



Universidade de Brasília

Instituto de Psicologia

Departamento de Processos Psicológicos Básicos

Programa de Pós-Graduação em Ciências do Comportamento

**Efeito do consumo voluntário de etanol durante a adolescência e fase adulta sobre o
desconto do atraso em ratos**

Kellen Laryssa Barros de Assunção Lima

Fevereiro de 2017



Universidade de Brasília

Instituto de Psicologia

Departamento de Processos Psicológicos Básicos

Programa de Pós-Graduação em Ciências do Comportamento

**Efeito do consumo voluntário de etanol durante a adolescência e fase adulta sobre o
desconto do atraso em ratos**

Kellen Laryssa Barros de Assunção Lima

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências do comportamento do Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências do Comportamento.

Orientador: Lincoln da Silva Gimenes (*in memoriam*)

Orientadora: Laércia de Abreu Vasconcelos

Co-orientadora: Maria Helena Hünziker

Comissão Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Laécia de Abreu Vasconcelos (Presidente)
Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dr. João Claudio Todorov (Membro Efetivo)
Universidade de Brasília – UnB

Prof. Dr. Vitor Augusto Motta Moreira (Membro Efetivo)
Universidade de Brasília - UnB

Prof^ª. Dr^ª. Graziela Furtado Scarpelli Ferreira (Membro Efetivo)
Centro Universitário do Instituto de Educação Superior de Brasília - IESB.

Prof^ª. Dr^ª. Ana Rita Coutinho Xavier Naves (Membro Efetivo)
Centro Universitário do Instituto de Educação Superior de Brasília - IESB.

Prof. Dr. Domingos Sávio Coelho (Membro Suplente)
Universidade de Brasília - Unb

Ao saudoso amigo e mestre Lincoln,

Que vibrou comigo durante minha caminhada no mestrado e doutorado tornando-se meu exemplo de profissional, ética, força e perseverança.

OFEREÇO E DEDICO

Agradecimentos

Primeiramente quero agradecer ao Professor Lincoln (in memoriam) por toda a sua dedicação, sempre encontrando novas oportunidades de aprendizado, a serem por mim trilhadas, e me incentivando a seguir em frente aceitando os desafios com responsabilidade e persistência. Agradeço por acreditar no meu potencial e trabalhar no aprimoramento do meu repertório como pesquisadora e profissional. Se hoje sou uma profissional curiosa e apaixonada pelo que faço é porque consegui aprender um pouco através do olhar de entusiasmo do professor Lincoln ao exercer sua profissão. “Dado é dado! Precisamos olhar e aceitar”, era o que ele me dizia e essa frase ecoa em mim até agora, além de tantas outras que não cabem aqui expor. Agradeço ainda pela oportunidade de construir uma relação saudável entre mestre e aprendiz, e para além disso, uma relação de admiração e amizade. O meu muito obrigada.

Ao professor Leonard Green, que me acolheu no seu departamento de economia comportamental da Washington University in Saint Louis, onde experienciei discussões riquíssimas sobre o comportamento humano, pesquisa básica, pude contribuir com coleta de dados no laboratório animal, além de diversas reuniões e ajustes do meu projeto de doutorado.

À professora Alessandra de Albuquerque que mediou meu acesso à Universidade Católica de Brasília (UCB), onde pude realizar toda a longa coleta de dados da pesquisa.

À toda a equipe do laboratório de Processos Básicos da UCB que me recebeu muito bem desde o primeiro momento e sempre de forma solícita, participativa e cuidadosa no preparo e manejo dos animais. Especialmente ao Vinicius Carolino e Rafael Ribeiro, que me ajudaram no manejo e cuidado com alimentação dos animais, além de providenciar prontamente o conserto ou a substituição de peças danificadas do equipamento.

Agradecimento especial ao João Vianney, por me ajudar na instalação dos equipamentos de laboratório na UCB, por realizar a programação do procedimento de ajuste da quantidade do reforço, realizar os ajustes necessários no decorrer do processo de calibragem dos equipamentos.

À Thaywane e Fernanda, estudantes de psicologia da UCB, que também atuaram ativamente na pesquisa, durante a exposição ao campo aberto e durante a coleta dos dados.

À professora Maria Helena Hünziker, que esteve presente ativamente no período da minha qualificação, permitindo que eu participasse de reuniões científicas via Skype, realizando importantes questionamentos ao longo da pesquisa, sempre me apoiando a finalizar meu doutorado e viabilizando efetivamente que essa conclusão pudesse acontecer.

À professora Laércia o meu profundo agradecimento. Sem a sua dedicação, seus preciosos questionamentos e suas orientações, a conclusão desta etapa do doutorado não seria possível. Seus questionamentos me conduziram a mergulhar nos meus dados e me motivaram a chegar até este momento.

Agradeço imensamente meu amado marido Samuel que me apoiou e ajudou a renovar minhas energias para concluir o doutorado. A você que esteve comigo nos desafios e se aventurou nas minhas aventuras para que eu pudesse tornar esse sonho realidade. Meu amor, essa vitória é tão sua quanto minha.

À Isabela, minha filha, que mesmo querendo brincar comigo, compreendia a minha distância, cuidava do seu irmãozinho, Igor, e sempre me recebia com um sorriso carinhoso e cheio de amor.

A meus pais que, mesmo distantes, torceram por mim e sempre acreditaram que a conclusão desta etapa iria se realizar. Meu muito obrigada. Especialmente à minha mãe que

me ajudou concretamente nos cuidados com os netos criando um ambiente favorável para a conclusão desta tese.

A todos os amigos que me acompanharam nesta trajetória e que torceram por mim. Especialmente à Izabel Carvalho, por não me deixar desanimar, e me ajudar na construção de gráficos e figuras para esta tese.

Ao auxílio prestado e participação anônima, mas sempre presente e dedicada do Daniel e Rodolfo.

Ao CNPq e a Capes pelo apoio financeiro.

Índice

Agradecimentos	4
Índice	7
Índice de Figuras	8
Índice de Tabelas	9
Índice de Apêndices	10
Resumo	11
Abstract	13
Introdução	15
<i>Desconto do atraso do reforço</i>	<i>Erro! Indicador não definido.</i> 4
<i>Impulsividade e o consumo de drogas</i>	27
<i>Objetivo do estudo</i>	322
Método	33
<i>Sujeitos</i>	33
<i>Equipamento</i>	33
<i>Procedimento</i>	366
Resultados	422
Discussão	555
<i>Análise das variáveis de controle</i>	555
1. <i>Atividade motora</i>	555
2. <i>Consumo voluntário de álcool</i>	577
3. <i>Ingestão de maltodextrina</i>	588
<i>Curvas de desconto do atraso</i>	588
Considerações finais	60
Referências	644

Índice de Figuras

Figura 1. Campo aberto utilizado para o registro da atividade locomotora dos sujeitos.....	34
Figura 2. Demonstração de como ocorre o ajuste da quantidade de reforço no transcorrer das primeiras 4 tentativas, nas alternativas padrão (AP) e de ajuste (AA)	41
Figura 3. Média individual da frequência da atividade motora em exposição ao campo aberto. A linha tracejada é a média do grupo	43
Figura 4. Média de consumo diário dos grupos que foram expostos à gelatina com e sem álcool.	44
Figura 5. Média do consumo diário de álcool para os grupos ADL e ADT.....	45
Figura 6. Média do número de sessões para cada condição de atraso do reforço.	46
Figura 7. Padrão das escolhas na alternativa de ajuste no transcorrer das tentativas livres na sessão.....	47
Figura 8. Curvas de desconto individual e a média do grupo ADL.	49
Figura 9. Curvas de desconto individual e a média do grupo ADT.	51
Figura 10. Curva de desconto individual e a média do grupo GC1.....	52
Figura 11. Curvas de desconto individual e a média do grupo GC2.	53
Figura 12. Comparação das curvas de desconto para todos os grupos.....	54

Índice de Tabelas

Tabela 1. Descrição dos Grupos de Acordo com Período de Exposição ao Álcool.....	34
Tabela 2. Protocolo de Tempo de Exposição Diária à Gelatina	38

Índice de Anexos

Anexo 1. Aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Católica de Brasília – CEUA/UCB	90
Anexo 2. Folha de registro da atividade motora no campo aberto	91

Resumo

O início do consumo do etanol durante a adolescência está diretamente relacionado a prejuízos significativos à estrutura do cérebro, visto que ocorrem extensos e contínuos processos de maturação neurológica no decorrer deste período. A exposição à neurotóxicos tem um impacto significativo no sistema nervoso central durante a adolescência, comparada à exposição na fase adulta tanto em humanos quanto em infra-humanos. O potencial neurotóxico do etanol durante a adolescência mostra a ocorrência de um maior prejuízo ao tecido nervoso localizado na região frontal do cérebro (área correlacionada, dentre outras funções, à impulsividade), em ratos adolescentes (25 dias) comparados a ratos adultos (60 dias), após episódios de consumo excessivo de etanol. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos do consumo voluntário de etanol na adolescência e na fase adulta em ratos *Wistar* quando avaliados, aos 90 dias de vida em procedimento de desconto do atraso (medida de impulsividade). Um total de 32 ratos foram divididos em 4 grupos: Adolescente, Adulto, Grupo Controle 1 e 2 – ADL, ADT, GC1 e GC2, respectivamente. GC1 foi exposto ao consumo de gelatina sem álcool e GC2 não consumiu gelatina. Após período de consumo voluntário de álcool na fase da adolescência ou adulta, todos os sujeitos foram submetidos à procedimento de desconto do atraso com ajuste da quantidade de reforço na alternativa de ajuste e com atraso (nas condições 2 s, 5 s, 10 s e 30 s) na alternativa padrão. A sessão consistiu de 60 tentativas acrescidas de um número variado de escolhas forçadas. Durante cada sessão a quantidade de reforço na alternativa de ajuste foi sistematicamente variada, iniciando com 100µl e variando entre 5µl e 195µl com liberação imediata, enquanto a alternativa padrão, com atraso, permanecia constante com o volume de 200µl. As sessões ocorriam 5 vezes por semana e uma mesma condição permanecia em vigor até que a média das escolhas pela alternativa imediata, das 30 últimas tentativas das 3 últimas sessões consecutivas não apresentassem variação acima de 10%. As medianas das últimas 30

tentativas das últimas 3 sessões foram usadas para estimar os pontos de indiferença. O grupo ADL apresentou consumo médio de álcool de 5,24 g/kg/dia comparado com 2,02 g/kg/dia do grupo ADT. Os resultados mostraram diferença entre os grupos para o consumo de álcool com $p < 0,05$. Na avaliação do desconto do atraso foi observada diferentes taxas de desconto com k (velocidade de desconto), variando entre os sujeitos do mesmo grupo. Ademais, não foram observadas diferenças nas curvas de desconto do atraso, entre os grupos, com $p > 0,05$. Os resultados enfatizam maior predisposição ao consumo abusivo do álcool na fase da adolescência, comparada a fase adulta. Entretanto, não foi possível identificar correlação entre alto consumo durante a adolescência e aumento da medida de impulsividade na fase adulta.

Palavras-chave: impulsividade, etanol, álcool, desconto do atraso, procedimento de ajuste da quantidade.

Abstract

The onset of ethanol consumption during adolescence is directly related to significant damages to the structure of the brain, since there are extensive and continuous processes of neurological maturation during this period. Exposure to neurotoxins has a significant impact on the central nervous system during adolescence, compared to exposure in adulthood. Studies demonstrate the neurotoxic potential of ethanol during adolescence and point to the occurrence of greater impairment of nervous tissue located in the frontal region of the brain (area correlated, among other functions, with impulsivity) in adolescent rats (25 days) compared to adult rats (60 days), after episodes of excessive ethanol consumption. The objective of this study was to evaluate the effects of voluntary ethanol consumption during adolescence and adulthood in Wistar rats when in the adult stage in a delay reduction procedure (impulsivity measure). A total of 32 rats were divided into 4 groups: ADC – Adolescent Group; ADT Adult Group; Control Group 1 – Consumption of gelatin without alcohol and Control Group 2 – without consumption of gelatine. After the period of voluntary consumption of alcohol or in the adolescence or adult phase, all subjects on completing 90 days of life were submitted to the delay reduction procedure with adjustment of the amount of reinforcement in the alternative adjustment and with delay (2 sec, 5 sec, 10 sec and 30 sec in the standard alternative. The session consisted of 60 plus trials of a varied number of forced choices. During each session the amount of reinforcement in the adjustment alternative was systematically varied, starting with 100µl and ranging from 5µl to 195µl with immediate release, while the standard alternative, with delay, remained constant (200µl). Sessions occurred 5 times a week and the same condition remained in effect until the average of the choices for the immediate alternative of the last 30 trials of the last 3 consecutive sessions did not experience variation above 10%. The medians of the last 30 trials of the last 3 sessions were used to estimate the points of indifference. The ADL group had an average

alcohol consumption of 5.24 g/kg /day compared to 2.02g /kg /day of the ADT group. The results showed a difference between groups for alcohol consumption with $p < 0.05$. In the evaluation of the discount of the delay was observed different discount rates with k (discount rate) varying between the subjects of the same group. In addition, no differences were observed in the delay discount curves, with $p > 0.05$. The results emphasize a greater predisposition to alcohol abuse in adolescence, compared to adulthood. However, it was not possible to identify a correlation between high consumption during adolescence and increased impulsivity in adulthood.

Keywords: impulsivity; ethanol; alcohol; discounting of delay; adjusting-amount procedure.

O etanol (C_2H_5OH álcool etílico) é utilizado com grande frequência entre humanos, principalmente por meio do consumo voluntário e resulta da fermentação do açúcar por leveduras tornando-se um dos principais responsáveis pelos efeitos psicoativos causados por diversas bebidas alcoólicas comercializadas e pode causar efeitos de intoxicação em doses moderadas (Soo Hoo, Hinds & Renner, 2003). É encontrado em diferentes bebidas como cervejas, vinhos, destilados e bebidas especiais como: Absinto, Bacardi ou Moonshine, com porcentagens correspondentes entre 3 % a 8 %, 8 % a 12 %, 40 % a 50 % e 70 % a 100 % respectivamente. O uso contínuo e por longos períodos pode resultar no desenvolvimento de tolerância e posterior dependência física.

Historicamente o etanol já foi utilizado como medicação relacionada a cura de estados de humor depressivo e, por vezes, é possível correlacionar o seu consumo a rituais tais como religiosos, de passagem, datas comemorativas e encontro de grupos (Gigliotti & Bessa, 2004).

De acordo com último relatório sobre álcool e saúde da Organização Mundial da Saúde, cerca 58% da população do Brasil ingeriram bebida alcoólica em 2014 e que um quarto deste total desenvolveu abuso ou dependência (*World Health Organization*, 2014). As principais consequências do uso abusivo do álcool envolvem problemas como interação social, acidentes, hospitalizações, incapacitação por longos períodos, problemas trabalhistas, conjugais, sanitários e financeiros. Os problemas decorrentes da ingestão abusiva do álcool podem ser observados como resultado da interação de variáveis culturais, sociais, ambientais e genéticas. (Sloan, Sayarath & Moore, 2008).

O etanol é considerado a droga de abuso mais antiga utilizada pelo homem por via oral. Sua absorção no organismo humano é rápida e uniforme, e atinge a corrente sanguínea por volta de 5 a 10 min após sua ingestão e sua distribuição pelo organismo. Considerando a fácil difusão, atinge a maioria dos tecidos do corpo humano, incluindo a capacidade de

atravessar a barreira hematoencefálica (Harrigan, Maguire & Boros, 2008; McKim, 1986).

O efeito do etanol no organismo tem relação direta com a dose ingerida e com o aumento da atividade do sistema microsomal de oxidação do etanol por meio da indução do etanol do citocromo P450 responsável pela tolerância metabólica e ativação de metabólicos tóxicos que aceleram os efeitos adversos do consumo a curto e a longo prazo (Djordjevic, Nikolic, & Stefanovic, 1998; Meskar, Plee-Gautier, Amet, Berthou, & Lucas, 2001). Em geral, causa vasodilatação, melhora do humor, relaxamento muscular e aumento da autoconfiança, coragem e sociabilidade (Houtman, 2010). Em níveis elevados de intoxicação, o humor tende a ficar instável, podendo tornar o indivíduo mais suscetível a apresentar comportamentos agressivos correlacionados aos efeitos de inibição do córtex pré-frontal. O desempenho intelectual, motor, bem como a discriminação sensitiva são prejudicados. E como droga depressora do sistema nervoso central, o álcool também induz o sono e desidratação cujo efeitos adversos são náuseas e vômitos (Mckim, 1986, Devaudl & Prendergast, 2009; Diehl & Palhares, 2010).

O tratamento decorrente de um episódio de uso abusivo de álcool frequentemente requer hospitalização, principalmente para garantir os níveis de hidratação necessários para o funcionamento normal do organismo. Os efeitos sobre os principais órgãos dos diferentes sistemas atingidos pelos efeitos do consumo do álcool são cumulativos e incluem uma vasta gama de desordens do sistema digestivo tais como úlceras, inflamação do pâncreas e cirrose (Nordegren, 2002), além de aumentar o risco para o desenvolvimento de outras doenças, incluindo problemas cardiovasculares, diferentes formas de câncer e condições neuropsiquiátricas diversas (Chassin, Pitts, DeLucia, & Todd, 1999; Houtman, 2010).

Desta forma, o consumo abusivo do álcool pode ser descrito como um padrão de comportamento cuja gravidade se desenvolve ao longo de um *continuum* (Resende, Amaral & Bandeira, 2005; Finn, Sharkansky, Brandt & Turcotte, 2000). A gravidade do abuso de álcool

se caracteriza pela estereotipia do comportamento de beber, aumento do comportamento de busca pela bebida, aumento da tolerância ao álcool, sintomas repetidos de abstinência, fuga dos sintomas aversivos causados pela abstinência do álcool por meio da ingestão da própria bebida e, ainda, consciência da necessidade de beber para se manter funcional e reinstalação da síndrome de abstinência (Gigliotti & Bessa, 2004; Grant, 1998).

A dependência alcoólica está relacionada no CID-10 a fenômenos comportamentais, fisiológicos e cognitivos. As diretrizes diagnósticas para a dependência apontam: “um forte desejo... para consumir a substância; dificuldades em controlar o comportamento de consumir a substância... abstinência fisiológica... evidência de tolerância...; abandono progressivo de prazeres ou interesses alternativos... e persistência no uso da substância” (CID-10, 1993, p.74). Configura-se como um estado em que o corpo se ajusta à ingestão frequente de determinada droga e passa a necessitar de sua presença no organismo para garantir um funcionamento normal. Assim, a ingestão da droga se torna necessária para garantir a eliminação de quaisquer sintomas que prejudiquem as funções laborais do indivíduo, mediante sua falta (Babor, Hofmann, Delboca, Hessenbrock, Meyer, *et al.*, 1992; Becker, 1995; DSM-V).

Diante de comportamentos relacionados à dependência alcoólica, o sistema nervoso central e periférico podem sofrer alterações irreversíveis em sua estrutura física e química mesmo com longos períodos de suspensão do consumo de álcool, podendo desencadear *blackouts*, alucinações e tremores característicos da retirada do álcool, decorrentes da dependência pela substância (Heiling, 2009; Houtman, 2010; Moselhy, Georgious & Kahn, 2001).

A dependência alcoólica tem como indicador a presença da síndrome de abstinência observada quando o indivíduo deixa de fazer uso da substância por completo ou passa a consumir em quantidades moderadas (Heilig, 2009). Caracteriza-se por sintomas físicos

variados como ansiedade, irritabilidade, agitação, distúrbios do sono, anedonia, tremores, podendo ser agravada com a presença de convulsões e *delirium tremens*, podendo, este último, ser fatal (CID-10; Becker, 1995; Heiling, 2009; Gigliotti & Bessa, 2004).

Resultados de pesquisas demonstraram diferenças no efeito do álcool dependendo do gênero, em que mecanismos envolvidos na ingestão do álcool diferem nos níveis comportamental e fisiológico, resultando em diferentes níveis de sensibilidade aos efeitos de ingestão aguda do álcool, como a sedação e a aversão. O *status* hormonal atua claramente influenciando os efeitos da exposição aguda e prolongada ao álcool, especialmente quanto à delimitação sensorial e abstinência do álcool. (Devaud & Prendergast, 2009; Gilbertson, Prather & Nixon, 2008; Hensing & Spak, 2009).

Estudos de neuroimagem, com humanos e não humanos, têm registrado consequências do uso excessivo do álcool, incluindo déficit no volume do lobo pré-frontal, corpo caloso e cerebelo. Há também comprometimento da integridade da microestrutura da substância branca do cérebro, área caracterizada por um contingente de fibras e interconexões de regiões corticais e subcorticais ligadas a complexas atividades cerebrais (Rosenbloom & Pfefferbaum, 2008; Crews, Braun, Hoplight, Switzer, & Knapp, 2000; Crews, Collins, Dlugos, Littleton, Wilkins, Neafsey, *et al.*, 2004).

Existem, ainda, evidências de déficits cognitivos e do funcionamento motor como resultado do consumo excessivo de álcool. Entre esses déficits estão a diminuição da capacidade viso-espacial, da resposta psicomotora e de funções executivas como memória, resolução de problemas, respostas de inibição e disfunção da marcha e do equilíbrio (Moselhy, Georgious & Kahn, 2001; Nixon, Tivis, Ceballos, Varner & Rohbaugh, 2002; Sullivan, Rosenbloom & Pfefferbaum, 2000). O consumo excessivo de álcool está relacionado a danos cognitivos que, segundo Heilig (2009), Rosenbloom e Pfefferbaum (2008), podem ser revertidos com seis meses de abstinência em média, enquanto outros danos

podem persistir por longos períodos, uma vez que reflete a perda de tecido cerebral que pode não ser regenerado.

Ademais, diferentes comorbidades psiquiátricas interferem diretamente no tratamento da dependência alcoólica. Estima-se que 28% das pessoas diagnosticadas como dependentes de álcool preencham critérios para uma desordem sem relação direta ao consumo de álcool, por exemplo, 20% das pessoas diagnosticadas como dependentes de álcool preenchem critérios para depressão maior e 21% para transtornos de ansiedade (Finn, *et al.*, 1997; Grant, 1998; Ritvo & Park, 2007).

Embora considere-se, em humanos, o início e o abuso precoce do álcool um fator de predisposição ao desenvolvimento de dependência alcoólica em algum período da vida (Barr, *et al.*, 2004; Grant, 1998), outros fatores, incluindo história familiar e psicopatologias como depressão, ansiedade, déficit de atenção, esquizofrenia e transtorno de conduta, também acham-se envolvidos no desenvolvimento e na manutenção do consumo abusivo do álcool, os quais podem levar à adicção (Diehl & Palhares, 2010; Gilbertson, *et al.*, 2008).

Indicadores considerados na avaliação de problemas com álcool são reportados em pesquisas longitudinais que evidenciam a relação entre o consumo de álcool, comportamento antissocial e traços de personalidade impulsiva, resultando em padrão excessivo de consumo de álcool, por meio de mecanismos descritos como autocontrole rebaixado, pobre regulação comportamental e déficits no processo de tomada de decisão (Babor, Hofmann, Delboca, Hessenbrock, Meyer, Dolisky, *et al.*, 1992; Chassin, Pittis, Delucia & Todd, 1999; Finn, Sharkansky, Viken, West, Sandy & Bufferd, 1997; Finn, Sharkansky, Brandt & Turcotte, 2000).

As abordagens mais aceitas, relacionadas à dependência química causada pelo álcool, consideram variáveis multifatoriais para o seu desenvolvimento e manutenção, considerando componentes de vulnerabilidade genética, condições familiares, personalidade, consumo abusivo ao longo do tempo e manutenção da procura e consumo (Babor, *et al.*, 1992; Finn, *et*

al, 2000; Grant, 1998; Krueger, Hicks, Patrick, Carlson, Iacono & McGue, 2002). Além disso, relatam observações persistentes que relacionam o álcool como responsável por mudanças na estrutura e função do cérebro que, por sua vez, afeta a motivação e a tomada de decisão (Heilig, 2009; Hensing & Spak, 2009; Mazas, Finn & Steinmetz, 2000).

Múltiplas variáveis estão envolvidas no desenvolvimento e manutenção do consumo excessivo de álcool e despertam interesse de diversas áreas de conhecimento com enfoque em pesquisa básica ou aplicada, com atuação clínica ou não. Os modelos animais de dependência, por exemplo, visam o desenvolvimento de arranjos experimentais a fim de aproximar e reproduzir contingências que estão relacionadas com a indução e a manutenção de comportamentos de autoadministração de drogas em organismos vivos e íntegros (Nasrallah, Yang, & Bernstein, 2009; Peris, Zharikova, Lingis, MacNeil, Wu, & Rolwland, 2006, Ponce, Pautassi, Spear, & Molina, 2008; Samson, Files & Brice, 1996).

Tais modelos favorecem a compreensão, em laboratório, das variáveis que controlam o comportamento de autoadministração de drogas, assim como permitem o estudo de variáveis isoladas que estão correlacionadas ao alcoolismo e que, por vezes, não podem ser diretamente testadas em estudos com humanos. Assim, diversas particularidades do alcoolismo em humanos têm sido desenvolvidos e testados em modelos animais que envolvem principalmente roedores, como ratos e camundongos (Becker & Lopez, 2004, Fidler, Dion, Powers, Ramirez, Mulgrew, Smitasin, et al., 2011; Rimondini, Arlinde, Sommer, & Heiling, 2002; Samson, 1986; Samson, 1999). O uso desses animais resulta em menor custo de manutenção, comparados a primatas, além de possibilitarem também maior controle experimental acerca da quantidade de ingestão de álcool, o que conseqüentemente possibilita maior validade interna quanto aos efeitos decorrentes do uso dessa substância. Portanto, pesquisas utilizando não humanos apresentaram desenvolvimento de tecnologias que visaram uma maior aproximação do fenômeno de consumo de álcool em humanos, priorizando

características como o consumo oral e voluntário da substância (Meisch, 2001; Samson, 1986; Samson, 1999;).

Uma vez que a maioria das cepas de ratos não consome grandes quantidades de álcool voluntariamente, protocolos de consumo forçado foram desenvolvidos para aumentar a ingestão. No entanto, tais protocolos envolviam uma dimensão de estresse que não está presente no consumo humano (Rowland, Nasrallah & Robertson, 2005; Nasrallah et al., 2009). Em geral, a droga é administrada pelo pesquisador de maneira forçada por inalação, por intubação nasogástrica, através da modificação da dieta, por injeção intragástrica ou por injeção intravenosa.

Com o objetivo de adequar um modelo animal para o alcoolismo, Goldstein e Paul (1971) demonstraram em camundongos, que a dependência por álcool pode ser produzida por meio da inalação do vapor de álcool em concentrações entre 10 e 16mg/l e suas conclusões se basearam na observação de sintomas característicos da abstinência por álcool, como tremores, convulsões e reações de sobressalto a ruídos. Tal modelo, porém, não levou em consideração outras características envolvidas no alcoolismo como a autoadministração e o aumento da procura ou da escolha pela substância, assim como é observado em humanos.

Ellis e Pick (1970) foram os primeiros a demonstrar que a administração de álcool pela rota de intubação nasogástrica poderia levar à dependência física em macacos *Rhesus* entre 10 e 18 dias de consumo. Os macacos mostraram tremor, hiperreflexia, midríase e convulsões que puderam ser suprimidos por meio do retorno ao consumo de álcool, confirmando-se a presença da síndrome de abstinência nessa espécie. O condicionamento operante para o seu estudo consistiu no treino dos animais para obtenção de água ou álcool ao pressionar uma de duas alavancas existentes na gaiola (uma para cada líquido); ou percorrer um túnel para obtenção do álcool, sob um longo período de privação de líquido, componente aversivo não presente no consumo humano em ambiente natural.

Outro protocolo desenvolvido para a autoadministração de álcool, na tentativa de diminuir a aversividade natural da substância, conta com a adição de sacarose na administração do álcool, de modo a possibilitar o aumento do volume de álcool consumido, podendo chegar ao limite máximo de concentração de 6 % de etanol (Czachowski, Samson & Denning, 1999; Samson, et al, 1996; Sharpe & Samson, 2003; Slawecki & Samson,1997).

Estudos sobre comportamento adjuntivo verificaram auto-administração oral de álcool induzida por esquemas de reforçamento. Lester (1961) submeteu ratos a um esquema de intervalo variável, utilizando alimento como reforço e mantendo uma solução de álcool a 5,6% disponível livremente durante toda a sessão. Sinais de intoxicação foram observados após três horas de sessão. Entretanto, não foram relatadas evidências de dependência física no transcorrer do experimento. Mello e Mendelson (1971) também observaram em macacos a ingestão de álcool em grande quantidade induzida por esquema múltiplo de reforçamento (VI 1-DRL 20), resultando em níveis de álcool no sangue de aproximadamente 50mg/100ml, tornando possível afirmar que a técnica inicialmente utilizada para o desenvolvimento de polidipsia representou um particular avanço na manutenção de alto nível de ingestão de álcool, mesmo na presença de adequada ingestão de comida (Falk, Samson & Winger, 1972; Mello, 1973).

Sob outro enfoque, Barr, Schwandt, Newman e Higley (2004) utilizou macacos *Rhesus* como modelo animal para o alcoolismo e encontrou que adolescentes primatas com baixa concentração de serotonina no sistema nervoso central são mais impulsivos e apresentam níveis elevados de consumo de álcool. O gene LPR foi responsável pelo aumento do consumo de álcool em adolescentes, correlacionando-se com fatores ambientais tais como estresse e consumo precoce de álcool.

Apesar de modelos animais para o alcoolismo utilizando-se primatas apresentarem características mais próximas às observadas em humanos, tais como sociabilidade e a própria

aproximação da carga genética, tais modelos de laboratório possuem altos custos de manutenção e exigem longos períodos de observação, o que limita a frequência de estudos com esse modelo animal.

Com o objetivo de desenvolver uma tecnologia de ingestão de álcool que mais se aproximasse do consumo de álcool em humanos e que pudesse ser estudada em modelos animais mais simples, Rowland et al. (2005) apresentaram a tecnologia do álcool em gelatina. Essa técnica diminui a aversividade do álcool pela adição de polycose[®] (polímero de glicose), o que torna a solução mais palatável sem interferir no metabolismo do álcool. Além disso, esse tipo de apresentação não requer privação de qualquer tipo de alimento ou água.

Essa tecnologia otimiza o tempo de início do consumo de álcool para concentrações acima de 6% e possibilita um maior controle da evaporação do álcool nas primeiras 24 horas, mesmo em temperatura ambiente. Uma medida mais simples do consumo do álcool também pode ser obtida, diferentemente das tecnologias citadas anteriormente, nas quais a consumação só pode ser aferida através de exames laboratoriais, procedimento mais oneroso e que acrescenta um componente aversivo no decorrer do estudo (Rowland et al., 2005; Peris et al., 2006).

Os modelos animais de dependência contribuem para as descrições das características neurotóxicas que envolvem o consumo de álcool. Eckardt, Campbell, Marietta, Majchrowicz, Rawling, & Weight (1992) e Martin, Rio, Adinoff, Johnson, Bisserbe, Rawlings, *et al.* (1992) mostraram que a ingestão de álcool eleva o consumo da glicose nas regiões da matéria branca e cinzenta do cérebro ao longo da dependência e durante a abstinência em ratos e em humanos. Tais estudos sugerem que determinadas regiões do cérebro passam a ter uma resposta fisiológica anormal, mesmo com a retirada prolongada do consumo do álcool, acrescentando-se que tais alterações podem ser permanentes, influenciando subsequentes performances neurocognitivas.

Impulsividade e desconto do atraso

O construto de impulsividade vem sofrendo modificações nas últimas décadas e sua compreensão perpassa por descrições como: 1) insensibilidade para as consequências dispostas na contingência; 2) inabilidade do organismo em adiar um reforço, enquanto a espera resultaria em maior densidade do mesmo; 3) falha na adequação do comportamento de inibição e predisposição a tomar decisão de forma rápida, sem planejar ou considerar as consequências para tal comportamento; 4) resultado de déficit de atenção, baixa probabilidade de supressão de respostas, falha na avaliação das consequências e uma inabilidade de renunciar a reforços imediatos de pequena quantidade em favor de maior quantidade de reforço atrasado; 5) exposição a riscos ou a situações inapropriadas, cujas escolhas envolvem consequências indesejáveis ou prejudiciais ao organismo; 6) resultado de uma predisposição genética e; 7) como traço de personalidade (Dick, Smith, Olausson, Mitchell, Leeman, O'Malley, et al., 2010; Evenden, 1999; Krueger, Hicks, Patrick, Carlson, Lacono & McGue, 2002; Moeller, 2001; Oberlin & Grahame, 2009; Richards, Zhang, Michell & De Wit, 1999; Slutske, Heath, Madden, Bucholz, Statham & Martin, 2002; Wit, 2009; Young, Stallings, Corley, Krauter & Hewitt, 2000).

A impulsividade também tem relação no desenvolvimento de transtornos por uso de substâncias, compulsão por jogos de azar, deterioração da saúde e dependência alcoólica, desta forma, diferentes medidas de impulsividade são utilizadas na tentativa de demonstrar tais consequências. (DiClemente, Hansen, Ponton, 1995; Verdejo-Garcia, Lawrence & Clark, 2008; Zuckerman, Ball, Black, 1990).

As medidas mais utilizadas em pesquisa animal são as que envolvem resposta de inibição motora por meio do procedimento de *Go/NoGo*, procedimento de tempo de reação para o sinal de parar ou cancelar a ação (*Stop-signal reaction time task – SSRT*), tarefa de tempo de reação seriada de escolha (*5-Choice serial reaction time task – 5CRSTT*) e

procedimentos que envolvem o desconto do atraso do reforço (Dalley, Everitt & Robbins, 2011; Dick, et al., 2010), medida utilizada nesta pesquisa.

A definição de desconto utilizada por Rachlin, Raineri e Cross (1991) difere do utilizado na economia. Para estes autores, caracteriza-se como a diminuição da preferência por uma determinada alternativa em função de atrasos e/ou probabilidade para a obtenção dos reforços. Ademais, a escolha envolvendo desconto tem como principal objetivo investigar como humanos e não humanos respondem a situações em que a apresentação das consequências ocorre de forma probabilística e/ou atrasada (Herrnstein, 1961; Pedroso, 2008; Richards et al., 1999; Snyderman, 1983; Todorov, 1971; Wilhelm & Mitchell, 2008).

No modelo econômico, o atraso para uma gratificação é discutido em termos relacionados ao conceito de “desconto temporal” (O’Donoghue & Rabin, 2002). Nesse modelo, considerando duas escolhas e seus respectivos reforços, o valor dado ao reforço da escolha com atraso (V) diminui com o aumento do atraso para recebê-lo (Hursh & Silberberg, 2008; Kagel, Battalio & Green, 1995). A tarefa envolvida no desconto pelo atraso (“desconto do atraso”) se caracteriza por uma situação de escolha em que ocorre a variação da magnitude e do atraso do reforço. Nesse caso, observa-se como ocorre a alocação das respostas em que concorrem a alternativa com um reforço maior e mais atrasado e a alternativa com reforço menor, porém imediata (Hanna & Ribeiro, 2005).

Os estudos iniciais sobre o processo de desconto do atraso, avaliavam o quão rapidamente uma recompensa perde seu valor com base em sua distância temporal (Chung & Herrnstein, 1967; Green & Snyderman, 1980). Com os desdobramentos dos estudos, o desconto do atraso passou a descrever também o processo de desvalorização do reforço que se dá devido ao custo da resposta, à probabilidade de ganho, à magnitude do reforço, devido a palatabilidade ou preferência pelo reforço, ou diante de escolhas que envolvem consequências aversivas (Appelhans, Woolf, Pagoto, Schneider, Whited & Liebman, 2010; Calvert, Green &

Myerson, 2010; Green, Myerson & McFadden, 1997; Kirby, Petry & Bickel, 1999; Mazur, 1987, 1988 e 1989; Pedroso, 2008; Wilhelm, et al., 2008).

Diante da situação de escolha que envolve consequências reforçadoras, como bebida para um animal que esteja privado de água, a escolha é realizada entre uma opção de reforço em pequena quantidade e imediata ou em grande quantidade com atraso. Nesta situação, a escolha por uma quantidade pequena e imediata é considerada como uma escolha impulsiva, pois envolve a perda de reforçadores de maior magnitude a longo prazo.

O mesmo paradigma se adequa para escolhas que envolvem consequências aversivas, como por exemplo, uma consequência aversiva pequena e imediata ou de maior intensidade com atraso. Nesse caso, a escolha por uma consequência aversiva maior com atraso é interpretada como impulsiva, pois envolve um benefício imediato seguido de consequência aversiva mais intensa depois de um atraso.

Mazur (1988) desenvolveu o procedimento de ajuste do atraso que posteriormente foi incorporado na área de comportamento de escolha em situações de risco programadas para participantes humanos. Com um número menor de condições se obtém valores de atraso que permitem o experimentador fazer previsões de escolhas com valores de atrasos não testados. Assim, duas alternativas de respostas são programadas: uma contém um atraso fixo (alternativa padrão), seguido por um reforçador menor; e a outra contém um atraso que varia de acordo com a escolha que fora realizada pelo sujeito na tentativa anterior (alternativa de ajuste), com reforçador com maior magnitude. O participante tende a distribuir suas respostas em direção à indiferença, encontrando-se um atraso para o reforçador maior que torna as duas alternativas equivalentes (Green, Myerson, Shah, Estle & Holt, 2007; Green, Myerson & Calvert, 2010; Myerson, Green & Morris, 2011).

Similar a esse procedimento, Richard, Mitchell, Wit e Seiden (1997) desenvolveram o procedimento de ajuste da quantidade para medir o valor do reforço. Nesse procedimento os

sujeitos escolhem entre a opção com atraso fixo e grande quantidade de reforço e com quantidade do reforço liberada imediatamente e variando sistematicamente entre as tentativas de acordo com as escolhas do sujeito. As alocações das escolhas entre as alternativas levam a estimativa do ponto de indiferença, que prediz que um reforço em pequena quantidade de forma imediata seja equivalente ao reforço liberado com atraso e em maior magnitude.

Impulsividade e o consumo de drogas

O período da adolescência é caracterizado por diversas mudanças hormonais, neurológicas, estruturais, emocionais, cognitivas e de interação social. Devido a esses processos, a adolescência tem sido correlacionada com o aumento do comportamento de risco em diversas áreas, inclusive com o aumento da probabilidade de utilizar drogas. Segundo Spear (2000), dentre as principais transformações ocorridas no cérebro durante a adolescência, as alterações no córtex pré-frontal são as mais fortemente correlacionadas com a pré-disposição do adolescente se comportar de forma particularmente voltada para o início do uso do álcool e de outras drogas. Além disso, o consumo durante a adolescência pode alterar o valor atribuído ao reforço, o que pode resultar em diversas alterações comportamentais, podendo levar ao aumento do uso de drogas e no engajamento de comportamento que envolve escolhas de risco.

O início do consumo do álcool durante a adolescência está diretamente relacionado a prejuízos significativos à estrutura do cérebro de humanos e não humanos, visto que ocorrem extensos e contínuos processos de maturação neurológica no decorrer deste período. Desta forma, de acordo com Brown, Tapert, Granholm e Delis (2000), a exposição durante a adolescência a neurotóxicos, como o álcool, tem um significativo impacto no sistema nervoso central quando comparado com organismos adultos, cujas mudanças estruturais do cérebro ocorrem em menor grau.

Considerando que diferentes áreas do cérebro podem ser afetadas com o consumo precoce do álcool, e em especial a área pré-frontal que está relacionada à função executiva, responsável pelo pensamento abstrato, planejamento, atenção e realização de tarefas complexas, motivação e inibição de respostas impulsivas, sugere-se que o consumo precoce de neurotóxicos pode refletir na frequência de escolhas impulsivas em fases posteriores da vida (Crews, Braun, Hoplight, Switzer, Knapp, 2000; Everden, 1999; Schramm-Sapyta, Walker, Caster, Levin, & Kuhn, 2009; Wit, 2009). O potencial neurotóxico do álcool durante a adolescência foi mostrado por Crews (2000), a partir do modelo animal para o consumo do álcool. Os resultados mostraram maior prejuízo ao tecido nervoso da região frontal do cérebro (área correlacionada à impulsividade) em ratos adolescentes (35 dias) comparados a ratos adultos (80-90 dias), após episódios de consumo excessivo de álcool.

Crews, Collins, Dlugos, Littleton, Wilkins, Neafsey, et al. (2004), utilizando modelo animal, demonstraram que elevado nível de álcool no sangue pode produzir prejuízos no tecido cerebral, resultando na degeneração do córtex frontal e refletindo, de acordo com Bechara (2005), no baixo nível de controle da atenção e tomada de decisão, podendo haver comportamentos impulsivos. Assim, nessa perspectiva neurocognitiva sugere-se que a adicção por álcool resulta de interações ambientais com o sistema neural, que por sua vez, controla a tomada de decisão.

Portanto, o alcoolismo induz degeneração cortical e aumento de impulsividade, os quais mantêm relação com a idade, gênero e fatores genéticos (Crews, & Nixon, 2009). E ainda, um processo de retroalimentação resulta no agravamento do quadro de transtornos decorrentes do uso abusivo do álcool, podendo resultar em cardiopatias, déficits cognitivos e demências.

Estudos baseados no paradigma do desconto do atraso tornaram-se importantes linhas de base para o estudo dos efeitos de drogas como: anfetaminas, nicotina, cocaína, fenciclidina

e álcool sobre as escolhas (Isles Humby, Walters & Wikinson, 2004; Kaminski & Ator, 2001; Nasrallah et al., 2009; Oberlin et al., 2009; Perry & Carroll, 2008; Tomie, Aguado, Pohoreckey & Benjamin, 1998; Wilhelm, Reeves, Phillips & Mitchell, 2007; Wilhelm et al., 2008).

No entanto, pesquisas sobre impulsividade foram desenvolvidas na tentativa de verificar a presença de fatores genéticos na sua determinação sem considerar a influência do ambiente e a história de reforçamento. Isles et al. (2004) utilizaram ratos com comprovada mutação do 5HT1B, gene que demonstrou importância na mediação de maior atividade motora, e os colocaram em tarefa de desconto do atraso que resultava na liberação de 10% de solução de leite condensado com 50µl na opção com atraso (1 s, 2 s, 4 s e 10 s), e ainda, 25µl na opção imediata. A atividade motora foi mensurada pela bateria de atividades na gaiola equipada com raios infravermelhos. Os resultados sugerem a contribuição genética para a variabilidade da atividade motora e significativa relação entre atividade motora e os índices de impulsividade. Os sujeitos que demonstraram maior atividade motora optaram com maior frequência pela alternativa imediata.

Outros estudos apontam que alcoolistas ou consumidores frequentes de bebidas alcoólicas possuem altos escores de medida de impulsividade comparados a não alcoolistas ou consumidores de baixa frequência. Filhos de pais alcoolistas também são mais impulsivos do que filhos de pais não alcoolistas (Allen, Moeller, Rhoades & Cherek, 1998; Perry et al., 2008; Petry, 2001; Vuchinich & Simpson, 1998). A partir desses dados, Wilhelm et al. (2007) investigaram se a elevada impulsividade precede o abuso de álcool. Foram utilizadas tarefas destinadas a avaliar o desconto imediato e medidas de respostas à inibição motora da impulsividade, em ratos selecionados geneticamente com características de alta e baixa consumação de álcool. Os resultados sugeriram que o desconto do atraso pode não ter um componente genético envolvido e que o consumo de álcool está diretamente relacionado ao

aumento da atividade motora.

Wilhelm e Mitchell (2008) observaram aumento na sensibilidade para o atraso e para o reforço probabilístico em linhagens de ratos selecionados geneticamente com alto consumo de álcool. O grupo com alto consumo de álcool foi mais impulsivo comparado ao grupo selecionado para baixo consumo de álcool, durante a tarefa de desconto do atraso (0 s, 2 s, 4 s, 8 s e 16 s) e durante a tarefa de desconto probabilístico (1 %, 0.75 %, 0.5 %, 0.12 %, 0.125 %), sugerindo que a sensibilidade para as consequências com atraso e probabilística podem prever o consumo de álcool no futuro em indivíduos com predisposição genética para alto consumo.

O impacto da exposição pré-natal simultânea ao álcool e à nicotina na preferência por essas substâncias quando testados durante a adolescência e fase adulta foi investigado por Williams, Cox, McMurray, Fay, Janet, Walker, et al. (2009). Os resultados mostraram diminuição da preferência por álcool em machos testados na fase da adolescência e diminuição do consumo e preferência por álcool em fêmeas na fase adulta, comparados com o grupo controle.

A impulsividade tem sido relacionada ao início precoce do consumo de substâncias e com alta suscetibilidade para o desenvolvimento de transtornos decorrentes do seu uso (Tarter, Kirisci, Mezzich, Cornelius, Pajer, Vanyukov, et al., 2003). De forma consistente, Dom, Hulstijn e Sabbe (2006) demonstraram que indivíduos que iniciaram precocemente o consumo de substâncias de abuso foram mais impulsivos e mais agressivos comparados ao grupo que iniciou o consumo mais tardiamente, quando avaliados em tarefa de desconto do atraso.

Claus, Kent e Hutchison (2011) observaram que indivíduos com problemas mais severos decorrentes do uso abusivo de álcool, mostraram um aumento no desconto do atraso e uma maior ativação em diversas regiões do cérebro medidas por meio de PET-Scan, incluindo a área motora relacionada ao córtex orbitofrontal, giro frontal inferior e precuneus.

Nasrallah et al.(2009) avaliaram o efeito do consumo do álcool na adolescência na tomada de decisão na fase adulta. Em um delineamento de grupo, ratos machos Sprague-Dawley foram divididos em grupo experimental (GE) e controle (GC). Os sujeitos GE ingeriram de forma contínua, gelatina com 10 % de álcool e 10 % de Polycose®, durante o período de 20 dias, enquanto o GC foi exposto apenas a gelatina com Polycose®. Posteriormente, os dois grupos foram submetidos à tarefa de desconto probabilístico. Durante o procedimento de escolha cada barra era randomicamente programada em cada sessão para liberar a quantidade de duas pelotas de 45 mg de açúcar, com 100 % de ocorrência, ou quatro pelotas de 45 mg de açúcar com probabilidades de ocorrência de 75 %, 50 % e 25 % variando entre as sessões. Os resultados demonstraram que os animais expostos ao álcool durante a adolescência exibiram uma curva de desconto que reflete a preferência pela opção de grande quantidade de reforço, porém incerta. Os sujeitos passaram a arriscar mais em suas escolhas (foram mais impulsivos), mesmo quando a probabilidade de reforço era de apenas 25 %, comparados ao GC.

Em replicação sistemática de Nasrallah et al. (2009), Lima e Gimenes (2011) mostraram resultado espelhado, com dados apontando maior aversão ao risco em relação à diminuição da probabilidade para os sujeitos que consumiram álcool na adolescência, ou seja, o grupo que consumiu álcool na adolescência foi menos impulsivo comparado ao grupo controle, e não foi observada diferença nas curvas de desconto do atraso, comparando o grupo que consumiu álcool na adolescência e o grupo controle.

Escolhas em tarefas de desconto do atraso e probabilidade também foram investigadas por Pupe, Brys, Asherson e Bizarro (2011) com ratos expostos ao álcool no pré-natal. Os resultados corroboraram Lima e Gimenes (2011). O grupo que consumiu álcool a 10% apresentou uma curva de desconto probabilístico menos acentuada do que a apresentada pelo GC, que por sua vez, se mostrou mais impulsivo na realização das escolhas, ou sem diferença

significativa entre as curvas.

Objetivo do estudo

A impulsividade medida com sujeitos sob o efeito do álcool mostram dados consistentes refletindo um aumento nessas medidas comparados ao grupo controle, no entanto, quando os sujeitos são testados após período sem uso da substância, os dados ainda são imprecisos (Lima, & Gimenes, 2011; Nasrallah et al., 2009; Pupe et al., 2011).

Assim, a partir da literatura com medidas de desconto do atraso e história de exposição precoce ao álcool, este estudo tem como objetivo investigar, com ratos da linhagem *Wistar*, os efeitos da exposição ao álcool durante a adolescência e durante a fase adulta em tarefa de desconto do atraso, com procedimento de ajuste da quantidade de reforço, testados na fase adulta e após período sem o uso da substância.

Nesta replicação sistemática de Nasrallah et al. (2009), Pupe et al. (2011) e Lima e Gimenes (2011), os objetivos específicos envolvem: 1) avaliar como se dá o consumo voluntário sem o envolvimento de qualquer estimulação aversiva, controle da ingestão de outras fontes de alimento ou variável genética e, assim, aproximar o modelo animal às contingências de consumo presentes na realidade humana, 2) avaliar a importância da fase do desenvolvimento na predisposição ao consumo do álcool e 3) avaliar efeitos remanescentes do consumo do álcool na medida de desconto do atraso considerando os valores dos parâmetros k (aceleração do desconto) para cada grupo.

Método

Sujeitos

Um total de 32 ratos da cepa *Wistar*, machos, experimentalmente ingênuos, provenientes do biotério da Universidade Católica de Brasília (UCB) foram utilizados. Inicialmente, os ratos tinham a idade de 22 dias e foram mantidos em gaiolas viveiro individuais.

Equipamento

O campo aberto (Figura 1) foi utilizado no início do experimento a fim de garantir a homogeneidade dos grupos em relação à atividade motora. O teste do campo aberto, com o registro do número de *line crossing* e com a frequência de *rearing*, fornece medidas simultâneas de locomoção, exploração e ansiedade. A elevada frequência destes comportamentos indicam alta atividade motora e baixa ansiedade, enquanto a baixa frequência indica alto nível de ansiedade (Blanchard, Griebel & Blanchard, 200; Walsh & Cummins, 1976).

O campo aberto utilizado apresentava 90 cm de diâmetro, com 12 marcações de áreas de exploração e cercado com acrílico transparente com 100 cm de altura e 0,5 cm de espessura, assim como demonstrado na Figura 1.

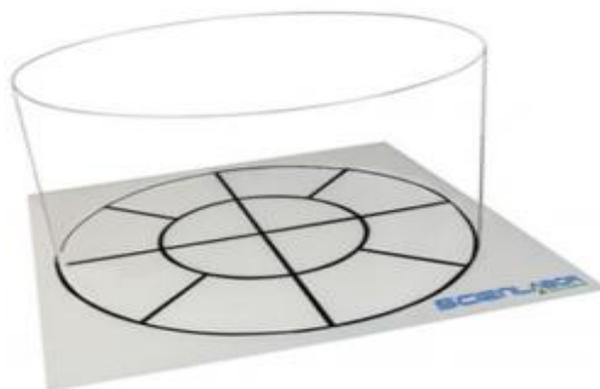


Figura 1. Campo aberto utilizado para o registro da atividade locomotora dos sujeitos.

O registro da atividade motora em exposição ao campo aberto foi subdividida em dois tipos de comportamentos: 1) *Line crossing (+)*: registrado quando o sujeito experimental ultrapassava com as quatro patas uma das linhas desenhadas no campo aberto e 2) *Rearing (/)*: registrado quando o sujeito experimental ficava com apenas duas patas na superfície do campo aberto. Após o registro da atividade motora, não havendo diferença significativa entre eles, os sujeitos eram divididos em quatro grupos como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1
Descrição dos Grupos de Acordo com Período de Exposição ao Álcool.

Grupo	Fase de ingestão de álcool	Período de exposição (dias)	Nº de Sujeitos
ADT – Adulto	Adulta	50-75	10
ADL – Adolescente	Adolescência	25-50	06
GC1 – Controle 1	—	25-75 (veículo)	10
GC2 – Controle 2	—	—	06

Durante o procedimento de desconto do atraso foram utilizadas duas caixas idênticas para condicionamento operante fabricadas pela MED Associates Inc.®, alocadas em gabinetes atenuadores de som e luz (MED Associates Inc.®), fabricados com material leve e rígido

moderadamente expandido de células fechadas de PVC, que é resistente à umidade e produtos químicos diversos. As paredes tinham 1,9 cm de espessura com 100% PVC. Esta cabine atenua de 25 dB a 34 dB a mais em comparação com as de um cubículo MDF equivalente. As caixas experimentais tinham 31 cm de largura, 29 cm de altura e 25,5 cm de profundidade, e eram compostas por paredes frontais, traseiras e o teto de acrílico, e paredes laterais (direita e esquerda) de alumínio. O assoalho é composto por cilindros de alumínio (0,5 cm de diâmetro), igualmente espaçados (1 cm) entre si. Cada caixa continha duas barras de resposta, acionadas cada uma com a força de 6 N e medindo 4 cm x 2 cm cada, localizada na parede lateral e a 8 cm do assoalho. A 2 cm acima de cada barra, uma lâmpada (3 W) de luz branca e equidistante das duas barras e ao centro, foi instalado um bebedouro que liberava o reforço. O bebedouro possuía uma luz interna que permanecia acesa durante o tempo de acesso ao reforço de 5 s. Na parede lateral oposta ao bebedouro e a 15 cm do assoalho, uma lâmpada (5 W) permanecia ligada durante o início das tentativas e desligada a partir do momento em que a escolha era realizada até o início de uma nova tentativa. Um exaustor acoplado ao gabinete atenuador de som e luz, provinha a renovação do ar e um ruído amenizador de sons estranhos ao longo das sessões experimentais. Diferentes quantidades de água funcionaram como reforço e eram liberadas por meio do Syringe Pump da MED Associates Inc. ®, sob o controle de programação desenvolvida para o estudo utilizando-se a linguagem de programação *Visual Basic for application* (VBA) disponível no Excel versão 2007.

As caixas experimentais foram conectadas a um microcomputador, localizado ao lado das caixas, para controle dos eventos experimentais. A interface MED Associates Inc.® e por meio do software MED PC IV, o funcionamento eletromecânico dos dispositivos na caixa eram controlados no transcorrer das sessões, com registro dos eventos programados e das respostas obtidas.

Procedimento

Com 20 dias de vida os sujeitos foram expostos ao campo aberto para registro da atividade locomotora, a fim de garantir que não houvesse diferença significativa entre os sujeitos dos grupos. Os ratos foram colocados cuidadosamente no centro do campo aberto, sempre na posição de 12 h e iniciava-se o registro das observadoras em protocolo específico, com desenho da superfície do campo aberto (Anexo 2). A partir deste dia, os sujeitos foram pesados diariamente e mantidos no biotério do laboratório de análise experimental do comportamento da UCB, em gaiolas individuais de aço inoxidável (30 cm x 20 cm x 20 cm). Durante a primeira semana os sujeitos foram mantidos com alimentação (Ração Purina para Ratos – Purina Rat Chow ® Labina) e com acesso livre à água. Todos os animais permaneceram em ambiente com temperatura de 23° C a 27° C, com ciclo de luz/escuro de 12 h.

Fase 1

Os Grupos ADL (Adolescência) e ADT (Adulto) foram expostos por um período de 25 dias a uma solução de gelatina com 10% de álcool a 70% e 10% de maltodextrina – monossacarídeo que não interfere no metabolismo do álcool. Baseados em critérios de maturação neurológica e hormonal, as fases dos ratos, de 25-50 dias de vida, correspondem à idade de 13-20 anos em humanos (Grupo ADL) e o período de 50-75 dias de vida, correspondente ao início da fase adulta em humanos (Grupo ADT).

O primeiro grupo controle (GC1) foi exposto a uma solução de gelatina apenas com 10% de maltodextrina, isto é, gelatina sem álcool, por um período de 50 dias correspondente à adolescência e ao início da fase adulta, dos 25–75 dias de vida. O segundo grupo controle (GC2) não foi exposto a qualquer solução, mantendo as mesmas condições de alojamento e alimentação que os demais grupos. No transcorrer da Fase 1, todos os sujeitos foram mantidos

com dieta alimentar com disponibilidade de 20 g de ração diária e acesso livre. E, a disponibilidade da gelatina seguiu a um protocolo específico de exposição.

Protocolo de exposição à gelatina com e sem álcool

A gelatina com álcool foi preparada na proporção de 10% de álcool, 10% de maltodextrina e 0,25% de gelatina sem açúcar e sem sabor da Kraft foods ® Brasil S.A. A solução foi dividida em volumes de 200 ml e colocada em recipientes de polietileno com capacidade para 300 ml, vedados e mantidos à temperatura de 16° C por 24 h. E, a gelatina sem álcool foi preparada na proporção de 10% de maltodextrina e 2,4% de gelatina sem açúcar e sem sabor da Kraft foods ® Brasil S.A. A solução foi dividida e acondicionada como a solução com álcool, conforme descrito acima. O recipiente com a gelatina foi fixado na parede da gaiola viveiro individual de modo que impossibilitasse sua remoção.

A exposição às gelatinas, seguiu a seguinte programação: (a) inicialmente por um período de 6 h durante 5 dias; (b) 4 h durante 5 dias; (c) 3 h por 5 dias, e (d) 2 h diárias até que se completasse o período total de exposição à gelatina. Para o registro do consumo de gelatina, os recipientes foram pesados antes e após a exposição diária à substância, assim como o registro diário do peso dos animais, o que possibilitou o cálculo do consumo diário de gelatina e de álcool na proporção de g/kg. Uma vez anexada a gelatina no interior da caixa viveiro, era mantida de acordo com essas quatro programações descritas para os grupos experimentais e controle, apresentados na Tabela 2.

Tabela 2
 Protocolo de Tempo de Exposição Diária à Gelatina.

Grupo	Exposição (horas)	Exposição (dias)	Total de horas	Total (dias)
ADL	6	5	85 h	25
	4	5		
	3	5		
	2	10		
ADT	6	5	85 h	25
	4	5		
	3	5		
	2	10		
GC1	6	5	105 h	50
	4	5		
	3	5		
	2	35		

Nota. GC2 não foi exposto à gelatina.

Fase 2

Após uma semana de retirada do álcool foi iniciada a Fase 2. Todos os 32 sujeitos foram submetidos a 22 h de privação de água e permaneceram com acesso livre à alimento na gaiola viveiro. Inicialmente, passaram por uma sessão de habituação à caixa experimental e treino ao bebedouro. Em seguida, a emissão da resposta de pressão à barra da direita ou da esquerda foi reforçada, sempre que a luz acima de cada barra estivesse acesa.

Após o procedimento de modelagem de pressão nas duas barras, seguido pelo esquema de reforço contínuo (CRF), os sujeitos foram expostos ao pré-teste. Neste, a sessão de programa de ajuste da quantidade de reforço com atraso foi mantido até que os sujeitos completassem as 60 tentativas livres em até 90 min de sessão, para cada condição de atraso do reforço (2 s, 5 s, 10 s, e 30 s). Cada sessão consistiu em 60 tentativas com 45 s de duração, a partir do momento da escolha por uma das alternativas. Um acréscimo de X tentativas forçadas foram condicionadas à emissão de duas respostas consecutivas em uma mesma barra,

a fim de garantir a exposição às quantidades de reforço disponíveis nas alternativas. Os sujeitos que não atingiram o critério para responder a 60 tentativas livres em 90 min foram descartados. Ao completarem 90 dias de vida, todos os sujeitos habilitados foram testados em procedimento de ajuste de quantidade com atraso durante a Fase 3.

Fase 3

Todos os sujeitos dos quatro grupos GC1, GC2, ADL e ADT ao completarem 90 dias de vida foram submetidos a tarefa de desconto com ajuste de quantidade do reforço e atraso fixo na sessão, em uma das alternativas de escolha. Os sujeitos emitiam escolhas entre as barras da direita e esquerda. A alternativa padrão disponibilizava maior magnitude de reforço (maior quantidade do reforço) com atraso fixo, o qual foi modificado entre as 4 condições, com atrasos de 2 s, 5 s, 10 s e 30 s. Assim, a programação padrão foi relacionada à barra da esquerda, enquanto que a alternativa de ajuste do reforço com menor magnitude do reforço foi disponibilizada de forma imediata, na barra da direita.

A sessão consistiu em 60 tentativas mais um número variado de escolhas forçadas. Cada tentativa teve a duração de 45 s e foi separada por um intervalo entre as tentativas (ITI), o qual foi estipulado de acordo com a condição de atraso em vigor na sessão. Caso o atraso tenha sido de 30 s, o ITI foi de 10 s e o tempo de liberação e consumo de reforço de 5 s. Desta forma, o tempo total entre o início de cada tentativa foi de 45 s acrescido do tempo gasto para o sujeito realizar a escolha por uma das alternativas. Portanto, os demais valores de ITIs para os atrasos 2 s, 5 s e 10 s foram de 38 s, 35 s e 30 s, respectivamente.

A sessão iniciava com a luz da caixa e as duas luzes acima das barras acesas. Uma vez pressionada a da barra com maior magnitude de reforço com atraso, a luz da caixa e a luz acima da outra barra se apagavam e a luz acima da barra escolhida passava a piscar em intervalo de 0,5 s, sinalizando a espera para a liberação do reforço. Finalizado o período de espera, a luz acima da barra se apagava e a luz do bebedouro acendia por 5 s, tempo

estipulado para a consumação do reforço. Em seguida, todas as luzes e operandos permaneciam desligados até o início de uma nova tentativa, sinalizada com o acendimento da luz da caixa e das luzes localizadas acima de cada barra.

A quantidade de reforço disponível na alternativa de ajuste foi sistematicamente variada em uma sessão até que se encontrasse o ponto de indiferença entre as escolhas, ou seja, até que os resultados das escolhas demonstrassem uma quantidade de reforço imediato que se igualava, em frequência, às escolhas realizadas na alternativa de maior quantidade de reforço, porém atrasado. Os atrasos utilizados na alternativa padrão foram de 2 s, 5 s, 10 s e 30 s. E a quantidade de reforço nessa alternativa foi de 200µl de água, enquanto que na alternativa de ajuste, com liberação imediata do reforço, a sessão sempre iniciava com 100µl de água à quantidade mínima de 5µl.

A variação da quantidade de reforço, que ocorria exclusivamente na alternativa de ajuste (de quantidade variável e de menor magnitude comparado à alternativa padrão), ocorreu da seguinte forma: uma vez escolhida a alternativa padrão (de quantidade fixa), a quantidade liberada na alternativa de ajuste era acrescida em 10 % para, em seguida, disponibilizarem-se as duas opções. Porém, caso a escolha ocorresse na alternativa de ajuste, a quantidade ali liberada era reduzida em 10 % para, em seguida, disponibilizarem-se ambas as alternativas, como demonstrado na Figura 3.

AP=200ul		AA=100ul		TENTATIVA 1												
AP=200ul	AA=110ul	AP=200ul	AA=90ul	TENTATIVA 2												
AP=200ul	AA=121ul	AP=200ul	AA=99ul	AP=200ul	AA=110ul	AP=200ul	AA=81ul	TENTATIVA 3								
AP=200ul	AA=133,1	AP=200ul	AA=108,9ul	AP=200ul	AA=108,9ul	AP=200ul	AA=89,1ul	AP=200ul	AA=121ul	AP=200ul	AA=99ul	AP=200ul	AA=89,1ul	AP=200ul	AA=72,9ul	TENTATIVA 4

Figura 2. Demonstração de como ocorre o ajuste da quantidade de reforço no transcorrer das primeiras 4 tentativas, nas alternativas padrão (AP) e de ajuste (AA).

As tentativas forçadas eram inseridas no início da sessão, com uma escolha forçada em cada alternativa, assim como no transcorrer da sessão para garantir a exposição do sujeito às consequências liberadas nas duas alternativas. Desta forma, caso a escolha ocorresse na alternativa padrão ou na alternativa de ajuste, por duas tentativas consecutivas, uma tentativa forçada era programada, na qual o sujeito somente poderia responder na barra do lado oposto às duas últimas escolhas livres. Durante as tentativas forçadas, apenas a luz da caixa e a luz acima da barra oposta às duas últimas escolhas eram acessas no início da sessão, e nenhum reforço era programado na barra do lado oposto.

As sessões ocorriam cinco vezes por semana e uma condição permanecia em vigor até que as últimas 30 tentativas das 3 últimas sessões consecutivas não variassem acima de 10% da média entre as sessões. E, a mediana das últimas 30 tentativas das 3 últimas sessões, que atingiram o critério acima, foram usadas para estimar o ponto de indiferença.

Resultados

O registro da atividade motora no campo aberto apresentou índice de concordância, entre os observadores, superior a 80%. A Figura 3 apresenta a média individual e de grupo da frequência da atividade motora no campo aberto, cuja análise de variância ANOVA não apresentou diferença entre os grupos com $F(3) = 1,35$, $p = 0,26$. As frequências médias da atividade motora dos quatro grupos foram semelhantes variando de 65 a 81, com um dos seis sujeitos do GC.2, o GC2.5, apresentando baixa atividade motora comparado com os demais sujeitos do grupo, com frequência média de 21,5.

O comportamento de exploração do sujeito GC2.5 apresentou apenas duas entradas no quadrante central e permanecendo na extremidade direita do campo aberto na primeira exposição e na extremidade esquerda na segunda exposição, o que indica elevado nível de ansiedade comparado com os demais sujeitos do grupo, que exploraram todos os quadrantes do campo aberto, inclusive aumentando o número de entradas no quadrante central indicando, desta forma, diminuição da ansiedade na segunda exposição ao campo aberto.

O elevado nível de ansiedade observada no início do experimento refletiu em maior frequência de escolha pela alternativa de reforço imediato apresentada no grupo GC2, assim como demonstrado no gráfico da direita inferior da figura 7.

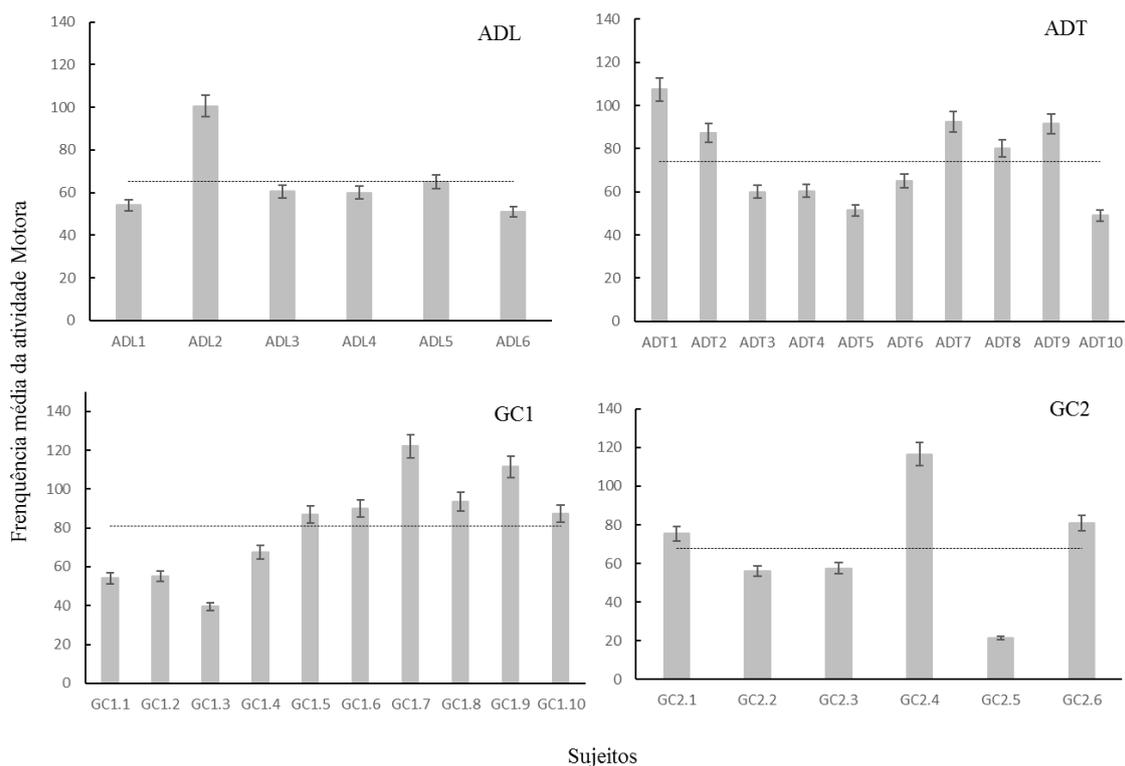


Figura 3. Média individual da frequência da atividade motora em exposição ao campo aberto. A linha tracejada é média do grupo.

A Figura 4 apresenta a média do consumo diário de gelatina com álcool. Durante o período de exposição à gelatina, o comportamento de consumo voluntária, no grupo ADT mostrou os mais baixos índices. No entanto, o grupo ADL, apresentou um elevado consumo de gelatina nos primeiros dias, com diminuição no transcorrer da exposição seguida por manutenção nos dois últimos dias. Ademais, o grupo ADL apresentou uma curva de consumo similar a apresentada pelo GC1, com quantidade máxima de consumo de gelatina, nas duas primeiras sessões com 127,78 g/kg e 164,49 g/kg e quantidade mínima de consumo de gelatina na sessão 14, com a média de 15,014g/kg. A ANOVA para análise de variância resultou em $p < 0,05$, rejeitando a hipótese nula e afirmando variância entre os grupos. O teste t-Student confirmou a diferença entre os grupos, exceto entre ADL e GC1, com $t(137) = 1,97$, $p = 0,48$.

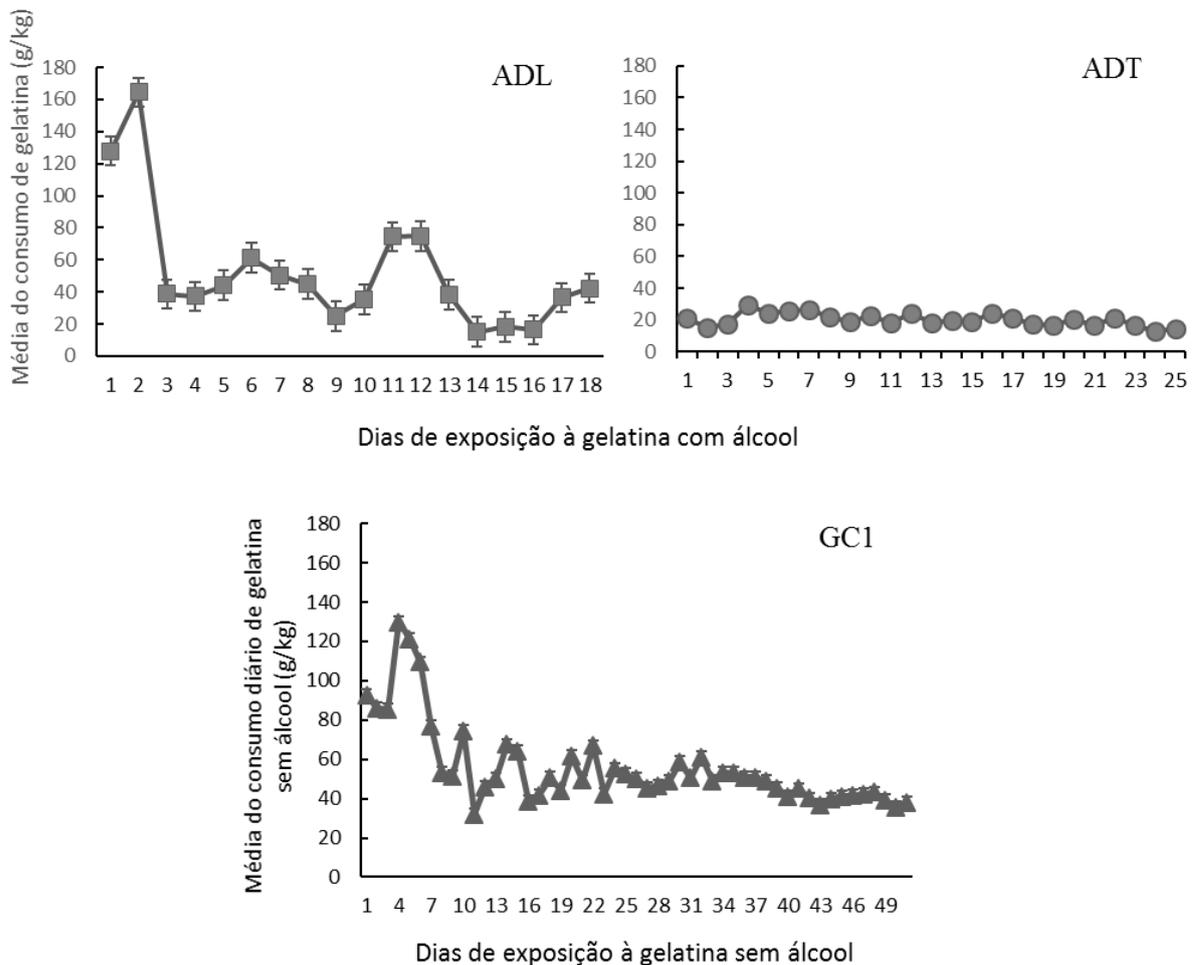


Figura 4. Média de consumo diário dos grupos que foram expostos à gelatina com e sem álcool.

O consumo médio de álcool para os grupos ADL e ADT é apresentado na Figura 5. Os dois primeiros dias de exposição tiveram os mais altos índices de consumo em ADL – 12,78g/kg e 16,45g/kg – enquanto o mais baixo índice foi observado no dia 14 (1,50g/kg), quando se consumiu também a menor quantidade de gelatina como apresentado na figura anterior. Quando o início do consumo de álcool ocorreu apenas na fase adulta, observou-se maior rejeição à ingestão da substância comparada com o volume ingerido no transcorrer da adolescência, com média de 2,02 g/kg e 5,24 g/kg para o ADL. Os dados obtidos sugerem um fator protetivo ao consumo de álcool, quanto mais tardio for o início à sua exposição. A

análise de variância ANOVA mostrou diferença de consumo entre ADL e ADT, com $p < 0,05$. O teste *t*- Student de comparação entre duas médias considerando variância entre elas, mostrou diferença no volume de álcool consumido entre os grupos ADL e ADT, com $t(107) = 1,98$, $p < 0,05$. Este resultado evidencia a vulnerabilidade de maior consumo de álcool durante a fase da adolescência, sem a diminuição do consumo diário de ração com média de 17,5 g/dia.

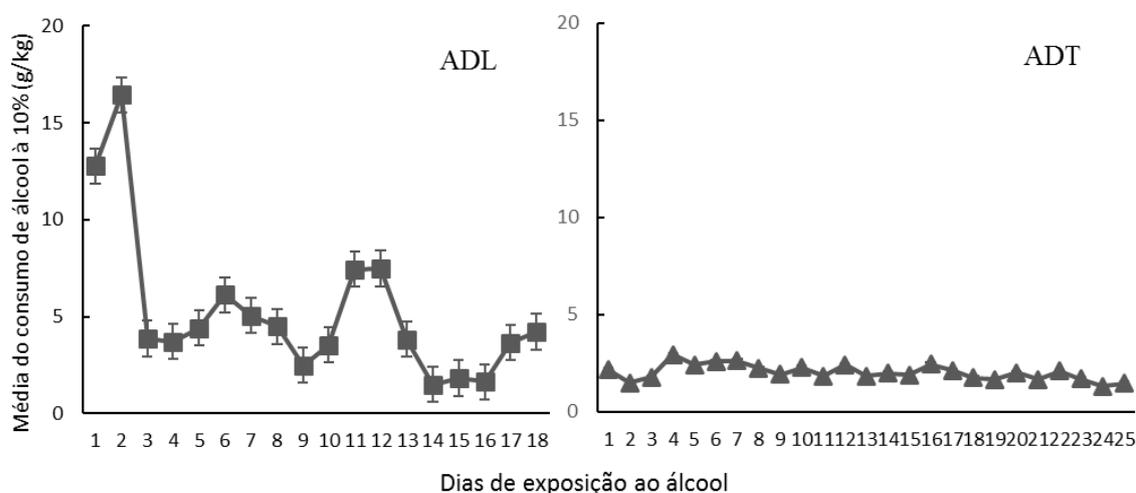


Figura 5. Média do consumo diário de álcool para os grupos ADL e ADT.

A Figura 6 apresenta a média do número de sessões para cada condição de atraso do reforço – 2 s, 5 s, 10 s e 30 s. Os sujeitos foram submetidos a sessões de treino no procedimento de ajuste do atraso até completarem 60 tentativas livres em um tempo máximo de 90 min. Ao completarem 90 dias de vida, aqueles que não atingiram o critério, foram descartados do experimento, o que ocorreu com dois sujeitos do grupo ADT e um do GC1.

No transcorrer do estudo foi observado, nos quatro grupos, diferença no desempenho relativo ao número de sessões necessárias para mudar de condição. Destaca-se o GC1, que consumiu gelatina acrescida de maltodextrina, apresentando maior número de sessões. A análise de variância ANOVA, mostrou diferenças entre os grupos com $F(3) = 10,67$, $p < 0,05$,

e o teste t-Student confirmou a diferença entre os grupos, exceto os grupos ADL e GC2, com $t(29) = 2,04$, $p = 0,34$. Os grupos ADL e GC2 mostraram mais alto número de sessões com o atraso 2 s seguido pelo mesmo número de sessões nos demais atrasos de 5 s, 10 s e 30 s. Vale ressaltar que os valores de ITI não produziram resultados diferentes. Com o mais baixo valor de ITI de 10 s (no atraso 30 s) não se observa diferenças quanto ao número de sessões exigidas, comparado aos ITI de 35 s (com o atraso de 5 s) e 30 s (com o atraso de 10 s). Um maior número de sessões foi utilizado pelos grupos ADT e GC1, novamente o atraso de 2 s exigiu o mais alto número de sessões, mas com uma aceleração negativa, com diminuição decrescente no número de sessões nos atrasos de 5 s, 10 s e 30 s.

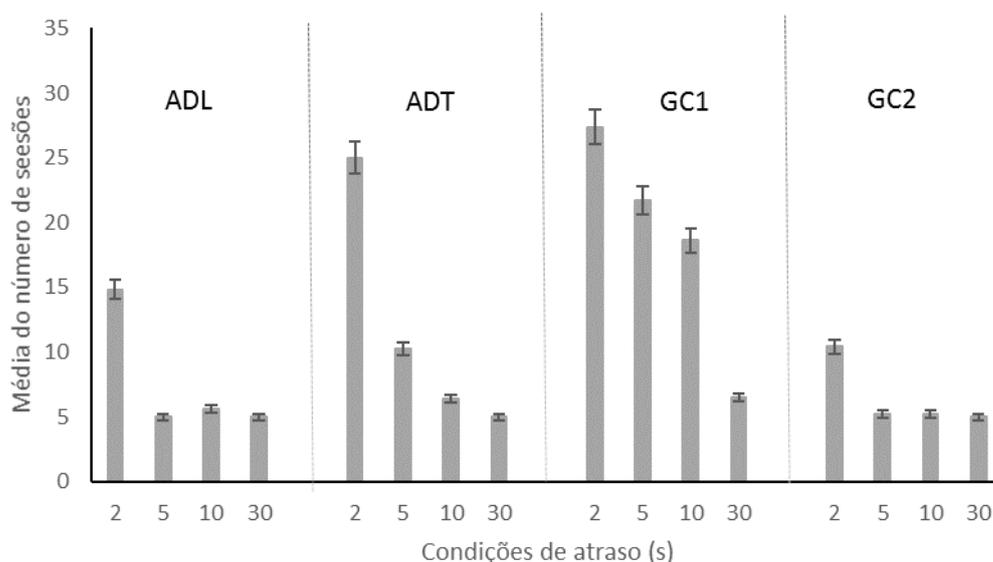


Figura 6. Média do número de sessões para cada condição de atraso do reforço.

O padrão das escolhas na alternativa de ajuste alterou a quantidade de água liberada nessa alternativa, isto é, a magnitude do reforço (μl), conforme mostra a Figura 7. As escolhas realizadas ao longo da sessão conduziam à quantidade de reforço quando o sujeito passava a alternar entre as alternativas, definindo o ponto de indiferença para cada condição de atraso. A Figura 7 mostra o padrão das escolhas na alternativa de ajuste, no transcorrer das

tentativas livres, com o aumento do volume liberado na opção de ajuste para atraso de 2 s, exceto o grupo GC2, e diminuição desse volume para os demais atrasos. O padrão das escolhas que foi observado no grupo GC2, mostra preferência pela alternativa imediata, ainda na condição de atraso 2 s, diferenciando-se dos demais, cujos sujeitos escolhem a alternativa padrão no transcórre da sessão, aumentando a quantidade de reforço disponibilizada na alternativa de ajuste, como observado nos gráficos do rato 5 (ADL), rato 2 (ADT) e rato 7 (GC1). Portanto, o GC2.5 mostra maior impulsividade na condição de 2s comparado aos sujeitos dos demais grupos. Observa-se com o aumento do atraso um rebaixamento sistemático na quantidade de reforço liberada na alternativa de ajuste, com os mais baixos índices com o atraso de 30 s, apresentado por todos os sujeitos da Figura 7.

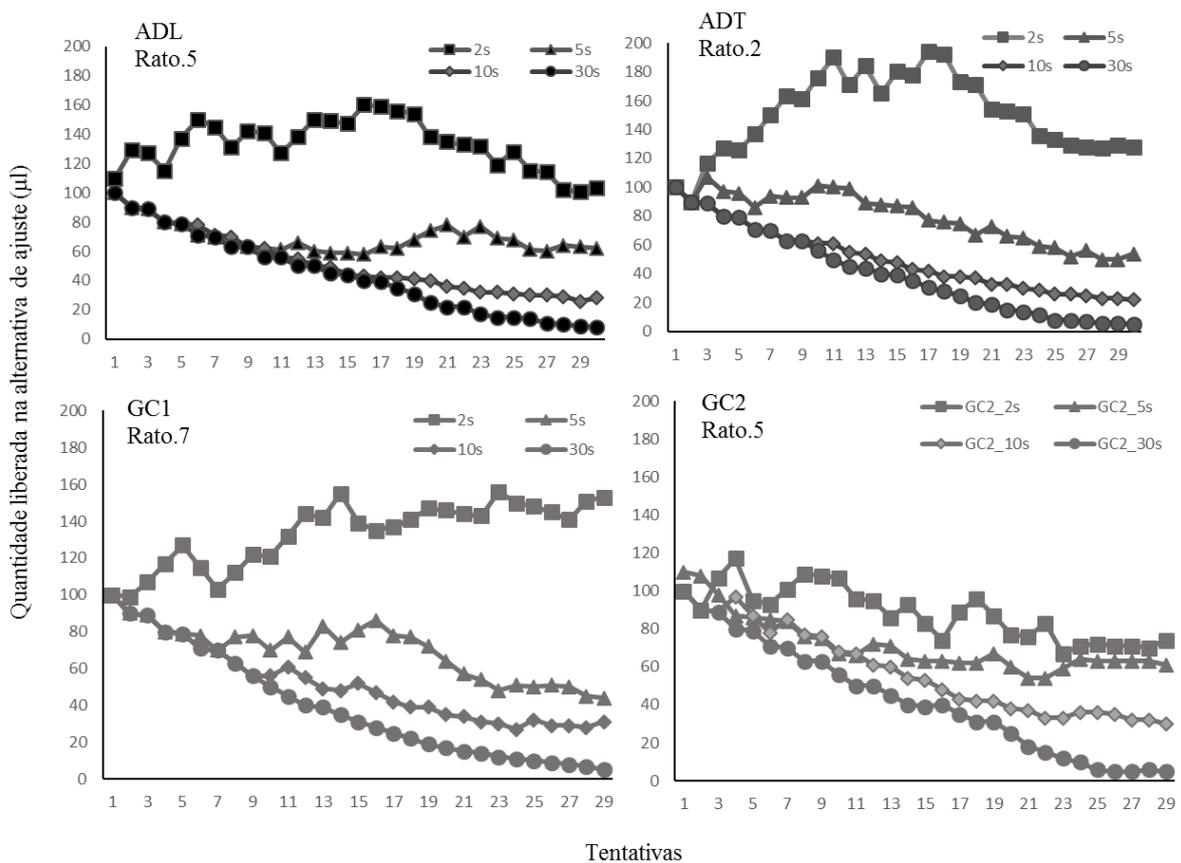


Figura 7. Padrão das escolhas na alternativa de ajuste no transcórre das tentativas livres na sessão.

Os pontos de indiferença, para cada condição de atraso do reforço, foram utilizados na determinação da curva de desconto para cada sujeito conforme apresentado pela Figura 8. No grupo ADL, o sujeito ADL.1 apresentou o $k = 0,87$, o mais elevado dentre os sujeitos do grupo para a condição de 2 s de atraso do reforço, com ponto de indiferença no valor de 72,52 μl . Esse valor significa que o sujeito descontou 127,48 μl devido ao atraso nesta condição.

Na Figura 8, gráfico inferior do painel, é possível observar que esse padrão de escolha foi observado nos demais sujeitos do grupo resultando em pontos de indiferença com média variando entre 87 μl (2 s) a 11,25 μl (30 s), com coeficiente de determinação $R^2 = 0,77$. Ademais, observa-se aumento na velocidade do desconto entre as condições de 10 s e 30 s, com k variando entre 0,81 e 0,34, enquanto que nas demais condições, a velocidade do desconto, representado pelo parâmetro k , varia entre 0,53 a 0,16. O sujeito ADL.5 apresentou melhor ajustamento da curva aos dados, com $R^2 = 0,92$, com pontos de indiferença de 87,84 μl para 2s e 11,25 μl para 30s e $k = 0,44$, próximo da média do grupo com $k = 0,48$.

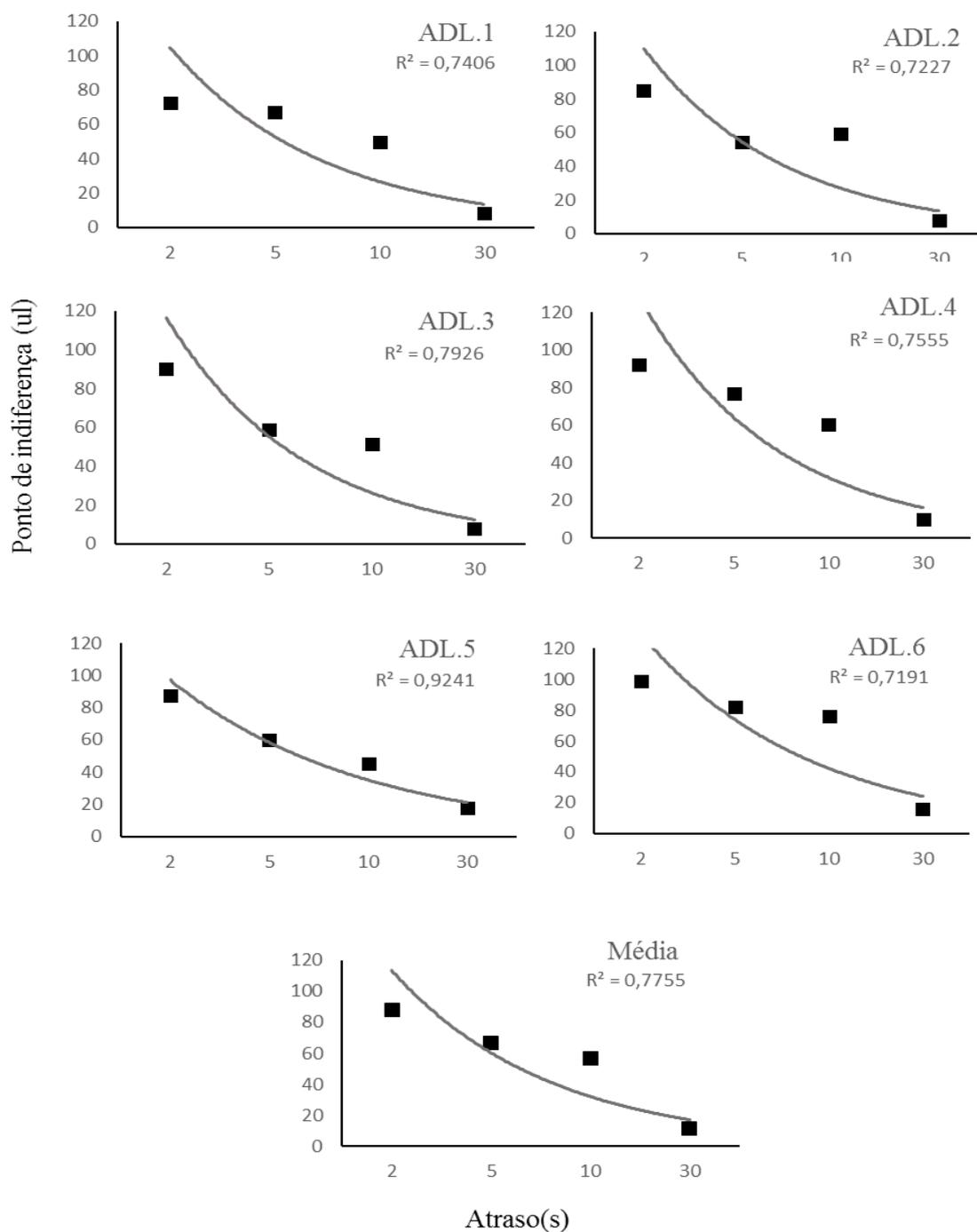


Figura 8. Curvas de desconto individual e a média do grupo ADL.

O grupo ADT, dos oito sujeitos, três descontaram mais na condição de 2 s (ADT.1, ADT.6 e ADT.8), com ponto de indiferença variando entre 98,48 µl a 68,62 µl, enquanto que os demais descontaram menos, com ponto de indiferença variando entre 145,60 µl a 100,00

μl , assim como demonstrado na Figura 9. O sujeito ADT.6 apresentou $k = 0,95$ para o atraso de 2 s, com ponto de indiferença de 68,62 μl , descontando 131,38 μl , enquanto que os demais sujeitos apresentaram uma média de ponto de indiferença de 118 μl , descontando 82 μl em média.

Assim como observado no grupo ADL (Figura 8), o ADT (Figura 9) também apresentou aumento na velocidade do desconto do atraso na passagem da condição de 10 s para 30 s de atraso do reforço, com ponto de indiferença variando entre 8 μl a 10 μl e apresentando k variando entre 0,71 a 0,90 para cinco dos oito sujeitos (ADT.1, ADT.2, ADT.4, ADT.6 e ADT.8), enquanto que nas demais condições o k variou entre 0,14 a 0,59 para cinco dos oito sujeitos (ADT.1, ADT.3, ADT.4, ADT.7 e ADT.8). A média do grupo ADT apresentou pontos de indiferença de 112,23 μl para a condição de 2 s de atraso e de 10,1 μl para a condição de 30 s e curva com $R^2 = 0,92$, como mostra a Figura 9. Somente o ADT.4 apresentou ajustamento da curva com $R^2 < 0,80$. A média dos dados do grupo apresentou ajustamento da curva de $R^2 = 0,92$ e $k = 0,53$, demonstrando uma velocidade da curva menos acentuada do que o grupo ADL, que apresentou $k = 0,48$.

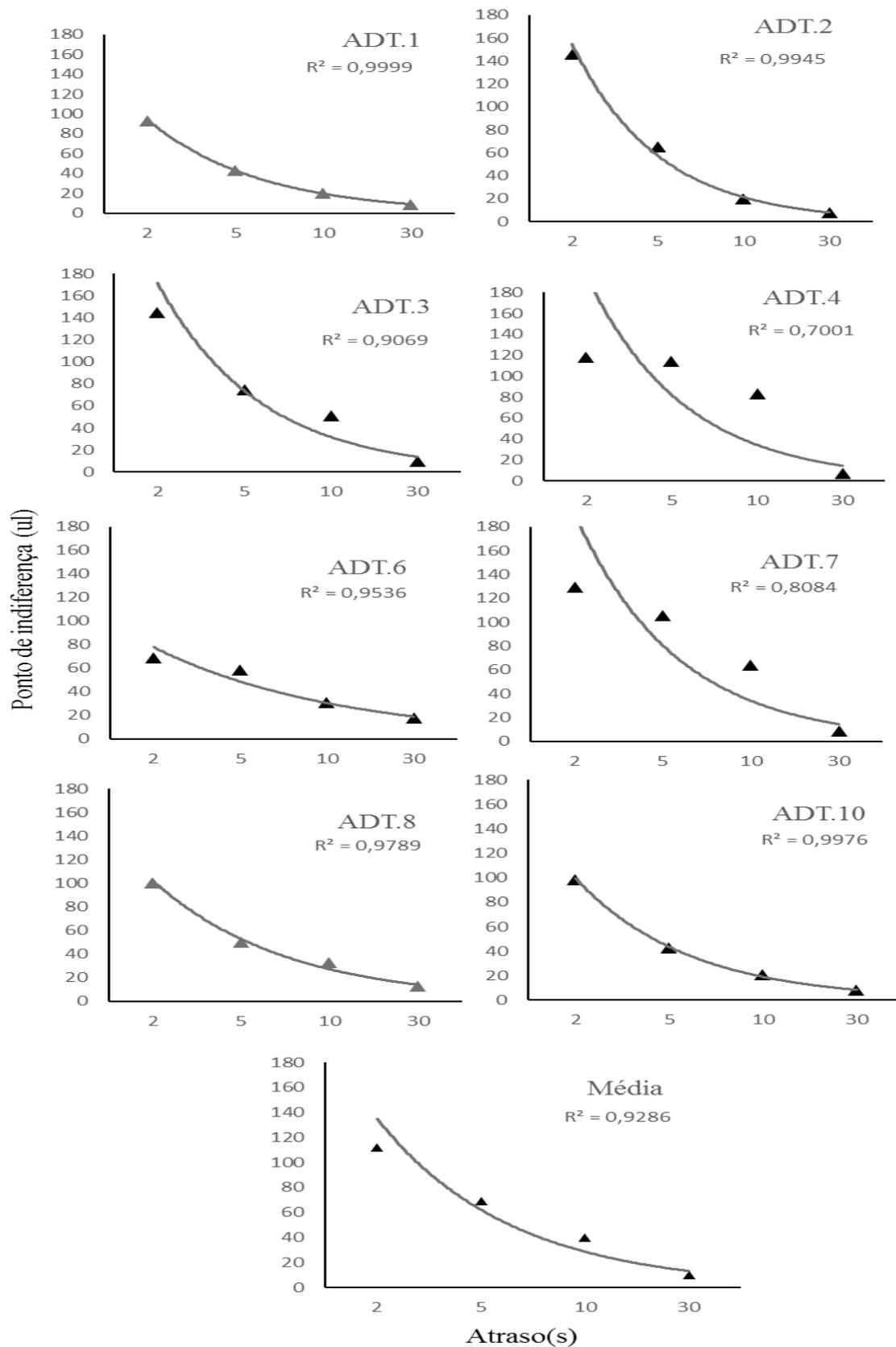


Figura 9. Curvas de desconto individual e a média do grupo ADT.

Na Figura 10 observa-se que o GC1 apresentou curvas de desconto menos acentuadas comparadas ao grupo ADL e ADT, com ponto de indiferença, na primeira condição de atraso, variando entre 127 μ l e 160 μ l, para quatro dos seis sujeitos (GC1.3, GC1.5, GC1.7, GC1.10) e com valores de k entre 0,12 e 0,28 para esses sujeitos. A curva de desconto da média do grupo apresentou coeficiente de determinação com $R^2 = 0,84$ e $k = 0,42$, cujo valor representa velocidade inferior de desconto comparado com os grupos ADL e ADT.

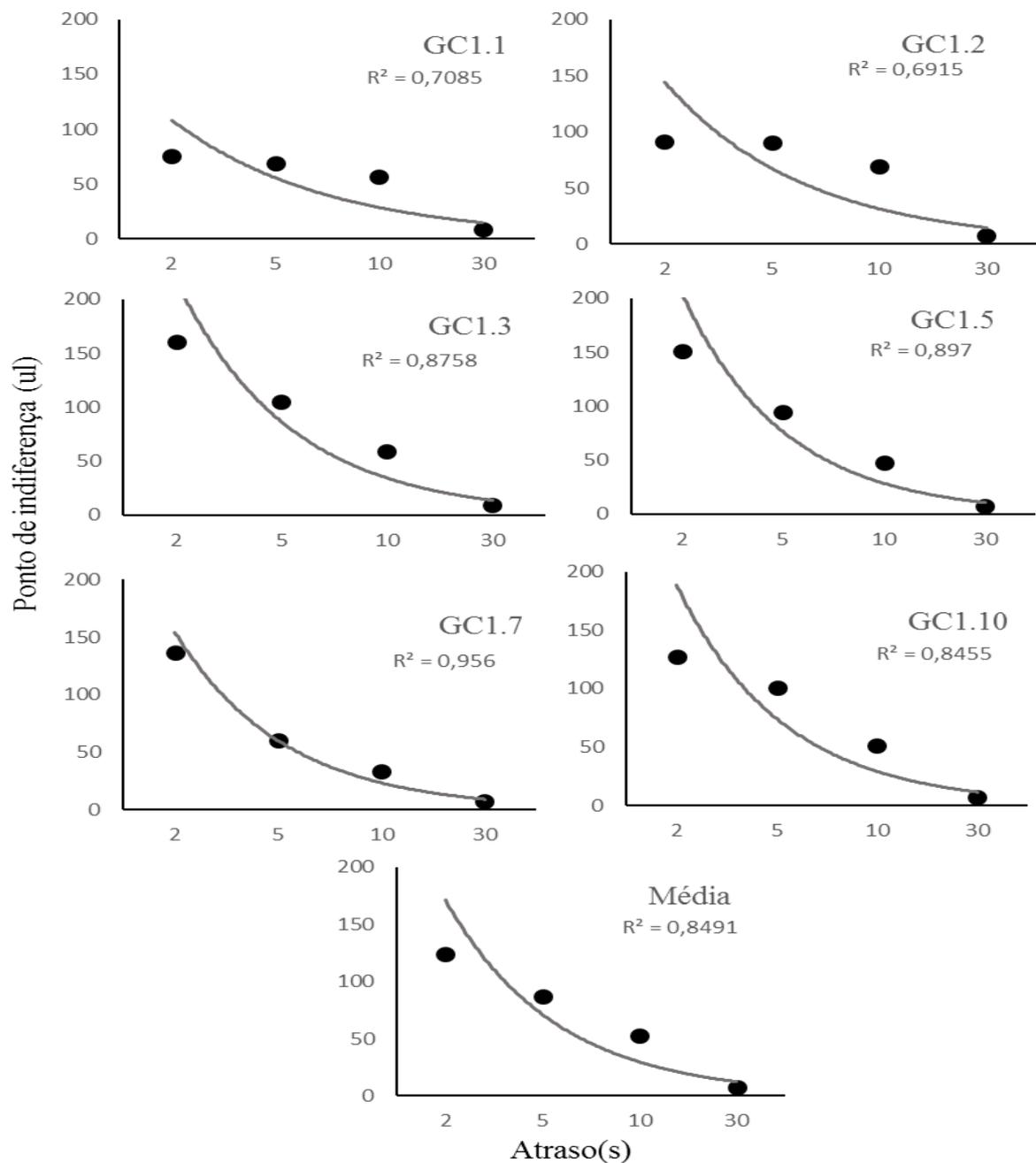


Figura 10. Curva de desconto individual e a média do grupo GC1.

Em geral, em GC2 os sujeitos mostraram preferência pela alternativa imediata, exibindo maior velocidade média para o desconto do grupo, com $k = 0,67$. Os sujeitos GC2.4 e GC2.6 demonstraram a maior velocidade de desconto do grupo, como $k = 0,99$ e $0,93$, respectivamente, mostrando-se os mais impulsivos dentro do grupo.

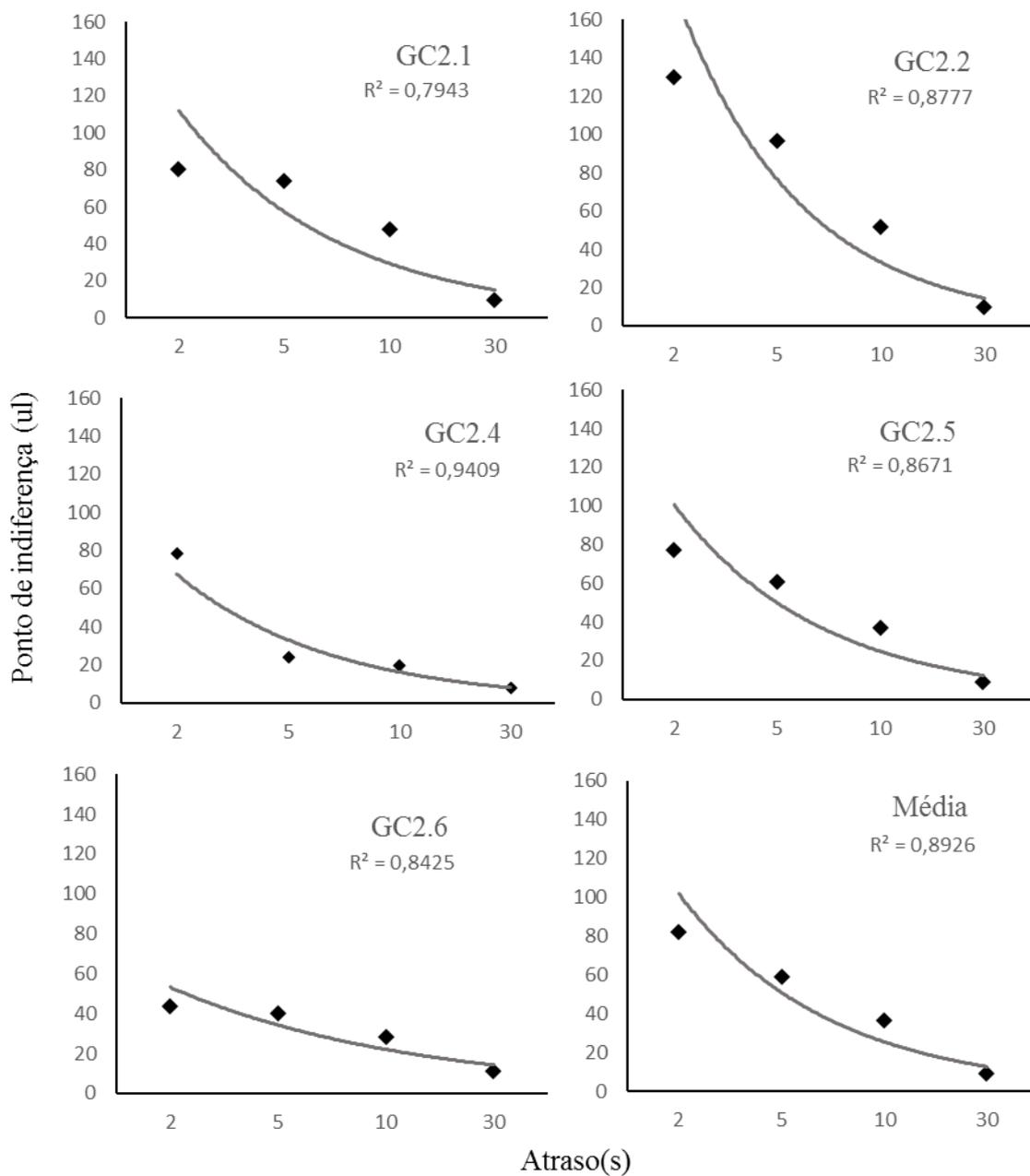


Figura 11. Curvas de desconto individual e a média do grupo GC2.

A Figura 12 mostra a comparação entre as curvas de desconto para todos os grupos. As curvas apresentam discreta diferenciação entre elas e o teste t-Student aceitou a hipótese nula, com $p > 0,05$ para todas as comparações entre grupos. Diante dos dados, não é possível atribuir qualquer diferenciação observada nas curvas de desconto como consequência da ingestão voluntária de álcool na fase da adolescência ou adulta. As diferenças observadas devem ser atribuídas ao acaso, como resultado de diferenças individuais presentes na amostra.

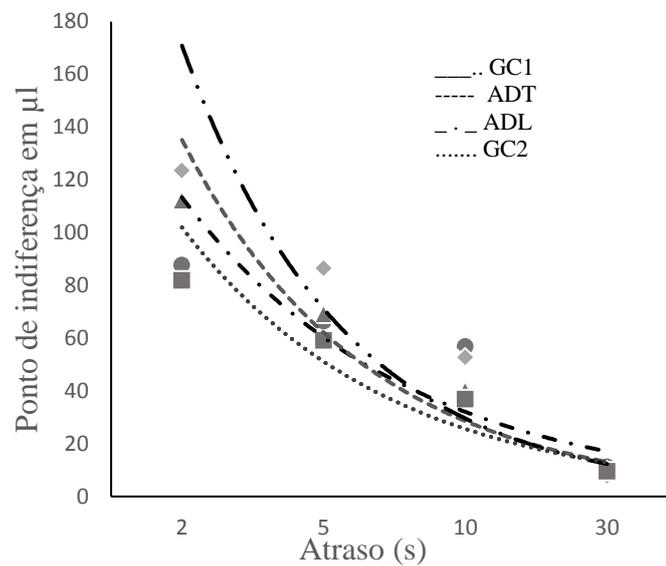


Figura 12. Comparação das curvas de desconto para todos os grupos.

Discussão

O presente trabalho objetivou avaliar os efeitos do consumo voluntário de álcool na fase da adolescência e na fase adulta sob o desconto do atraso, cuja medida de impulsividade se deu por meio do procedimento de ajuste de quantidade do reforço. Em geral, os resultados não mostraram diferenças significativas entre os grupos, com curvas de desconto similares. No entanto, os dados deste estudo resgatam a importância de Sidman (1976) ao afirmar que “mesmo que uma manipulação não produza mudança na variável dependente pode fornecer informação útil e frequentemente importante” (Sidman, 1976, p. 18) em relação ao fenômeno estudado. Desta forma, as semelhanças deste estudo para experimentos anteriores, contribuem para o conhecimento cumulativo da ciência na área de desconto do atraso e sobre os efeitos, na medida de impulsividade, do consumo de álcool em diferentes períodos do desenvolvimento neurológico.

Análise das variáveis de controle

1. Atividade motora

A exposição de todos os sujeitos ao campo aberto para a aferição da atividade motora no início do experimento, garantiu que essa variável fosse considerada na avaliação tanto do consumo de álcool quanto na tarefa de desconto do atraso. A discrepância do consumo de álcool, entre os grupos, evidenciou a vulnerabilidade do período da adolescência para o alto consumo da substância, posto que não houve diferença significativa no registro da atividade motora, dados consistentes com Crews, et al., (2000), Markwiese, Acheson, Levin, Wilson e Swartzwelder (1998) e Witt (2010). Desta forma, a atividade motora não aparece, neste estudo, como variável preditiva para um elevado consumo de álcool, assim como não foi observada correlação significativa entre atividade motora e desconto do atraso.

Ademais, os sujeitos utilizados neste estudo não foram de linhagens com agitação motora patente como a linhagem de ratos espontaneamente hipertensivos (*spontaneously hypertensive rat- SHR*) que tem como característica comportamento hiperativo e é utilizado como modelo animal para o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em humanos (Da Silva, Ramos, & Takahashi, 2004; Hendley, Atwater, Myers, & Whiternorn, 1983; Hunzinker, Saldana, & Neuringer, 1996) e isso pode ter influenciado no resultado. Entretanto, ao escolher uma linhagem sem manipulação genética, neste estudo, observou-se o período do desenvolvimento da adolescência como fator importante para o consumo elevado de álcool.

Entre os parâmetros de diagnóstico para o Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) estão os componentes de impulsividade e agitação motora, que podem interagir e favorecer a dependência por álcool, dado que este diagnóstico é considerado como fator de risco para a dependência por álcool (Biederman, Wilens, Mick, Faraone, & Spencer, 1998; Johann, Bobbe, Putzhammer, & Wodarz, 2003; Ohlmeier, Peters, Wildt, Zedler, Ziegenbein, Wiese, et al., 2008; Smith, Molina, & Pelham, 2002).

Contudo, a dependência é correlacionada à impulsividade e, apesar de pesquisas mostrarem fatores genéticos como determinantes para a dependência (Crabbe, 2002; Crabbe, Phillips, Harris, Arends, & Koob, 2006; Reich, Edenberg, Goate, Williams, Eerdewegh, et al., 1998), a complexidade do fenômeno ainda possui questões a serem respondidas tais como: 1) os efeitos do fator genético, considerando o ambiente e características da personalidade, no desencadear do abuso de drogas, 2); variáveis ambientais passíveis de manipulação, as quais podem evitar a dependência por drogas; e ainda, 3) indivíduos impulsivos, podem realizar escolhas de autocontrole? Como ocorre esse padrão de escolha, tendo em vista a classificação de impulsividade via diagnósticos médicos, genéticos ou mesmo comportamentais?

Desta forma, o processo de interação ambiente e genética, incluindo padrões de comportamentos que definem a personalidade de um indivíduo são variáveis envolvidas na

predição do consumo e na dependência pelo álcool, e mostra a necessidade de pesquisas adicionais nesta área de estudo.

2. Consumo voluntário de álcool

Rowland et al.(2005) validou o protocolo com álcool em gelatina com perda de álcool por evaporação de <math><1\text{g}/24\text{h}</math> em temperatura ambiente, evidenciando o sucesso da administração também em curtos períodos de exposição (6h, 3h e 1h por dia), verificando concentração de álcool no sangue de 5 – 45mg/dl para o consumo de 0,4-1,6g/kg de gelatina e relação linear com a quantidade consumida. Diante disso, este estudo adotou protocolo de ingestão diferenciada com objetivo de potencializar o controle da evaporação do álcool na gelatina, diminuindo o tempo de exposição diária e mantendo o consumo.

Os resultados seguiram o padrão do consumo demonstrado, com sujeitos adolescentes (ADL), em estudos que utilizaram a mesma tecnologia, com assíntota nos primeiros dias e posterior diminuição até um ponto estável de consumo diário (Lima, & Gimenes, 2011; Nasrallah et al., 2009; Rowland et al., 2005; Peris et al., 2006).

De maneira oposta ao ADL, o grupo ADT apresentou um padrão de consumo, com baixa consumação durante todo o período de exposição à gelatina com álcool, demonstrando maior aversividade ao álcool, comparado ao grupo ADL. Desta forma, o período da adolescência apresenta-se como variável importante para consumo excessivo de álcool mesmo com concentração acima de 6%, um limite mais frequentemente alcançado em pesquisas com autoadministração de álcool, devido à aversividade natural dessa substância (Eckardt, 1976).

Sob outra perspectiva, a exposição ao álcool apenas na fase adulta resulta em um baixo consumo da substância e esse resultado pode ter relação com o desenvolvimento neurológico, pois que nesta fase do desenvolvimento, poucas modificações estruturais são relatadas no

cérebro comparadas às modificações que ocorrem durante a adolescência, uma fase do desenvolvimento mais sensível aos efeitos do álcool (Bellis, Clark, Beers, Soloff, Boring, Hall, et al., 2000; Chambers, Taylor, & Potenza, 2003; Guerri, & Pascual, 2010).

3. Ingestão de maltodextrina

O grupo controle 1 (GC1) consumiu gelatina com maltodextrina (polímero de glicose), um tipo de açúcar por um período de 50 dias. O seu uso garantiu a palatabilidade e a não interferência no metabolismo do álcool. No entanto, a necessidade de um maior número de sessões para que os sujeitos do grupo avançassem no experimento, sugere possíveis efeitos da maltodextrina mediante o uso prolongado. Diante disso, o consumo de maltodextrina pode ter causado a perturbação observada no processo de aprendizagem na situação de escolha com atraso, uma vez que o consumo da solução de gelatina com 10% de maltodextrina, se deu por um período de 105 h comparado a 85 h para os demais grupos.

O açúcar pode causar dependência incluindo animais não humanos, o que sustenta a possibilidade da maltodextrina ter influenciado o desempenho dos sujeitos (Ahmed, Guillem, & Vandaele, 2013; Avena, Rada, & Hoebel, 2008). Entretanto, estudos com crianças não mostraram efeitos do açúcar no processo de aprendizagem (Tilson, Hong, & Sobotka, 1990; Wolraich, Lindgreen, Stumbo, Stegink, Appelbaum, Kiritsy, 1994; Wolraich, Wilson, & White, 1995), evidenciando a necessidade de mais estudos sobre a substância utilizada nesta pesquisa.

Curvas de desconto do atraso

O procedimento de ajuste da quantidade de reforço com atraso resultou em curvas com função hiperbólica e, apesar dos grupos apresentarem curvas de desconto com discreta diferença, não é possível afirmar qualquer efeito remanescente do álcool sobre essa medida de

impulsividade. Os grupos não mostraram diferença significativa em relação às médias dos pontos de indiferença, apresentando k médio e áreas sob a curva muito próximas, evidenciando maior similaridade entre as curvas médias que diferenças entre elas.

Os dados obtidos sugerem questões metodológicas e teóricas acerca das variáveis envolvidas na predição da impulsividade. Uma dessas questões é se o procedimento de desconto do atraso com não humanos é o mesmo processo observado em estudos com humanos, uma vez que existem diferenças no procedimento que podem afetar diretamente o processo de generalização do fenômeno estudado. No estudo com não humanos utiliza-se reforços primários e o sujeito, em geral, encontra-se em estado de privação. No entanto, em estudos com participantes humanos, em geral, se utiliza o reforço monetário hipotético (via simulações), o que pode tornar o procedimento não sensível a mudanças na impulsividade.

Pesquisas contradizem afirmações estáticas - dependentes de álcool são mais impulsivos comparados a não dependentes (Kirby, & Petry, 2004; Heil, Johnson, Higgins & Bickel, 2006). Consistente com essas análises, pesquisas com não humanos relacionadas ao consumo de álcool têm mostrado que, dependendo da situação, as medidas de impulsividade podem sofrer modificações de tal maneira que organismos identificados como mais impulsivos em determinada situação, em outra, são menos impulsivos comparados àqueles identificados como menos impulsivos (Dallery, & Raiff, 2007; Mitchell, Fields, D'Eposito, & Boettiger, 2005).

Assim, o período da adolescência é uma fase vulnerável aos efeitos do álcool no cérebro, principalmente em regiões correlacionadas, dentre outras funções, com a impulsividade (Bechara, 2005; Bickel, et al., 2007; McClure, Laibson, Loewenstein, & Cohen, 2004). Diante dos resultados, três hipóteses são possíveis: 1) o consumo de álcool não foi suficiente para causar alterações neurológicas que produzissem mudanças na variável dependente (desconto do atraso); ou 2) o intervalo de tempo entre o fim do consumo de álcool

e a fase de teste, propiciou a recuperação de possíveis lesões cerebrais, fenômeno conhecido como plasticidade neural; ou ainda, 3) a medida utilizada não foi sensível às modificações causadas pelo consumo do álcool.

Apesar de não ter sido objetivo do estudo, o consumo de álcool do grupo ADL foi equivalente a modelos animais de dependência alcoólica, com média de 5g/kg/dia. Assim, alterações neurológicas eram esperadas para esse grupo como resultado da dependência pela substância, e vale ressaltar que a inspeção visual dos dados, uma técnica amplamente utilizada pela Análise do Comportamento, mostra que os sujeitos ADL apresentaram uma curva de desconto mais acentuada comparada aos GC1 e ADT, isto é, foram mais impulsivos, ainda que estatisticamente os resultados não mostraram diferenças significativas.

O intervalo de tempo sem droga é uma importante variável metodológica, uma vez que, evita que o organismo esteja sob o efeito cumulativo da droga durante o teste e avalia a abstinência em medidas de impulsividade. Mitchell, *et al.* (2005) e Dallery e Raiff (2007) não observaram diferenças em curvas de desconto, quando os sujeitos se encontravam em abstinência da droga. Evidenciando a mudança de medidas de impulsividade de acordo com as variáveis de história ou de contexto. Neste sentido, outras variáveis, tais como: tempo de consumo da droga, tipos de reforçadores, variáveis sociais, sexo, idade e preferência, podem influenciar às diferentes medidas de impulsividade.

Considerações finais

A pesquisa apresentou contexto de consumação voluntária de álcool sem o envolvimento de estimulação aversiva e se aproximando do fenômeno como é observado em ambiente natural, sem privação de água ou alimento, envolvendo escolha livre e

acrescentando protocolo de exposição ao álcool que garantiu consumação de quantidade de álcool relevante e acima de 1g/kg/dia (Gill, France, & Amit, 1986). Agregou dados acerca da vulnerabilidade do consumo de álcool durante a adolescência alertando para os perigos do consumo durante essa fase do desenvolvimento.

Com relação ao desconto do atraso com ajuste da quantidade de reforço mostrou curva similar a estudos anteriores utilizando o mesmo procedimento, com o aumento do desconto em função do aumento do atraso para receber o reforço, fortalecendo assim, a validade da teoria do desconto do atraso, apesar de levantar questionamentos a respeito do papel do contexto no processo de escolha.

No entanto, o estudo apresenta limitações metodológicas que, contornadas, poderiam ter ampliado conclusões acerca do fenômeno estudado. A realização de exame toxicológico diário para aferição do teor de álcool no sangue, por exemplo, permitiria a realização de uma análise precisa da quantidade de álcool consumida e a quantidade presente no organismo do sujeito, além de verificar o efeito cumulativo desta substância na corrente sanguínea.

A realização do estudo histológico do cérebro verificaria possíveis danos cerebrais causados pelo consumo do álcool, especialmente nas áreas correlatadas, dentre outras funções, à impulsividade. Os ratos não mostraram inicialmente impulsividade, mas as relações entre alterações neurológicas, uma vez identificadas poderão sugerir alterações metodológicas em futuras replicações deste estudo.

A análise do comportamento parte do pressuposto que o mundo sob a pele é influenciado diretamente pelo contexto externo e, apesar de características genéticas, a interação organismo-ambiente pode atuar diferencialmente na manifestação comportamental da impulsividade. Assim, os ratos poderiam ter sofrido danos neurológicos e, ainda assim, não manifestarem alterações comportamentais por meio da medida de impulsividade proposta neste estudo.

Diferentemente da literatura de impulsividade que avalia este constructo por meio de experimentos em que os indivíduos estão sob o efeito do álcool ou são sabidamente dependentes por álcool ou por outras drogas (Claus, et al., 2011; Dean, Sugar, Hellenmann, & London, 2011; Devaudl, et al., 2011; Dom, et al., 2006; Finn, et al., 2000), este estudo contribuiu na identificação de variáveis que levam ao consumo abusivo de álcool, como: a) disponibilidade da substância e b) fase do desenvolvimento neurológico em que é oferecida a substância. Além de sugerir o tempo de abstinência da droga como variável importante na interpretação das medidas de impulsividade.

Ademais, o registro das respostas emitidas durante o intervalo tanto em relação aos ITIs quanto durante a espera pelo reforço na alternativa padrão, poderiam contribuir para a análise da impulsividade medida de por meio da inibição motora, uma vez que a escolha do sujeito, em contexto experimental, poderia estar sob o controle de uma classe de resposta não programada na contingência. Contexto este, que difere de estudos com humanos, posto que apenas uma resposta é possível em cada tentativa.

Outra variável que merece atenção especial é o atraso do reforço e a manipulação da quantidade do reforço. Estudos paramétricos são necessários para avaliar as reais e perceptíveis diferenças entre os diferentes atrasos (2 s, 4 s, 8 s, 16 s, 20 s, 30 s, 32 s) e quantidades do reforço em pesquisas com não humanos, os quais em geral, são utilizadas pequenas quantidades, entre 1 e 4 pelotas de alimento, entre 100 µl, 200 µl, 250 µl na alternativa padrão e 71 µl, 35 µl, 15 µl na alternativa de ajuste (Nasrallah, et al., 2009; Reynolds, Wit, & Richards, 2002; Richards, et al., 1997).

Em contrapartida, com humanos, as diferenças de atraso são mais facilmente discriminadas em função da história dos participantes de lidar com variáveis temporais em diferentes contextos. Os atrasos em pesquisa com humanos envolvem meses e até mesmo décadas (1 semana, 1 mês, 6 meses, 5 anos, 25 anos e até 50 anos), o que impossibilita a

coleta das consequências das escolhas realizadas. Desta forma, distancia a pesquisa da área de desconto envolvendo humanos da área envolvendo infra-humanos (Coelho, Hanna, & Todorov, 2003; Odum, & Rainaud, 2003).

Além de tais questionamentos, o presente estudo, apesar de não verificar diferenças significativas entre as curvas de desconto como resultado do consumo de álcool em diferentes fases do desenvolvimento, vem a somar a outros (Dallery, & Raiff, 2007; Kirby, & Petry, 2004; Mitchell, *et al.*, 2005) que não verificaram diferenças entre as curvas de desconto, após período de abstinência da substância de abuso. Tomado em conjunto, os resultados enfraquecem concepções estruturais ou afirmações de controle linear entre impulsividade e desconto, fortalecendo, assim, a concepção de que os sujeitos são impulsivos dependendo do contexto, do tipo de reforço e da história de reforçamento.

Referências

- Allen, T.J., Moeller, F.G., Rhoades, H. M., & Cherek, D.R. (1998). Impulsivity and history of drug dependence. *Drug and alcohol dependence*, 50, 137-145. doi:10.1016/S0376716(98)00023-4
- Ahmed, S.H., Guillem, K., & Vandaele, Y. (2013). Sugar addiction: pushing the drug-sugar analogy to the limit. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 16(4), 434-439. doi: 10.1097/MCO.0b013e328361c8b8.
- Appelhans, B.M., Woolf, K., Pagoto, S.L., Schneider, K.L., Whited, M.C., & Liebman, R. (2011). Inhibiting food reward: delay discounting, food reward sensitivity, and palatable food intake in overweight and obese women. *Obesity Journal*, 1, 1- 8. doi: 10.1038/oby.2011.57
- Avena, N.M., Rada, P., & Hoebel, B.G. (2008). Evidence for sugar addiction: behavioral and neurochemical effects of intermittent, excessive sugar intake. *Neuroscience Biobehavioral Review*, 32(1), 20-39. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.04.019
- Barr, C.S., Schwandt, M.L., Newman, T.K., & Higley, J. D. (2004). The Use of Adolescent Nonhuman Primates to Model Human Alcohol Intake. *Annals New York academy of sciences*, 1021, 221-233. doi: 10.1196/annals.1308.027
- Barratt, E.S. (1993). Impulsivity: Integrating cognitive, behavioral, biological, and environmental data. In: McCown, W.G., Johnson, J.L., & Shure, M.B. (Eds), *The impulsive client: Theory, research, and treatment* (pp.39-56), Washington, DC: American

Psychological Association.

Babor, T.F., Hofmann, M., Delboca, F.K., Hesselbrock, V., Meyer, R.E. Dolinsky, Z.S., & Rounsaville, B. (1992). Types of alcoholism I: evidence for an empirically derived typology based on indicators of vulnerability and severity. *Archives of General Psychiatry*, *49*, 599-608. doi:10.1001/archpsyc.1992.01820080007002

Bañuelos, C., Gilbert, R.J., Montgomery, K. S., Fincher, A.S., Wang, H., Frye, G.D., ..., Bizon, J. L. (2012). Altered spatial learning and delay discounting in a rat model of human third trimester binge ethanol exposure. *Behavioral Pharmacology*, *23*(1), 54-65. doi: 10.1097/FBP.0b013e32843eb07d

Becker, B., Woolard, R., Nirenberg, T.D., Minugh, P.A., Longabaugh, R., & Clifford, P.R. (1995). Alcohol Use among Subcritically Injured Emergency Department Patients. *Academic Emergency Medicine*, *2*, 784-790. doi: 10.1111/j.1553-2712.1995.tb03272.x

Becker, H.C., & Lopez, M.F. (2004). Increased ethanol drinking after repeated chronic ethanol exposure and withdrawal experience in C57BL/6 mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *28*(12), 1829-1838. doi: 10.1097/01.ALC.0000149977.95306.3A

Beckwith, S.W., & Czachowski, L. (2016). Alcohol-preferring P rats exhibit elevated motor impulsivity concomitant with operant responding and self-administration of alcohol. *Alcoholism: clinical and experimental research*, *40*, 1100-1110. doi: 10.1111/acer.13044

Bechara, A. (2005). Decision making, impulsive control and loss of willpower to resist drugs:

a neurocognitive perspective. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1458-1463. doi: 10.1038/nn1584

Bellis, M.D., Clark, D.B., Beers, S.R., Soloff, P.H., Boring, A.M., Hall, J., ..., Keshavan, M.S. (2000). Hippocampal volume in adolescent onset alcohol use disorders. *American Journal Psychiatry*, 157, 733-744. doi: 10.1176/appi.ajp.157.5.737

Bickel, W.K., Mackillop, J., Madden, G.J., Odum, A.L., & Yi, R. (2015). Experimental manipulations of delay discounting & related processes: an introduction to the special issue. *Journal experimental analysis of behavior*, 103,1-9. doi/10.1002/jeab.133

Biederman, J., Wilens, T.E., Mick, E., Faraone, S.V., & Spencer, T. (1998). Does attention deficit hyperactivity disorder impact the developmental course of drug and alcohol abuse and dependence? *Biological Psychiatry*, 44,269-273. doi: 0006-3223/98

Blanchard, D. C., Griebel, G., Blanchard, R. J. (2001). Mouse defensive behaviors: Pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 25, 205-218.

Brown, S.A., Tapert, S. F., Granholm, E., & Delis, D.C. (2000). Neurocognitive Functioning of adolescents: Effects of protracted Alcohol Use. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 24,164-171. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb04586.x

Calvert, A.L., Green, L., & Myerson, J. (2010). Delay discounting of qualitatively different reinforcers in rats. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 93, 171-184. doi:

10.1901/jeab.2010.93-171

- Clark, D.B., Vanyukov, M., & Cornelius, J. (2002). Childhood antisocial behavior and adolescent alcohol use disorders. *Alcohol Research Health, 26*, 109–115.
- Claus, E.d., Kent, A.K., & Hutchison, K.E. (2011). Neural and behavioral mechanisms of impulsive choice in alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 35*, 1209- 1219. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01455.x
- Chambers, R.A., Taylor, J.R., & Potenza, M.N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability. *American Journal Psychiatry, 160*(6), 1041-1052. doi: 10.1176/appi.ajp.160.6.1041
- Chassin, L., Pitts, S.C., DeLucia, C., & Todd, M. (1999). A longitudinal study of children of alcoholism: predicting young adult substance abuse disorders, anxiety, and depression. *Journal Abnormal Psychology, 108*, 106-119. <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.108.1.106>
- Coelho, C., Hanna, E.S., & Todorov, J.C. (2003). Magnitude, atraso e probabilidade de reforço em situações hipotéticas de risco. *Psicologia: Teoria e Pesquisa, Brasília, 19* (3), 269-278.
- Chung, S., & Herrnstein, R. J. (1967). Choice and delay of reinforcement. *Journal of the experimental analysis of behavior, 10*, 67-74. doi: 10.1901/jeab.1967.10-67

- Crabbe, J.C. (2002). Alcohol and genetics: New Models. *American Journal of Medical Genetics*, *114*, 969-974. doi: 10.1002/ajmg.10984.
- Crabbe, J.C., Phillips, T.J., Harris, R.A., Arends, M.A., & Koob, G.F. (2006). Alcohol- related genes: contributions from studies with genetically engineered mice. *Addiction Biology*, *11*, 195-269. doi: 10.1111/j.1369-1600.2006.00038.x
- Crews, F.T., Braun, C.J., Hoplight, B., Switzer, R.C., & Knapp, D.J. (2000). Binge ethanol consumption causes differential brain damage in young adolescent rats compared with adult rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *24*, 1712-1723. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb01973.x
- Crews, F.T., & Boettiger, C.A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *93*, 237-247. doi: 10.1016/j.pbb.2009.04.018
- Crews, F.T., Collins, M.A., Dlugos, C., Littleton, J., Wilkins, L., Neafsey, E.J., ..., Noronha, A. (2004). Alcohol-Induced neurodegeneration: When, Where, and Why? *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *28*(2), 350-364. doi: 10.1097/01.ALC.0000113416.65546.01
- Crews, F.T., & Nixon, K. (2009). Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol & Alcoholism*, *44*(2), 115-127. doi: 10.1093/alcalc/agn079
- Czachowski, C. L., Samson, H. H., & Denning, C. E. (1999). Blood ethanol concentrations in rats drinking sucrose/ethanol solutions. *Alcohol Clinical Experimental Research*, *23*, 1331-

1335. doi: 10.1111/j.1530-0277.1999.tb04354.x

Dalley, J. W., Everitt, B.J., & Robbins, T.W. (2011). Impulsivity, Compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron*, *69*,680-694. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.01.020>

Dallery, J., & Raiff, B.R. (2007). Delay discounting predicts cigarette smoking in a laboratory model of abstinence reinforcement. *Psychopharmacology*,*190*, 485-496. doi: 10.1007/S00213-006.0627.5

Dawes, M.A., Tarter, R.E., & Kirisci, L. (1997). Behavioral self-regulation: correlates and 2 year follow-ups for boys at risk for substance abuse. *Drug Alcohol Dependence*, *45*, 165–176. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716\(97\)01359-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0376-8716(97)01359-8)

DaSilva, G.E., Ramos, A., & Takahashi, R.N. (2004). Comparison of voluntary ethanol intake by two pairs of rats lines used as genetic models of anxiety. *Brazilian Journal of Medical and Biological research*, *37*, 1511-1517.

Dean, A.C.M., Sugar, C.A., Helleman, G., & London, E.D. (2011). Is all risk bad? Young adult cigarette smokers fail to take adaptative risk in a laboratory decision-making test. *Psychopharmacology*, *215*, 801-811. doi: 10.1007/500213-011-2182-y

Devauld, L.L., & Prendergast, M.A. (2009). Introduction to the special issue of alcohol and alcoholism on sex/gender differences in responses to alcohol. *Alcohol & Alcoholism*,*44*, 533–534. doi: 10.1093/alcalc/agg046

- Dick, D.M., Smith, G., Olausson, P., Mitchell, S.H., Leeman, R.F., O'Malley, S.S., & Sher, K. (2010). Understanding the construct of impulsivity and its relationship to alcohol use disorders. *Addiction Biology*, *15*(2), 217-226. doi: 10.1111.j1369-16002009.00190.x
- Diehl, A., & Palhares, H.N.A. (2010). Tratamentos farmacológicos e psicossocial da comorbidade entre transtornos mentais e dependência química. In Diehl, A. et al (Eds.), *Tratamentos farmacológicos para dependência química: da evidência científica à prática Clínica*, 327-344. Artmed.
- Gjordjevic, D., Nikolic, J., & Stefanovic, V. (1998). Ethanol interactions with other cytochrome P450 substrates including drug, xenobiotics, and carcinogens. *Pathologie-biologie*, *46*(10), 760-770.
- Dom, G., D'Haene, P., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2006). Impulsivity in abstinent early and late – onset alcoholics: differences in self- report measure and a discounting task. *Addiction*, *101*, 50-59. doi: 10.1111/j.1360-0443.2005.01270.x
- Dunn, R., & Fantino, E. (1982). Choice and the relative immediacy of reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *38*, 321-326. doi: 10.1901/jeab.1982.38-321
- Eckardt, M.J. (1976). Alcohol-induced conditioned taste aversion in rats. Effect of concentration and prior exposure to alcohol. *Journal of studies on alcohol*, *37*(3), 334-346. doi: 10.15288/jsa.1976.37.334
- Eckardt, M.J., Campbell, G.A., Marietta, C.A., Majchrowicz, E., Rawlings, R.R., & Weight,

- F. F. (1992). Ethanol dependence and withdrawal selectively alter localized cerebral glucose utilization. *Brain Research*, *584*, 244-250. doi: 10.1016/0006-8993(92)90901-k
- Ellis, F.W., & Pick, J.R. (1970). Experimentally induced ethanol dependence in Rhesus monkeys. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, *17*(1), 88-93.
- Evenden, J.L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, *146*, 348–361.
- Falk, J.L., Samson, H.H., & Winger, G. (1972). Behavioral maintenance of high blood ethanol and physical dependence in the rats. *Science*, *177*, 811-813. doi: 10.1126/science.177.4051.811
- Finn, P.R., Sharkansky, E. J., Brandt, K.M., & Turcotte, N. (2000). The effects of familial-risk, personality, and expectancies on alcohol use and abuse. *Journal Abnormal Psychology*, *109*, 122-133. <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.109.1.122>
- Finn, P.R., Sharkansky, E.J., Viken, R., West, T.L., Sandy, J., & Bufferd, G.M. (1997). Heterogeneity in the families of soon of alcoholism: the impact of familial vulnerability type on offspring characteristics. *Journal Abnormal Psychology*, *106*, 26-36. doi.org/10.1037/0021-843X.106.1.26
- Fidler, T.L., Dion, A.M., Powers, M.S., Ramirez, J.J., Mulgrew, J.A., Smitasin, P.J., ..., Cunningham, C.L. (2011). Intragastric self-infusion of ethanol in high- and low drinking mouse genotypes after passive ethanol exposure. *Genes, brain and Behavior*, *10*, 264-275. doi: 10.1111/j.1601-183X.2010.00664.x

- Gill, K., France, C., & Amit, Z. (1986). Voluntary ethanol consumption in rats: an examination of blood/brain ethanol levels and behavior. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 10(4), 457-462. doi: 0145-6008186/1004-0457
- Gigliotti, A., & Bessa, M. A. (2004). Síndrome de dependência do álcool: critérios diagnósticos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26, 11-13. doi.org/10.1590/S1516-44462004000500004
- Gilbertson, R., Prather, R., & Nixon, S.J. (2008). The role of selected factors in the development and consequences of alcohol dependence. *Alcohol: Research & Health*, 31,389-399.
- Goldstein, D. B., & Pal, N. (1971). Alcohol dependence produced in mice by inhalation of alcohol: grading the withdrawal reaction. *Science*, 172, 288-290. doi: 10.1126/science.172.3980.288
- Guerri, C., & Pascual, M. (2010). Mechanisms involved in the neurotoxic, cognitive, and neurobehavioral effects of alcohol consumption during adolescence. *Alcohol*, 44, 15-26. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.10.003
- Grant, G. F. (1998). The impact of a family history of alcoholism on the relationships between age at onset of alcohol use and DSM-IV alcohol dependence: Results of the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *Alcohol Health & Research World*, 22(1),44-

147.

Green, L., & Snyderman, M. (1980). Choice between reards differing in amount and delay: toward a choice model of self-control. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 34,135-147. doi: 10.1901/jeab.1980.34-135

Green, L., Myerson, J., & McFadden, E. (1997). Rate of temporal discounting decreases with amount of reward. *Memory & Cognition*, 25(5), 715-723.

Green, L., Myerson, J., Shah, A.K., Estle, S.J., & Holt, D.D. (2007). Do adjusting-amount and adjusting-delay procedures produce equivalent estimates of subjective value in pigeons? *Journal of the experimental analysis of behavior*, 87, 337-347. doi: 10.1901/jeab.2007.37-06

Green, A. S., & Grahame, N. J. (2008). Ethanol drinking in rodents: is free-choice drinking related to the reinforcing effects of ethanol? *Alcohol*, 42, 1-11. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.alcohol.2007.10.005>

Green, L., Myerson, J., & Calvert, A.L. (2010). Pigeons' discounting of probabilistic and delayed reinforcers. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 94, 113-123. doi: 10.1901/jeab.2010.94-113

Hanna, E.S., & Ribeiro, M.R. (2005). Autocontrole: um caso especial de comportamento de escolha. In: Abreu-Rodrigues, J. & Ribeiro, M. R. (2005). *Análise do Comportamento: Pesquisa, Teoria e Aplicação*. Artmed Editora S.A. Porto Alegre, RS.

- Harrigan, G.G., Maguire, G., & Boros, L. (2008). Metabolomics in alcohol research and drug development. *Alcohol, Research & Health*, 31, 26-35.
- Heilig, M. (2009). Alcoholism. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Elsevier, Ltd., Bethesda, MD, USA.
- Heil, S.H., Jonhson, M.W., Higgins, S.T., & Bickel, W.K. (2006). Delay discounting in currently using and currently abstinent cocaine dependent outpatients and non-drug-using matches controls. *Addictive behaviors*, 31, 1290-1294. doi: 10.1016/j.addbeh.2005.09.005
- Hensing, G., & Spak, F. (2009). Introduction: Gendering socio cultural alcohol and drug research. *Psycho-social aspects supplement*, 6, 602-606.
- Hendley, E.D., Atwater, D.G., Myers, M.M., & Whiterhorn, D. (1983). Dissociation of genetics hyperactivity and hypertension in SHR. *Hypertension*, 5, 211-217. doi: 10.1161/01.4YP.5.2.211
- Herrnstein, R.J. (1961). Relative and absolute strength response as a function of frequency of reinforcement. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 4, 267-272. doi: 10.1901/jeab.1961.4-267
- Houtman, R.M.A. (2010). Long-term effects of alcohol use on adolescent brain development. Master's Thesis. Recuperado de: dspace.library.uu.nl

- Hünziker, M.H.L., Saldana, R.L., & Neuringer, A. (1996). Behavioral variability in SHR and SKY rats as a function of rearing environment and reinforcement contingency. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *65*, 129-144.
- Hursh, S. R., & Silberberg, A. (2008). Economic demand and essential value. *Psychological Review*, *115*, 186-198. doi: 10.1037/0033-295X.115.1.186
- Isles, A.R., Humby, T., Walters, E., & Wikinson, L.S. (2004). Common genetic effects on variation in impulsivity and activity in mice. *The journal of neuroscience*, *30*, 6733-6740. doi:10.1523/JNEUROSCI.1650-04.2004
- Johann, M., Bobbe, G., Putzhammer, A., & Wodarz, N. (2003). Comorbidity of alcohol dependence with attention-deficit hyperactivity disorder: Differences in phenotype with increased severity of the substance disorder, but not in genotype. *Alcoholism: Clinical Experimental Research*, *27*(10), 1527-1534. doi: 10.1097/01.ALC.0000090143.00703.07
- Kagel, J. H., Battalio, R.C., & Green, L. (1995). Economic choice theory: an experimental model of animal behavior. Cambridge University Press.
- Kaminski, B. J., & Ator, N. A. (2001). Behavioral and pharmacological variables affecting risky choice in rats. *Journal of the experimental analysis of behavior*, *75*, 275-297. doi: 10.1901/jeab.2001.75-275
- Kirby, K.N., & Petry, N.M. (2004). Heroin and cocaine abusers have higher discounting rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug using controls. *Addiction*, *99*, 461-471.

doi: 10.1111/j.1360-0443.2003.00669.x

Kirby, K.N., Petry, N.M., & Bickel, W.K. (1999). Heroin addicts have higher discounting rates for delayed rewards than non-drug using control. *Journal of Experimental Psychology: General*, *128*(1), 78-87. doi: 10.1037/0096-3445.128.1.78

Kimpel, M.W., Strother, W.N., McClintick, J.N., Carr, L.G., Liang, T., Edenberg, H.J., & McBride, W.J. (2007). Functional gene expression differences between inbred alcohol-preferring and non-pre rats in five brain regions. *Alcohol*, *41*(2), 95-132.

Krueger, R.F., Hicks, B.M., Patrick, C.J., Carlson, S.R., Iacono, W.G., & McGue, M. (2002). Etiologic connections among substance dependence, antisocial behavior, and personality: modeling the externalizing spectrum. *Journal Abnormal Psychology*, *111*, 411–424. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.111.3.411>

Koob, G.F., & LeMoal, M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, *278*, 52–58. doi: 10.1126/science.278.5335.52

Lankford, M.F., Roscoe, A, K., Penning, S.N., & Myers, R.D. (1991). Drinking of high concentration of ethanol versus palatable fluids in alcohol-preferring(P) rats: Valid animal model of alcoholism. *Alcohol*, *8*, 293-299. doi: 0741-8329191

Lejuez, C.W., Aklin, W.M., Jones, H.A., Richards, J.B., Strong, D.R., Kahler, C.W., & Read, J.P. (2003). The Balloon Analogue Risk Task (BART) differentiates smokers and nonsmokers. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, *11*, 26–33. doi:

<http://dx.doi.org/10.1037/1064-1297.11.1.26>

Lejuez, C.W., Aklin, W., Bornovalova, M., & Moolchan, E.T. (2005). Differences in risk-taking propensity across inner-city adolescent ever and never-smokers. *Nicotine & Tobacco Research*, 7, 71–79. doi :<https://doi.org/10.1080/14622200412331328484>

Lester, D. (1961). Self-maintenance of intoxication in the rat. *Quarterly journal of studies on alcohol*, 22, 223-231.

Lima, K.L.B.de A., & Gimenes, L.S. (2011). Taxa de desconto em procedimento de escolha com probabilidade e atraso do reforço: efeitos da exposição ao álcool durante a adolescência em ratos. *Universidade de Brasília*. Dissertação de mestrado. Recuperado em: repositorio.unb.br/handle/10482/8749

Logue, A. W., & Peña-Correal, T. E. (1984). Responding during reinforcement delay in a self-control paradigm. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 41, 267-277. doi: 10.1901/jeab.1984.41-267

Logue, S.F., Swartz, R.J., & Wehner, J.M. (1998). Genetic correlation between performance on an appetitive-signalized nosepoke task and voluntary ethanol consumption. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 22, 1912–1920. doi: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb05898.x

Markwiese, B.J., Acheson, S. K., Levin, E.D., Wilson, W.A., & Swartzwelder, H.S. (1998). Differential effects of ethanol on memory in adolescent and adult rats. *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, 22(2), 416-421. doi: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb03668.x

- Mazur, J. (1987). Choice between small certain and large uncertain reinforcers. *Animal Learning & Behavior*, *12*, 199-205. doi:10.3758/BF03209066
- Mazur, J. E. (1989). Theories of probabilistic reinforcement. *Journal of the experimental analysis of behavior*, *51*, 87-99. doi:10.1901/jeab.1989.51-87
- Mazur, J. E. (1988). Estimation of indifference points with an adjusting-delay procedure. *Journal of the experimental analysis of behavior*, *49*, 37-47. doi: 10.1901/jeab.1988.49-37
- Mazas, C.A., Finn, P.R., & Steinmetz, J.E. (2000). Decision-making biases, antisocial personality, and early-onset alcoholism. *Alcoholism: clinical and experimental research*, *24*, 1036-1040. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb04647.x
- Mackillop, J. (2013). Integrating behavioral economics and behavioral genetics: delayed reward discounting as an endophenotype for addictive disorders. *Journal of the experimental analysis of behavior*, *99*, 14-31. doi: 10.1002/jeab.4
- Mackillop, J. (2016). The behavioral economics and neuroeconomics of alcohol use disorders. *Alcoholism: clinical and experimental research*, *40*, 672-685. doi: 10.1111/acer.13004
- McClure, S.M., Laibson, D.I., Loewenstein, G., & Cohen, J.D. (2004). Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards. *Science*, *306*, 503-507. doi: 10.1126/science.1100907

McKim, W. A. (1986). *Drugs and Behavior: an introduction to behavioral pharmacology*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs – New Jersey.

Mello, N. K., (1973). A Review of Methods to Induce Alcohol Addiction in Animals.

Pharmacology Biochemistry and Behavior, 1, 89- 101. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057\(73\)90061-0](http://dx.doi.org/10.1016/0091-3057(73)90061-0)

Mello, N. K., & Mendelson, J. H. (1971). Evaluation of a polydipsia technique to induce alcohol consumption in monkeys. *Physiology & Behavior*, 7, 827-836. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(71\)90047-3](http://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(71)90047-3)

Meisch, R.A. (2001). Oral drug self-administration: an overview of laboratory animal studies. *Alcohol an international biomedical journal*, 24(2), 117-128. doi: 10.1016/S0741-8329(01)00149-5

Meskar, A., Plee-Gautier, E., Amet, Y., Berthou, F., & Lucas, D. (2001). Alcohol-xenobiotic interactions. Role of cytochrome P450 2E1. *Pathologie-biologie*, 49(9), 696-702.

Mitchell, J. M., Fields, H. L., D'Esposito, M., & Boettiger, C. A. (2005). Impulsive responding in alcoholics. *Alcoholism: clinical and experimental research*, 29, 2158- 2169. doi: 10.1097/01.alc.0000191755.63639.4a

Moselhy, H.F., Georgious, G., & Kahn, A. (2001). Frontal lobe changes in alcoholism: A review of the literature. *Alcohol and Alcoholism*, 36, 357-368.

doi: <http://dx.doi.org/10.1093/alcalc/36.5.357>

Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., & Swann, A.C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 1783–179. doi:10.1176/appi.ajp.158.11.1783

Myerson, J., Green, L., & Morris, J. (2011). Modeling the effect of reward amount on probability discounting. *Journal of the experimental analysis of behavior*, *95*, 175–187. doi: 10.1901/jeab.2011.95.175

Nasrallah, N.A., Yang, T.W.H., & Bernstein, I.L. (2009). Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use. *Psychological and cognitive sciences*, *13*, 1–5. doi: 10.1073/pnas.0906629106

Nixon, S.J., Tivis, R., Ceballos, N., Varner, J.L., & Rohrbaugh, J. (2002). Neurophysiological efficiency in male and female alcoholics. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *26*(5), 919–927. [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846\(02\)00206-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846(02)00206-3)

Nordegren, T. (2002). *The A-Z Encyclopedia of Alcohol and Drug Abuse*. Brown Walker Press, 1st edition, Parkland, Florida, USA.

Oberlin, B.G., & Grahame, N. J. (2009). High-alcohol preferring mice are more impulsive than low-alcohol preferring mice as measured in the delay discounting task. *Alcoholism: clinical and experimental research*, *33*, 1294–1303. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846\(02\)00206-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0278-5846(02)00206-3)

- Odum, A.L., & Rainaud, C.P. (2003). Discounting of delayed hypothetical money, alcohol, and food. *Behavioral processes*, 64, 305-313. doi: 10.1016/S0376-6357(03)00145-1
- O'Donoghue, T., & Rabin, M. (2002). Self-Awareness and Self-Control. In: Loewenstein, G.; Read, D. & Baumeister, R.F. (2002). *Time and Decision: Economic and Psychological Perspective in Intertemporal Choice*. Russel Sage Foundation, New York.
- Ohlmeier, M.D., Peters, K., Wildt, B.T.T., Zedler, M., Ziegenbein, M., ..., Schneider, U. (2008). Comorbidity of alcohol and substance dependence with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Alcohol & Alcoholism*, 43(3), 300-304. doi: 10.1093/alcalc/agn014
- O'Malley, P.M., Johnston, L. D., & Bachman, J.G. (1998). Alcohol use among adolescents. *Alcohol Health & Research World*, 22, 85-93.
- Patton, J. H., Stanford, M.S., & Barrat, E.S. (1995). Factor structure of the Barrat Impulsiveness Scale. *Journal of clinical psychology*, 51, 768-774. doi:10.1002/1097-4679(199511)51:63.0.CO;2-1
- Pedroso, R. (2008). Comportamento de escolha: uma estimativa de probabilidade subjetivas de descrições nominais com recompensas hipotéticas. Universidade Católica de Goiás. Recuperado de <http://trove.nla.gov.au/version/20018774>

- Pfefferbaum, A., Sullivan, E.V., Mathalon, D.H., Shear, P.K., Rosenbloom, M.J., & Lim, K.O. (1995). Longitudinal changes in magnetic resonance imaging brain volumes in abstinent and relapse alcoholics. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *19*, 1117- 1191. doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb01598.x
- Peris, J., Zharikova, A., Li, Z., Lingis, M., MacNeill, M., Wu, M. T., & Rolwland, N.E. (2006). Brain ethanol levels in rats after voluntary ethanol consumption using a sweetened gelatin vehicle. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *85*, 562-568. doi:10.1016/j.pbb.2006.10.010
- Perry, J. L., & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology*, *200*, 1-26. doi: 10.1007/s00213-008-1173-0
- Petry, N.M. (2001). Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology*, *154*, 243-250. doi: 10.1007/s002130000638
- Planeta, C.S. (2013). Animal models of alcohol and drug dependence. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *35*, 140-146. doi: 10.1590/1516-4446-2013-1149
- Ponce, L.F., Pautassi, R.M., Spear, N.E., & Molina, J.C. (2008). Ethanol-mediated operant learning in the infant rat leads to increased ethanol intake during adolescence. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *90*(4), 640-650. doi: 10.1016/j.pbb.2008.05.007

- Pupe, S., Brys, I., Asherson, P.J.E., & Bizarro, L.(2011). Prenatal alcohol exposure did not affect impulsivity in rats that performed delay or probability discounting tasks. *Psychology & Neuroscience, 1*(4), 123-130. doi: 10.3922/j.psns.2011.1.014
- Rachlin, H., & Green, L. (1972). Commitment, choice and self-control. *Journal of the experimental analysis of behavior, 17*, 15-22. doi: 10.1901/jeab.1972.17-15
- Rachlin, H. (1970). *Modern behaviorism*. San Francisco: Freeman.
- Rachlin, H., Raineri, A., & Cross, D. (1991). Subjective probability and delay. *Journal of the experimental analysis of behavior, 55*, 233-244. doi: 10.1901/jeab.1991.55-233
- Rachlin, H., Logue, A.W., Gibbon, J., & Frankel, M. (1986). Cognition and behavior in studies of choice. *Psychological Review, 93*, 33-45. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0033-295X.93.1.33>
- Reich, T., Edenberg, H.J., Goate, A., Williams, J.T., Rice, J.P., ..., Begleiter, H. (1998). Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *American journal of medical genetics, 81*, 207-215. doi:10.1002/(SICI)1096-8628(19980508)81:33.0.CO;2-T
- Reynolds, B., Wit, H., & Richards, J.B. (2002). Delay of gratification and delay discounting in rats, *Behavioral Processes, 59*, 157-168.
- Richards, J. B., Mitchell, S. H., De Wit, H., & Seiden, L.S. (1997). Determination of discount functions in rats with an adjusting-amount procedure. *Journal of the experimental analysis of behavior, 67*, 353-366. doi: 10.1901/jeab.1997.67-353

- Richards, J.B., Zhang, L., Mitchell, S.H., & DeWit, H. (1999). Delay or probability discounting in a model of impulsive behavior: effect of alcohol. *Journal of the experimental analysis of behavior*, *71*, 121-143. doi:10.1901/jeab.1999.71-121
- Ritvo, J.I., & Park, C. (2007). The psychiatric management of patients with alcohol dependence. *Current treatment options in neurology*, *9*(5), 381-392. doi: 10.1007/S11940-007-0024-3
- Rimondini, R., Arlinde, C., Sommer, W., & Heiling, M. (2002). Long-lasting increase in voluntary ethanol consumption and transcriptional regulation in the rat brain after intermittent exposure to alcohol. *The FASEB journal*, *16*, 27-35. doi: 0892-6638/02/0016-0027
- Rosenbloom, M. J., & Pfefferbaum, A. (2008). Magnetic resonance imaging of the living brain. *Alcohol Research & Health*, *31*, 362- 376.
- Rowland, N. E., Nasrallah, N., & Robertson, K. L. (2005). Accurate caloric compensation in rats for electively consumed ethanol-beer or ethanol- polycose mixtures. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *80*, 109-114. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2004.10.010>
- Samson, H.H, Files, F.J, & Brice, G. (1996). Patterns of ethanol consumption in a continuous access situation: the effect of adding a sweetener to the ethanol solution. *Alcohol Clinical Experimental Research*, *20*, 101-109. doi: 10.1111/j.1530-0277.1996.tb01052.x

- Samson, H.H., Files, F.J., & Denning, C. (1999). Chronic ethanol self-administration in a continuous access operant situation: the use of a sucrose/ethanol solution to increase daily ethanol intake. *Alcohol*, *19*(2), 151-155.
- Schramm-Sapyta, N. L., Walker, Q.D., Caster, J.M., Levin, E.D., & Kuhn, C.M. (2009). Are adolescents more vulnerable to drug addiction than adults? Evidence from animal models. *Psychopharmacology*, *206*, 1-21. doi:10.1007/s00213-009-1585-5
- Sharpe, A. L., & Samson, H. H. (2003). Ethanol and sucrose self-administration components: effects of drinking history. *Alcohol*, *29*, 31-38. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0741-8329\(02\)00318-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0741-8329(02)00318-X)
- Sidman, M. (1976). *Táticas da pesquisa científica: avaliação dos dados experimentais na psicologia*. Trad. Maria Eunice Paiva. Ed. Brasiliense. São Paulo: Brasil.
- Slawecki, C. J., & Samson, H. H. (1997). Changes in oral ethanol self-administration patterns resulting from ethanol concentration manipulations. *Alcohol Clinical Experimental Research*, *21*, 1144-1149. doi: 10.1111/j.1530-0277.1997.tb04265.x
- Sloan, C.D., Sayarath, V., & Moore, J. (2008). Systems genetics of alcoholism. *Alcohol Research & Health*, *31*, 14-25.
- Slutske, W.S., Heath, A.C., Madden, P.A.F., Bucholz, K.K., Statham, D.J., & Martin, N.G. (2002) Personality and the genetic risk for alcohol dependence. *Journal Abnormal Psychology*, *111*, 124–133. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/0021-843X.111.1.124>

- Smith, B.H., Molina, B.S.G., & Pelham, W.E. (2002). The clinically meaningful link between alcohol use and attention deficit hyperactivity disorder. *Alcohol research & health, 26*(2), 122-129.
- Snyderman, M. (1983). Delay and amount of reward in a concurrent chain. *Journal of the experimental analysis of behavior, 39*, 437-447. doi: 10.1901/jeab.1983.39-437
- Soo Hoo, G. W., Hinds, R. L., Dinovo, E., & Renner, S. W. (2003). Fatal large-volume mouthwash ingestion in an adult: a review and the possible role of phenolic compound toxicity. *Journal Intensive Care Medical, 18*, 150-155. doi: 10.1177/0885066602250783
- Spear, L. (2000). Neurobehavioral changes in adolescence. *Current Directions in Psychological Science, 9*, 111-114.
- Stanford, M.S., & Barrat, E.S. (1992). Impulsivity and the multi-impulsive personality disorder. *Personality and individual differences, 13*, 831-834. [http://dx.doi.org/10.1016/0191-8869\(92\)90057-V](http://dx.doi.org/10.1016/0191-8869(92)90057-V)
- Sullivan, E.V., Rosenbloom, M.J., & Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 24*, 611-621. doi: 10.1111/j.1530-0277.2000.tb02032.x
- Tabakoof, B., & Hoffman, P.L.(2000). Animal Models in Alcohol Research. *Alcohol Research & Health, 24*, 77-84.

- Tarter, R.E., Kirisci, L., Mezzich, A., Cornelius, J.R., Pajer, K., Vanyukov, M., ... , & Clark, D.(2003). Neurobehavioral disinhibition in childhood predicts early age at onset of substance use disorder. *American Journal Psychiatry*, *160*, 1078-1085.
- Tilson, H.A., Hong, J.S., & Sobotka, T.J. (1990). High doses of aspartame have no effects on sensorimotor function or learning and memory in rats. *Neurotoxicology and teratology*, *13*, 27-35.
- Todorov, J. C. (1971). Concurrent performances: effect of punishment contingent on the switching response. *Journal of the experimental analysis of behavior*, *16*, 51-62. doi: 10.1901/jeab.1971.16-51
- Todorov, J.C., Gorayeb, S.R.P., Corrêa, D.L., & Graeff, F.G. (1972). Effects of amphetamine on choice behavior of pigeons. *Psychopharmacology*, *26*, 395-400. doi:10.1007/BF00421905
- Tomie, A., Aguado, A. S., Pohorecky, L. A., & Benjamin, D. (1998). Ethanol induces impulsive-like responding in a delay-of-reward operant choice procedure: impulsivity predicts autoshaping. *Psychopharmacology*, *139*, 376-382. doi:10.1007/s002130050728
- Verdejo-Garcia, A., Lawrence, A.J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for Substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience Biobehavioral Review*, *32*, 777–810. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.11.003

- Vuchinich, R.E., & Simpson, C.A. (1998). Hyperbolic temporal discounting in social drinkers and problem drinkers. *Experimental Clinical Psychopharmacology*, *6*, 292-305.
- Walsh, R. N., Cummins, R. A. (1976). The open-field test: a critical review. *Psychological Bulletin*, *83*, 482-504.
- Williams, S.K., Cox, E.T., McMurray, M.S., Fay, E.E., Jarret, T. M., Walker, C.H., ..., Johns, J.M. (2009). Simultaneous prenatal ethanol and nicotine exposure affect ethanol consumption, ethanol preference and oxytocin receptor binding in adolescent and adult rats. *Neurotoxicology and teratology*, *31*, 291-302. doi: 10.1016/j.ntt.2009.06.001
- Wilhelm, C.J., & Mitchell, S. H. (2008). Rats bred for high alcohol drinking are more sensitive to delayed and probabilistic outcomes. *Genes, brain and behavior*, *7*, 705-713. doi: 10.1111/j.1601-183X.2008.00406.x
- Wilhelm, C.J., Reeves, J.M., Phillips, T.J., & Mitchell, S. H. (2007). Mouse lines selected for alcohol consumption differ on certain measures of impulsivity. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, *31*, 1839-1845. doi:10.1111/j.1530-0277.2007.00508.x
- Wit, H. (2009). Impulsivity as a determinant and consequence of drug use: a review of underlying processes. *Addiction Biology*, *14*, 22-31. doi: 10.1111/j.1369-1600.2008.00129.x
- Witt, E.D. (2010). Research on alcohol and adolescent brain development: opportunities and future directions. *Alcohol*, *44*, 119-124. doi: 10.1016/j.alcohol.2009.08.011

- Wolraich, M.L., Lindgreen, S.D., Stumbo, P.J., Stegink, L.D., Appelbaum, M.I., & Kiristsy, M.C. (1994). Effects of diets high in sucrose or aspartame on the behavior and cognitive performance of children. *The New England journal of medicine*, *330*(5), 301-306.
- Wolraich, M.L., Wilson, D.B., & White, J.W. (1995). The effect of sugar on behavior or cognition in children. A meta analysis. *The journal of American medical association*, *20*, 1617-1921.
- Young, S.E., Stallings, M.C., Corley, R.P., Krauter, K.S., & Hewitt, J.K. (2000). Genetic and environmental influences on behavioral disinhibition. *American Journal of medical Genetics*, *96*, 684–695.
- Zuckerman, M., Kuhlman, D.M., Thornquist, M., & Kiers, H. (1991). Five (or three) robust questionnaire scale factor of personality without culture. *Personality and individual differences*, *12*(9), 929-941. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0191-8869\(91\)90182-B](http://dx.doi.org/10.1016/0191-8869(91)90182-B)
- Zuckerman, M., Ball, S., & Black, J. (1990). Influences of sensation seeking, gender, risk appraisal, and situational, motivation on smoking. *Addictive Behaviors*, *15*, 209—220. doi: [10.1016/0306-4603\(90\)90064-5](http://dx.doi.org/10.1016/0306-4603(90)90064-5)

**Anexo 1. Aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Ética no Uso de Animais
da Universidade Católica de Brasília – CEUA/UCB**

CEUA



**Universidade
Católica de Brasília**

Brasília, 18 de abril de 2013

DECLARAÇÃO

Declaramos que o Projeto de pesquisa/Protocolo de ensino intitulado "Desconto do atraso de reforços alimentares em ratos em função do consumo de álcool durante diferentes períodos do desenvolvimento neurológico", UCB/DOC 004/13, sob responsabilidade do Professor(a)/Coordenador(a) Lincoln da Silva Gimenes foi avaliado e aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animais da Universidade Católica de Brasília - CEUA /UCB.

Coordenador(a) da CEUA/UCB

Anexo 2. Folha de registro da atividade motora no campo aberto

- REGISTRO DA ATIVIDADE MOTORA

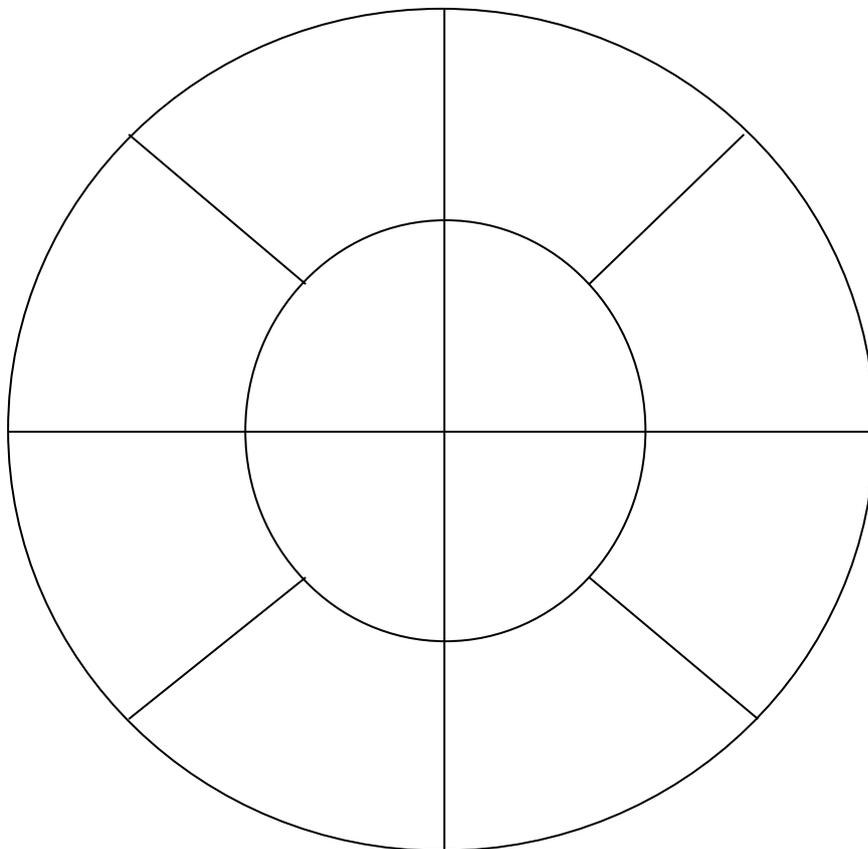
CAMPO ABERTO

DATA: ____/____/____

Sujeito: _____

() 1ª Exposição

() 2ª Exposição



+ : Line crossing = _____

/ : Rearing = _____

Frequência total da atividade motora: _____

Observador: _____