis causas dos resultados que se acumulavam sobre o assunto. O método empregado não evidenciou efeitos das drogas nos animais saciados; estimulações repetidas sempre provocaram resultados positivos nos animais com privação, mas falharam em elicitar mudanças significantes nos animais saciados.

Os resultados de Grossman, por sua vez, suportam a hipótese de que "the central regulatory mechanisms may be "coded" neuropharmacologically so that similar, if not identical, chemical properties may characterize a specific functional system at different levels of the central nervous system" (idem, pg. 34). Evidências básicas para essa hipótese foram os resultados de Fisher e Coury (1962), que descobriram que a estimulação colinérgica de várias áreas centrais, (não incluindo a amígdala), eliciava o ato de beber em animais saciados. Embora hajam semelhanças básicas entre os efeitos da estimulação dos mecanismos amigdalóides e dos mecanismos hipotalâmicos, assinala Grossman uma diferença significativa, que poderia explicar a natureza da função da amígdala: a estimulação química do hipotálamo elicia o ato de beber em animais saciados, o que não acontece com a estimulação do complexo amigdalóide. Tais resultados devem ser explicados pelo fato de que os núcleos amigdalóides exercem influência indireta no comportamento de comer e de beber, os quais, entretanto, dependem diretamente do nível de atividade dos sistemas hipotalâmicos.

2.3.5 Ação sobre outras áreas

Schwartz (1956) integrou a atropina dentro de um grupo de drogas anticolinérgicas no estudo de substâncias anti-úlceras gástricas. Alguns autores su

gerem que o bloqueio anticolinérgico (ou parassimpático) pode ser usado como um índice para determinar a atividade anti-úlceras, e os autores tentaram testar a validade desta hipótese. Observaram que a atropina é eficaz na prevenção da formação de úlceras pépticas.

Forrer (1951) , usando atropina em doses de 32 mg/kg, i.m., em pacientes psiquiátricos, observou aparecimento de distúrbios de memória, mas os sujeitos mostravam-se cooperativos e raramente agressivos ou hiperativos. Tais efeitos lembram os obtidos por White e col. (1961) utilizando várias espécies de animais. Os pacientes estudados por Forrer tornavam-se eventualmente comatosos, dormiam e apresentavam profundos distúrbios na atividade do S.N.C. (Miller, 1946). Os estudos de Forrer fizeram-no concluir que a terapia farmacológica deve ser um campo a ser melhor estudado. As melhores respostas à sua terapia com atropina referiram-se aos pacientes que, segundo seu diagnóstico, possuíam estrutura do ego relativamente intacta, e que exibiam estados de tensão. Observou melhoras também em pacientes que haviam recebido anteriormente tratamento com eletrochoques, esses sem benefícios. Vários períodos de intoxicação com atropina produziam desintegração psíquica temporária.

Em pacientes mentais "indiscriminados" as doses administradas continuamente, por longo período,

não foram eficazes.

Achamos que, nessa área, os estudos ainda não foram bem sistematizados, havendo falta de definições operacionais que permitam a identificação das desordens mentais estudadas; as variáveis dependentes tam**ém** carecem de melhores definições, uma vez que geralmente os "efeitos" que aparecem no comportamento são analisados subjetivamente pelo pesquisador, em termos de graus de melhora geral, e não segundo critérios específicos e quantificáveis. Tais deficiências não permitem maiores generalizações ou predições nesta área de estudos, mas não devem constituir obstáculos para que se continue pesquisando os aspectos psicoterapêuticos das drogas.

Hoffer e Osmond (1955) propõem uma hipótese explicativa para a esquizofrenia baseada nos mec**an**ismos fisiológicos relacionados com este tipo de desordem psíquica; concluem, após examinar os distúrbios autonômicos que, geralmente são encontrados no processo esquizofrênico, que a própria esquizofrenia constitui uma doença autonômica. Partem da análise de vários fatos sobre o assunto, até chegarem à hipótese bioquímica da doença. Alguns dos fatos analisados pelos autores, e que os levaram à teoria autonômica da esquizofrenia foram:

a) aumento na concentração de acetilcol**i**na agrava o processo esquizofrênico.

b) injeção de acetilcolina nos ventrículos cerebrais de gatos produzem reação muscular do tipo catatônico, assim como também produzem a mesma reação em pacientes esquizofrênicos (Mc Culloch, 1954).

c) se essas injeções fossem seguidas de acetilcinesterase, os efeitos seriam removidos; a injeção de esterase nos ventrículos de esquizofrênicos catatônicos crônicos, provoca melhoras acentuadas no estado clínico, embora esses pacientes não ficassem curados.

d) injeções de atropina nesse tipo de paciente provocam no EEG um padrão característico do estado de sono, embora o comportamento e a atividade não acompanhem as alterações eletroencefalográficas. Drogas que produzem sono em indivíduos normais e que elevam a atividade parassimpática, isto é, a fase nicotínica, podem agravar o processo esquizofrênico.

e) se se aumenta a quantidade de acetilcolina no S.N.C. haverá maior necessidade de esterase, para contrabalançar aquele efeito.

f) inibidores de acetilcolina-esterase aumentam a concentração de acetilcolina, e produzirão também reações do tipo esquizofrênico, ou agravam as reações que já estejam presentes. Um dos melhores inibidores de ACh esterase é a fisostigmina, um alcalóide indol; ao mesmo tempo que inibe a acetilcolinesterase,

intensifica toda a atividade colinérgica da acetilcolina.

g) outros fatos que contribuíram para a teoria de Hoffer e Osmond (1955) foram: a descoberta de outro inibidor da ACh esterase, o LSD, um dos agentes mais poderosos na produção de alucinações e condições do tipo esquizofrênico, segundo Rindkel e col. (1952). Também a bufotenina é bastante ativa na produção desses sintomas, além do adenocromo, que injetado intraventricularmente produz tais efeitos.

h) a descoberta de outros inibidores de esterase incluindo a morfina, a atropina, a benzedrina, o fenobarbital e a cafeína.

i) o aumento na produção de acetilcolina, observado pela estimulação dos gânglios simpáticos produz um aumento na secreção de noradrenalina, o que agrava os sintomas esquizofrênicos; desta forma, para Hoffer e Osmond (1955) a inibição ou o decréscimo na produção de adrenalina seria terapêutico.

j) o exame da urina de esquizofrênicos mostrou presença de compostos indólicos em quantidades muito maiores que as dos indivíduos normais sendo assim o indol de quinona, derivado de adrenalina, deveria ter propriedades semelhantes às das toxinas esquizofrênicas. O adenocromo, por exemplo, injetado intravenosamente produz distúrbios perceptuais, desordens do

julgamento, perda do interesse, depressão, e outros distúrbios que caracterizam a esquizofrenia. Também produz anormalidades no EEG de indivíduos normais, além de agravarem as anormalidades do EEG de pacientes epilépticos e esquizofrênicos.

Para os autores, portanto, haveria duas condições para a produção de sintomas esquizofrênicos: um aumento na concentração e na atividade da acetilcolina central e uma transformação anormal de adrenalina em alguns indóis de quinona (ou qualquer composto que bloqueie a ACh-esterase), provocando um aumento na produção de adrenalina, que se converteria em um in -dol. Tal fato seria confirmado pelos estudos sobre o LSD e a bufotenina, ambos andóis e poderosos inibidores e que constituem os mais poderosos alucinógenos que se conhece.

Embora cite um grande número de fatos observados na clínica, ou apresentados por outros pesquisadores, os autores da teoria autonômica da esquizofrenia apoiaram-se nesse tipo de evidência, mostrando-se bastante especulatórios na formulação das relações entre os fatos. Nem se exigem maiores critérios científicos para acompanhar suas idéias básicas, altamente indutivas.

A atropina tem sido utilizada em testes biológicos, com finalidade de analisar a ação de subs

tâncias de ação atropínicas; dentre esses testes Rocha e Silva (1969) cita os seguintes:

- midríase no camundongo, cujo diâmetro pupilar é medido na escala micrométrica, e que varia linearmente com os logaritmos das doses injetadas.

- medida da magnitude de salivação, através de canulação das glândulas submaxilares; após a injeção de uma substância estimulante da salivação (carbacol ou pilocarpina) são injetadas pequenas doses de substância atropínica, cujo efeito inibidor vai medir a ação antimuscarínica dessa substância.

- medida da vaso-dilatação e da pressão arterial, que vai permitir também a observação do efeito antimuscarínico da substância atropínica.

- ensaios sobre fragmentos isolados de intestino de cobaia ou de coelho, testados com doses seguidas de acetilcolina, para efeito de contrações e análise dos efeitos bloqueadores da atropina (devidos também à sua atividade antimuscarínica).

Assim como a atropina bloqueia as ações parassimpatomiméticas dos esteres da colina e dos agentes anticolinesterásticos, esperar-se-ia um efeito anti-atropínico da eserina e análogos, uma vez que esses últimos possuem ação anticurarizante. Esse efeito pode ser verificado em casos de envenenamento pela

atropina, nos quais se observam, na realidade, dois tipos de antagonismo fisiológico: "eserina X atropina" e "excesso de acetilcolina X atropina".

A ação da atropina sobre o comportamento aprendido será analisada na próxima unidade, uma vez que trata-se de assunto mais extenso, tendo sido o problema principal sobre o qual realizamos nossos estudos e pesquisas experimentais.

3. A INFLUÊNCIA DE DROGAS SOBRE O COMPORTAMENTO

APRENDIDO

O estudo do efeito de drogas sobre o comportamento, que tanto interesse tem despertado, já há alguns anos, tornou necessário um desenvolvimento rápido da psicofarmacologia. Segundo Dews (1958)⁽¹²⁾, há necessidade de estudos fundamentais para que se possa adquirir um conhecimento coerente em relação à atuação das drogas; muitas informações acumuladas até então permaneciam fragmentárias e assistemáticas. Uma das dificuldades apontadas por ele seria a complexidade do comportamento, problema que poderia ser minimizado caso se procedesse a uma análise experimental do mesmo. Nesse sentido Dews propõe que se utilizem as técnicas de análise propostas por Skinner (1938), segundo a qual determinada resposta, após ser definida operacionalmente, seria estudada em termos de frequência, ou probabilidade de ocorrência sob determinadas situações. Desta forma, apenas respostas que podem ser observadas e registradas objetivamente devem ser estudadas; além desses critérios na escolha da resposta a ser analisada, também as condições normais de ocorrência da resposta devem ser pesquisadas, no sentido de se determinar a linha de base (nível operante) sobre a qual as variáveis experimentais serão avaliadas.

Enquanto Dews assinala o tipo de descri
ção comportamental que deve ser mais apropriado para
a análise farmacológica, Brady (1958) reavalia al-
gumas das exigências metodológicas mais fundamentais
para o estabelecimento de estudos na área da psicofar-
macologia. Algumas das considerações metodológicas as
sinaladas como básicas para a avaliação dos estudos so
bre drogas e comportamento compreendem o desenvolvi-
mento e a manutenção de linhas de base estáveis e re-
produtíveis, a partir das quais se correlacionem as
alterações induzidas pela droga. O problema de se cri
arem métodos mais precisos de controle do comportamen-
to tem levado à análise de um conjunto de variáveis
que até alguns anos atrás eram negligenciadas. Tais
variáveis contribuem poderosamente sobre o comporta-
mento, estando esse sob a influência de drogas ou não;
devem elas, portanto ser identificadas como as rela-
ções entre o comportamento e o ambiente que o está con
trolando. Somente o desenvolvimento de técnicas que
permitam um alto grau de controle experimental pode tor
nar possível a identificação e a exploração das muitas
contingências que podem gerar alterações no comporta-
mento.

3.1 Análise comportamental da ação de drogas

Analisaremos a seguir uma série de expe
rimentos que se utilizaram de uma metodologia especí-

fica para o estudo do comportamento aprendido.

Morrison e Armitage (1967) utiliza - ram ratos em caixas de Skinner nas quais os animais recebiam reforço contingente à resposta de pressão à barra. As sessões experimentais duravam 90 minutos, e os animais recebiam injeções subcutâneas de salina ou nicotina, imediatamente antes das sessões; os dias em que a droga era administrada sempre era precedido de um ou mais dias em que era dada salina-controle. Seis animais foram treinados em um esquema de VI2, isto é, em que o tempo médio entre as respostas reforçadas era de 2 minutos; esse esquema apresenta uma curva típica (Ferster e Skinner, 1957) , segundo a qual o ani - mal apresenta um desempenho estável, uma vez que o reforçamento depende do tempo e não do número de respos - tas. O animal se mantém trabalhando no mesmo ritmo, sem deixar de pressionar a barra. Foram observados os efeitos de quatro doses de nicotina em diferentes oca - siões e aplicadas aos mesmos animais, segundo uma or - dem aleatoriamente escolhida; o desempenho do animal foi registrado durante sessões de 90 minutos, por 9 períodos sucessivos de 10 minutos. O número de respos - tas de cada período foi comparado com o número de res - postas no dia anterior. Os resultados mostram que os animais que receberam doses maiores tinham seu desem - penho reduzido durante os primeiros 20 minutos, mas

depois a taxa de respostas aumentava gradativamente em comparação com o dia anterior (controle). As duas doses menores provocaram um aumento pequeno na taxa de respostas durante todos os 90 minutos.

Um segundo grupo de ratos foi treinado sob esquemas de razão fixa 50 (FR50), a fim de assegurar que nenhum acréscimo no número de respostas implicasse em aumento do número de reforços, uma vez que esse só seria liberado após cada 50ª resposta. Um terceiro grupo de quatro animais foi recompensado apenas quando uma resposta era seguida de uma pausa de 20 segundos ou mais (reforçamento diferencial de taxa baixa de respostas, DRL20). Esse tipo produz a taxa mais baixa de respostas, entre os três tipos escolhidos para essa pesquisa. Os efeitos de doses de anfetamina sobre os três esquemas de reforçamento nos três esquemas (VI2, FR50 e DRL20), não havendo a redução inicial observada com a nicotina. O efeito da anfetamina foi bem maior, entretanto, nos dois últimos esquemas (FR50 e DRL20), do que os efeitos provocados pela nicotina; essa droga, entretanto foi mais potente que a anfetamina, no aumento da taxa de respostas, em relação aos animais reforçados em esquema de intervalo variável; o efeito da nicotina foi menor nos animais sob reforçamento diferencial.

O aumento na taxa de respostas de animais sob esquema de reforçamento em VI ou DRL havia sido descrito por vários autores (Brady, 1965¹², Sidman, 1956), mas Kelleher e col. (1961) puderam observar que a anfetamina não aumentava a taxa já anteriormente alta de respostas nos animais trabalhando em esquema FR.

Morrison e Armitage¹³ escolheram, portanto, esquemas de reforçamento que produzissem taxas relativamente baixas, o que tornaria possível a observação de um aumento na taxa de respostas, se esse aumento estivesse sob influência das drogas testadas (anfetamina e nicotina). Essas drogas provocaram aumentos substanciais na taxa de respostas comprovando assim seus efeitos estimulantes. Algumas hipóteses tentado explicar o aumento da taxa de respostas operantes, pela anfetamina através da redução dos intervalos entre respostas, acreditando que esta droga tenha pequeno efeito em desempenhos mais rápidos (Dews, 1958). Os resultados de Morrison e Armitage comprovam essa hipótese, devido à grande proporção de intervalos entre respostas que apareceram nos esquemas FR e DRL, os mais afetados pela anfetamina.

Longo (1966) fez uma revisão na qual sistematizou os efeitos comportamentais e efeitos eletroencefalográficos, da atropina e de seus compostos.

Os efeitos centrais da atropina e seus congêneres foram analisados no homem e em animais; os efeitos periféricos tem sido delineados, entretanto, com os efeitos centrais não aconteceu o mesmo. Os efeitos observados no homem compõem a chamada "síndrome anticolinérgica central"; a grande quantidade de dados sobre os efeitos da atropina sobre o comportamento humano tem sido proveniente do uso clínico que se tem feito do alcalóide, de experimentos de laboratório e de pessoas intoxicadas com atropina.

Com doses usualmente terapêuticas (até 2 mg/kg) não se observam efeitos centrais notáveis, a não ser uma pequena estimulação dos centros respiratórios. Quando a dose excede 10 mg, os efeitos periféricos não se agravam, mas os efeitos centrais se intensificam constituindo o aspecto mais marcante da síndrome:

a) Síndrome colinérgica central:

- diminuição do poder de concentração e de memória com doses entre 04 mg/kg a 10 mg/kg (Miller, 1956, White Hinaldi e Himwich, 1956);
- efeito excitatório, diferente do estado de apreensão observado com doses menores (até 10 mg); com doses maiores, aparecem estados de confusão.

b) Efeitos eletroencefalográficos:

- na espécie humana, os resultados tem mostrado alto grau de concordância. Longo enumera os experimentos de Ostfeld, Machne e Unna (1960), White, Rinaldi e Himwich (1956), segundo os quais doses de 1 a 5 mg/kg produzem padrão eletroencefalográfico característico do estado de sono.

Miller (1965) estudou a ação de substâncias que agem possivelmente sobre as sinapses de nervos periféricos, a fim de descrever como essas substâncias normalmente encontradas no organismo, quando aplicadas diretamente a certas partes do cérebro podem produzir formas específicas de comportamento. As substâncias químicas que agem sobre as sinapses do sistema nervoso parassimpático, cuja transmissão se faz pela acetilcolina, são chamadas substâncias colinérgicas; da mesma forma a noradrenalina parece ser o transmissor de pelo menos algumas sinapses do sistema nervoso simpático e as substâncias químicas que possuem também esse efeito são chamadas adrenérgicas. O problema a que Miller se propõe estudar compreendia a existência ou não de códigos semelhantes de transmissão nas áreas cerebrais a sua relação com formas específicas de comportamento. Uma revisão de alguns trabalhos nesse sentido mostra que a aplicação de acetilcolina no cérebro de macacos provoca o aparecimento de

uma variedade de respostas: respostas motoras (locomover-se em círculos), posturas do tipo catatônico, raiva, convulsões e comportamentos que indicam que um possível "centro do prazer" (Delgado, 1955; Mc Lean, 1957). Usando carbacol, uma substância semelhante à acetilcolina tanto em relação à estrutura quanto em relação à ação colinérgica, observaram que seus efeitos perduravam por tempo maior, uma vez que o carbacol não é desativado pelas enzimas tão rapidamente quanto o é a acetilcolina.

Encorajado por essas descobertas, Grosman (1960, 1962) implantou microcristais de várias substâncias na área relacionada com os atos comer e beber, no hipotálamo lateral. Observou que tanto a acetilcolina (associada à eserina, a fim de retardar sua destruição por enzimas no cérebro) quanto o carbacol faziam com que os animais que tinham acabado de comer ou beber, começavam a beber novamente, 5 a 10 minutos após a implantação do agente colinérgico, consumindo uma média de 12 ml de água durante uma hora. Esses agentes colinérgicos faziam também com que ratos saciados voltassem a trabalhar na resposta aprendida de pressionar a barra a fim de obter água. Implantações subsequentes de cristais de substâncias adrenérgicas no mesmo local e através das mesmas cânulas, nas mesmas regiões do hipotálamo, provocavam resposta diferente, coo

mer ou pressionar outra barra, que anteriormente aprenderam a fim de obter comida. Implantando carbacol no cérebro de ratos sedentos, a quantidade de água então consumida aumentava, enquanto a quantidade de comida decrescia, comparando-se com os animais sem privação de água; a adrenalina em cérebros de animal faminto provocava efeito oposto, diminuindo o consumo de água e aumentando o de comida. Os resultados de Grossman mostram que sistemas localizados na mesma região do cérebro mas controlando diferentes tipos de comportamento podem ser afetados seletivamente por agentes colinérgicos e adrenérgicos.

Diferentes comportamentos induzidos por diferentes agentes transmissores podem ser explicados por alguns efeitos colaterais da substância, e não diretamente pelo próprio transmissor, assim como podem ser provocados por efeitos deinibitórios no cérebro. A fim de discriminarem-se os efeitos diretos de determinadas substâncias dos efeitos indiretos, foi realizado um experimento com a atropina (Grossman, 1962b). Procurou investigar os efeitos da atropina e da etomoxane sobre os correlatos comportamentais da estimulação química do cérebro. A atropina bloqueia os efeitos do carbacol e da acetilcolina nos nervos periféricos, não exercendo ação bloqueadora sobre a noradrenalina; o outro agente bloqueador, a etomoxane, apenas

possue ação sobre a adrenalina e a noradrenalina; ambos os agentes, entretanto, administrados em altas doses provocam protração e abolião qualquer comportamento dos ratos tratados, enquanto doses intermediárias provocavam diferentes resultados. A ação bloqueadora da atropina era pequena sobre a redução do consumo de comida eliciado pela noradrenalina; enquanto agia intensamente eliminando totalmente o consumo de água eliciado pelo carbacol; a etomoxane apenas reduzia moderadamente o consumo de água eliciado pelo carbacol, reduzindo acentuadamente, entretanto, a alimentação eliciada pela noradrenalina. Ao mesmo tempo que esses resultados provam que as respostas de comer e beber são diferencialmente influenciadas pelas propriedades colinérgicas e adrenérgicas das duas substâncias implantadas, é possível que a acetilcolina e a nor-epinefrina não sejam na realidade os transmissores normais desses sistemas, mas sim que produzam esses efeitos de forma normal. Caso elas sejam, entretanto, os transmissores normais, esperar-se-ia que os agentes bloqueadores (atropina e etomoxane) possuísem efeitos diferenciadas sobre a fome e a sede normalmente eliciadas, à semelhança dos efeitos que apresentam sobre a fome eliciada por nor-epinefrina e sobre a sede eliciada por carbacol.

Se a acetilcolina for realmente o transmissor normalmente envolvido no sistema responsável pela sede, injeções de enzimas inibidores da colinesterase impediriam a destruição da acetilcolina assim que ela fosse liberada pelas sinapses. Uma injeção de eserina, por exemplo, faria com que a acetilcolina não fosse desativada logo, permanecendo mais tempo em atividade, e desta forma poderia estimular mais transmissão e assim, causar maior consumo de água. Miller (1965) injetando eserina na região pré-ótica do cérebro de ratos levemente privados de água produziu aumento na quantidade de água consumida durante os 30 minutos após a injeção. Esse teste constituiu uma prova poderosa para a demonstração da participação de substâncias colinérgicas no sistema responsável pela sede.

3.1.1 Relações entre drogas e esquemas de reforçamento

Um estudo sobre a influência de drogas sobre a frequência de determinadas respostas não pode deixar de especificar os parâmetros do esquema de reforço utilizado, seja ele baseado em reforçamento positivo ou em punição, a fim de se evitarem generalizações inadequadas quanto ao efeito de uma determinada droga sobre a taxa geral de respostas (Mc Millan, 1973). Um determinado comportamento pode ter sua taxa alterada não pelo efeito de determinada droga, mas devido ao esquema de reforçamento utilizado na fase de aquisição.

Alguns estudos relacionados com esse problema mostram que, em relação à especificidade do efeito de drogas sobre a taxa de respostas, o pentobarbital e o clordiazepóxido assim como outros tranquilizantes menores, possuem uma tendência geral para aumentar taxas de respostas baixas, sejam elas originadas de processo punitivo ou de outras condições de reforçamento (Graeff, 1974) ; ao contrário, drogas do tipo da anfetamina aumentam a frequência de respostas não punidas, não possuindo efeito algum quando a taxa de respostas foi diminuída por processos punitivos (Mc Millan, 1973). Tranquilizantes menores aumentam a taxa baixa de respostas punidas, porém, de forma mais acentuada do que quando as respostas chegaram a essas frequências baixas através de outros procedimentos (Cook e Catania, 1964) .

Graeff (1974) determinou as relações entre doses de dois antagonistas da triptamina (metiser^gida e ciproheptadina) sobre o comportamento de pressionar a barra em ratos, usando um esquema concorrente de intervalo fixo 1 min. (água) e intervalo fixo 5 (choque elétrico). Como a ciproheptadina possui ação tanto antihistamínica quanto antimuscarínica, foram determinadas também as curvas de respostas para doses de três drogas antihistamínicas e o mesmo para a atropina. A taxa de respostas apresentou um aumento máxiu

mo, em relação ao controle, de 218% para o grupo de 5.6 mg/kg de ciproheptadina, comparados aos 163% de aumento para metisergida (3 mg/kg) e os 248% causados por 5.6 mg/kg de clordiazepóxido, no mesmo grupo. Doses de 10 mg/kg de pentobarbital aumentaram a taxa de respostas em 192%, enquanto doses de 1 a 10 mg/kg de atropina aumentaram a taxa de respostas em 136%, em relação ao controle. Ao contrário, os três antihistamínicos causaram apenas efeitos de diminuição nas taxas de respostas. Os resultados sugerem que os antagonistas da triptamina aumentam a taxa de respostas suprimidas por punição devido ao fato de interferirem com um mecanismo triptaminérgico no cérebro, e que estaria envolvido com os processos de inibição do comportamento.

O aumento acentuado que a ciproheptadina provocou sobre a taxa de respostas sugere que o bloqueio de receptores centrais triptamínicos leva à liberação do comportamento suprimido pela punição; a grande eficácia dessa droga, em comparação com a metisergida está correlacionada ao seu grande poder como bloqueadora de receptores triptamínicos. A ciproheptadina, entretanto, possui efeitos antihistamínicos e antimuscarínicos, além desse efeito antitriptamínico. Assim, sua ação antipunição pode ser devida a qualquer uma dessas propriedades farmacológicas. Os resultados

obtidos com a atropina, cujos efeitos sobre a resposta punida foram bem menores, levou o autor a associar a ação antipunitiva da ciproheptadina com a ação antitriptamínica que ela também apresenta.

Outras possíveis ações centrais da droga, entretanto, não podem ser excluídas como determinantes do aumento da taxa de respostas de comportamento suprimido por punição. O efeito da atropina sobre a taxa de respostas fazendo-a aumentar pode ser devido à sua ação antimuscarínica sobre as sinapses colinérgicas envolvidas na supressão do comportamento, o que foi sugerido por outros trabalhos anteriores (Carlton, 1963; Russell, 1964) . O fato da atropina possuir um poder pequeno em relação a experimentos de punição, em comparação aos efeitos acentuados dos antagonistas da triptamina, sugere Graeff que os mecanismos cerebrais colinérgicos seriam menos importantes do que os mecanismos triptaminérgicos na mediação da supressão do comportamento por punição.

3.1.2 Relações entre frequência de respostas e poder auto-reforçador de certas drogas

O poder auto-reforçador que a administração de certas substâncias possui para o indivíduo tem sido estudada por vários autores (Fisher, 1964⁽¹⁰³⁾; Hirschorn e Rosecrans, 1974 ,).

Davis e Smith (1975) tentaram alterar essa ação reforçadora de determinadas substâncias (sulfato de morfina e sulfato de d-anfetamina). Investigaram a influência que dois agentes anti-colinêrgicos (a atropina e a metil-atropina) teriam sobre a auto-administração de morfina, e constataram um bloqueio pela atropina, não pela metil-atropina; da mesma forma, a atropina evitou a formação de um reforçamento condicionado baseado nas injeções intravenosas de morfina, administradas de forma passiva. A administração ativa de d-anfetamina (auto-injeções) aumentou com atropina, mas não sofreu acréscimo com a metil-atropina. Esses resultados indicam que um sistema central colinérgico deve exercer influência sobre os mecanismos cerebrais que produzem um reforçamento positivo quando afetados pela morfina ou pela d-anfetamina.

Diversos experimentos anteriores, não forneceram dados que indicassem um possível envolvimento dos sistemas centrais colinérgicos sobre o poder reforçador de opiáceos e estimulantes. Havia sido mostrado que agentes colinérgicos podiam bloquear a estimulação da atividade locomotora induzida por morfina, como também podiam aumentar o comportamento condicionado de esquiva (Cohen, 1967). Na pesquisa que levaram a efeito, Davis e Smith (1975) tinham como objeti

vo comparar as possíveis interações colinérgicas com o reforçamento associado à auto-administração de morfina e d-anfetamina. Em especial foram estudados os agentes colinérgicos atropina e metil-atropina.

Realizaram para isso, três tipos de experimentos:

a) Administração ativa: Teste de RE - aquisição, no qual doses de 60 mg/kg de morfina acompanhavam as respostas de pressão à barra, no dia seguinte era feita extinção, e no 4º dia 3 grupos de ratos (N=8) recebiam injeções intraperitoniais de salina, metilatropina (5 mg/kg) ou atropina (5 mg/kg). Quinze minutos após as injeções era feito um período de reaquisição, sob as mesmas condições anteriores.

b) Administração passiva: Reforçamento Condicionado - no qual, os animais recebiam injeções de salina, metilatropina (5 mg/kg), ou atropina (0.3 mg/kg a 5.0 mg/kg), quinze minutos após os animais eram colocados nas câmaras experimentais (tendo as barras sido removidas) e eram feitos os emparelhamentos não contingentes entre morfina e som de uma campainha; a frequência das injeções era variável, ocorrendo aleatoriamente durante o período de emparelhamento, (1,2,3,4 ou 5 injeções) podiam ser emparelhadas com a campainha durante cada intervalo de 6 minutos. No 6º dia era rea-

lizado um teste para verificar se a campainha tinha adquirido propriedades reforçadoras, aumentando a frequência da resposta de pressionar a barra, em comparação com a linha de base anterior.

c) Teste de reaquisição, utilizando d-anfetamina (60 mg/kg), semelhante ao primeiro teste, sendo igualmente utilizadas também injeções de atropina em doses de 0.3, 1.25 e 5 mg/kg.

Os dados do experimento I mostraram que os grupos não apresentaram diferenças significativas durante o nível operante inicial, nem durante a fase de aquisição; os desempenhos eram semelhantes, antes da fase de reaquisição, após a qual os grupos que receberam salina e metil-atropina também não apresentavam diferença, mas o grupo que recebeu atropina teve bloqueada a reaquisição da resposta de auto-administração de morfina.

Em relação ao experimento II, embora o nível de respostas também não diferisse de um grupo para outro, em relação à linha de base, após o procedimento para estabelecimento de um reforço condicionado, embora os grupos salina e metil-atropina não se diferenciassem, os grupos que receberam as três doses crescentes de atropina apresentaram um nível de respostas gradualmente menores.

Quanto ao experimento III, não observaram nenhuma diferença entre os grupos durante as sessões de nível operante, nem durante as sessões iniciais de aquisição; durante o período de reaquisição, entretanto, embora o grupo que recebeu metil-atropina não diferisse do grupo salina, observou-se um aumento gradativo nas respostas de pressão à barra para auto-administração de d-anfetamina, quando os animais recebiam doses crescentes de atropina.

O acentuado "deficit" na reaquisição de comportamento de auto-administração, nos animais tratados com atropina, sugerem que esta impede a propriedade reforçadora da morfina; o 2º experimento foi planejado para assegurar se esse resultado não seria devisto principalmente a deficiências motoras causadas pela atropina ou pela combinação atropina-morfina. Sendo assim, no 2º experimento, as tentativas de estabelecer uma associação entre um comportamento motor foi evitada, utilizando-se um paradigma pavloviano para estabelecer um reforçamento condicionado. Sendo as - sim, a diminuição de respostas dos animais atropinizados não seria causada pela ação imediata da própria droga sobre o desempenho motor, mas sim por um efeito de bloqueio sobre o próprio reforçamento.

Quando os resultados de experimentos sobre interação de drogas mostram que a aquisição ou a

reaquisição da auto-administração de drogas fica bloqueada, é possível que o agente utilizado no pré-tratamento tenha alterado os processos de associação, mais do que tenha interferido sobre o reforçamento. A fim de verificar essa hipótese alternativa, foram feitas observações para determinar se o processo associativo tinha sido inibido pela atropina. Durante o período de emparelhamento campainha-morfina, os ratos normalmente apresentavam reações de orientação em direção à origem do som. A habilidade de realizar uma discriminação desse tipo constitui uma parte importante do processo associativo, básico para os mecanismos da atenção. Os animais dos grupos de salina, metil-atropina e atropina mantiveram esse tipo de reação, logo, uma interpretação baseada no prejuízo de processos associativos não parece garantida. O fato da atropina potenciar a auto-administração de anfetamina, no lugar de inibi-la, torna ainda menos provável a ocorrência de uma interrupção dos processos associativos no caso da morfina. A possibilidade de que os efeitos da atropina seriam sobre a atividade motora, e não uma interação atropina-morfina, foram introduzidos três animais (3 ratos para o grupo de salina e 3 para atropina, 5.0 mg/kg), num experimento de reforçamento condicionado. Não foi possível provocar um aumento na motilidade, logo, esta explicação não servia para o au-

mento na taxa de respostas observado. A fim de assegurar que os comportamentos estereotipados condicionados não seriam os responsáveis pelo aumento de respostas no teste de reforçamento, foram realizadas observações diretas de comportamento. As observações visuais indicaram que nenhum comportamento estereotipado ocorrera, que pudesse servir de base para o aumento na frequência das respostas de pressionar a barra.

Desta forma, uma interpretação alternativa dos dados, como resultando unicamente da estimulação da atividade, e não de um aumento na força do condicionamento, não parece estar de acordo com os resultados obtidos com atropina e anfetamina. Os dados obtidos sugerem ainda que um sistema inibitório central, de ação colinérgica, poderia estar funcionando no sentido de antagonizar a ativação do comportamento produzida pela anfetamina, como havia hipotetizado Carlton (1963).

Também foi significante o fato da metil atropina, um agente anticolinérgico de ação apenas periférica e portanto, não exercendo efeitos centrais, (Funderburk e Case, 1951) não ter bloqueado nem aumento o reforçamento associado com a morfina ou com a anfetamina serve como confirmação para o fato de que a atropina influencia a habilidade da morfina e da d-anfetamina em produzir reforçamento, e que essa influ

ência consiste mais em ação de mecanismos colinérgicos do SNC do que de efeitos periféricos. Os dados obtidos sugerem ainda que tanto os sistemas adrenérgicos quanto colinérgicos cerebrais são críticos para os efeitos farmacológicos que produzem o reforçamento positivo. Deixam evidente também a necessidade de maiores pesquisas no sentido de se clarificarem as interações entre esses sistemas neurotransmissores e os mecanismos de reforçamento no cérebro.

Queremos ressaltar que os detalhes com que tratamos deste recente experimento (Davis e Smith, 1975) devem-se ao fato de que muitas das observações realizadas por esses autores serão de suma importância para a análise dos resultados de nossa própria pesquisa experimental, assim como serão úteis para as hipóteses psicofarmacológicas a serem discutidas.

3.2 Correlatos Neurofarmacológicos dos Efeitos de Drogas Sobre o Comportamento Aprendido

3.2.1 Atividade colinérgica e aprendizagem

Dilts e Berry (1967) preocupados em estudar os mecanismos neuroquímicos subjacentes à aquisição e retenção de respostas aprendidas, e baseando-se nos estudos de Goodman e Gilman (1955), e na revisão de Jarvick (1964) sobre a perda de memória em sujeitos humanos após injeções de escopolamina (ou hioscina), tentaram investigar os efeitos de dro-

gas anticolinérgicas sobre o desempenho de camundongos em situação de aprendizagem do tipo tentativa-única, descrito por Jarvick e Essman (1960).

Os efeitos de drogas colinérgicas sobre várias situações experimentais tem sido estudados por diversos autores (Carlton, 1965; Whitehouse, 1964 ; Jarvick, 1964; Vogel e Carlton, 1967).

Os experimentos de Dilts e Berry (1967) tentam estabelecer o papel do sistema transmissor neuro-humoral na aquisição e na retenção de respostas aprendidas; segundo eles as evidências a favor de um prejuízo sobre a aprendizagem, devido à escopolamina continuam equívocas, e dependem do tipo de comportamento que esteja sendo observado. Atropina e escopolamina, entretanto, parecem inibir a resposta condicionada de "avoidance" (Meyers e col., 1964) , as sim como a aprendizagem de discriminação (Whitehouse, 1964). A fim de analisar certas variáveis que reportaram como importantes, Dilts e Berry escolheram uma situação experimental de esquiva passiva; as drogas u tilizadas foram os anticolinérgicos escopolamina ou hioscina e a atropina, além de incluírem agentes muscarínicos, inibidores de colinesterase, a fim de se examinarem seus possíveis efeitos sobre o sistema. As latências relativas às tentativas-treino alteraram-se apenas com doses altas de escopolamina e de atropina;

embora tenha sido observado por Meyers e col. (1964), que ambas essas drogas aumentavam a atividade motora espontânea de ratos, tal fato não pode ser confirmado. Se uma droga anticolinérgica como a escopolamina, de atividade central, interfere com a aquisição de uma resposta de esquiva passiva, os animais que receberem a droga antes da tentativa-treino deveriam mostrar latências menores nas tentativas de retenção. Este efeito, entretanto, não foi específico para drogas de ação anti-colinérgica central: a administração de fisostigmina antes da tentativa-treino também provocou uma redução no tempo de latência.

Vários tipos de drogas que influenciam a atividade colinérgica também podem reduzir a aprendizagem do tipo tentativa-única; os experimentos realizados por Dilts e Berry, entretanto, não evidenciaram se essas drogas que possuem mecanismos de ação comuns, para o aparecimento desses efeitos sobre o comportamento. Embora a redução na aprendizagem não seja específica para drogas anti-colinérgicas, este efeito não é generalizado para os agentes colinérgicos, uma vez que arecolina e pilocarpina não o provocaram. Concluem que a administração de um número de drogas que influenciam a atividade colinérgica pode produzir dificuldades na aquisição de resposta simples de esquiva passiva, sendo que os efeitos observados provavel-

mente não são mediados por mecanismos periféricos. Usando formas terciárias das drogas, cuja passagem pela barreira hemato-encefálica é fácil, propõem os autores que se usem as formas quaternárias, de difícil ultrapassagem por esta barreira. Assim, seria possível realizar comparações entre os efeitos centrais e os efeitos periféricos, e sua relação com as alterações do comportamento observadas.

A importância da atropina sobre respostas condicionadas de esquiva foi estudada por Cohen (1967). Realizou ele um estudo comparativo de agentes anticolinérgicos psicotomiméticos em duas espécies diferentes (camundongos e cães), com finalidade de comparar os efeitos periféricos e os efeitos centrais que essas drogas provocariam nessas espécies; uma pesquisa dessa natureza, segundo eles, teria a vantagem de promover a criação e o desenvolvimento de métodos de grande valor preditivo. Os métodos utilizados permitiram realmente uma comparação entre os efeitos periféricos e centrais das drogas utilizadas (atropina, escopolamina, hiosciamina e outras). Perifericamente, a medida da ação midriática constitui uma técnica clássica para estimar a potência da ação anticolinérgica periférica; centralmente a resposta condicionada de esquiva em cães tem sido usada como indicadora de atividade central de agentes anticolinérgicos. Devido a

essas razões, Cohen escolheu essas medidas para estudar os efeitos centrais e periféricos da atropina. Observou que:

- as doses que produzem diminuição na atividade geral não possuíam nenhum efeito acentuado sobre a coordenação motora.

- a administração da atropina (metilnitrato de atropina) em dose de 3.2 mg/kg i.v., não possuía efeito sobre a resposta de pular um obstáculo para evitar um estímulo aversivo, embora nesses casos se observassem efeitos periféricos tais como taquicardia, mudanças respiratórias e midríase acentuada; a administração de atropina na mesma dose produziu acentuado decréscimo no desempenho da resposta de pular, além das mudanças periféricas anteriores.

- efeitos similares sobre a resposta de esquiva já haviam sido assinalados em outras espécies por outros autores, como por exemplo em ratos (Meyers, 1964). Foram encontradas correlações significantes entre a potência midriática em camundongos e em cães. Em relação ao comportamento, entretanto, não se verificou correlação entre as espécies, quando se observavam os efeitos centrais e os periféricos. Tal fato deve ser devido, em grande parte, aos tipos de teste que são utilizados para avaliar a atividade anticolinérgica central. Segundo Cohen seria necessária a uti

lização de testes mais adequados e que permitissem uma correlação entre os efeitos farmacológicos e comportamentais da droga.

Glow, Richardson e Rose (1967) observaram que uma redução no nível de atividade colinérgica produzia um efeito de reduzir a taxa de respostas de pressionar a barra em ratos; a redução da colinesterase, quando provocada cronicamente, produzia efeito progressivamente menor, sobre a redução das respostas. O nível de colinesterase era diminuído através da administração de uma droga inibidora da ChE, que reduzia em 20 a 30% a quantidade normal de ChE cerebral; essa droga podia ter administração crônica ou podia ser aplicada intermitentemente, provocando efeitos agudos. O esquema de reforçamento utilizado inclui razões fixas diferentes: 1:1; 1:8 e 1:16, sendo que era dado, por dia, um total de 20 reforçamentos.

As drogas inibidoras da ChE utilizadas produziram um aumento significativo no tempo requerido para a obtenção de 20 reforçamentos; esse efeito foi exacerbado nas razões fixas mais altas. Os efeitos iniciais da ChE na redução da taxa de respostas à barra poderia ter como causa a motivação do sujeito experimental, uma vez que a ingestão, de água e de comida era reduzida durante 24-48 horas após a primeira injeção da droga, sendo que a ingestão de água permanecia reduzi-

da durante as injeções subsequentes.

3.2.2 Influência do estado do organismo sobre a aprendizagem

Estudos sobre o papel de estímulos externos e internos como agentes que podem determinar uma aprendizagem dependente do estado específico de estimulação do organismo no momento do aprendizado, foram realizados por Overton, (1964). Os animais eram treinados drogados (25 mg/kg de pentobarbital sódico), num labirinto em T, para escapar ao choque elétrico introduzido na grade do chão. A resposta aprendida nessas condições não aparecia quando os animais eram testados sem droga; da mesma forma, animais treinados sem droga, falharam em apresentar a resposta aprendida quando eram retestados sob influência da droga. Desta forma, a resposta aprendida dependia da reinstalação do estado anterior, durante os treinos iniciais. Overton chamou a esse tipo de aprendizagem de "state-dependent learning" ou também chamado "aprendizado dissociado", uma vez que depende de outros fatores que não os da própria situação a ser aprendida.

A quantidade de treino que era transferiida de uma situação de treino para a seguinte dependia do grau de semelhança dos estados provocados pela droga: quanto mais semelhantes dois estados se droga (obtidos por dosagens mais próximas, por exemplo), mais comple-

ta a transferência de treino entre eles. Esses experimentos demonstram que:

- existe uma completa dissociação da aprendizagem entre as duas condições: drogados e não drogados, no caso de pentobarbital, não havendo transferência de treino entre esses dois estados;

- a dissociação total observada constitui apenas uma forma extrema de um fenômeno contínuo, sendo que a transferência parcial ocorria quando os "estados de droga" não diferiam suficientemente um do outro;

- a habilidade das mudanças no "estado de droga" em produzir decréscimos nas respostas aprendidas não parece estar baseada em mudanças sensoriais, uma vez que os esforços em reproduzir os efeitos da droga, provocando alterações exteroceptivas e interoceptivas não provocavam os efeitos descritos.

O fato de Overton (1964) ter chamado a atenção para a dependência que a aprendizagem apresenta em relação ao "estado de droga" possui grande interesse para a pesquisa psicofarmacológica, no sentido de se tentar separar os efeitos de uma droga particular daqueles efeitos devidos a mudanças "no estado de droga" durante o experimento. Um procedimento que utilize um planejamento do tipo "antes-depois" (Matheson, 1970) , com um grupo apenas para verificar os efeiu

tos de drogas, tornar-se-ã suspeito, uma vez que esses dois efeitos podem estar sendo confundidos.

As pesquisas que se fizerem no sentido de melhor elucidar o processo através do qual a apren dizagem torna-se dependente do estado que o organismo apresenta quando drogado ("estado de droga") poderão também contribuir para o conhecimento das bases neuro nais da aprendizagem, inclusive para determinar se o efeito do tipo amnésico é específico para drogas como o pentobarbital, ou se constitui um fenômeno generalizado para qualquer droga.

Bauer (1974) , utilizando um labi - rinto em forma de Y, submeteu grupos de ratos a deter_{min}adas condições:

a) animais sem treino prévio e animais treinados anteriormente,

b) submetidos a hipocampotomia ou con - trole cortical,

c) animais controle (não operados). Ob - servou uma preferência dos animais para o lado mais cla_{ro} ou para o mais escuro, a fim de receber água como reforço: animais não treinados e hipocampotomizados, assim como o grupo de animais de controle, com lesões corticais preferiam o lado mais escuro do labirinto. Quando esses dois grupos eram treinados a receber o reforço no lado mais claro, tanto eles quanto o grupo

de ratos não operados não apresentaram diferença alguma em relação ao comportamento. Quando o reforço era dado no lado mais escuro, entretanto, o desempenho dos animais não operados era superior ao do grupo de controle cortical, e ambos eram superiores ao grupo com lesões no hipocampo; esses últimos, quando lhes era dado um pré-treino, adquiriam a discriminação mais lentamente que os demais. Este atraso na aprendizagem, provocado por treinos anteriores prejudicava a aprendizagem dos dois outros grupos também, embora com menos intensidade. Os autores propõem uma explicação para o fato, baseando-se na inabilidade dos animais com lesões no hipocampo, de dirigirem suas respostas em direção às pistas que os levariam ao estímulo reforçador.

3.2.3 Influência do estado de "drive" sobre a aprendizagem: aspectos qualitativos e quantitativos

Petrinovich e Bolles (1954) trabalhando com um labirinto em T, observaram que os sujeitos experimentais (ratos albinos) com privação de água ou de comida apresentavam desempenhos diferentes. O grupo com sede apresentou uma média de erros de 12.9, enquanto no grupo faminto esta média foi de 28.1 (tempo médio = 1.3 e 2.7, respectivamente); o grupo com fome requereu um número muito menor de tentativas para chegar ao critério de 10 tentativas corretas em cada

grupo de 12; a velocidade desse grupo era bem menor no procedimento em que os animais eram sempre reforçados na primeira tentativa, não importando o lado do labirinto para o qual se dirigiam. O grupo com sede, no entanto teve um desempenho muito melhor em outro tipo de procedimento, quando a primeira tentativa no labirinto não era reforçada se o animal atingisse o lado certo.

Nesse segundo tipo de problema, os animais com sede apresentaram um número total de erros bem menor; o grupo faminto, entretanto, tinha um maior número de erros na segunda tentativa do dia, mas em compensação eram mais rápidos que o grupo com sede. Se se interpretar o desempenho superior do grupo com sede como sendo uma indicação de "drive" mais forte, os resultados do segundo tipo de problema contradizem essa interpretação, uma vez que, as condições de privação eram as mesmas em ambos os problemas. Para interpretar esses resultados díspares os autores propõem uma hipótese baseada nas condições fisiológicas que acompanham os estados de privação; as alterações fisiológicas que acompanham a fome produziriam um estado no organismo que facilitaria maior variabilidade no comportamento, enquanto a privação de água facilitaria maior estereotipia do comportamento. Isto levaria os animais a cometerem mais erros quando famintos, quan-

do a situação a ser aprendida envolvesse hábitos de posição; por outro lado, a fome facilitaria a aprendizagem num experimento em que se pudesse tirar vantagens de sua variabilidade de comportamento.

Chegam a fazer especulações sobre essa conexão entre "motivação para comer x variabilidade do comportamento" e "estereotipia x motivação para beber", atribuindo-lhes um valor biológico em termos de sobrevivência da espécie. Uma vez que a aprendizagem no labirinto envolve maior variabilidade de comportamento, esta aprendizagem será facilitada se o animal em questão estiver sob privação de comida, uma vez que a obtenção de comida implica, geralmente em maior necessidade de diferenciação do comportamento do que a busca de fontes relativamente constantes de água.

Desta forma, a variabilidade entre animais sedentos ou famintos seria uma manifestação de padrões de comportamento resultantes de processo evolutivo de seleção natural. Deixando de lado o argumento biológico, chamam a atenção para o fato de que diferenças qualitativas quanto à privação produzem diferenças qualitativas também no comportamento. Seus resultados sugerem que qualquer estudo sobre variabilidade ou estereotipia do comportamento deve levar em consideração a natureza do "drive" considerado.

Alguns anos mais tarde, Bolles (1959), discutindo os efeitos das situações de privação, tenta buscar dados experimentais que servissem de subsídios para testar a generalidade do "drive" proposta por Hull (1952) e Spence (1956), segundo os quais o principal efeito de privação seria sobre a força do "drive"; as diferenças nos efeitos produzidos por intensidades de privação diferentes, ou mesmo por tipos diversos de privação apenas produziriam um efeito geral, em termos de força ou impulso para a ação. Bolles propõe uma hipótese alternativa, de acordo com a qual os efeitos diferentes produzidos quando se alteram as condições de privação são devidos a uma facilitação seletiva de tipos particulares de comportamento, em função de tipos particulares de privação. A hipótese de facilitação seletiva implica, portanto, em se determinar empiricamente, para cada situação de privação, os efeitos motivacionais que elas produzem.

As condições de privação manipuladas incluíram fome e sede, ambas em duas gradações: alta e baixa, sendo as quatro situações básicas misturadas aleatoriamente para a construção de quatro grupos, com diferentes sequências.

Segundo Bolles, a força do "drive" é uma função da situação na qual ele está sendo medido, o que torna necessário que se utilizem diferentes situações

experimentais e diferentes gradações e tipos de privação. Foram escolhidas 6 situações diferentes, o que proporcionou 20 medidas, de cada animal. Eles foram, por sua vez, submetidos a 4 condições diferentes de motivação. Concluiu o autor que o desempenho do grupo não estava relacionado de forma consistente, nem com a intensidade nem com o tipo de privação. As diferenças individuais encontradas dependem de fatores situacionais, não apresentando generalidade com as condições de privação, a não ser que estas fossem mantidas constantes. Os dados obtidos confirmam a hipótese de que o comportamento motivado seriam controlados principalmente por fatores associativos.

Situações experimentais diversas foram planejadas por Jones (1971)⁽¹¹⁹⁾, não mais com finalidade de estudar qualitativamente o "drive", mas de determinar as mudanças na aprendizagem causadas por alterações quantitativas no estímulo reforçador. Observou o aparecimento de respostas competitivas em ratos quando os animais atingiam a extremidade onde o reforço era liberado; desde que manipulassem variáveis tais como horas de privação e quantidade de reforço liberada, as respostas competitivas aumentavam, como uma função de 100% ou 50% de reforçamento, de 1 ou 20 pelotas de comida e 6 ou 21 horas de privação. Recompensas maiores durante as fases de aquisição e extinção aumentavam a

competição; maior privação suprimia essas respostas; sujeitos parcialmente recompensados produziam maior número de respostas competitivas durante a extinção.

Bures e col. (1964) analisaram os efeitos de dois agentes colinérgicos (fisostigmina e atropina) sobre o mecanismo da aprendizagem. Segundo eles as tentativas que tem sido feitas no sentido de estabelecer correlatos eletrofisiológicos para o condicionamento, tem levado a resultados pouco animadores; desta forma propõem uma abordagem neurofisiológica da aprendizagem, a fim de tentar correlacionar a habilidade em aprender com fenômenos elétricos característicos de certas estruturas cerebrais. Certos padrões de EEG incompatíveis com a aprendizagem podem indicar circuitos neurais reguladores de funções específicas do comportamento. Nesse sentido as mudanças no EEG induzidas por fisostigmina ou atropina devem ser melhor estudadas, uma vez que se presta a tais propósitos.

O padrão eletroencefalográfico obtido com essas substâncias apresenta uma discrepância em relação ao comportamento que o acompanha; embora apareça uma dissociação entre os fenômenos fisiológicos e os fenômenos de comportamento, isto não indica que o comportamento não tenha, ele mesmo, sido alterado. O sistema de receptores colinérgicos afetados por essas duas drogas evidentemente exerce uma influência importante nas

funções relacionadas com a aprendizagem e a memória. Provavelmente essas substâncias causariam um bloqueio funcional desse sistema, ou através de hiperatividade ou através de inativação; evidentemente com efeitos colaterais sobre circuitos não colinérgicos. O efeito acentuado da fisostigmina sobre a atividade elétrica do hipocampo deve servir de evidência para hipóteses recentes sobre o papel que esta estrutura desempenha para o comportamento. A fisostigmina induz ritmo teta no EEG, aumentando a sincronização do hipocampo sem, contudo, afetar os reflexos condicionados superaprendidos. As explicações baseadas em inibição da aprendizagem devido ao fato do sujeito atropinizado não poderem apresentar reflexos de orientação, parecem inadequadas, uma vez que os sujeitos conseguem manter comportamento de busca e de orientação, mesmo após serem injetados por essa droga.

A atividade cortical induzida pela atropina, do tipo alta voltagem e ondas lentas em geral acompanha também inibição de reflexos condicionados. Esse tipo de padrão eletroencefalográfico não está necessariamente associado a um prejuízo para o comportamento; a fisostigmina e a atropina não afetam a extensão total das áreas que servem às funções comportamentais. Desta forma, a hipótese do mecanismo da aprendizagem baseada apenas em registros eletroencefalográficos reali

zados com macroeletrodos não deve ser validada.

Chamam, os autores, a atenção para a necessidade de técnicas experimentais que tornem possível o exame independente dos diversos efeitos das drogas sobre as várias etapas e os diversos estágios da aprendizagem e da formação dos traços mnemônicos.

Pesquisas recentes (White, 1974) ¹⁹⁷⁴, tem procurado responder às necessidades apontadas no trabalho anterior. Foram examinadas as interações entre lesões no hipocampo e efeitos de agentes bloqueadores colinérgicos. Observou-se que injeções de atropina e escopolamina tinham efeito sobre o desempenho de tarefas alternadas com os sujeitos utilizados (ratos machos Sprague Dawley). As lesões maiores provocavam distúrbios em ambas as tarefas alternativas (uma tarefa de alternância espacial atrasada e uma tarefa de alternância temporal, do tipo ir ou não ir. A administração de atropina ou escopolamina aos sujeitos-controle e aos sujeitos com lesão em áreas restritas do hipocampo também provocou distúrbio no desempenho de ambas as tarefas. Quando as lesões eram grandes e estavam associadas à injeções das drogas os problemas na aprendizagem dependiam do tipo de tarefa a ser desempenhada, uma vez que a atropina não conseguiu prejudicar o segundo tipo de desempenho.

3.3 - EFEITOS DE DROGAS SOBRE A APRENDIZAGEM DE DIS- CRIMINAÇÃO

Efeitos específicos da atropina sobre a aprendizagem de discriminação foram realizados por vários autores. Dentre eles, Whitehouse(1964) tentou investigar o efeito da atropina sobre a aquisição de uma nova resposta e a execução de uma resposta previamente aprendida. Os resultados indicaram um decréscimo na aquisição e na retenção de uma resposta aprendida.

A atropina retardou a aquisição de uma discriminação sucessiva e interferiu com a retenção tanto de respostas pouco aprendidas quanto de respostas para as quais houve uma super-aprendizagem. Foram propostas hipóteses explicativas para o fato da atropina exercer esse poder inibitório sobre medidas de aprendizagem:

- a) a atropina alteraria a habilidade do sujeito aprender em virtude de um efeito sobre o ciclo de acetilcolina do SNC.
- b) a atropina alteraria o estado emocional do sujeito, ou das propriedades de estímulo do reforçador através de uma ação no sistema nervoso periférico.

A primeira possibilidade foi indiretamente evidenciada pelos dados obtidos com aprendizagem do tipo latente, que não apresentou nenhum desenvolvimento nem logo após a cessação da droga, nem através de sucessivos treinos posteriores. A segunda possibilidade, mais consistente com uma ação de natureza central, baseia-se no efeito acentuado da atropina sobre a retenção de respostas de aprendizado latente e de respostas de aprendizagem mínimo.

Os efeitos de drogas colinérgicas e adrenérgicas foram estudados por Madden e Greenough(1972). As drogas testadas foram: eserina, anfetamina, clorpromazine; os animais foram treinados num labirinto em Y, numa situação de fuga discriminada. Nos dias 1, 3, 7 ou 28 após o treino,

eram dadas injeções e então os animais eram retestados. Os animais que receberam eserina e clorpromazina apresentaram melhor retenção que o grupo de controle (salina), especialmente um dia após o treino. A anfetamina aumentou a retenção no primeiro dia após o treino, mas depois a retenção deteriorou-se, à proporção que os intervalos de tempo eram maiores. Como os resultados não concordam com os dados obtidos por outros autores, sugerem que as mudanças na retenção induzidas por drogas devem envolver níveis de ativação central.

Hirschhorn e Rosecrans (1974) estudaram os efeitos de injeções de morfina e de dietilamina do ácido lisérgico (LSD) numa situação em que injeções dessas substâncias eram contingentes com a emissão do operante pressionar a barra. Ambas as substâncias foram eficientes como reforçadores positivos para o aumento na frequência da aquela resposta. Quando eram administradas injeções de salina, as respostas na barra oposta eram reforçadas. Assim, a morfina e o LSD foram utilizados como estímulos discriminativos. A resposta discriminativa ocorria quando as substâncias serviam como S^L. A discriminação para uma das substâncias (LSD por exemplo) não foi generalizada para a outra (morfina); tal fato pode ser evidenciado quando os animais anteriormente treinados a discriminar entre morfina e salina, era dado LSD - então eles pressionavam predominantemente a barra correta para salina.

A administração de dois antagonistas da serotonina (ciproheptadina e metisergida) e de um antagonista da acetilcolina (atropina) não afetou a discriminação da morfina nem do LSD; um antagonista narcótico (naloxona) bloqueou o efeito da discriminação da morfina, mas não a discriminação do LSD.

Esses resultados indicam que os estímulos morfina e LSD são diferentes e que a integridade do 5-HTP (serotonina) e da acetilcolina não são essenciais no sistema nervoso, para que a morfina ou LSD sirvam como estímulos discriminativos.

3.3.1 - Problemas característicos da aprendizagem de discriminação

Os vários problemas relacionados com as próprias técnicas utilizadas para se obter uma discriminação devem ser analisados. O conhecimento dos critérios e dos cuidados que devem ser levados em consideração nesse tipo de experimento torna-se de grande importância para que se possa construir um planejamento adequado à situação escolhida para estudo.

Em relação ao problema do reforçamento diferencial que ocorre nos experimentos de discriminação, Notterman(1951), trabalhando com 6 grupos de animais, (5 experimentais e um controle) tentou estabelecer relações entre a eficácia do aprendizado e o número de tentativas em que o reforço não era liberado (S^{Δ}).

Os grupos experimentais recebiam um número constante de reforços quando o estímulo discriminativo(S^D) estava presente (luz acesa), mas diferiam quanto ao número de tentativas, quando a luz estava ausente (S^{Δ}) e, portanto, o reforço não era liberado. Suas conclusões mostram que a eficácia de uma discriminação, medida através de diferença na força das respostas em S^D e S^{Δ} , é uma função do número de tentativas em S^{Δ} , mantendo-se constante as tentativas em S^D ; ao mesmo tempo, a aquisição de um estímulo de poder reforçador secundário é uma função monotônica crescente do número de tentativas em S^{Δ} , dadas durante um procedimento prévio de discriminação, mantendo-se constantes as tentativas em S^D . A força de uma resposta aperiodicamente reforçada, medida pelo tempo que decorre durante a aquisição, é uma função monotônica crescente do número de tentativas não reforçadas e randômicamente intercaladas, mantendo-se constantes as tentativas reforçadas; a resistência dessas respostas à extinção aumenta como uma função do número de tentativas não reforçadas e randômicamente distribuídas.

Seu trabalho representa uma investigação sistemática sobre o reforçamento secundário. Uma revisão da literatura anterior sobre o assunto pode ser encontrada em Hull (1943) e Keller e Schoenfeld (1950).

Um problema que deve ser levado em consideração na formação de uma discriminação é a relação entre esta e o reforçamento secundário ou melhor, entre os estímulos discriminativos e os estímulos reforçadores secundários (S^D e S^F , respectivamente).

O procedimento usado para estabelecer um estímulo reforçador secundário (S^R) tem sido o mesmo que se utiliza para a formação de uma discriminação em relação a este estímulo. Um estímulo que se torna S^D para determinada resposta, isto é, que se transforma em situação na qual o reforço será liberado, e portanto, "ocasião para a emissão do operante que trará o reforço" (Skinner, 1930), também representará a condição única na qual o animal poderá ser reforçado; portanto, se depender de algum operante seu o aparecimento da situação "ocasião para reforço", esse operante terá sua frequência aumentada. O estímulo que servia apenas como situação na qual determinado operante ("pressionar uma barra", por exemplo) trazia reforço, já representa um estímulo reforçador ele próprio, em potencial, uma vez que aumentará a frequência de qualquer operante que provoque seu aparecimento. Este estímulo, ao adquirir as funções de S^D , torna-se automática e potencialmente também um estímulo reforçador secundários (S^R). (Keller e Schoenfeld, 1973)

O trabalho de Notterman (1951), portanto, trata de investigar o reforçamento secundário como uma função do número de tentativas em S^{Δ} no treino de discriminação.

Outro fator importante no processo discriminatório constitui a relação do reforçamento secundário com a demora na recompensa. Esse aspecto foi estudado por Grice (1940), através de uma discriminação visual.

Em sua hipótese sobre o gradiente de reforçamento (Hull , 1952) postula que a força da associação entre a resposta e o estímulo que a acompanha é inversamente proporcional ao tempo de demora com que o reforço a acompanha. Mais tarde, Hull (1943) assinalou que a possibilidade de que a aprendizagem após longos períodos de demora representa o resultado de reforçamento secundário imediato. Spence (1951) sugeriu a mesma explicação de Hull (1943) sobre o efeito do reforçamento secundário. Utilizando grupos de ratos brancos num problema de discriminação preto-branco, fez variar o tempo de demora do reforço: 0, 0.5, 1.2, 2, 5 e 10 segundos. Quando o reforçamento secundário imediato era introduzido, e assim o animal podia ter acesso à caixa onde estava o reforço, e essa caixa era da mesma cor do estímulo positivo, a aprendizagem com reforço atrasado era facilitada. Quando os animais eram reforçados a desempenharem atividade motora caracteristicamente diferentes em relação aos estímulos branco e preto, eles aprendiam com uma rapidez significativamente maior que os animais que recebiam uma demora idêntica. Os dados obtidos são consistentes não com uma teoria relacionada com uma demora no reforçamento primário, mas explica a aprendizagem sob reforço atrasado como um tipo de reforçamento secundário imediato. Esse reforçamento secundário pode estar baseado em estimulações proprioceptivas resultantes da resposta, e que se mantêm até o aparecimento do reforço. O padrão proprioceptivo que acompanha a resposta correta age como um agente reforçador secundário em virtude de sua semelhança com os traços que, em experiências prévias, duraram até a chegada do reforço. Em tais situações, a aprendizagem é possível apenas com demoras muito pequenas na liberação do reforço. Esse reforçamento secundário é possivelmente baseado nos traços dos estímulos visuais que continuam até a chegada do reforço primário.

Denny e Dunham (1951) estudaram o efeito do não reforçamento diferencial de respostas incorretas so

bre a aprendizagem de resposta correta, numa situação simples de discriminação claro-escuro, (labirinto em T). Spence (1936, 1937) incorporou à sua análise sistemática o conceito de não reforçamento, assinalando certas propriedades inibitórias que ele possui. Eenny e Dunham, por sua vez, tentam investigar se o não reforçamento da resposta incorreta facilitaria a aprendizagem da resposta correta: comparando dois grupos que recebiam igual reforçamento nas respostas corretas e não reforçamento desigual das respostas incorretas; formularam a hipótese de que o grupo recebendo maior quantidade de não reforçamento aprenderia mais rápido, principalmente se o reforço secundário da resposta errada fosse minimizado.

Obtiveram diferenças significantes na aprendizagem entre os grupos que recebiam quantidades diferentes de tentativas não reforçadas (respostas incorretas), embora o reforçamento das respostas corretas fosse mantido idêntico: tal fato indica que o não reforçamento de respostas incorretas representa fator importante na aprendizagem da resposta correta, numa situação simples de resposta diferencial. Os dois grupos que receberam 4 tentativas não reforçadas por dia aprenderam muito melhor que o grupo que apenas recebia uma tentativa não reforçada por dia; os animais que, por sua vez, estavam apresentando respostas corretas em torno de 100%, apresentaram certas características de comportamento, quando eram forçados para o lado incorreto; tentavam pular para fora do labirinto, na altura do ponto de escolha, corriam para frente e para trás e quando entravam na caixa errada, tentavam pular para fora. Este comportamento do tipo "frustração" pode ser utilizado, segundo os autores citados, como uma evidência contra a hipótese de que as tentativas não reforçadas possuem propriedades inibitórias devidas à inibição reativa (Hull, 1943). Sugerem que o não reforçamento repetido provocaria um estado de frustração do "drive", fazendo com que o sujeito evitasse as pistas e os in

dícios do lado errado, e, assim, tornaria possível o reforçamento de uma resposta que evitasse essas vistas, também promovendo recompensa adicional para a resposta do lado correto. Isto está de acordo com a teoria de Spence (1936), sobre as propriedades inibitórias do não reforçamento; e que este seria eficaz, a não ser que estivesse presente uma considerável tendência à resposta, e que esta tendência estivesse inibida. Com um aumento na força para a preferência para a resposta incorreta, há um efeito aumentando do não reforçamento da resposta incorreta, no sentido de acelerar a aprendizagem da resposta correta.

Se o reforçamento secundário da resposta correta preceder o não reforçamento da resposta incorreta, ele agirá como um pequeno preservativo da aprendizagem da resposta correta; os efeitos do não reforçamento são interpretados em termos de um estado de frustração do "drive".

Montgomery (1951), realizou uma investigação experimental sobre inibição reativa e sobre inibição condicionada. A inibição reativa, segundo a definiu Hull (1943), em seu postulado VIII, significa que, quando uma resposta é evocada num organismo, cria-se nele um estado de inibição para esse tipo de reação, denominada inibição reativa (I_r) e que possui a capacidade de inibir a repetição daquela resposta. A I_r consiste numa função crescente, positivamente acelerada, da quantidade de trabalho envolvida na resposta, e que decai com o simples passar do tempo. No postulado IX, Hull afirma que estímulos associados de perto, no tempo, com a cessação de uma resposta tornam-se condicionados para a inibição reativa gerada por ela, que assim passa a chamar-se inibição condicionada (sI_r). O que o constructo sI_r representa essencialmente é um hábito negativo de não responder, em oposição ao hábito de responder, e que possui todas as características dos hábitos positivos (como por exemplo, a generalização de estímulos). Esse postulado afirma ainda que sI_r soma-se à I_r para produzir um só conjunto de potencial inibitório,

e que a força da resposta é uma função do potencial total da reação (E_r), menos I_r . Esses dois postulados, quando tomados juntos com o sistema hulliano, torna possível a predição tanto dos efeitos diferenciais do trabalho sobre a aprendizagem, como também a predição de uma gama de outros comportamentos tais como reminiscência, recuperação espontânea e extinção. Segundo o autor acima citado, submeter esses dois postulados à confirmação experimental, entretanto, torna-se difícil, uma vez que eles envolvem constructos hipotéticos que não são passíveis de serem testados diretamente. Seria necessário, para isso, deduzir a partir deles, e em conjunto com os demais postulados do sistema, teoremas que pudessem ser submetidos à análise experimental. Este foi justamente o propósito do trabalho de Montgomery (1951). Para isso, escolheu duas variáveis independentes especificadas nos postulados VIII e IX e as fez variar simultaneamente. Utilizando um planejamento fatorial simples, no qual fazia variar 3 valores de trabalho e 3 valores de intervalo entre as tentativas, distribuiu os 45 ratos em 9 grupos; as variáveis dependentes foram as mudanças na força das respostas durante 100 tentativas de aquisição (em blocos de 10) e 40 tentativas de extinção (em blocos de 20). Os resultados submetidos à análise da variância evidenciaram que:

- nas primeiras 10 tentativas, a latência da resposta é uma função crescente do trabalho, mas não está relacionada ao intervalo entre tentativas.
- durante o período de aquisição, a latência da resposta é uma função crescente do trabalho e uma função decrescente do intervalo entre as tentativas.
- durante as últimas 10 tentativas, a latência é uma função crescente do trabalho e uma função decrescente do intervalo entre as tentativas.

- durante a aquisição, os efeitos do trabalho e do intervalo entre tentativas sobre a latência, foram independentes e aditivos.
- o período de descanso após cada bloco de 10 tentativas não produziu reminiscência, durante a fase de aquisição, mas produziu um decréscimo na forçada resposta; a magnitude dessas respostas não diferiu entre os grupos.
- durante as primeiras 20 tentativas a latência da resposta é uma função crescente do trabalho, mas não está relacionada com os intervalos entre tentativas.
- o efeito diferencial do trabalho sobre a latência das respostas durante a extinção são maiores que os de intervalo entre as tentativas, tornando-se cada vez maiores, à proporção que aumenta o número de tentativas.
- durante a extinção, o período de descanso após o primeiro bloco de 20 tentativas não produziu recuperação espontânea.
- os resultados experimentais não parecem estar relacionados com a perda do controle adequado de variáveis tais como motivação, peso corporal, emocionalidade, nível de atividade, procedimento pré-treino ou estimulação ambiental diferente.

4. ANÁLISE EXPERIMENTAL DA INFLUÊNCIA DE UM ANTICOLINÉRGICO SOBRE UMA APRENDIZAGEM DE DISCRIMINAÇÃO

Ao tratar das técnicas objetivas para estudo dos efeitos de drogas em animais, Miller (1960) aborda os vários problemas que tais técnicas trazem para quem as utiliza, no que se refere principalmente às suas limitações.

As técnicas utilizadas para medida do comportamento não possibilitam medidas puras, uma vez que podem ser influenciadas por vários fatores colaterais, de difícil identificação.

Em primeiro lugar, todas elas medem a "performance" de um animal, geralmente de cunho essencialmente motor; neste sentido, a maioria dos testes tenta medir efeitos psicotrôpicos de drogas através de uma área diversa e susceptível de influências e que podem não estar agindo diretamente na capacidade de percepção, abstração ou aprendizagem do animal. Outra deficiência a ressaltar neste tipo de abordagem consiste no fato de que estas drogas podem possuir efeitos colaterais, agindo em áreas que vão prejudicar a execução do animal, pois além de afetarem muitas vezes a parte motora, podem inibir ou diminuir a força do "drive" (Hull, 1943), por ação diencefálica sobre centros nervosos relacionados com as necessidades básicas mais utilizadas neste tipo de teste (fome, sede, sexo).

Neste sentido, tornam-se perigosas as generalizações sobre os efeitos de drogas, o que é ainda mais agravado pela falta de conhecimentos mais completos sobre a ação das substâncias utilizadas.

4.1.- INTRODUÇÃO

No estudo experimental da atropina, a que propomos no presente trabalho, objetivamos ressaltar os principais problemas com que nos defrontamos quando tentamos identificar os efeitos que as drogas podem exercer so

bre o comportamento. Além da necessidade de se conhecerem as diferentes fontes de variação que constantemente atuam sobre os resultados dos estudos psicofarmacológicos, as quais tornaram-se perfeitamente explícitas, quando analisamos, em capítulos anteriores, os experimentos que vêm sendo realizados nessa área, chamamos a atenção principalmente para as técnicas de controle experimental e para os tipos de planejamento geralmente utilizados nesses estudos.

O que tal análise anterior nos deixa claro é que torna-se cada vez mais imprescindível que se tomem medidas no sentido de se desenvolverem métodos apropriados à pesquisa da farmacologia do comportamento, dada a complexidade que essas duas áreas apresentam, acrescida das inúmeras interações e combinações de interações que podem ocorrer. Analisaremos agora, em relação à atropina, alguns resultados experimentais que nos serviram de fundamentação para nosso trabalho, assim como nos dirigiram no sentido de evitarmos alguns dos problemas que apontamos anteriormente, tanto em relação ao planejamento dos experimentos, quanto à interpretação dos resultados que obtivemos.

Várias pesquisas influenciaram a escolha do nosso tema de estudos: em geral, conforme assinalaram Gollub e Brady (1965) os trabalhos referiam-se ao comportamento incondicionado ou ao comportamento condicionado mantido por estímulos aversivos ou por estímulos reforçadores negativos (fuga, esquiva); um número menor de trabalhos referia-se a comportamentos condicionados mantidos por reforçamento positivo.

Uma análise mais detalhada dos experimentos sobre comportamento condicionado através de punição discriminada, na qual uma mesma resposta pode trazer reforçamento positivo, ou causar punição, mostra que também nessa área os estudos evidenciam resultados e explicações divergentes. Geralmente esse procedimento refere-se a situações denominadas de "situações de conflito", e nessa cate

goria são enquadrados procedimentos bem diversos.

A constatação dessas numerosas diferenças metodológicas, que caracterizam os diferentes procedimentos comportamentais, coloca em discussão os resultados obtidos através de técnicas indiscriminadamente catalogadas sob o mesmo título geral, mas que diferenciam-se o suficiente para provocar alterações no comportamento. Essas alterações serão erroneamente atribuídas à droga em estudo; tal fato poderia ser evitado se fossem levadas em consideração as diferenças que os próprios procedimentos podem provocar. Diferenças quanto ao esquema de reforçamento, por exemplo, provocam resultados comportamentais diversos (Dews, 1964, Cook, 1964, Miller, 1965) conforme já foi analisado em capítulos anteriores.

Os efeitos da anfetamina, por exemplo, dependem tanto da dose utilizada quanto do esquema de reforçamento; fazendo aumentar o nível de respostas em CRF e em DRL ou diminuí-lo em VI e FI, com doses altas, quanto ao tipo de reforço empregado (água, comida, calor, estimulação cerebral, etc) e finalmente dos problemas causados pela tolerância ou a efeitos anoréxicos relacionados com a técnica experimental utilizada.

O parâmetro específico da relação resposta-reforçamento foi analisado por Kelleher e col. (1961), evidenciando que a escala de reforçamento interfere significativamente sobre o efeito de drogas tornando-as diferencialmente efetivas, tanto em termos quantitativos quanto qualitativos, como é o caso da ação da d-anfetamina, que atua diferencialmente, aumentando significativamente a frequência das respostas mantidas em DRL e diminuindo a frequência de respostas em FR-50. Dews (1955) também demonstrou diferentes resultados com pentobarbital administrado a pombos condicionados, segundo esquemas de razão fixa (FR-50) ou intervalo fixo (FI-15) min., constatando aumento de respostas em FR e diminuição em FI.

Torna-se necessário, portanto, que se desenvolvam métodos capazes de controlar os fatores que possam vir a mascarar os efeitos de drogas sobre o comportamento.

Miller (1964) propõe que se realize uma série de experimentos encadeados, com objetivo de descrever princípios básicos sob os quais a psicofarmacologia pudesse se apoiar, a fim de se testarem as hipóteses alternativas que são sugeridas pelos resultados dos diversos experimentos. Através da comprovação de determinada hipótese por meio de testes diferentes, obter-se-iam confirmações adicionais em favor dessa hipótese.

A série de experimentos a que se propôs o autor tentou analisar os efeitos de amilobarbital sódico, e serviu como ilustração para a utilização do teste de hipóteses alternativas. Segundo seus resultados, essa droga provoca um aumento na taxa de respostas em situações de supressão condicionada, um dos procedimentos que mais tem sido estudado na farmacologia do comportamento também denominado "conditioned emotional response" (CER).*

A hipótese que deveria ser testada é a de que a droga não atuaria sobre o medo, mas sobre o próprio processo discriminativo em que a ação da droga se realizaria, não no sentido de reduzir os efeitos primários produzidos por mudanças gerais na situação estimuladora, mas no sentido de interferir na habilidade de discriminar as diversas pistas ou indícios (estímulos discriminativos ou S^D s) que sinalizam a aproximação do choque elétrico; o efeito da droga seria no sentido de tornar o animal menos perceptivo em relação a esses estímulos discriminativos, diferenciando o comportamento, sob a ação de drogas, do comportamento sob condições normais. A fim de contornar esse problema, o S^D passou a sinalizar não mais a presença de cho

*Técnica primeiramente descrita por Estes e Shimmer (1941) Através deste processo, a resposta de pressão à barra é mantida por reforçamento positivo e ocasionalmente um estímulo é apresentado e termina simultaneamente com um choque elétrico. Assim, as respostas ao estímulo são suprimidas, produzindo o efeito que dá nome à técnica.

que, mas sim o fato de que a pressão à barra não mais traria comida. Após aprenderem essa discriminação, os animais apresentaram um nível de respostas aproximadamente igual ao nível de respostas ao choque elétrico. Os animais foram então testados sob o efeito da droga, e observou-se uma redução muito maior no desempenho antes do SD do que nos demais testes, nos quais o som eliciava medo. O amilobarbital parece ter efeito diferencial sobre a extinção experimental, enfraquecendo-lhe os efeitos emocionais advindos da frustração. A extinção experimental, por outro lado, deve envolver uma discriminação entre sequências de tentativas reforçadas e uma sequência subsequente de tentativas não reforçadas. Seria necessário, agora, testar o efeito da droga sobre comportamentos de aproximação e de esquiva separadamente.

Assim, foram realizados testes para aproximação, esquiva e fuga separadamente, sendo observado que animais famintos que percorriam o labirinto para receber comida, a fim de escaparem de um choque elétrico (fuga) ou a fim de evitarem-no (esquiva), quando testados sob a ação de amilobarbital, apresentaram um decréscimo maior no desempenho tanto de fuga, motivada pela dor e medo, quanto de esquiva, motivada somente por medo; não foi observado efeito tão marcante no comportamento de aproximação motivado pela fome.

Esses resultados levaram o autor por sua vez, a sugerir a hipótese alternativa de que a droga possuiria um efeito diferencial sobre o mecanismo do medo; seria necessário, assim, testar a hipótese de que o amilobarbital produziria uma redução acentuada sobre o estado emocional de medo. Animais amedrontados, portanto, deveriam ser reforçados pela auto-administração da droga.

Desta forma, mais uma hipótese foi testada e os resultados evidenciaram que os animais que recebiam auto-injeção da droga pressionavam muito mais a barra

que os animais controle. Os resultados de testes basicamente tão diferentes parecem fornecer confirmações adicionais para a hipótese de que o amilobarbital afeta o mecanismo do medo.

A partir dos resultados obtidos, novas hipóteses, alternativas deverão surgir e, por sua vez, necessitarão tratamento experimental semelhante.

Consideramos pertinente, ainda, assinalar um outro fator que interfere nos efeitos das drogas, ou seja, a tolerância que o organismo apresenta a administrações crônicas de certas substâncias ("drug tolerance"). Esse fenômeno ocorre como resultado de diversos mecanismos homeostáticos, através dos quais as drogas produzem alterações que, por sua vez, reduzirão sua ação nas subsequentes administrações. (Harvey, 1971-a). Para algumas drogas, essa tolerância aparece na segunda injeção, enquanto outras requerem dosagens repetidas para que ocorra tal efeito. Outro mecanismo importante para o desenvolvimento de tolerância envolve o metabolismo da própria droga.

Fora sugerido anteriormente por Dews (1972), que um outro tipo de tolerância poderia ocorrer ("behavior tolerance"), e que apareceria apenas quando o sujeito tivesse tido certas experiências de comportamento sob o efeito da droga.

A habilidade de certas drogas em servirem de estímulos incondicionados, segundo o condicionamento pavloviano, foi descrita mais tarde por Overton (1966) denominada "state-dependent learning", ou seja, uma aprendizagem que se estabeleceria num organismo sob determinado estado de droga e que só se manifestaria sob idênticas condições de estimulação; a aprendizagem não se transferirá para o estado do "não droga". As drogas podem servir, portanto, como estímulos incondicionados, dentro do processo de condicionamento clássico ou pavloviano, ou como reforçadores primários, no processo de condicionamento operan-

te ou também como estímulos discriminativos. Segundo Marvey (1971b) embora a "tolerância comportamental", à primeira vista, pareça um tipo de associação do comportamento, como nos exemplos apontados no trabalho de Overton, acima citado, ela possui certos atributos distintos, que indicam constituir ela um fenômeno distinto, mais estreitamente relacionado com a tolerância à própria droga.

O termo "behavioral tolerance", entretanto, refere-se a uma situação na qual não se observam nem aumento no metabolismo da droga, nem tolerância em nível celular; no entanto, a droga perde seu efeito gradualmente sobre o comportamento, parecendo evidenciar que o animal aprende especificamente a associar efeitos comportamentais da droga com os efeitos que são responsáveis pela redução do reforçamento.

Schuster e Zimmerman (1961) observaram que o fenômeno de tolerância pode ocorrer apenas para um aspecto do comportamento. Através do emprego de anfetamina, produziram um aumento na taxa de respostas mantidas em esquema de reforçamento do tipo FI (intervalo fixo) e em comportamento diferencialmente reforçado (DRL). O aumento na frequência deste último (DRL) reduziu-se, mais tarde, voltando ao padrão normal anterior (linha de base). Assim, a tolerância seria dependente da escala de reforçamento, logo, não deve ser colocada apenas em termos fisiológicos. Deve ser levada em consideração a interação entre as mudanças de comportamento produzidas pela droga e as consequências para o reforçamento. Nestes estudos, a diminuição nas taxas de respostas após injeções crônicas de anfetamina ocorreu apenas no tipo de esquema de reforçamento (DRL) no qual o aumento na taxa de respostas leva a uma consequência diferente, ou seja, diminuindo a probabilidade do animal ser reforçado.

O próprio placebo, utilizado não em grupos de controle, nos quais a substância ativa não é injetada, mas em grupos que servem de controle para si mesmos (em ex-

perimentos do tipo antes-depois) foi analisado por Herrnstein (1962). Realizando experimentos com hidrobrometo de escopolamina, verificou que esta droga altera o comportamento aprendido de ratos de uma forma característica e que injeções de salina fisiológica podiam mimetizar até certo ponto os efeitos anteriormente específicos da droga, desde que o tipo de planejamento envolvesse os mesmos animais, que recebiam ambas as substâncias de forma alternada. Os efeitos do placebo foram interpretados igualmente segundo os princípios de condicionamento clássico simples.

Desde 1923, Pavlov (Pavlov, 1946) tinha observado o poder reforçador de certos tipos de drogas sobre o comportamento animal, como a morfina, por exemplo. Muitas vezes o animal dormia ou vomitava mesmo antes de receber a droga, apenas presenciando a preparação das injeções pelo experimentador; os acontecimentos associados com a administração da morfina, portanto, transformaram-se em estímulos condicionados para a eliciação das respostas que anteriormente eram induzidas apenas pela ação da droga. (estímulo incondicionado). O estímulo condicionado devia incluir a injeção da agulha intradérmica na cavidade abdominal, uma vez que apenas o fato de segurar o animal não produzia efeito algum. A eficácia desse estímulo condicionado desaparecia rapidamente, por processo de extinção, caso não fosse reforçada pelo aparecimento do estímulo incondicionado.

As injeções de salina, nos experimentos de Herrnstein (1962), diminuíram o nível de respostas logo após a primeira injeção de escopolamina, sendo que o efeito foi ainda muito maior após a segunda injeção da droga, o que prova que a aquisição do condicionamento é também bastante rápida. Desta forma, a salina pode adquirir o poder de provocar depressão no comportamento, se tiver sido associada anteriormente a uma droga depressora. Existe a possibilidade, portanto, de que qualquer droga possa tornar-se condicionada a outro estímulo anteriormente inespecífico, ou que o poder de uma droga possa ser transferido para outra droga.

Achamos importante ressaltar que os estudos de Overton(1966) sobre a "state dependente learning" poderiam também ser analisados em termos de condicionamento clássico, uma vez que a associação poderia estar se fazendo entre determinado estado de droga e determinadas índícios ou certas pistas da situação estimuladora, de tal forma que o comportamento só apareceria se essas duas condições se repetissem. Essa hipótese alternativa nos parece também bastante fértil em termos de investigações mais controladas.

As evidências apresentadas por esses experimentos mostram a dificuldade de se identificarem os estímulos que, ao se tornarem associados a certas contingências de estimulação, adquirem o poder dos estímulos incondicionados utilizados no processo de condicionamento, passando a representarem fontes de variação sobre as quais não estaremos exercendo controle e, desta forma, dificultando a interpretação ulterior dos resultados.

Além dos problemas advindos dos fatores acima discutidos, consideramos relevante analisar, ainda, alguns estudos relacionados à atuação de drogas, no que concerne ao controle do comportamento por mecanismos colinérgicos. Dentre suas possíveis ações sobre o sistema nervoso, destaca-se a função de ativação da formação reticular sobre o cortex cerebral e sobre os processos perceptivos e motivacionais dos sujeitos, processos esses presentes em quaisquer relacionamentos com o meio ambiente.

Estudos de Lindsley (1958) sobre a formação reticular e sua função geral de ativação cortical assinalam a influência dessa estrutura nervosa para os processos de atenção, percepção e discriminação. As porções rostral e caudal da formação reticular teriam funções diferentes em relação a esses diferentes processos; enquanto a função geral de ativação seria mediada pela porção caudal, provocando rapidamente o aparecimento de respostas de ativação ("arousal"), a porção rostral parece mais envolvida com as reações de alerta, gerais ou específicas. Para Lindsley, a formação reticular teria impor-

tante papel nos processos perceptivos, uma vez que, sob a ação de barbitúricos ela é a primeira a ter sua atividade bloqueada, enquanto, nessas circunstâncias, as vias sensoriais clássicas continuam enviando impulsos para o cortex, especialmente para as áreas primárias. As mensagens que chegam ao cortex por essas vias, entretanto, não parecem ser elaboradas ou integradas, não permitindo, portanto, processos discriminatórios. Desta forma, fica evidenciado que, quando a formação reticular não consegue exercer seus efeitos de ativação ou diferenciação sobre o cortex, o indivíduo fica impossibilitado de realizar discriminações adequadas. Além das funções de ativação geral ou de alerta geral, Lindsley descreve ainda uma outra função, de alerta específico, também chamada de atenção focalizada, que seria responsável pela redução dos potenciais evocados, observados no cortex quando o sujeito está sendo estimulado por alterações do ambiente e que sofrem uma diminuição quando estímulos mais pregnantes ou de maior interesse para ele são introduzidos na situação.

Acredita Lindsley que certos canais de informação são deixados numa espécie de expectativa, quando não estão relacionados ao foco da atenção ou do interesse, no momento ; esses canais seriam controlados por algum mecanismo, possivelmente a porção rostral da formação reticular, juntamente com os núcleos talâmicos não específicos e o sistema de projeção difusa. Esse controle seria do tipo inibitório, sobre determinados impulsos que estariam chegando à formação reticular e que no momento não se relacionariam com o interesse ou a motivação do sujeito.

Estudos realizados por Pfeiffer e Jenny (1957), por sua vez, relacionaram a atropina com as alterações eletroencefalográficas produzidas pela formação reticular ascendente ou sistema reticular ativador ascendente (RAS), próprias do estado de ativação. Observaram que a atropina antagoniza essa ativação no EEG, ao mesmo tempo que é efetiva na inibição das respostas condicionadas de esquiva.

White, Rinaldi e Himwich (1956) constataram que a atropina provoca alterações na atividade elétrica cortical,

fazendo aparecerem ondas de baixa frequência e alta voltagem, características do estado de sono. As alterações eletroencefalográficas, entretanto, não eram acompanhadas das mudanças normais no comportamento: os animais apresentavam EEG próprio do estado de sono, mas mantinham-se despertos, inclusive reagindo prontamente a estímulos externos. Isto prova que suas reações de alerta mantinham-se normais, o que não acontece quando esse padrão de atividade cortical é obtido por meio de agentes depressores do SNC.

Bohdanecky e col.(1964) conseguiram estudar a interrelação de diversas estruturas cerebrais na produção dessas alterações do ritmo e da atividade corticais. Utilizando a técnica de "spreading depression" (SD), conseguiram eliminar a atuação de diversas áreas cerebrais, com a vantagem de provocar depressões reversíveis. Observaram que as ondas de baixa frequência e alta voltagem induzidas pela atropina apresentavam um decréscimo acentuado quando era realizada uma SD unilateral ou bilateral do cortex; esse efeito era mais pronunciado no hipocampo, não se manifestando na formação reticular. Quando a SD era provocada no hipocampo, por sua vez, o decréscimo na atividade aparecia também na formação reticular, não se modificando a atividade cortical.

A função ascendente, dessincronizante, da formação reticular, parece possuir uma transmissão do tipo colinérgico, conforme evidenciaram Rinaldi e Himwich (1955) e Longo (1956); a atropinização evitaria, portanto, a reversão do EEG, do estado de sono para o estado de vigília, conforme foi por eles observado. Justamente esses mecanismos colinérgicos sugeridos por Rinaldi e Himwich serviram de base para os estudos de Carlton (1963), que interessou-se pelo controle que esses mecanismos exerceriam sobre o comportamento. Baseado em várias pesquisas sobre a atuação de agentes anticolinérgicos, principalmente a atropina e a escopolamina, Carlton mostra que a maioria desses estudos evidenciam um aumento na taxa de respostas que anteriormente tiveram sua frequência diminuída por processo de extinção ou por associação com estímulos associados com o não reforçamento (Carlton e Didamo, 1961). Esses re-

sultados foram interpretados em termos de atuação de um centro inibitório colinérgico central, à semelhança do centro facilitatório adrenérgico proposto por Stein(1963), cuja ação seria complementar a esse segundo.

Os experimentos, analisados detalhadamente por Carlton (1963), deixariam clara a possibilidade de existência de um centro ou um sistema colinérgico que antagonizaria um segundo sistema de ativação do comportamento. Esses dois sistemas inter-agiriam no sentido de controlarem diversos aspectos do comportamento aprendido.

As elevações da atividade colinérgica, com consequente diminuição da ativação conseguida através do emprego da eserina, produziram uma inibição das respostas de esquiva semelhantes às alterações produzidas por reserpina ou clorpromazina (Herz, 1960). Pfeiffer e Jenny (1957) conseguiram efeitos idênticos com pilocarpina e arecolina, drogas que mimetizam os efeitos da ACh; Carlton e Didamo(1961) conseguiram provocar um decréscimo nas respostas de "avoidance" muito mais acentuado do que o decréscimo que a droga estudada (anfetamina) provocava sobre as respostas de fuga. Esses resultados parecem sugerir que o sistema colinérgico, proposto por Carlton atue seletivamente, sobre comportamentos não reforçados, através da ação antagonizadora sobre a ativação.

4.2 - PROBLEMA

Nosso trabalho baseia-se em alguns dados obtidos a partir da bibliografia sobre o controle do comportamento por mecanismos colinérgicos relacionados à função de ativação do RAS. A partir dos estudos de Rinaldi e Himwich(1955) e Longo (1956) que sugerem que o sistema reticular ascendente parece possuir uma transmissão do tipo colinérgico, o que faria com que a utilização da atropina, agente anticolinérgico, evitasse a reversão do eletroencefalograma do estado de sono para o estado de vigília, e na medida em que Pfeiffer e Jenny (1957) relacionaram as alterações no EEG pelo RAS com a ação da atropina, que antagonizaria essa ativação, ao mesmo tempo que seria efetiva na inibição das respostas condicionadas de

esquiva, escolhemos uma situação que igualmente envolvesse con condicionamento de respostas a estímulos que deveriam ser perce- bidos e discriminados, sob a ação desta droga.

Desta forma, poderíamos igualmente verificar se as reações de alerta dos sujeitos mantinham-se normais, apesar da ação da atropina sobre a atividade elétrica cortical, provocando EEG próprio do estado de sono, conforme haviam eviden ciado White, Rinaldi e Himwich (1956).

A escolha de respostas condicionadas que envolvessem situações nas quais os sujeitos apresentassem inibição temporária, alternadas com situações em que suas reações de alerta e sua capacidade perceptiva seriam exigidas, ~~fez-nos~~ optar pela escolha de aprendizagem de discriminação.

Ao discutir as várias pesquisas sobre a atuação de agentes anticolinérgicos, principalmente a atropina e a es copolamina, Carlton (1963) mostrou que respostas que anteriormente apresentaram diminuição em sua taxa de frequência, por processo de extinção, ou com estímulos associados ao não reforçamento, tinham tais taxas aumentadas sob a ação desses agen tes. Tal fato veio a corroborar a necessidade de se utilizar um procedimento que envolvesse reforçamento numa situação (S^D) e não reforçamento em situação semelhante (S^Δ), como ocorre na aprendizagem de discriminação.

Os resultados obtidos por Carlton e Didamo (1961) e Carlton (1963) sugeriram aos autores a hipótese da atuação de um centro inibitório colinérgico central, semelhante ao cen tro facilitatório adrenérgico proposto por Stein (1963), que in teragiriam, no sentido de controlarem aspectos do comportamen to aprendido. De acordo com essa hipótese, o sistema colinérgico, ao antagonizar a ativação, poderia, ao ter sua ação atenuada, pronunciar ainda mais uma taxa de respostas aumentada pela ativação.

Em função dessas possíveis relações, resolvemos, então, testar o efeito da atropina, agente anticolinérgico, e portanto bloqueador da ACh, a fim de se testar tal hipótese, ou seja, conseguir uma atenuação da atividade colinérgica. Desta

forma, esperar-se-ia que os efeitos de ativação fossem aumentados produzindo, por sua vez, aumento na taxa de respostas não reforçadas.

4.3 - MÉTODO

A escolha de aprendizagem de discriminação, envolvendo períodos alternados de reforçamento (em que a taxa das respostas mantém-se alta) e não reforçamento (extinção das respostas) estaria de acordo com a hipótese de Carlton, segundo a qual o envolvimento colinérgico se faria principalmente sobre a mediação de comportamentos não reforçados. Observações realizadas por Stein e Ray (1960), utilizando técnica de auto-estimulação de áreas reforçadoras do cérebro, serviram de substrato para esta hipótese de Carlton; através da auto-estimulação, foram observadas os efeitos da escoopolamina sobre a frequência das respostas. Observaram que, sob a ação desse anticolinérgico, houve uma diminuição acentuada em relação à corrente elétrica necessária para produzir o reforço e manter a resposta. As respostas, que normalmente seriam inibidas por falta de reforçamento, foram emitidas sob condições de função colinérgica atenuada, portanto, pela administração daquele agente bloqueador colinérgico.

Tivemos ainda o cuidado de não incluir estímulos aversivos, a fim de nos mantermos coerentes com as evidências apontadas por Richter e Crossland (1949), que assinalaram um aumento da acetilcolina cerebral sob certas condições fisiológicas do organismo, tais como o sono ou a anestesia por mentobarbital, enquanto uma diminuição da ACh cerebral é provocada por estados de excitação, estimulações elétricas ou convulsões. Desta forma, haveria uma correlação negativa

entre o estado de atividade cerebral e a quantidade de acetilcolina, devido a esta relação inversa.

Levando em consideração que a aprendizagem prévia também interfere sobre o comportamento ulterior, realizamos treinos prévios de modelagem das respostas de pressão à barra e reforçamento contínuo (CRF) (Skinner, 1967) em igual número para todos os sujeitos experimentais. Baseados também no fato de que o esquema utilizado na liberação do reforço determina alterações consistentes na sensibilidade diferencial a drogas (Dews, 1964), escolhemos contingências de estímulo adaptadas às nossas exigências, segundo suas particularidades (Skinner, 1938).

Assim, utilizamos, para a aprendizagem de discriminação, reforçamento em S^A segundo esquema de intervalo variável (VI) e razão variável em S^D (V.R.), levando-se em consideração que diferentes esquemas possuem características próprias, provocando diferenças também em relação à frequência com que determinado comportamento pode ser mantido, caso tenha sido aprendido sob determinado esquema de reforçamento. Também a força com que determinado comportamento se apresenta no momento vai depender do tipo de esquema de reforçamento utilizado para sua aprendizagem: esquema, no qual o reforço é liberado de forma intermitente, produz frequências mais altas e é mais resistente à extinção; (Ferster e Skinner, 1957); reforçamentos contínuos (CRF) produzem respostas menos resistentes à extinção, e sua força vai depender do número de reforçamentos apresentados.

O tipo de planejamento por nós escolhido foi

o (planejamento fatorial) do tipo 2 x 2, a fim de tentar controlar as fontes de variação originadas tanto da aplicação alternada de drogas ativas e de placebo nos mesmos sujeitos, conforme assinalara Overton (1956), assim como dos possíveis condicionamentos originados do próprio procedimento experimental escolhido. Assim, evitou-se planejamento do tipo antes-depois (Matheson, e col., 1970), a fim de controlar o efeito contaminador da droga, preferindo-se o planejamento fatorial, no qual diversas variáveis podem ser testadas simultaneamente. O fato dos animais pertencerem a diversos grupos que recebem tratamentos diferentes, segundo Yates (1970), impede a possibilidade de se misturarem os efeitos de níveis diferentes da mesma variável no mesmo sub-grupo.

Foram designados 8 sujeitos para o grupo que receberia a droga, sub-divididos em 2 sub-grupos, conforme o nº de horas de privação (24 ou 48 horas), o mesmo ocorrendo com os controles.

4.3.1 - Material e Sujeitos

A droga utilizada foi a atropina, em sua forma de sulfato de atropina cristalizada e produzida por E. Merck, Darmstadt, em solução de água destilada. As injeções continham doses de 1mg/kg, diluídos em 1cc de água destilada, e eram administradas por via intraperitonal.

Os sujeitos experimentais eram ratos machos em número de vinte, da linhagem Sprague-Dawley, conseguidos no Hospital das Clínicas do Fundão; faziam parte da 40a. à 52a. geração de ratos U, procedentes do Serviço de Câncer da Holanda, o que garantia homogeneidade da amostra, do ponto de vista genético. Os animais foram mantidos em 5 caixas, com quatro sujeitos em cada uma delas. Tinham cerca de sessenta dias quando o experimento começou, e, durante os dois meses de trabalho, dois sujeitos morreram, tendo sido colocados dois animais da reserva em seus lugares.

A aparelhagem utilizada consistiu de caixas de Skinner(figura 1) produzida pela firma CAVEE(Centro Audio Visual de Ensino Especializado)e construído segundo modelo padronizado por Guidi(1964)na FUNBECC;suas adaptações foram orientadas por nós e por P.Jurberg e J.S.Raymundo.O conjunto para discriminação foi produzido pela mesma firma; a caixa externa,confeccionada com material acústico,foi construída nos laboratórios de comportamento animal do Instituto Oswaldo Cruz(figura 2) e apresentava sistema de ventilação,iluminação fria,contador de respostas e estímulos luminosos de cores e intensidades diferentes.

Os sujeitos utilizados nas observações preliminares não foram incluídos na amostra usada nestes testes. Os animais foram distribuídos aleatoriamente pelos 4 grupos,cada qual constando de 4 sujeitos,(N-16 sujeitos),além dos 4 sujeitos designados para o estudo-piloto.

Face à necessidade de se conhecerem algumas características comportamentais dos sujeitos,assim como suas reações ao ambiente experimental(caixa de Skinner), às manipulações necessárias,à intensidade do "drive" com que deveríamos trabalhar,à facilidade maior ou menor em estabelecer determinados tipos de condicionamento e outros requisitos prévios,necessários à iniciação dos trabalhos experimentais,realizamos tais estudos-piloto.

Observamos que esses animais apresentam maior excitabilidade e são mais agressivos que os ratos albinos com os quais trabalhávamos há mais de dez anos. Após várias manipulações,conseguia-se segurá-los normalmente,sem que eles tentassem escapar ou tentassem morder o experimentador.Colocados em caixas para observação, constatamos que,após uma exploração do ambiente rápida,que durava apenas alguns minutos,permaneciam parados a maior parte do tempo,no que também se diferenciavam dos primeiros.

Quanto aos pré-testes, realizados com os animais-reserva, pudemos observar que uma privação de 24

horas era insuficiente para se conseguir estabelecer um condicionamento operante com facilidade, uma vez que eles saciavam rapidamente, em torno de 30 a 40 gotas, impossibilitando que o treino de modelagem pudesse ser feito todo num mesmo dia. A baixa frequência de comportamentos motores, do tipo exploratório, após os primeiros minutos, também constitui fator de retardamento do estabelecimento do condicionamento operante da resposta de pressão à barra, uma vez que esse tipo de aprendizagem requer a emissão de respostas manipuladoras do meio que possam vir a sofrer reforçamento contingente, ou seja, que possam ser associadas ao reforço primário que estávamos utilizando.

Mesmo aumentando a privação para 48 horas, embora tenhamos conseguido manter os animais trabalhando por mais tempo, não observamos alterações quanto às constantes paradas que os sujeitos apresentavam. Mesmo assim, pudemos observar que os animais com privação menor (24 horas) demoraram muito mais tempo (média de 198 minutos) para completar a modelagem que os animais com 48 horas de privação (demoraram uma média de 136 minutos), e ambos os grupos gastaram três vezes mais tempo que ratos albinos sob as mesmas condições (cujas médias são de 50 a 60 minutos). O consumo de água durante os experimentos também era menor que o de ratos albinos mantidos no mesmo biotério e submetidos às mesmas condições.

Esse conjunto de particularidades nos fez adaptar as condições de treinamento, a partir dos resultados prévios de modelagem e CRF, em função do sujeito experimental com o qual iríamos trabalhar.

Outras diferenças encontradas entre os dois grupos, sob diferentes privações, referem-se ao número de vezes que os animais foram colocados na situação experimental, até que a modelagem fosse completada: uma média de 4 a 5 vezes para o grupo de 48 horas de privação, e uma média de 7 a 9 para o outro grupo, com privação de 24 horas; também o número de gotas que bebiam durante o

CRF variava desde uma média de 35 gotas para o grupo de menor privação e 138 gotas para os animais privados de água por 48 horas.

Com base nesses dados, decidimos manter, na fase experimental, os dois níveis de privação (24 e 48 horas) analisados nesta fase preliminar. Os dados desse estudo-piloto podem ser comparados com os obtidos durante a fase experimental, constantes das tabelas 1, 2 e 3, ao tratarmos da análise dos resultados.

4.3.2 - Procedimentos

Os sujeitos experimentais foram condicionados a pressionar a barra através da técnica de modelagem (Skinner, 1938) utilizando-se uma gota de água como reforço; após a modelagem estar completa, foram mantidos em esquema de reforçamento contínuo (CRF), até que todos tivessem alcançado uma taxa de frequência de respostas uniforme. Após este critério ter sido atingido, dois animais de cada caixa foram designados aleatoriamente para o grupo experimental, ou o grupo de controle. O número de animais em cada grupo era oito. Os vinte animais tinham acesso direto e constante à comida exceto durante os períodos de teste.

A água era retirada 24 ou 48 horas antes de cada teste; cada animal era testado duas vezes por semana; nos dias de teste, meia hora antes do início do período de discriminação na caixa de Skinner, os animais recebiam 1.0ml de injeção intraperitoneal de sulfato de atropina diluído em salina (grupos 1 e 2) e salina pura (grupos 3 e 4). A sequência de administração foi constante, e respeitava-se pelo menos dois dias de intervalo entre as injeções.

Cada animal contribuiu para os resultados em cinco tentativas de discriminação, sendo injetados inicialmente 30 minutos antes dos testes; posteriormente resolvemos realizar mais duas tentativas, quando as injeções eram administradas 5 minutos apenas antes dos testes.

O treino de discriminação iniciou-se após todos os animais (em número de 8, em cada grupo de privação) terem atingido desempenhos uniformes em esquema de reforçamento contínuo. Atingido esse critério os sujeitos passaram a receber reforço intermitentemente, variando em termos de razão, durante os períodos de S^D (luz acesa em cima da parte superior da gaiola de Skinner); as razões escolhidas variavam de 1 a 5; a média de reforços em cada S^D assim obtida era pequena a fim de evitar uma saciação rápida, principalmente nos animais com 24 horas de privação. O esquema utilizado em S^D , portanto, era FR-3; durante os períodos de S , contingência para não reforço, escolheu-se um esquema de intervalo variável, nos quais o tempo em que a luz permanecia apagada podia ser de 20 a 60 segundos (VI-40 seg.); a utilização de esquema de reforçamento do tipo VI evitaria uma possível discriminação temporal, caso o intervalo de tempo fosse fixo.

No início do processo discriminatório, períodos em S não podiam ser respeitados com precisão, uma vez que não era possível introduzir a situação de S^D enquanto, o animal permanecesse pressionando a barra. Assim, respeitou-se o critério de no mínimo 5 segundos após a última resposta em S , para que S^D fosse introduzido. Esse critério torna difícil uma associação entre respostas no escuro e introdução das condições de reforço, uma vez que se acontecesse tal condicionamento, estaríamos prejudicando nossos objetivos de discriminação claro-escuro, em detrimento de novas possibilidades de associação, fazendo com que as respostas em S aumentassem de frequência, prejudicando o processo de extinção por não reforçamento em S .

O tipo de folha de registros utilizada nessa primeira fase de discriminação, em que os grupos 1 e 2 (experimental) e 3 e 4 (controle) recebiam injeções de sulfato de atropina 30 minutos antes do teste, consta do anexo 1.

Na segunda fase de discriminação, as injeções precediam os testes em 5 minutos, sendo utilizados os mesmos critérios e as mesmas tabelas. Nessa segunda fase o tempo de cada tentativa era mantido fixo (30 minutos para cada animal), o que não acontecia na primeira fase, onde a aprendizagem da discriminação exigia tempos diferentes para cada sujeito experimental, de acordo com seu ritmo de atividade. Na primeira fase os testes eram interrompidos após os sujeitos permanecerem 30 minutos sem resposta (nas duas primeiras tentativas de discriminação), 20 minutos (na terceira tentativa) ou 10 minutos (nas duas últimas). Na segunda fase de discriminação, a duração do teste era de apenas 30 minutos, não importando se o sujeito experimental estivesse ou não em atividade.

Numa terceira fase de observação, após os dois tipos de treino em discriminação, realizamos observações da frequência de respostas de pressão à barra sob esquemas de razão variável, de 1 a 20 (VR-10), durante períodos de 30 minutos. Após os animais desempenharem suas atividades nesses dois tipos de teste com tempo fixo, eram colocados em gaiolas de atividade (modelo FUNBECC), o que acontecia, portanto, 35 minutos após as injeções (atropina ou placebo).

As respostas que puderam ser analisadas através desses testes foram codificadas por meio de números, a fim de facilitar-lhe a identificação. Assim, as variáveis de resposta (V.D.) foram as seguintes:

- a) variável 1 - número de treinos de discriminação realizados, ou seja, relação das alternâncias entre S^D e S^A , durante o primeiro treino de discriminação.
- b) variável 2 - número de tentativas realizadas pelos sujeitos, durante os quatro treinos de discriminação.

- c) variável 3 - número total de respostas de pressão à barra emitidas pelos sujeitos nos quatro treinos de discriminação, tanto em S^D quanto em S^{Δ} .
- d) variável 4 - número total de respostas emitidas em S^D e em S^{Δ} , 4 treinos realizados e respectivas percentagens em relação ao nº total de respostas (variável 3).
- e) variável 5 - percentagem de ausência de atividade em situação de S^{Δ} , (medido em termos de intervalos de 10 segundos sem respostas de pressão à barra), durante o primeiro treino de discriminação.
- f) variável 6 - nível de extinção, medido pela média de respostas totais em S^{Δ} , em 30 primeiras tentativas de treino de discriminação.
- g) variável 7 - Atividade geral em S^{Δ} , para todos os treinos de discriminação.
- h) variável 8 - ritmo de atividade em S^D , medido pela frequência de respostas no claro.
- i) variável 9 - relação entre atividade x imobilidade, durante as duas últimas tentativas de discriminação.

j) variável 10 - quantidade de água consumida.

4.4 - ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os testes estatísticos foram executados com dados não transformados e com dados normalizados : o teste U de Mann-Whitney foi usado para dados não transformados (Matheson, 1970); os dados normalizados foram usados na análise de variância, para avaliar os efeitos da interação dos tratamentos; a análise de resultados mais simples foi realizada pelo teste t de Student, uma vez que havia casos, como a quantidade de água consumida (variável 7), em que se dispensava tal análise. Foram computadas as médias, e foram respeitados os intervalos de confiança de 95%, para descrever os efeitos do "drive" e da droga. Em todos os testes, um critério de $p \leq .05$ foi considerado necessário para significância estatística.

4.4.1 - Fase Preliminar

As tabelas I a III mostram os resultados obtidos com os grupos de 8 sujeitos para cada nível de privação ("drive" de 24 ou 48 horas), durante as sessões preliminares de condicionamento operante (modelagem da resposta de pressão à barra) e CRF (reforçamento contínuo. Neelas podemos observar que os 4 sujeitos mantidos na mesma gaiola-viveiro, sob idênticas condições, (privação de 24 horas) não se diferenciaram um dos outros, em termos de tempo total gasto para completar a modelagem e o nº de gotas consumidas nestas sessões. (tabela 1). Os sujeitos, nesta fase, foram agrupados em 2 sub-grupos: Grupos 24N e 24A, com privação de 24 horas e designados para posterior inclusão no grupo placebo (N) ou atropina (A); grupos 48N e 48A, sob a mesma classificação, apenas com privação maior (48 horas).

Comparando-se as tabelas 1 e 2, verificamos que o tempo médio que os 8 sujeitos submetidos a 24h

de "drive" dispensaram para completar a modelagem não se diferenciaram significativamente (média de 223 minutos), assim como o nº de gotas consumidas nas diversas sessões (220 gotas em média).

Tabela 1 - Tempo total gasto para completar o processo de modelagem e nº de gotas consumidas nas diversas sessões, (para sujeitos com privação de 24 horas.) N=8)

sujeitos	Tempo total (em minutos)		Nº de gotas consumidas	
	grupo 24N	grupo 24A	grupo 24N	grupo 24A
1	172	315	147	200
2	192	80	103	46
3	215	336	239	340
4	310	165	375	299
Σ	889	896	874	885
\bar{x}	222,2	224,0	218,5	221,2

Tabela 2 - Tempo total gasto e nº de gotas consumidas pelos 8 sujeitos com privação de 48 horas, antes do tratamento, até completar o processo de modelagem.

sujeitos	Tempo total (em minutos)		Nº de gotas consumidas	
	grupo 48N	grupo 48A	grupo 48N	grupo 48A
1	234	180	229	130
2	180	204	165	116
3	129	86	115	64
4	79	120	58	169
Σ	622	590	567	479
\bar{x}	155,5	147,5	141,7	119,7

Comparando-se as tabelas 1 e 2, verificamos que os 8 sujeitos com privação de 48 horas apresentavam um consumo médio de 130 gotas para aprenderem a apertar a barra, levando igualmente um tempo bem menor para fazê-lo (158 minutos, em média), que os sujeitos com privação menor (221 minutos em média). Sendo assim, a atividade foi mais acentuada nos sujeitos com "drive" mais intenso, facilitando a aprendizagem. Podemos acrescentar que o processo de condicionamento com esta linhagem de ratos é bem mais demorado e difícil que nos ratos albinos, que levam menos de uma hora para aprenderem, contra 2 a 3 horas para os animais aqui utilizados. Podemos constatar também que o nº de gotas consumidas aumenta proporcionalmente ao tempo dispendido em obtê-las.

A tabela 3, a seguir, apresenta, além do tempo gasto em CRF e do nº de gotas consumidas após a novidade, a frequência média por minuto para cada sujeito, para fins de comparação entre os 2 grupos com os 2 níveis de privação.

Tabela 3 - Tempo gasto em CRF, nº de gotas consumidas para os 16 sujeitos, conforme o nº de horas de privação (24 ou 48 horas).

	Tempo total		Nº de gotas consumidas	
	Σ	\bar{X}	Σ	\bar{X}
Drive 24h	1149	143,6	2961	370,0
Drive 48h	1074	134,2	3139	392,2

Segundo esta tabela, verificamos que na condição CRF, ou seja, auto-reforçamento, o aumento do nº de gotas consumidas, nos sujeitos com privação de 48 horas, é inteiramente proporcional ao tempo gasto para obtê-las por pressão à barra. As tabelas 1 e 2, por sua vez, indicam que, durante a aprendizagem, o nº de gotas consu-

midas pelos sujeitos com privação de 24h é maior, mas, ao mesmo tempo, dispendem igualmente muito mais tempo para condicionarem suas respostas de aproximação sucessivas à barra. Assim, quando o reforço passou a depender da atividade do próprio sujeito, em termos de pressão à barra (CRF), os sujeitos com privação maior (48h) consumiram, relativamente aos sujeitos com menor privação, muito mais água em menor tempo (razão de $\frac{2,9}{1}$ e $\frac{2,5}{1}$, respectivamente).

4.4.2 - Fase Experimental

Após a fixação da resposta condicionada de pressão à barra, os 16 sujeitos, já subdivididos em 2 grupos, segundo o nº de horas de privação utilizado nas diversas sessões (grupo 24h e grupo 48h), foram novamente divididos, por sua vez em 2 sub-grupos, segundo a droga a ser injetada: salina (N) ou atropina (A). Desta forma, passamos a trabalhar com 4 grupos compostos de 4 sujeitos, cada um, a saber: grupo 24N, grupo 24A, grupo 48N, grupo 48A.

Na primeira tentativa de se estabelecer uma discriminação, os sujeitos N (salina) e os sujeitos A (atropina) apresentaram reações diferentes (tabela 4): os primeiros, reagindo a um nº maior de tentativas de discriminação (média de 23,7, tentativas, com desvio padrão de 3,4), enquanto os sujeitos atropinizados conseguiram realizar uma média bem menor (média de 9,1), com maior dispersão dos resultados (desvio padrão de 7,0). O valor t encontrado foi 5.22, o que torna a diferença entre as médias significativa ao nível de .01.

Nesta tabela, cada tentativa deve ser considerada como o conjunto das duas situações estimuladoras utilizadas e apresentadas de forma alternada: S^D (= luz) e S^A (= escuro).

Tabela 4 _ Número de tentativas efetivamente realizadas durante a primeira fase da aprendizagem da discriminação claro-escuro em sujeitos atropinizados (grupos 24A e 48A) e sob injeção de placebo (grupos 24N e 48N).

Nº	Grupos 24A e 48A	Grupos 24N e 48N
1	0*	18
2	0*	23
3	17	27
4	0*	26
5	21	19
6	17	25
7	18	26
8	0*	26
Σ	75	190
\bar{x}	9,1	23,7
σ	7,0	3,4

Em relação aos dados acima, podemos verificar que quatro dos oito sujeitos atropinizados, embora modelados à pressão à barra e em privação de 24 ou 48 horas, não emitiram respostas durante o primeiro treino de discriminação, permanecendo imóveis a maior parte do tempo; mesmo os sujeitos que apresentaram respostas, fizeram-no intercalando longas e frequentes pausas entre elas, principalmente durante e após o período de S^A, ou seja, de não reforçamento.

Para fins de comparação entre os sujeitos sob as quatro condições experimentais, apresentamos a tabela 5, a seguir, da qual constam todas as tentativas realizadas com os 16 sujeitos, nos 4 treinos de discriminação. (variável dependente 2).

Tabela 5 - Número de tentativas de discriminação realizadas durante os quatro treinos efetuados, sob 4 condições experimentais. (N=16)

Drive	Nº de tentativas	
	normais	atropizizados
24h	241	133
48h	215	150
Σ	456	283
\bar{x}	57,0	35,3

Os dados da tabela 5 evidenciam as diferenças marcantes entre os sujeitos normais e os atropinizados (médias 57.0 e 35.3, significativamente diferentes ao nível.01), confirmando, nos treinos subsequentes, o comportamento característico do primeiro treino (tabela 4). Constatamos igualmente que o número de horas dispendido nas diversas tentativas de obter uma aprendizagem de discriminação (cerca de 6 a 8 horas), tanto nos sujeitos normais quanto nos atropinizados, não foi suficiente para atingir um decréscimo significativo das respostas no escuro, muito menos para se obter extinção dessas respostas em S^Δ, comparativamente ao tempo dispendido por ratos albinos (Wistar), com os quais tivemos oportunidade de trabalhar anteriormente, que apresentam completa extinção em S após uma média de 40 a 60 minutos de treino e uma média de 30 a 40 tentativas.

Em relação à variável 3, ou seja nº total de respostas emitidas pelos sujeitos, tanto em situação de S^D quanto em situação de S^Δ, apresentamos os dados a seguir.

Tabela 6 - Nº total de respostas de pressão à barra emitidas durante 4 treinos de discriminação, em ambas as situações (S^D e S^{Δ}) ($N=16$).

Drive	Nº de respostas ($S^D + S^{\Delta}$)	
	Normais	Atrofinizados
24h	2.295	1722
48h	3069	2458
Σ	5365	4.180
\bar{X}	67.0	52.2

Igualmente diferentes as médias, a nível de significância de 05, o que confirma a diminuição da atividade nos sujeitos tratados com atropina, passamos a seguir a apresentar a relação entre o total de respostas no claro (S^D) e no escuro (S^{Δ}), assim como as respectivas percentagens em relação ao nº total de respostas (variável 4).

Tabela 7 - Relação entre nº total de respostas em S^D e respectivas percentagens, para os sujeitos normais (N) e atrofinizados (A).

Drive	Nº total de R				Percentagens			
	S^D		S^{Δ}		S^D		S^{Δ}	
	N	A	N	A	N	A	N	A
24h	1114	918	1182	804	48.5	53.3	51.5	46.7
48h	1591	1284	1478	1174	51.9	52.2	48.1	47.8
Σ	2705	2202	2660	1978	100.4	105.5	99.6	94.5
\bar{X}	338.1	275.2	332.5	247.2	50.2	52.75	49.8	47.2

Os dados da Tabela acima evidenciam que:

- tanto os sujeitos normais ou atrofinizados, independentemente do drive, não conseguiram estabelecer uma discriminação entre as duas situações, conforme comprovam as

percentagens de respostas em torno de 50%, tanto na situação S^D quanto na situação S^Δ ; os sujeitos atropinizados apresentaram, tanto com "drive" de 24h, quanto com "drive" de 48h, uma diferença levemente maior, embora não significativa, entre S^D e S^Δ (53.3% para 46.7%, com privação de 24h; 52.2% para 47.8%, para privação de 48h); entretanto, tal fato pode ter ocorrido em função do nº de pausas maior que a droga parece causar nos animais, restringindo-lhes a atividade, principalmente nos períodos de não reforçamento (S^Δ); outra explicação alternativa pode ser levantada, em termos de somação dos efeitos inibitórios da situação de extinção aos efeitos da droga utilizada, facilitando, esta, uma aprendizagem que envolva tais processos.

- em relação ao nº total de respostas em S^D e S^Δ , igualmente as médias dos sujeitos normais evidencia uma total falta de discriminação entre as duas situações (médias 338.1 e 332.8), após uma média de 57 tentativas ou alternâncias claro x escuro (ver tabela 5); os sujeitos atropinizados, após uma média bem menor, de 55 tentativas, apenas, apresentaram diferenças mais acentuadas entre as respostas no claro ($\bar{X} = 275.2$) e no escuro ($\bar{X} = 247.2$), significativas ao nível de .010, provavelmente devido às mesmas possíveis explicações acima discutidas.

- em relação ao nº de horas de privação ("drive" de 24 ou de 48 horas), incluímos a tabela abaixo, com as respectivas médias, que evidenciam o efeito desta condição sobre a atividade do animal. Embora não significantes, as médias, em relação à droga, elas o são em relação às condições de privação.

Tabela 8 - Médias de respostas de pressão à barra, para sujeitos normais (N) ou atropinizados, submetidos a dois níveis de privação (24h ou 48h) (N=16).

Drive	Média de respostas			
	S^D		S^Δ	
	N	A	N	A
24h	278.5	229.5	295.5	201.0
48h	397.5	321.0	369.5	293.5

Em relação à variável dependente 5, ou seja, percentagem de ausência de atividade em situação de não reforçamento, apresentamos a tabela abaixo, sem discriminação em relação ao drive; a diferença entre as médias é significativa ao nível de .01.

Tabela 9 - Percentagens de ausência de resposta em S^{Δ} , pa-
ra sujeitos normais (N) ou atropinizados (A) durante o primeiros
treinos de discriminação.

Sujeitos	Percentagens	
	Normais	Atropinizados
1	12	24
2	43	19
3	61	26
4	37	27
5	25	100
6	17	100
7	52	100
8	41	100
Σ	288	496
\bar{x}	36.0	62.0

Em relação à variável 6, ou seja, média das res-
postas em S^{Δ} , durante as 30 primeiras tentativas de discri-
minação, (30 apresentações de S^D e 30 apresentações de S^{Δ}),
apresentamos a tabela a seguir:

Tabela 10 - Média das respostas em S^{Δ} , para os sujeitos normais (salina) ou atropinizados, durante as 30 primeiras tentativas de discriminação.

Sujeitos	Médias	
	Normais	Atropinizados
1	98	0
2	57	0
3	42	65
4	65	0
5	76	81
6	128	0
7	52	58
8	76	60
Σ	594	264
\bar{X}	74.0	33.0
S^2	27.7	25.8

A análise dos resultados demonstra que, para o valêr t encontrado (3.05), os dados da tabela aceitam a diferença como significativa a .05 e .01.

Em relação à variável 7, por nós denominada de atividade em S^{Δ} , para todos os treinos de discriminação, apresentamos a tabela abaixo:

Tabela 11 - Médias de atividade em S^{Δ} para os 16 sujeitos, segundo as 4 condições experimentais.

Drive	Médias das propostas em S^{Δ}	
	Normais	Atropinizados
24h	89.0	112.0
48h	46.5	56.0

Submetidos aos testes de significância, essas médias apresentam diferenças significativas ao nível de 01, quando comparados os animais atropinizados entre si, o que evidencia um melhor rendimento dos animais com "drive" de 48h, em

termos de menor frequência de respostas em S^{Δ} . Entre os animais normais, a diferença em relação às duas condições de privação é significativa apenas ao nível de .05, mas rejeitada a .01.

As diferenças entre normais e atropinizados, para ambos os "drives" utilizados, não foi estatisticamente significativa.

Em relação à variável 8, por nós denominada ritmo de atividade em S^D , os resultados obtidos constam da tabela a seguir:

Tabela 12 - Ritmo de atividade em S^D para os 16 sujeitos, sob 4 condições experimentais.

Drive	Ritmo em S^D	
	Normais	Atropinizados
24h	39.2	39.4
48h	38.3	34.8

Verificamos, portanto, comparando esses dados, que o ritmo em S^D não foi alterado significativamente, em quaisquer das condições experimentais, o que não ocorre em S^{Δ} . Entre os sujeitos atropinizados, observou-se uma maior dispersão dos resultados ($P = 12.5$) do que no grupo de controle ($P = 5.04$).

Em relação à variável dependente 9, ou seja, relação entre períodos de atividade x períodos de imobilidade, durante as tentativas de discriminação, incluímos a tabela a seguir, na qual os dados brutos foram transformados em percentagens, calculados através da relação entre o somatório dos minutos em atividade x somatório dos minutos em imobilidade (definida em termos da falta de movimento de qualquer espécie, na posição normal ou deitada, conforme figuras 4 e 5 (anexo 1). Tais percentagens foram calculadas a partir das duas últimas sessões de discriminação.

Tabela 13 - Percentagens de Atividade x Imobilidade para os 16 sujeitos, segundo as duas condições de privação o segundo a condição salina (normais) ou atropina, nas duas últimas sessões de discriminação (5 últimas tentativas).

Drive	Atividade (%)		Imobilidade (%)	
	Normais	Atropina	Normais	Atropina
24h	39.0	23.8	61.0	77.2
48h	72.4	64.8	27.6	35.2

Embora não haja diferenças significativas entre os sujeitos normais e atropinizados, em relação ao "drive" (24 ou 48h) as diferenças o são, a nível de .01.

Em relação à variável dependente 10, ou seja, quantidade de água consumida, a tabela 14 e o gráfico 1, a seguir, apresentamos resultados para os sujeitos normais e atropinizados, segundo o nº de horas de privação. Neles observamos que o consumo dos animais normais foi bem maior do que nos atropinizados tanto na condição de "drive" de 24h ou de 48h.

Tabela 14 - Consumo total médio de água (em gotas) para cada grupo de 4 sujeitos, conforme as 4 condições experimentais, durante todas as sessões de discriminação.

Drive	Consumo de água (\bar{X})	
	Normais	Atropinizados
24h	365	190
48h	528	362

Em relação a esta última V.D., as diferenças entre as médias, tanto em relação à variável "drive" quanto em relação à injeção de atropina ou salina, são significantes ao nível .01.

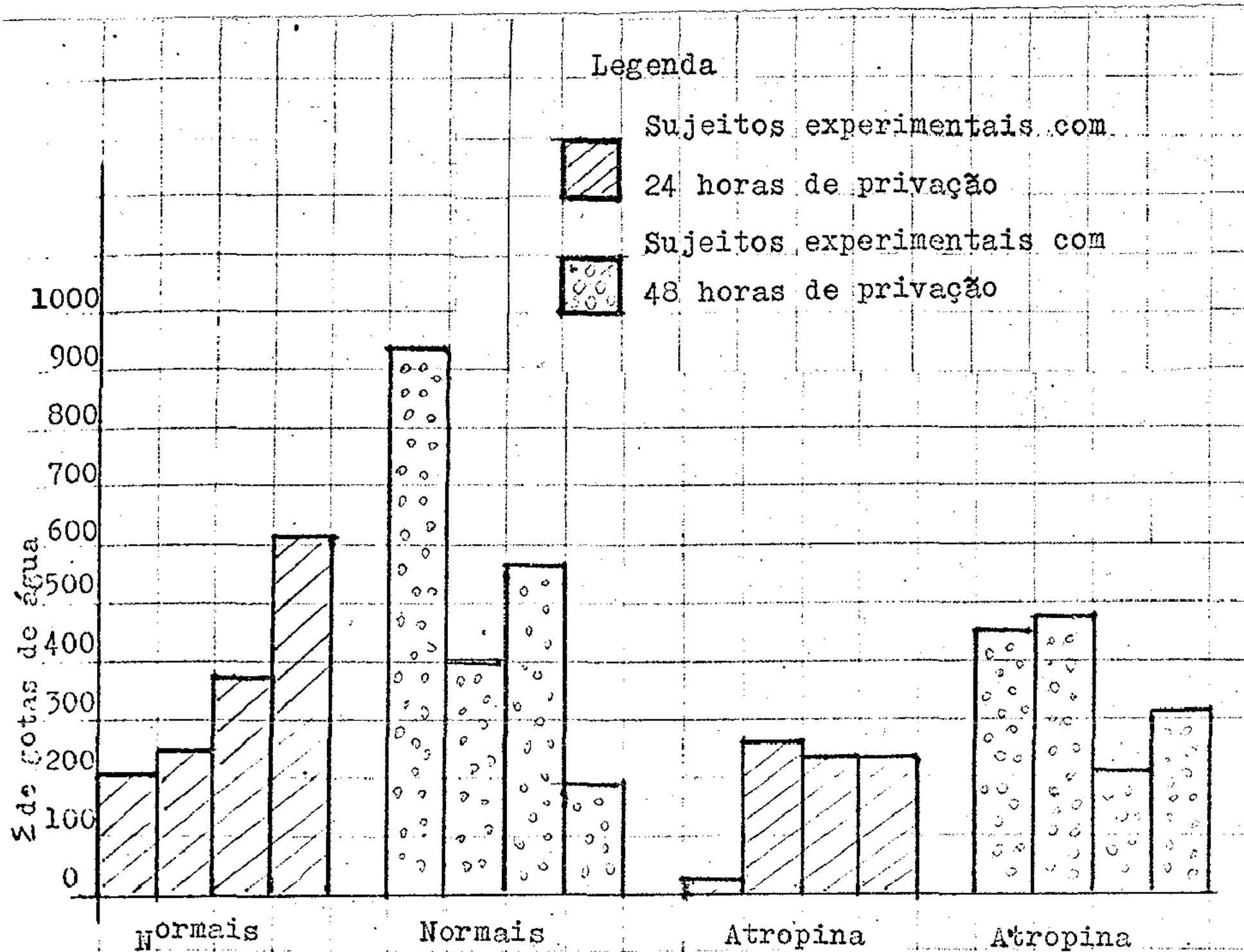


Gráfico 1 - Consumo total de água (em gotas) para cada sujeito experimental, durante todas as sessões de discriminação (N = 16).

Assim, em relação à ingestão de água, ambas as variáveis manipuladas (dois níveis de privação e injeção de salina ou atropina) provocaram diferenças significativas nas médias dos 4 grupos incluídos no planejamento. ($p < .01$).

4.6 - CONCLUSÕES

Ao analisarmos os resultados obtidos em relação ao número de tentativas efetivamente realizadas durante a primeira sessão de discriminação, (tabela 4) ou mesmo durante todas as sessões de discriminação, (tabela 5) verificamos que o fato dos animais atropinizados terem apresentado um número menor de tentativas para a discriminação não implica em que eles tenham aprendido mais rápido, mas sim que completaram um número menor de tentativas, devido às constantes paradas que apresentavam durante os referidos treinos. Essas paradas verificavam-se geralmente em S^{Δ} , mas extendiam-se durante os períodos de claro (S^D), que logo se seguiam aos primeiros. Embora a diferença entre os sujeitos-controle e os sujeitos atropinizados, seja significativa, ($p < 0.1$) tal diferença não implica, entretanto, em que estes últimos tenham, sob a ação da droga em questão, aprendido mais rapidamente, pois a relação entre o número de respostas em S^D (ocasião para reforço) e S^{Δ} (ocasião para não reforço), não atingiu o critério estabelecido por Feisterr e Skinner (1957), ou seja, uma relação de 4.5 respostas em S^D para uma resposta em S^{Δ} . A discriminação do estímulo, que era "ocasião para reforço" (Keller e Schoenfeld, 1973) foi bem estabelecida, e os animais reagiam prontamente à introdução de S^D , com uma latência mínima, nas tentativas finais, comparando-se com as latências iniciais. A frequência de respostas em S^D foi mantida constante, enquanto a frequência em S^{Δ} reduziu-se ligeiramente para a maioria dos ratos. O procedimento que usamos, embora dificulte esse tipo de cálculo, entretanto, nos permite comparar o número de respostas por intervalo de 100 segundos, antes e depois de n tentativas de discriminação; podemos concluir que: seis animais, dentre os dezesseis, reduziram o número de respostas na condição de S^{Δ} em cerca de 50 a 70%; seis animais reduziram o número de respostas em 20 a 40%, e os quatro restantes não apresentaram alterações nas frequências; tais resultados, en-

entretanto, serão analisados mais adiante, não podemos, ainda, serem provas de aquisição da discriminação proposta.

Como o objetivo de nosso trabalho não era especificamente estudar a relação que a atropina teria em função de facilitar a aprendizagem de discriminação, ou diminuir o número de tentativas para a aquisição desta aprendizagem, nos detivemos na análise dos resultados relacionados com a frequência das respostas numa situação de extinção, conforme hipótese discutida na parte introdutória. Nosso objetivo foi determinar se a atenuação da atividade colinérgica, através da administração de agente anti-colinérgico (atropina) ao provocar um efeito antagonizador da ativação cortical (Carlton, (1963), promoveria, conseqüentemente uma redução menor na taxa de respostas, em uma situação em que a frequência das respostas deveria manter-se baixa, como era, no nosso caso, a taxa de respostas em S^{Δ} ..

Em função desse objetivo específico, verificamos que injeções (i.p.) de sulfato de atropina diminuíram a atividade geral, por promoverem maior número de "paradas", durante as quais os animais geralmente se deitavam no chão gradeado, com os olhos semi-cerrados e os membros inferiores e superiores apresentando hipotonia, escorregando, portanto, por entre as barras da grade. (figs. 4 e 5). Se compararmos, entretanto, apenas a atividade nas situações de não reforçamento (S^{Δ}), que estavam em processo de extinção, observamos que não apresentavam diferenças significativas, conforme indica os resultados da análise da variável dependente em questão (tabela 7).

A diferença entre as médias das respostas em S^{Δ} para os dois grupos, conforme os dados da tabela 10, embora significativa ($p < .01$), na realidade, não prova um processo discriminatório mais acentuado nos sujeitos atropinizados, uma vez que a média menor para este grupo reflete apenas a ação inibitória sobre as respostas gerais dos sujeitos. Podemos, entretanto, através desta mes

ma diferença, constatar as diferenças quanto à atividade geral dos sujeitos submetidos ou não à ação da substância em questão.

A hipótese de Pfeiffer e Jenny (1957), sobre a ação antagonizadora da atropina sobre a ativação promovida pelo RAS, sendo efetiva na inibição das respostas condicionadas de esquiva, assim como a hipótese de Carlton (1963), sobre a atuação de um centro inibitório colinérgico central, que controlaria alguns aspectos do comportamento aprendido, podem ser discutidas através da comparação dos resultados das tabelas 11 e 12.

De acordo com tal hipótese, o sistema colinérgico, ao antagonizar a ativação, poderia, ao sofrer a ação de um agente anti-colinérgico, no caso a atropina, ter suas funções atenuadas; assim, uma taxa de respostas mantida baixa por processo inibitório, como no ~~nenh~~ caso, as taxas de respostas em S^{Δ} , poderia sofrer uma atenuação desta inibição, passando a apresentar aumento em suas frequências.

A comparação das tabelas 11 e 12 evidenciou que a atividade dos sujeitos na situação que envolvia estímulos associados ao não reforçamento (respostas em S^{Δ}), foi influenciada diferencialmente pela ação da droga, o mesmo não ocorrendo nas situações de S^D ; nessas, as diferenças entre os sujeitos drogados e não drogados não foi significativa. As taxas médias de respostas em S^{Δ} aumentou substancialmente no animais atropinizados, em relação aos controles ($p < .05$), o que pode ser considerada uma evidência a favor da hipótese de Carlton (1963), discutida anteriormente, quando especificamos nosso trabalho em relação ao problema a ser tratado. Em relação aos resultados da tabela 11, verificamos que o número de horas de privação não parece ter influenciado a ação da droga, pois o aumento na taxa de respostas em ambas as condições de "drive" foi proporcionalmente o mesmo (10 a 11% de aumento nas duas condições de privação).

Achamos importante chamar a atenção para as diferenças significativas conseguidas quando se alteraram as condições de privação, diferenças essas mais acentuadas entre os dois sub-grupos de animais atropinizados (tabela 14). Essas diferenças podem significar que a atropina interfere com os sistemas neurológicos relacionados com a sede, não pela sua ação periférica de inibir a secreção das glândulas, mas talvez por uma ação direta sobre os mediadores colinérgicos existentes no hipotálamo, conforme evidenciaram Stein e Seifter (1962); segundo esses autores a atropina inibiria o consumo de água. A explicação periférica foi rejeitada por Pfeiffer e Jenny (1957), comparando os efeitos da atropina com os da metilatropina, e confirmados por Stein (1963), comparando os efeitos da atropina e da esconolamina com seus análogos metil, de ação especificamente periférica.

Nossas observações, ao evidenciar uma diferença nos efeitos da atropina em relação ao consumo de água (tabela 14 e figura 1) não implicam, necessariamente, uma possível alteração nas condições de "drive" uma vez que o menor consumo de água poderia ser devido à menor atividade dos animais atropinizados, conforme os dados da tabela 13 (cujas diferenças foram significativas apenas em relação ao número de horas de privação). A figura 1 evidencia igualmente um consumo maior entre os animais atropinizados com privação de 48 horas, em relação aos atropinizados com 74 horas apenas de privação. Esses resultados mostram a necessidade de se efetuarem estudos que possibilitem um maior controle também da variável sede, a fim de que se investiguem as interações entre anti-colinérgicos e controle da ingestão de água.

Se pudermos relacionar o número de vezes que os animais atropinizados buscaram espontaneamente o reforço água, durante o treino da discriminação, com a intensidade do "drive", verificamos que os sujeitos normais realizaram 1057 tentativas, enquanto os atropinizados apenas

612, (em privação de 48 horas); e 190 tentativas para 73 dos atropinizados (com 24 horas de privação).

Em relação à hipótese de White, Rinaldi e Himwich (1956), de que a atropina não alteraria as reações de alerta dos animais, apesar das alterações provocadas na atividade elétrica cortical, fazendo aparecer no EEG ondas próprias do estado de sono, pudemos constatar que os sujeitos atropinizados, embora permanecessem imóveis, com os olhos fechados (devido à fotofobia que provavelmente a miíase provocava, uma vez que a situação experimental manipulava intensidades diferentes de luminosidade), realmente não estavam em estado de sono fisiológico, pois reagiam rapidamente a estímulos provocados intencionalmente pelo experimentador para verificação das suas reações de alerta. Essas reações de alerta eram rápidas e intensas, não parecendo estar alteradas pela droga, o que confirma as observações de Rinaldi e Himwich (1955) sobre uma dissociação entre o padrão eletroencefalográfico, próprio do estado de sono, e o comportamento exteriorizado pelos sujeitos. Essas reações de alerta podem ser observadas na sequência das figuras 7, 8 e 9 (anexo 1).

Concluindo, gostaríamos de chamar a atenção para a necessidade de se criarem controles cada vez mais adequados sobre as variáveis que podem estar influenciando a ação de determinadas drogas, ou que podem estar mascarando-lhes os efeitos. Em nosso trabalho, de pesquisa experimental, tentamos controlar uma variável que reportamos importante nos estudos sobre anticolinérgicos, e que normalmente não adquire o "status" de variável experimental nos estudos que analisam os efeitos dos agentes bloqueadores da acetilcolina.

Sugerimos que se realizem pesquisas mais detalhadas nesse campo, inclusive escolhendo outros tipos de comportamentos para análise, uma vez que nosso objetivo, de testar a hipótese alternativa sugerida por Carlton (1963), não nos permitiu observações mais amplas. A difícil

dade de se conseguir local apropriado e aparelhagens mais sofisticadas, que permitissem maior liberação do experimentador, obrigou-nos a limitar nossa área de estudos.

Apenas com a criação de controles mais adequados, maior embasamento teórico e maior conhecimento dos efeitos da interação entre variáveis, as hipóteses no campo da psicofarmacologia podem provar sua aplicabilidade e sua fertilidade mediatas.

5 - BIBLIOGRAFIA

AMBACHE, N., 1955 - The use and limitations of atropine for pharmacological studies on autonomic effectors. Pharmacolol. Rev. 7: 467.

ANAND, B.K. e BROBECK., 1951 - Localization of a "Feeding Center" in the hypothalamus of a rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 77: 323.

BARNES, C.D., e ELTHERINGTON, L.G., 1973. Drug Dosage in Laboratory Animals. A Handbook. Univ. California ed., 341 pp.

BARUK, H., 1967 - La psychopathologie experimentale. Presses Univ. de France, Paris, 127 pp.

BAUER, R.H., 1974 - Brightness discrimination of pretrained and non pretrained hippocampal rats reinforced for choosing brighter or dimmer alternatives J. Comp. physiol. Psychol. 87 (5): 987 - 996.

BERNARD, C. 1965. Introduction a l'étude de la Medicine Expérimentale. Librairie Delgranes. Ed. Paris. 164 pp.

BOHDANECKY, Z., WESS, T. e FIFKOVÁ, E., 1964 - The effect of neocortical and hippocampal spreading depression on the slow-wave EEG activity induced by atropine. Arch. int. Pharmacodyn. 148 : 545 - 556.

BOLLES, R.C., 1959 - Group and Individual Performance as a function of intensity and kind of deprivation J. comp. physiol. Psychol. 52 (5): 579 - 585.

BRADY, J.V., 1958 - Animal experimental evaluation of drug effects upon behavior. Fed. Proc. 17 (4): 1031 - 1043.

_____ 1965 - Assessment of drug effects on emotional behavior. Science 123 : 1033 - 1034.

BROADHURST, P.L., 1964 - The hereditary base for the action of drugs on animal behaviour. In Steinberg, H. Reuch, A. V.S. & Knight, J. 1964. Animal Behaviour and Drug Action. Ciba Foundation Symposium, London: J.A. Churchill Ltd. 224 - 237.

_____ 1963 - The Science of Animal Behaviour, Penguin Books, London, 143 pp.

BURES, J., BURESOVÁ, O., BOHDANECKY, Z. e WEISS, T., 1964 - The Effect of physostigmine and atropine on the mechanism of learning. In H. Steinberg, A.V.S.REUCK & KNIGHT, ed. Animal Behaviour and Drug Action. Ciba Foundation Symposium, London: J. & A. Churchill Ltd. 134 - 143.

BURN, J.H., 1956 - Function of Autonomic Transmitters. The Willian & Wilkins Co., Baltimore.

CAHEN, R.L. and K. TVEDE - Homatropine Methyl-Bromide: A Pharmacological Reevaluation J. Pharmacol Exp. Ther. 105 - 166.

- CARLTON, P.L. e DIDAMO, P., 1961. Augmentation of the behavioral effects of amphetamine by atropine, J. Pharmacol.exp.Ther. 134: 91-96.
- CARLTON, P.L., 1963 - Cholinergic mechanisms in the Control of Behavior by the brain. Psychol. Rev. 70 (1): 19 - 39.
- CANNON, W.B., 1948 - A sabedoria do corpo. Comp. Edit. Nacional, S. Paulo. 267 pp. 40 figs.
- CASAMADA, R.S.M., 1957 - Farmacognosia Descritiva, XII - 605 pp. Barcelona. Edit. Científico - Médica.
- CHANCE, M.R.A., 1946 - Aggregation as a factor influencing the toxicity of sympathomimetic amines in mice. J. Pharmacol. Exp. Ther. 87 (3): 211 - 219.
- COHEN, M., 1967 - A comparative study of anticholinergic agents in mice and dogs. Arch. int. Pharmacodyn. 169: 412 - 420.
- COOK, L., 1964 - Effects of drugs on Operant Conditioning In. H.Steinberg, A.V.S.Reuch & J. Knight. (eds.) Animal Behaviour and Drug Action (Ciba Foundations Symposium) London: J.A. Churchill Ltd.: 23- 43.
- COOK, L. e CATANIA, A.C., 1964 - Effects of drugs on avoidance and scape behavior. Fed. Proc. 23 (4): 818 - 835.

DAVIS, W.M., e SMITH, S.G., 1975 - Central colinergic influence on self-administration of morphine and amphetamine. Life Sciences 16 (2): 237 - 246.

DASGUPTA, S.R. e WERNER, G., 1954 - Inhibition of hypothalamic medullary and reflex vasomotor responses by chlorpromazine. Brit. J. Pharmacol. 9: 389 - 396.

DENNY, M.R. e DUNHAN, M. D., 1951 - The effect of differential nonreinforcement of the incorrect response on the learning of the correct response in the simple T. Maze. J. Exp. Psychol. 41 (5): 382-289.

DELGADO, J.M.R., 1966 - Aggressive behavior evoked by radio stimulation in Monkey Colonies. Am. Zool. 6 (4): 669 - 681.

DENBER, H.C.B. e MERLIS, S., 1955 - Studies on Mescaline VI: Therapeutic aspects of the Mescaline - Chlorpromazine Combination. J. Nerv. Ment. Dis. 122 (5) 463 - 469.

DEWS, P.B., 1955 a) - Studies on Behaviour I. Differential sensitivity to pentobarbital of pecking performance in pigeons depending on the schedule of reward. J. Pharmacol. Exp. Ther. 113 (4): 393.

_____ 1955 b) - Studies on Behavior II. The effects of pentobarbital metamphetamine and acopolamine in pigeons involving discriminations. J. Pharmacol. Exp. Ther. 115 (4): 380 - 389.

- DEWS, P.B., 1958 - Analysis of effects of psychopharmacological agents in behavioral terms. Fed. Proc. 17: 1024 - 1030.
- 1964 - Schedules of Reinforcement. In H. Steinberg, A.V.S. Reuch & J.Knight, eds. Animal Behavior and Drug Action (Ciba Foundation Symposium), London, Churchill Ltd. : 191 - 206.
- 1972 - Psicofarmacologia. In A.J.Bachrach (Ed.), Fundamentos Experimentais da Psicologia Clínica. Edit. Univ. São Paulo, São Paulo.
- DILTS, S.L. e BERRY, C.A., 1967 - Effects of chelinergetic drugs on passive avoidance in the mouse. J. Pharm. Exp. Ther. 158 (2): 279 - 285.
- ESTES, W.K. e SKINNER, B.F., 1941 - Some quantitative properties of anxiety. J.exp.Psychol. 29: 390-400.
- FERSTER, C.B. e SKINNER, B.F., 1957 - Schedules of Reinforcement. Appleton Century Crofts. New York.
- FISHER, A.E. e COURRY, J.N., 1962 - Cholinergic Tracing of a Central neural circuit underlying the thirst drive. Science. 138 (3541): 691 - 693.
- FISHER, A.E., 1964 - Chemical stimulation of the brain. In: Physiological Psychology. Readings from Scientific American. 184 - 192.

FORRER, G.R., 1951 - Atropine toxicity in the treatment of mental disease. Am.J.Psychiat. 108 (2): 107 - 112.

_____ 1956 - Symposium on atropine toxicity therapy: History and Future Research. J.Nerv.Ment. Dis. 124 (3): 256 - 259.

FRANK, G.B. e H.D.SANDERS., 1963 - A proposed common mechanism of action for general and local anaesthetics in the central nervous system. Brit. J. Pharmacol Chemother. 21: 1 - 9.

FRANK, G.B. e K.JHAMANDAS, 1970 - Effects of drugs acting alone and in combination on the motor activity of intact mice. Br.J.Pharmac. 39 (4): 696 - 706.

FUNDERBURK, W.H. e CASE, T.J., 1951 - The effect of atropine on cortical potentials. EEG. Clin. Neurophysiol. 3 (2): 213 - 223.

GLOW, P.H. e RICHARDSON, A., ROSE, S., 1967 - Effect of reduced cholinesterase activity on the maintenance of an operant response. J.comp. physiol.Psychol. 63 (1): 155 - 157.

GOLDSTEIN, M. e col., 1969 - Drug induced Relief of the tremor in monkey with mesencephalic Lesions. Nature, 224 (5217) : 382 - 384.

GOLLUB, L. e BRADY, J., 1965 - Behavioral Pharmacology. Ann. Rev. Pharmacol. 5: 235 - 262.

GOODMAN, L.S. e GILMAN, A., 1955 - The Pharmacological basis of Therapeutics. The MacMillan Col., New York.

GRAEFF, F.G., 1974 - Tryptamine antagonists and punished behavior. J. Pharmacol.Exp.Ther. 189 (2): 343 - 350.

GRAY, G.W. e M.H.SEEVERS, 1955 - In-vivo observations on the nature of atropine tachyphylaxis exhibited by intestinal smooth muscle. J.Pharmacol. Exper. Ther. 113 (3) 319 - 331.

GRICE, G.R., 1948 - The relation of secondary reinforcement to delayed reward in visual discrimination learning. J. Exp.Psychol. 38 (1): 1 - 16.

GROSSMAN, S.P., 1960 - Eating or drinking elicited by direct adrenergic or cholinergic stimulation of hypothalamus. Science: 132: 301 - 302.

1962 - Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms. Am.J.Physiol. 202:872.

1964 - Behavioral Effects of Chemical Stimulation of the ventral amygdala. J.Comp. physiol.Psyshol. 57 (1) : 29 - 36.

GUIDI, M.A.A., 1964 - Equipamento padronizado para experimentação em Aprendizagem. J.Bras.Psicol. 1 (2): 101 - 104.

GUTTMAN, E. 1936 - Artificial psychosis produced by mescaline. J.Ment. Sci. 82 : 203 - 221.

HARLOW, H.F. e HARLOW, M.K., 1962 - Social deprivation in monkeyp. In Physiological Psychology. Readings from Scientific American. San Francisco: W.H.Freeman & Co. 315 - 323.

HARVEY, J.A., 1971 a) - Behavioral Tolerance. In J.A.Harvey (Ed.), Behavioral analysis of drug action. Scott, Foresman and Co., Glenview : 84-85.

————— 1971 b) - Drugs and models of emotional behaviour. In J.A.Harvey (Ed.), Behavioral Analysis of Drug Action. London: Scott, Foresman & Co. : 86 - 88.

HERRNSTEIN, R.J., 1962 - Placebo effect in the rat. Science 138 (3541) : 677 - 678.

HERZ, A., H. HOLZHAUSER, e TESCHEMACHER, 1967 - Central Nicotine and muscarinelike properties to the . cholinomimetic drugs with regard to their lipid solubilities. Ann.N.Y.Acad.Sci. 142: 21 - 26.

HESS, E.H., 1965 - Attitude and Pupil Size. In Physiological Psychology, Readings from Scientific American, San Francisco: W.H.Freeman & Co.: 306 - 314.

HIMWICH, W.A. e COSTA, E., 1960 - Behavioral changes associated with changes in concentrations of brain serotonin Fed.Proc. 19 (4): 838 - 845.

HIMWICH, H.E., 1960 - "Biochemical and neurophysiological action of psychoactive drugs" in Drugs and Behavior L. UHR e J.G.MILLER, eds, NY: John Wiley and Sons, Inc.: 41 - 85.

HIRSCHHORN, I.D. & J.A.ROSECRANS, 1974 - A comparison of the stimulus effects of morphine and lysergic acid diethylamide (LSD) Pharmacol. Biochem. 2 (3) : 361 - 366.

HOFFER, A., OSMOND, H. e SMYTHIES, J., 1954 - Schizophrenia: A new Approach II. Result of a year's research. J. Ment. Sci. 100 _ 29 - 45.

HOFFER, A. e OSMOND, H., 1955 - Schizophrenia - An autonomic disease. J.Nerv.Ment.Dis. 122 (5): 448 - 452.

HOLMSTEDT, B. e LUNDGREN, G., 1961. Arecoline, nicotine and related compounds tremorgenic activity and effect upon brain acetylcholine. Ann.N.Y. Acad.Sci. 96: 126 - 142.

1966. Tremorgenic agents and brain acetylcholine: mechanisms of release of biogenic amines. Pergamon Press, Oxford.

HULL, C.L., 1943 - Principles of behavior N.Y.Appleton Century.

HULL, C.L., 1952 - A Behavior system. New Haven: Yale University Press.

JARVICK, M.E., 1964 - The influence of drugs upon Memory. In Steinberg A.V.S. Reuch & Knight, eds. Animal Behavior and Drug Action. Ciba Foundation Symposium, London. J.A. Churchill Ltd. : 44 - 64.

JARVICK, M.E. e ESSMAN, W.B., 1960 - A simple one-trial learning situation in mice. Psychol. Rep. 6 : 290 - 292.

JONES, E.C., 1971 - Competing responses at the goal as a function of percent reinforcement, amount of reinforcement and deprivation condition Psychonomic Sci.Sect.

JURBERG, M.B., 1967 - Cadernos de Psicofisiologia. Vol. II 42 pp. Sede edit. Rio de Janeiro.

KELLEHER, R.T.W.Ery, J. DEEGAN e L.COOK, 1961 - Effects of meprobamate on operant behavior in rats. J.Pharmacol. 133 (2): 271 - 279.

KELLER, F.S. e SCHOENFELD, W.N., 1973 - Princípios de Psicologia, Edit.Univ.de S.Paulo. São Paulo, 451 pp.

KRANTZ, J.C. e CARR, C.J., 1965 - The Pharmacologic principles of medical practice. Willians & Wilkins Co., Baltimore - 994 pp.

- KOPPANYI, T., 1939 - "The action of toxic doses of atropine on the Central Nervous System". Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 40 (1) 244 - 248.
- LEVITT, R.A.J.Y.O'HEARN, 1972 - Drinking Elicited by Cholinergic Stimulation of CNS system. Physiol. Behavior 8 (4) : 641 - 644.
- LIM, R.K.S., 1964 - "Animal techniques for evaluating hypnotics" In: Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation. J.H.Nodine e P.E. Sieglers eds. Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc. 291 - 297.
- LINDSLEY, D., 1958 - The Reticular System and Perceptual Discrimination. In N.H.Jaspers, L.D. Prector, R.S. Knighton, W.C.Nosday e R.T. Castello (Eds.). Reticular Formation of the Brain. Boston: Little Brown & Co.: 513 - 534.
- LONGO, V.G., 1956 - Effects of scopolamine and atropine on EEG and behavioral reactions due to hypothalamic stimulation. J. Pharmacol. Exp. Ther. 166 : 198.
- 1966 - Behavior and electroencephalographic effects of atropine and related compounds. Pharmacology Rev. 18 (2) : 965 - 996.
- MADDEN, T.C.J. e GREENOUGH, W.T., 1972 - Adrenergic and cholinergic drug effects on retention of a discriminated escape. Anim. psychol. Psychol. 26 (3): 133 - 134.

- MCCULLOCH, W.S., 1954 - Studies on carbohydrate metabolism and its regulation in health and disease in the central nervous system J. Nerv. Ment. Dis. 119 (3): 271 - 272.
- McMILIAN, D.E., 1973 - Drugs and punished responding I. Rate dependent effects under multiples schedules. J. Exp. Anal. Behav. 19 : 133 - 145.
- MARRAZZI, A.S., E.R.Hart e E.E.KING, 1951 - Cerebral Curarization. J. Pharmacol. Exper. Ther. 101 (1): 25 - 28.
- MARRAZZI, A.S. e E.R.HART, 1955 - The possible role of inhibition at Adrenergic Synapses in the mechanism of Hallucinogenic and related Drug Actions. J. Nerv. Ment. Dis. 122 (5) : 453 - 457.
- MATHESON, D.W., BRUCE, R.L., e BEAUCHAMP, K.L., 1970. Introduction to Experimental Psychology. Holt, Rinehart and Winston, N.Y., 348 pp.
- MEYERS, F.H. e ABREU, B.E., 1952 - A comparison of the central and peripheral effects of atropine, scopolamine and some synthetic atropine-like compounds. J. Pharmacol. Exp. Ther. 104 (4) : 387 - 395.
- MEYERS, B., ROBERTS, K.H., RICIOUT, R.H. e DOMINO, E.F., 1964 Some effects of muscarine cholinergic blocking druge on behavior and the electroencephalogram. Psychopharmacologia 5 : 289 - 300.

MILLER, N.E. e MILES, W.R., 1935 - Effect of caffeine on the running speed of hungry, satiated and frustrated rats. J.comp.Psychol. 20 (3) : 397-412.

MILLER, F.R. e col., 1940 - Effects of eserine, acetylcholine and atropine on electrocorticogram J. Neurophysiol. 3: 131.

MILLER, J.J., 1956 a) Pharmacology, procedure and techniques in atropine toxicity treatment of mental illness. J.Nerv.Ment.Dis. 124 : 260 - 264.

————— 1956 b) Symposium on atropine toxicity therapy: Pharmacology procedure and Techniques in atropine toxicity treatment of mental illness: 124 (3): 260 - 264.

MILLER, N.E., 1960 - Motivational effects of brain stimulation and drugs. Fed.Proc. 19 (4) : 846 - 854.

————— 1964 - The analysis of motivational effects illustrated by experiments on amylobarbitone. In H.Steinberg, A.V.S.Reuch e J.Knight. Animal Behaviour and Drug Action, London: J & A.Churchill Ltd.

————— 1965 - Chemical coding of behavior in the brain. Science 148 (3668) : 328 - 338.

- MILNER, P.M., 1970 - Physiological Psychology. Holt. Rinehart and Winstor, N.Y. - 531 pp.
- MONTGOMERY, K.C., 1951 - An experimental investigation on reactive inhibition and conditioned inhibition. J.Exp.Psychol. 41 (1) : 39 - 51.
- MORRISON, C.F. e ARMITAGE, A.K., 1967 - Effects of nicotine upon the free operant behavior of rats and spontaneous motor activity of mice. Arch. int. Pharmacodyn. 127: 268 - 276.
- MORRISON, B.J. e HILL, W.F., 1967 - Socially facilitated reduction of the fear response in rats raised in groups or in isolation. J.comp. physiol. Psychol. 63 (1) : 71 - 76.
- NASH, H., 1960 - The design and conduct of experiments on the psychological effects of drugs. In Drugs and Behaviour. L.Uhr e J.G. Miller eds. N.Y. John Wiley & Sons.
- NAUTA, W.J.H., 1958 - Hippocampal Projections and related neural pathways to the Mid-brain in the cat. Brain 81 : 319 - 340.
- NOTTERMAN, J.M., 1951 - A study of some relations among aperiodic reinforcement, discrimination training, and secondary reinforcement. J. Exp. Psychol. 41 (3) : 161/9.
- OLDS, J. e MILNER, P. 1954 - Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J.Comp.physiol. Psychol. 47 (6) : 419 - 427.

- VERTON, D.A., 1966 - State-dependent learning produced by depressant and atropine-like drugs. Psychopharmacologia 10 : 6 - 31.
- PAVLOV, I.P., 1946 - Conditioned Reflexes. Oxford University Press, Oxford.
- PETERSON, E., 1966 - Psychopharmacology. Dubuque, Iowa, WM. C.Brown Company Publishers : 46 - pp.
- PETRINOVICH, L. e BOLLES, R., 1954 - Deprivation states and behavioral attributes. J.comp. physiol.Psychol. 47 (6) : 450 - 453.
- PFEIFFER, C.C. & E.H.JENNEY, 1957 - The inhibition of the conditioned response and the center action of schizophrenia by muscarinic stimulation of the brain. Ann. N.Y. Acad.Sci. 66 : 753 - 767.
- PFEIFFER, C.C., R.A. BECK e L.GOLDSTEIN, 1967 - The modification of Central Nervous System (CNS) function by autonomic drugs amine shift responses differentiates between CNS nicotinic and muscarinic effects. Ann.N.Y. Acad. Sci. 142 : 181 - 189.
- QUADBECK, G., 1962 - Effects of phenothiazine derivatives on blood barrier system. Psychopharmacology Service Center Bulletin. 2 (5): 83.
- RAMOS, O.A. e RAMOS L., 1962 - Ação inibidora da atropina sobre o efeito adrenolítico ^{da} Clorpromazina Rev. Brazil. Biol. 22 (2) : 177 - 183.

- RICHTER, C.P., 1932 - Symposium: Contributions of Psychology to the understanding of problems of personality and behavior. IV. Biological foundations of personality differences. Amer. J. Orthopsychiat 2 : 345 - 354.
- RICHTER, D., e CROSSLAND, J., 1949 - Variation in acetylcholine content of the brain with physiological state. Amer. J. Physiol. 159 (2) : 247 - 255.
- RINALDI, F. e HIMWICH, H.E., 1955 a) Alerting responses and the actions of atropine and cholinergic drugs. Arch. Neurol. Psychiat. 73 (4) : 387 - 395.
- RINALDI, F. e HIMWICH, H.F., 1955 b) Cholinergic mechanism involved in function of mesodiencephalic activating system. Arch. Neurol. Psychiat. 73 (4): 396 - 402.
- RINKEL, M., De SHON, H.J. HYDE, R.W. e SOLOMON, H.C., 1952 - Experimental schizophrenia like symptoms. Am.J.Psychiat. 108: 572.
- ROCHA e SILVA, M., 1969 - Fundamentos da Farmacologia, EDART, São Paulo: Vol. II: 68 - 151.
- RUSHTON, R. e STEINBERG, H., 1964 - Modification of Behavioural Effects of Drugs by Past Experience. In Steinberg, H., Reuch, A.V.S. e Knight J., 1964. Animal Behaviour and Drug Action. Ciba Foundation Symposium, London; J.A.Churchill Ltd. : 207 - 223.

RUSSELL, R.W., 1964 - Neurophysiological and Biochemical Correlates of effects of Drugs on Behavior : The Acetylcholine System. In H. Steinberg, A.V.S. Reuch & Knight, eds. Animal Behavior and Drug Action. Ciba Foundation Symposium London : J & A:Churchill Ltd : 144 - 162.

SCHUSTER, C.R., e LIMMERMAN, J., 1961. Timing behavior during prolonged treatment with d, l-amphetamine. J.exp.Anal.Beh. 4: 327-330.

SCHARTZ, H., 1956 - Symposium on atropinetoxicity therapy: Statistical Evaluation. J. Nerv.Ment. : 124 (3) : 281 - 286.

SIDMAN, M., 1956 - Drug behavior interaction. Ann. N.Y.Acad. Sci. 65 : 282 - 301.

SKINNER, B.F., 1938 - The Behaviour of Organisms. New York Appleton - Century.

————— 1967 - Ciência e Comportamento Humano. Edit. Univ.Brasilia, Brasilia.

SPENCE, K.W., 1936 - The nature of discrimination learning in animals. Psychol. Rev. 43 : 427 - 449.

————— 1937 - The differential response in animals to stimuli varying within a single dimension. Psychol.Rev. 44 : 430 - 444.

————— 1951 - Theoretical interpretations of learning In Steevens S.S. (Ed.) Handbook of experimental Psychology. New York. Wiley.

SPENCE, K.W., 1956 . Incentive Motivation. In Bindra, D. e Stewart, J., 1966. Motivation. Baltimore: Penguin Books: 119 - 123.

STACHNICK, T.J., ULRICH, R. e MABRY, J.H., 1966 - Reinforcement of inter-species Aggression with intracranial stimulation. Am.Zool. 6 (4) : 663-668.

STEIN, L. e RAY, O.S., 1960 - Brain stimulation reward "thresholds" self-determined in rat. Psychopharmacologia 1 : 251 - 256.

STEIN, L. e SEIFTER, J., 1962 - Muscarinic synapses in the hypothalamus - Ann. J. Physiol. 202 (4) : 751 - 756.

STEIN, L., 1963 - Anticholinergic Drugs and the Central Control of Thirst. Science 139 : 46.

TERPSTRA, G.K. e SLANGEN, J.L., 1972 - Central blockade of (methyl) atropine on carbachol drinking : a dose-response study. Physiol. Behav. 8 (4) : 715 - 719.

USDIN, E. e AMAI, R.L.S., 1963 - "Psychotropic and Related compounds" Psychopharmacology Service Center Bulletin 2 (7) : 17 - 93.

VERNIER, V.G. e UNNA, K.R., 1956 - The experimental evaluation of antiparkinson compounds. Ann.N.Y. Acad. Sci. 64 690 - 704.

VIEIRA, F.J.A., e col., 1967 - Ações do ácido gama-butírico sobre a formação e supressão de discriminação operante no rato. Ciência e Cultura. 19 (2) : 477.

- VOGEL, J.R. HUGUES, R.A. e CARLTON, P.L., 1967 -
Scopolamine atropine and conditioned fear.
Psychopharmacologia. 10 : 409 - 416.
- VOGT, M., 1958 - "Pharmacology of tranquilizing
drugs". Brit. Med. J., 2 : 965 - 967.
- WATSON, R.H.J., 1964 - Modification of the effects
of Drugs on Behaviour by the nutritional state.
In Steinberg, H., Reuch, A.V.S. & Knight J.,
Animal Behaviour and Drug Action. (Ciba Foundation
Symposium) London: J. & A. Churchill Ltd. : 249 - 257.
- WESTFALL, T.C., FLEMING, R.M., FODGER, M.F. e W.G.
CLARK, 1967 - Effect of nicotine and related
substances upon amine levels in the brain. Ann.
N.Y.Acad.Sci. 142 : 83 - 100.
- WHITE, R.P., RINALDI, F. e HIMWICH, H.E., 1956 -
Central and peripheral nervous effects of atropine
sulphate and mepiperphenidel bromide (Darstine)
on human subjects. J.Appl.Psysiol. 8 : (6) :
635 - 642.
- WHITE, R.P., NASH, C.B., WESTERBEKE, E.J. e POSSANZA,
G.J., 1961 a) Phylogenetic comparison of central
actions produced by different doses of atropine
and hyoscine. Arch. Int. Pharmacodyn. 132 : 349 - 363.
- WHITE, R.P. e col. 1961 b) Phylogenetic comparison of
central actions produced by different doses of
atropine and hyoscine. Arch. Int. Pharmacodyn.
132 : 348 - 363.

WHITE, S.R., 1974 - Atropine, scopolamine and hippocampal lesion effects on alteration performance of rats. Pharmacol. Bioch. Beh. 2 (3): 297 - 307.

WHITEHOUSE, J.M., 1964 - Effects of atropine on discrimination learning in the rat. J. comp. Physiol. Psychol. 57 (1) : 13 - 15.

WILSON, C.W.C., 1962 - The psychophysiology neuropharmacology and biochemistry of the audiogenic seizure. J. Physiol. 163 : 44.

WILSON, C.W. e MAPES, R.E.A., 1964 - The effects of group composition on Drug Action. In Steinberg, H., Reuch, A.V. S. e Knight, J., 1964. Animal Behaviour and Drug Action. Ciba Foundation Symposium, London : J.Churchill : 238 - 248.

WILKER, A., 1952 - Pharmacologic dissociation of behavior and EEG "Sleep Patterns" in dogs: Morphine, N-allylnormorphine and atropine. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 79 (2) : 261 - 265.

WOOLEY, D.W. e N.K. CAMPBELL, 1962 - Exploration of the central nervous system serotonin in humans. Ann. N.Y. Acad. Sci. 96 - 108.

YATES, F., 1970. Experimental Design Selected Papers. C.Griffin Co., Ed., London.

YOUNGKEN, H.W., 1951 - Tratado de Farmacognosia XIX - 1375 pp. México, D.F. - Editorial Atlante.

A N E X O I

Figura 1 - Equipamento para discriminação

Circuito Elétrico

Legenda :

Cx. Skinner - Caixa de Skinner

C.A. - Gaiola de Atividade

Cont. - Contador

Ex. - Exaustor

Fus. Fusível, 2 amp.

LP1, LP2 - Lâmpadas fluorescentes, 20w

Man. - Interruptor para reforço manual

Aut. - Interruptor para reforço automático

RL. - Interruptor para dispositivo de alimentação

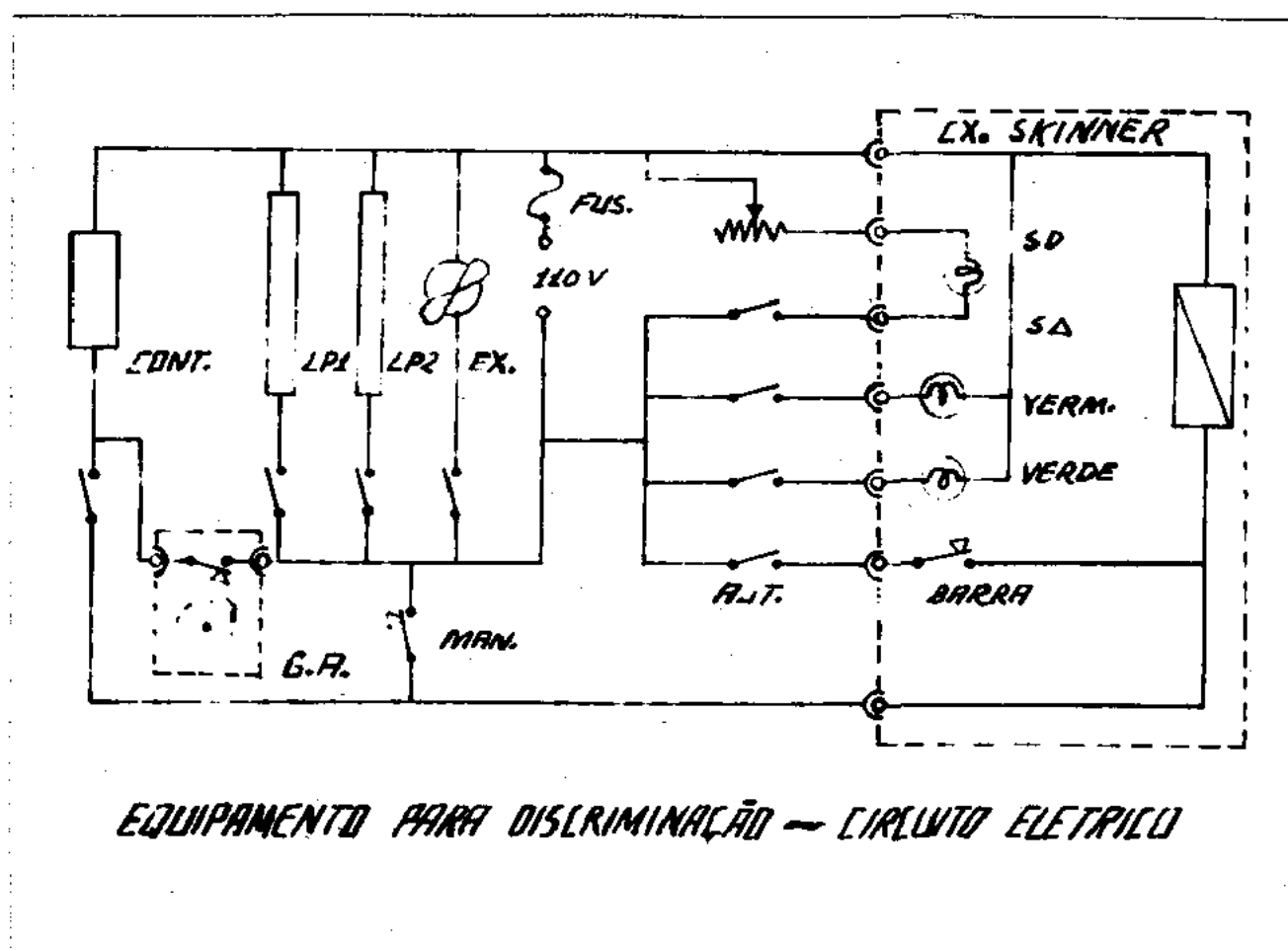
Barra - Interruptor da barra

S^D - Lâmpada de intensidades diferentes

Verm - Lâmpada vermelha

Vd. - Lâmpada verde

Rede Elétrica: 110 volts, 60c/s



EQUIPAMENTO PARA DISCRIMINAÇÃO - CIRCUITO ELÉTRICO

Figura 2 - Caixa acústica

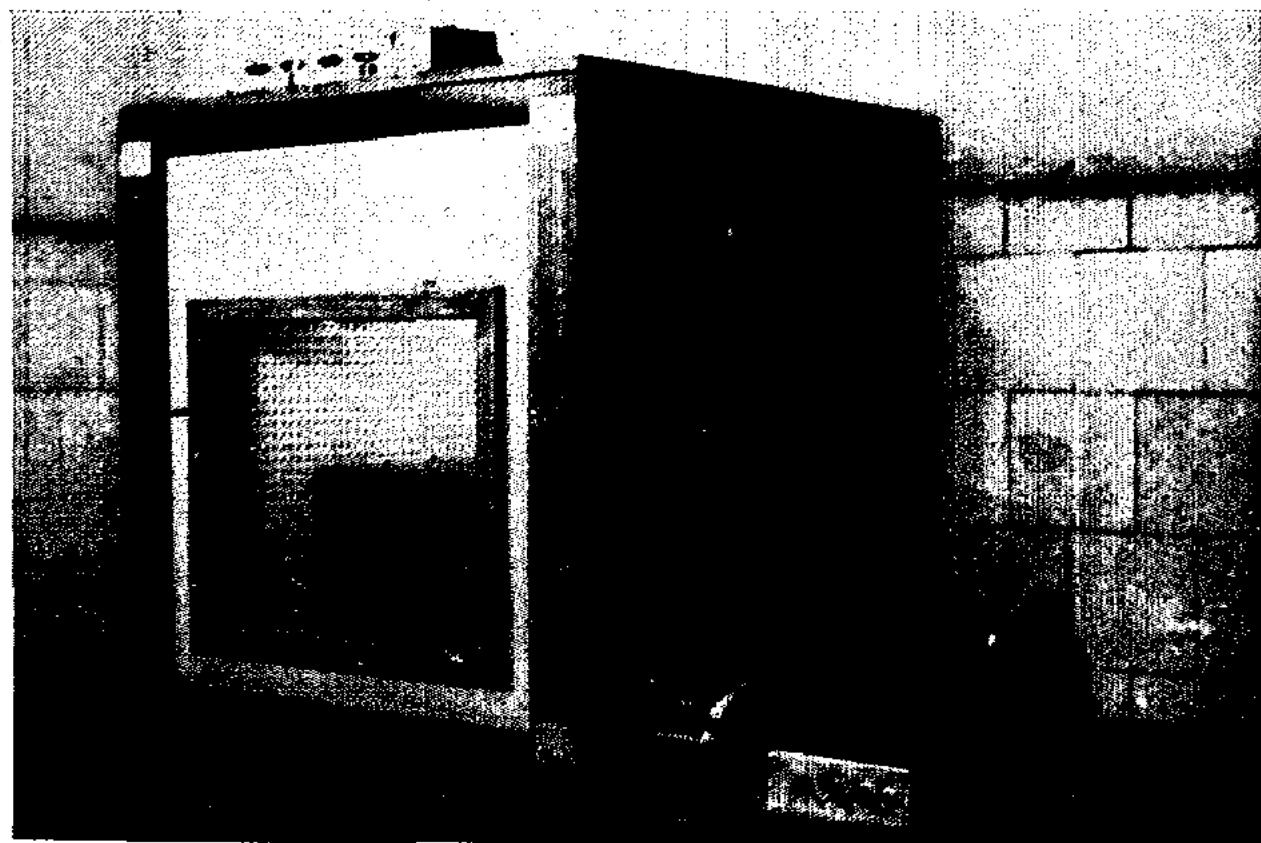


Figura 3 - Caixa de Skinner (adaptada)

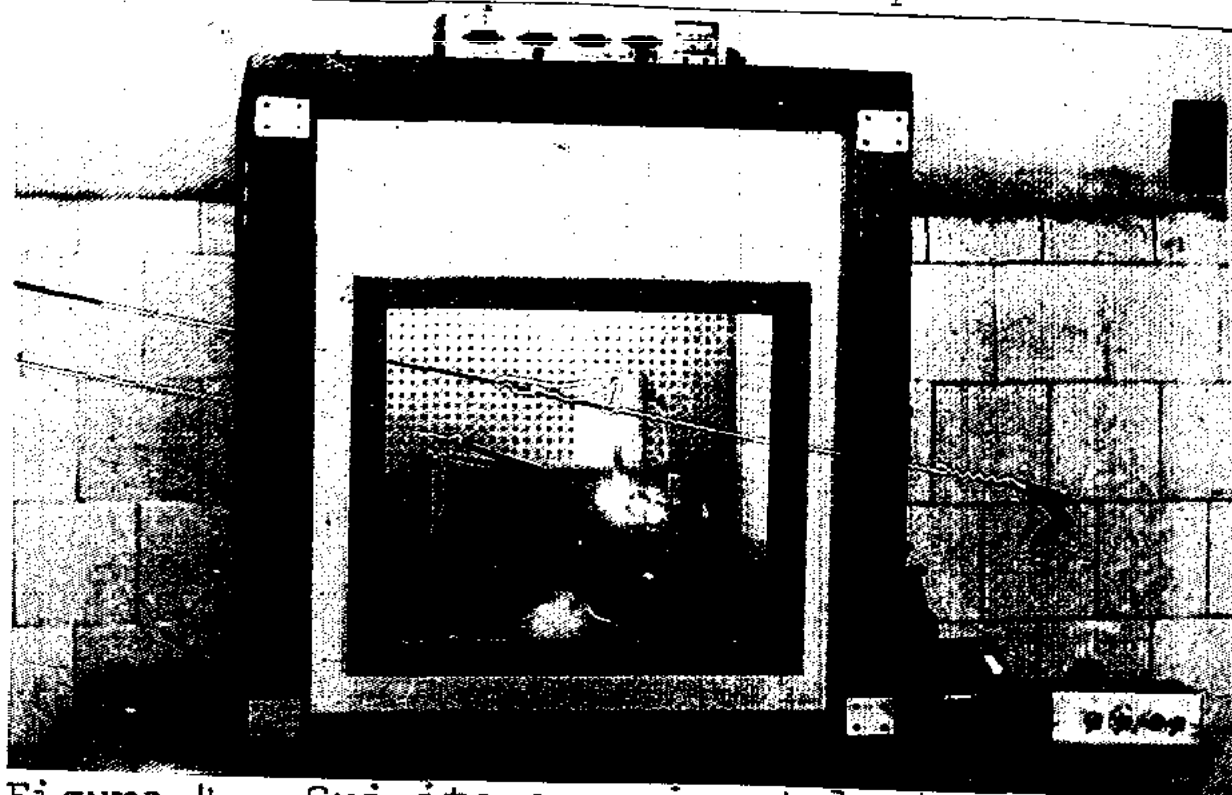


Figura 4 - Sujeito experimental atropinizado

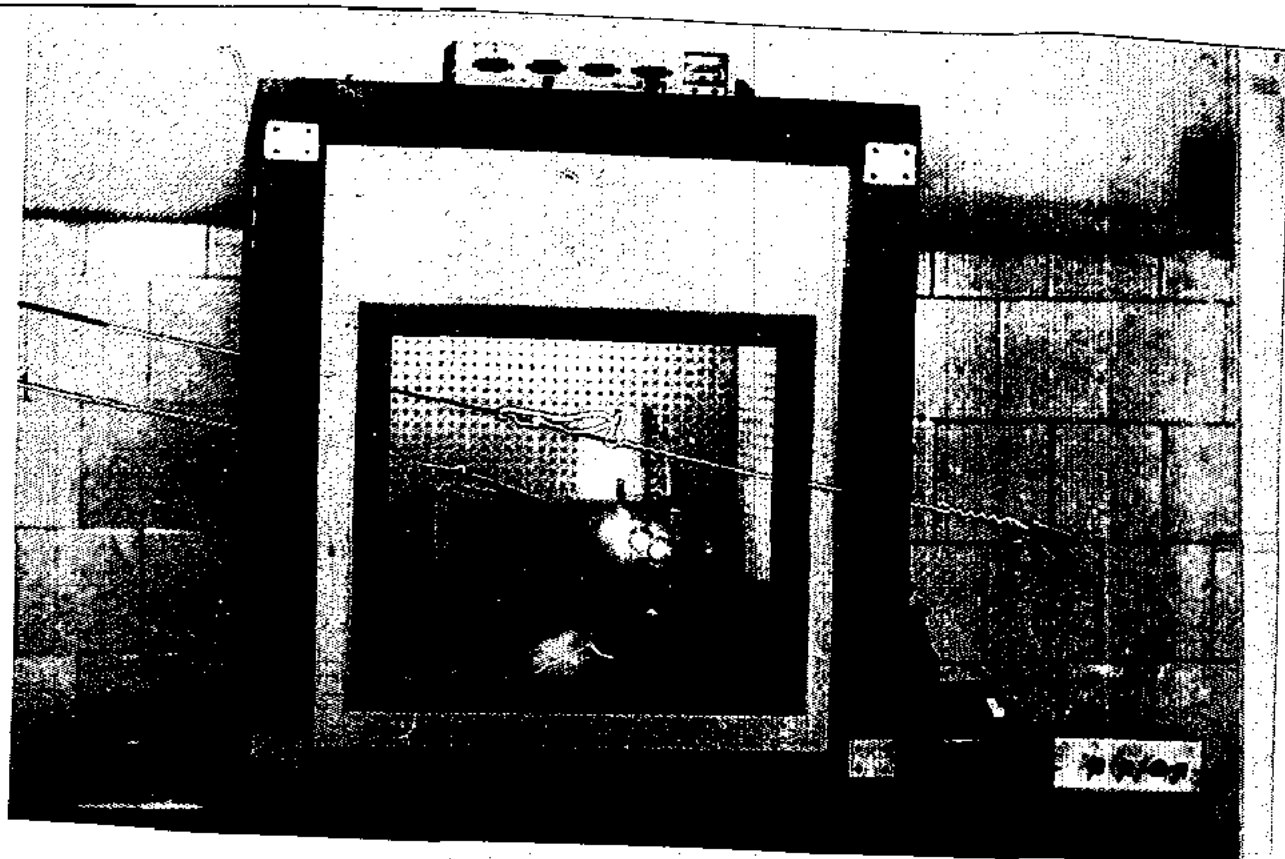


Figura 5 - Sujeito experimental em imobilidade (atropinizado)

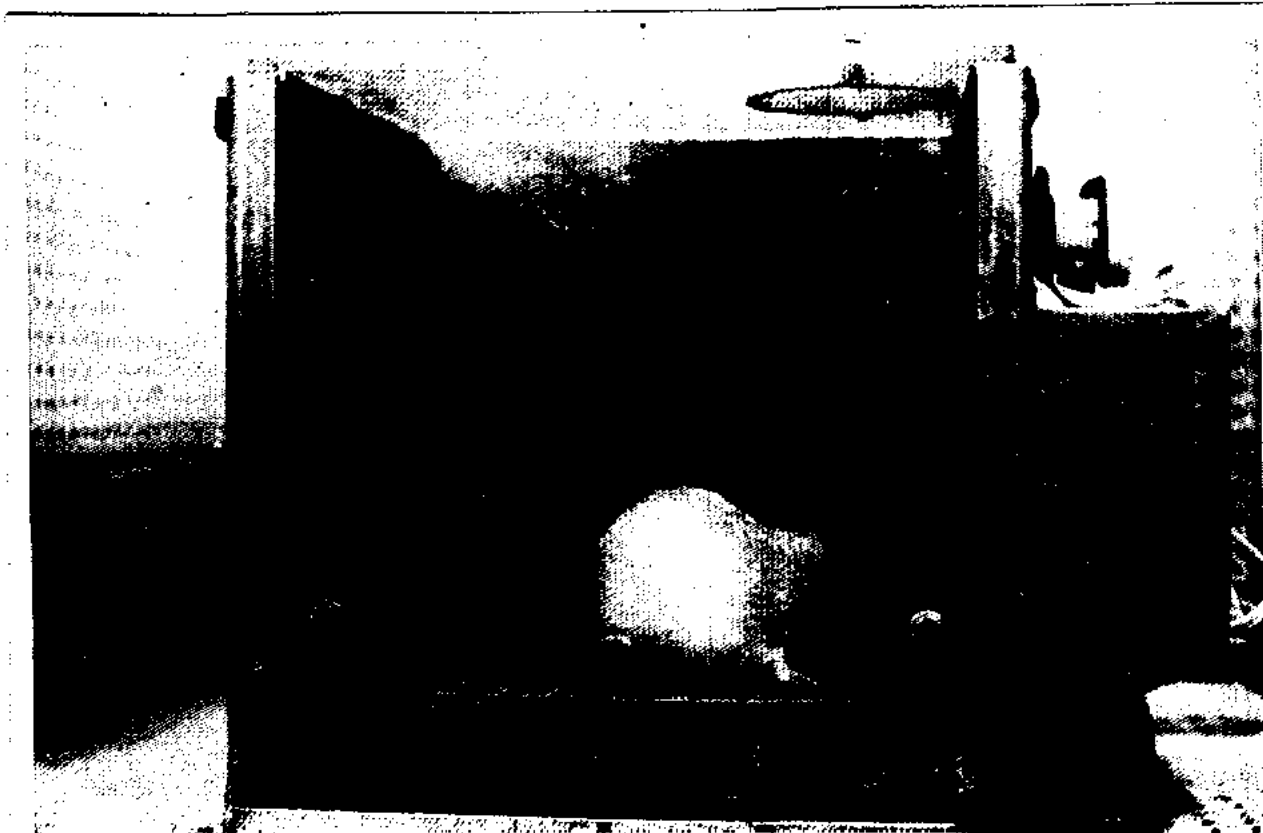
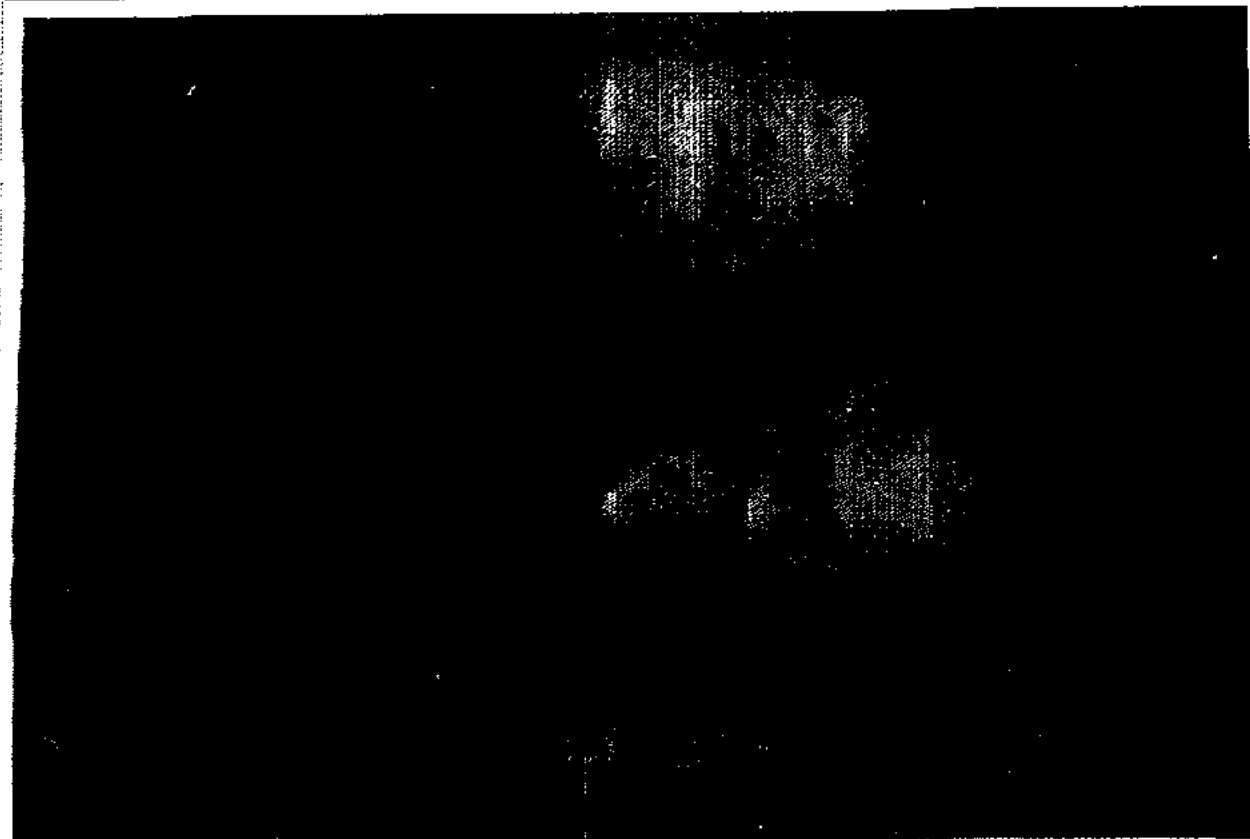


Figura 6 - Resposta típica de pressão à barra



Figuras 7, 8 e 9 - Sequência de reação de alerta



IDENTIFICAÇÃO CAIOLA Nº _____

RATO Nº _____

Anexo 1 DATA _____

PRIVAÇÃO _____

HORAS _____

16

IDADE _____

INÍCIO _____

TÉRMINO _____

DURAÇÃO _____

TRATAMENTO _____

SD

Nº Ref.

Nº Tent.	Ord	0/10	10/20	20/30	30/40	40/50	50/60	Σ	Nº Tent.	Ord.	0/10	10/20	20/30	30/40	40/50	50/60	Σ
5	1	SD			///	///	///		31	SD					///	///	
1	2	SΔ							32	S Δ						///	
3	3	SD				///	///		33	SD				///	///		
2	4	SΔ				///	///		34	S Δ							
4	5	SD					///		35	SD			///	///	///	///	
2	6	SΔ							36	S Δ						///	
1	7	SD				///	///		37	SD			///	///	///	///	
4	8	SΔ					///		38	S Δ					///	///	
5	9	SD			///	///	///		39	SD							
3	10	SΔ				///	///		40	S Δ				///	///	///	
2	11	SD					///		41	SD			///	///	///	///	
1	12	SΔ							42	S Δ						///	
4	13	SD				///	///		43	SD							
5	14	SΔ				///	///		44	S Δ					///	///	
3	15	SD			///	///	///		45	SD				///	///	///	
2	16	SΔ							46	S Δ							
3	17	SD			///	///	///		47	SD				///	///	///	
1	18	SΔ				///	///		48	S Δ					///	///	
4	19	SD				///	///		49	SD			///	///	///	///	
5	20	SΔ					///		50	S Δ						///	
5	21	SD			///	///	///		51	SD						///	
1	22	SΔ							52	S Δ						///	
4	23	SD				///	///		53	SD				///	///	///	
2	24	SΔ					///		54	S Δ							
3	25	SD				///	///		55	SD			///	///	///	///	
4	26	SΔ				///	///		56	S Δ					///	///	
1	27	SD					///		57	SD			///	///	///	///	
3	28	SΔ							58	S Δ							
2	29	SD			///	///	///		59	SD				///	///	///	
5	30	SΔ				///	///		60	S Δ						///	

Tese apresentada ao Departamento de Psicologia da
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO DE JANEIRO,
fazendo parte da banca examinadora os seguintes pro
fessores:

Charles Alfred Esbérard
CHARLES ALFRED ESBÉRARD

Aroldo S.S. Rodrigues
AROLDO S.S. RODRIGUES

Mário Vianna Dias
MARIO VIANNA DIAS

Visto e permitida a impressão

Rio de Janeiro,

V. M. Cauda
Coordenador dos Programas de Pós-Graduação
e Pesquisa do Centro de Ciências Humanas