

MODELOS COMPORTAMENTAIS EM NEUROCIÊNCIAS¹

BEHAVIORAL MODELS IN NEUROSCIENCE

MARIA TERESA ARAUJO SILVA E LUIZ GUILHERME G. C. GUERRA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, BRASIL

CILENE REJANE RAMOS ALVES

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO, BRASIL

RESUMO

Este texto apresenta um breve histórico de uma experiência pessoal de pesquisa com modelos comportamentais animais, seguido de uma análise dos fundamentos do uso desses modelos e de uma ilustração de um modelo de esquizofrenia. Considera que o desenvolvimento de modelos experimentais adequados constitui uma contribuição singular da psicologia para as neurociências, e que seu uso é um instrumento importante para entender a ação de drogas psicoativas, para conhecer as alterações orgânicas de transtornos psiquiátricos e para ampliar a dimensão da análise comportamental. Conclui que a pesquisa interdisciplinar sobre comportamento e neurociências poderá mostrar que a atividade neural segue as mesmas leis que controlam outros tipos de comportamento e pode ser integrada à análise do comportamento.

Palavras-chave: modelos comportamentais, modelos animais, neurociências e comportamento, inibição latente, esquizofrenia, antipsicóticos.

ABSTRACT

This paper provides a brief history of a personal experience in the investigation of animal behavioral models, followed by an analysis of the rationale for using such models. An animal model for studying schizophrenia is presented as an illustration. The development of suitable experimental models provides a unique contribution from psychology to the neurosciences. Their use assists understanding the action of psychoactive drugs in revealing neural alterations in psychiatric disorders and in extending the scope of behavioral analysis. Interdisciplinary research in behavior and neuroscience might be able to show that neural activity follows the same laws controlling other types of behavior and thus can be integrated into behavioral analysis.

Key words: behavioral models, animal models, neurosciences and behavior, latent inhibition, schizophrenia, antipsychotic.

O principal problema da Psicologia diz respeito à relação do sujeito com o mundo. Vítima passiva do ambiente, ou agente ativo na construção do seu eu? Contra a posição convencional impregnada na linguagem e nos costumes, em que o comportamento é determinado por agentes internos, Skinner defendeu a determinação ambiental do comportamento.

Primeiro mostrou, em alentado trabalho experimental com animais, a ordem existente na relação entre contingências de reforço e comportamento. Sobre esse sólido fundamento empírico, estendeu a análise para complexos comportamentos humanos, sempre mantendo o princípio explanatório de seleção por consequências. Particularmente importante foi a

¹ Texto adaptado de tese de livre-docência apresentada ao Instituto de Psicologia da USP, em novembro de 2003. Apoio CNPq, FAPESP. Email:

extrapolação desse princípio para o comportamento verbal, que permitiu a incorporação das experiências privadas de pensamentos e emoções à análise comportamental e se tornou a marca do behaviorismo radical. O “mundo dentro da pele” tornara-se acessível sem que fosse preciso lhe conceder o *status* de agente auto-determinado.

Um outro mundo dentro da pele é estudado pela fisiologia. A fisiologia descerra para o psicólogo o ambiente interno do organismo. Separado pela pele do mundo externo, o organismo é povoado por estímulos musculares e químicos, e por respostas viscerais, glandulares, elétricas e neuroquímicas. Esses estímulos e respostas são sujeitos a associações pavlovianas e a seleção por conseqüências, até em nível celular. Como ignorá-los? (Silva, 1984). Cada vez mais parece ser possível interpretar dados gerados pelas neurociências como parte integrante da análise comportamental, de forma que o mundo interno e o mundo externo sejam estudados como uma unidade.

O estudo de drogas psicoativas através de modelos animais coloca paradigmaticamente o problema da relação entre neurociências e análise comportamental. Skinner (1974) explicitou claramente essa relação, ao declarar que a interação com o ambiente resulta em um organismo modificado, e é esse organismo que se comportará no futuro. Nele ficam guardadas as raízes passadas do comportamento, é ele que preenche o espaço temporal entre o que se faz hoje e o que nos afetará amanhã. Cabe às neurociências descobrir o que mudou nesse organismo modificado, suprindo a lacuna deixada pela história filo e ontogenética. Nessa tarefa, enfrenta o desafio de “distinguir cuidadosamente entre o que se sabe sobre o que está dentro [da caixa preta] e o que é meramente inferi-

do” (Skinner, 1974, p. 212). Mais ainda, é preciso inserir os dados de neurociências no sistema comportamental. Desses dados, interessam especialmente aqueles voltados para o papel do sistema nervoso no comportamento. Se é certo que fisiologia e análise do comportamento são ciências independentes e complementares (Tourinho, Teixeira, & Maciel, 2000), também é verdade que a natureza é una, e que a compreensão do comportamento pede que se elimine tanto quanto possível a fragmentação (Silva, 1988). Como aponta Skinner, o sistema nervoso é muito menos acessível do que o comportamento e o ambiente, de forma que a previsão e controle do comportamento acabam dependendo basicamente das contingências. Como variável dependente, porém, o comportamento é função também de processos neurobiológicos, de genes, de drogas - variáveis sobre as quais se sabe cada vez mais. O controle neural ainda é matéria de ficção ou abrange aplicações restritas, mas talvez venha a se ampliar quando, usando a expressão de Skinner, a neurologia tiver dado à ciência comportamental “o que o DNA deu à genética” (Skinner, 1984, p. 707).

Nesse contexto, as drogas que atuam no sistema nervoso central colocam uma questão à parte. Invadem a caixa preta, atuam diretamente sobre o sistema nervoso central, não são ficção e não são de aplicação restrita (Silva, 1988). Afetam o sistema nervoso como “contra-seleções”, mudando o “ambiente que subsequenteiramente irá selecionar o comportamento aprendido” (Donahoe & Palmer, 1994, p. 25). Tornam aguda a necessidade de estabelecer uma ponte entre análise comportamental e neurociências, necessidade que tem sido um tema recorrente na literatura e que é preocupação central neste texto

(Donahoe, 1996; Reese, 1996a; Thompson, 1994; Tourinho et al., 2000).

Os modelos comportamentais animais são parte dessa ponte. Muitas vezes utilizando uma terminologia híbrida, como requer o diálogo multidisciplinar, dirigem-se a compreender o comportamento humano complexo enquanto variável dependente de eventos ambientais mas também de processos neurobiológicos. Ora deparam-se com termos psiquiátricos ligados à definição de transtornos mentais, ora com termos farmacológicos e bioquímicos ligados à busca de substratos neurais de comportamentos, ora com termos cognitivos ligados a referenciais teóricos diversos do behaviorismo. Este texto apresenta um breve histórico de uma experiência pessoal de pesquisa com modelos comportamentais animais, seguido de uma análise dos fundamentos do uso desses modelos e de uma ilustração de um modelo de esquizofrenia.

ALGUMAS EXPERIÊNCIAS INICIAIS

Em 1968, o Prof. Elisaldo A. Carlini, então na Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, propôs a nós a realização de um experimento para verificar se maconha e LSD atuavam através de um mecanismo de ação comum (Silva, Carlini, Claussen, & Korte, 1968). Utilizamos uma linha de base operante, e mostramos que ratos tolerantes ao D⁹-THC continuavam sensíveis ao LSD-25, e vice-versa (Figura 1). A droga era a variável que alterava a probabilidade da resposta (Skinner, 1938).

Mas era também a variável que alterava o sistema nervoso central. O dia em que pudéssemos observar diretamente os detalhes dessa alteração, poderíamos falar dela usando os mesmos princípios e dentro do mesmo sistema com que analisamos as interações do organismo externo com o meio. Nas palavras de Skinner,

Uma pequena parte do universo está contida dentro da pele de cada um de nós. Não há razão

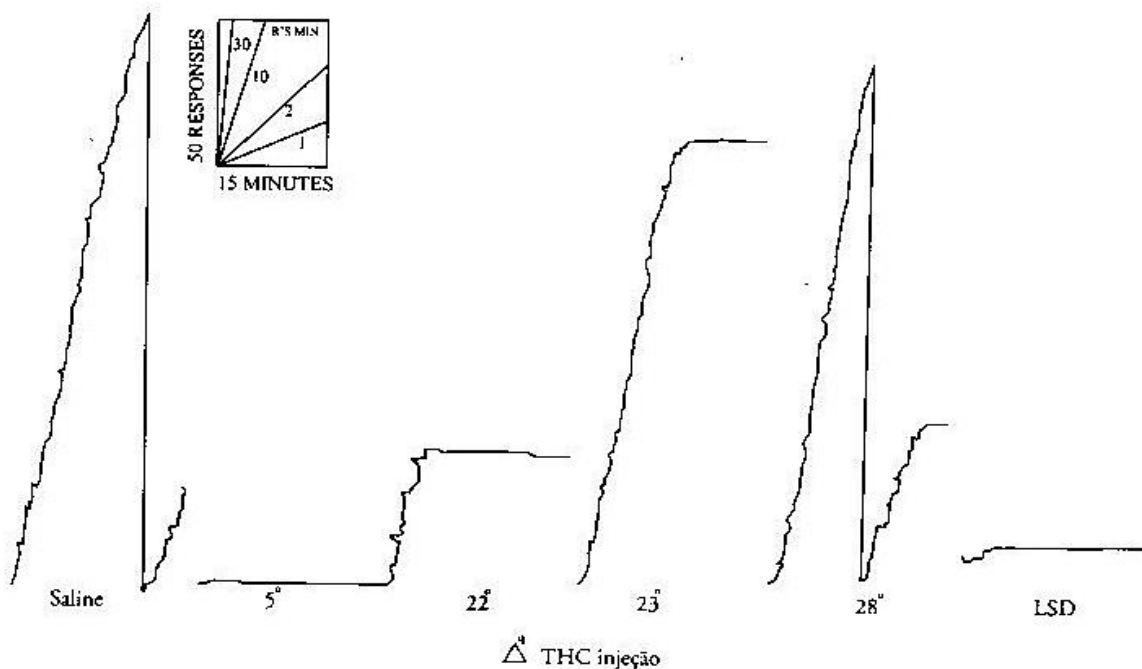


Figura 1. Estudo de tolerância cruzada entre THC e LSD (1968). Curvas típicas de respostas acumuladas de um rato em VI 22. Depois de 28 injeções diárias de 10 mg/kg de D⁹-THC o animal mostrava tolerância à droga, mas reagiu a 200 mg/kg de LSD-25, mostrando a inexistência de tolerância cruzada entre as duas drogas (Reproduzido de Silva et al., 1968).

porque ela deva ter um status físico especial pelo fato de estar situada dentro desses limites, e eventualmente a anatomia e a fisiologia dela nos darão uma descrição completa (Skinner, 1974, p. 28).

Não valeria a pena uma incursão ao mundo dentro da pele, nos dois sentidos: o mundo das emoções encobertas e o mundo de seu correlato fisiológico?

Essa incursão inicial foi proporcionada por um estágio de um dos autores (MTAS) como pesquisadora da FAPESP no laboratório do Prof. Neal E. Miller, na Rockefeller University (Nova York), obtida por iniciativa do Prof. E. A. Carlini. Trabalhos clássicos de Miller analisavam o medo como variável motivacional interveniente (Miller, 1959). Junto com Jay M. Weiss, nos propusemos a avaliar o medo em animais pelo seu comportamento operante, instalado por motivação aversiva: esquivar-se de um estímulo discriminativo de perigo, através de uma resposta negativamente reforçada ou da supressão de resposta anteriormente punida. Sobre essas respostas de "esquiva ativa" e "esquiva passiva" observamos efeitos de manipulações do sistema hipófise adrenal, comparando ratos adrenalectomizados, hipofisectomizados e normais. Sob extinção, os animais adrenalectomizados sustentaram a resposta por mais tempo que os normais, os hipofisectomizados por menos. A sensibilidade do modelo foi amplificada com o uso de estímulos distantes, em um gradiente de generalização, dos estímulos originalmente associados ao medo. No caso da punição, por exemplo, aspectos do contexto experimental foram deliberadamente alterados. Sugeriu-se na ocasião a conclusão, até hoje sustentável, de que a rápida liberação de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em situações de

estresse aumentaria a excitabilidade do sistema nervoso central de forma indiferenciada, afetando respostas emocionais. Liberada mais lentamente em resposta ao ACTH, a corticosterona restauraria o nível basal do sistema, em um sistema de retroalimentação negativa de presumível origem filogenética atuando em harmonia com as contingências do meio (Weiss, McEwen, Silva, & Kalkut, 1969, 1970). Interligado a esse estudo comportamental, registramos com Donald W. Pfaff a atividade de neurônios isolados do hipocampo em animais que podiam se movimentar livremente. Observamos que a corticosterona diminuía e o ACTH aumentava a atividade dessas unidades. A interação do hipocampo com a função hipófise-adrenal se apresentava como um passo a mais na descoberta da mediação do comportamento emocional (Pfaff, Silva, & Weiss, 1971). Em tese de doutorado, retomamos o problema do ângulo comportamental, investigando o papel da deficiência de adrenalina no efeito antes observado em ratos adrenalectomizados. Acrescentamos um grupo de animais que haviam tido medula adrenal extirpada, e confirmamos as conclusões iniciais sobre o papel do eixo hipófise-adrenal na extinção da esquiva, tomada como modelo de medo (Silva, 1973, 1974).

O Prof. Jeffrey A. Gray, então trabalhando também no laboratório do Prof. Miller em licença sabática de seu posto em Oxford, resolveu por à prova sua concepção de medo. Medo é igual a frustração, dizia ele, e portanto seus substratos neurofisiológicos deveriam ser os mesmos. Com implacável raciocínio dedutivo, o Prof. Gray planejava experimentos em que estudava a resistência à extinção após reforço intermitente como modelo de frustração. Partindo da observação de que nessa situação o amobarbital, usado como instrumento

ansiolítico, acelera a extinção, e de que os efeitos dessa droga são consideravelmente semelhantes a efeitos de lesões no hipocampo e na área medial do septo, realizamos com Lillian Quintão experimentos que delinearam uma via neurofisiológica entre os eventos externos controladores e o efeito comportamental (Gray, Quintão, & Silva, 1972; Gray & Silva, 1971; Gray, Silva, & Quintão, 1972). Concluiu-se que os efeitos da punição, como os da extinção, seriam em parte mediados pelo ritmo teta do hipocampo, este por sua vez sob controle de um marca-passo localizado na área septal medial. Trabalhos posteriores do Prof. F.G. Graeff expandiram essa linha, chegando à proposta de um sistema cerebral mediador de "respostas de defesa" (Graeff, 1990).

Esses experimentos de intervenção direta em um sistema endócrino e em um sistema cerebral, assim, se somaram a inúmeros outros em que se procura descerrar o mundo encoberto do sistema nervoso central — ou, na perspectiva de Skinner, descobrir "como um organismo se modifica quando é exposto a contingências de reforço" (Skinner, 1974, p. 215).

FUNDAMENTOS CONCEITUAIS

Nesse percurso, foi se acentuando nossa convicção da importância do modelo comportamental utilizado para definir efeitos de variáveis farmacológicas ou fisiológicas. Qual a relação entre o medo de ser assaltado e o rato que hesita em entrar na caixa onde sofreu um choque? E o medo de lugares altos? E a tristeza, a frustração, a depressão? E os comportamentos que fogem à normalidade estatística? E uma alucinação? Como dar significado humano aos experimentos animais? Começamos no laboratório um estudo experimental sistemático de modelos comportamentais ani-

mais de psicopatologia. Utilizamos o termo psicopatologia no seu sentido tradicional e corrente, embora consideremos que os mesmos princípios regem o comportamento estatisticamente normal e os desvios dessa normalidade (Sidman, 1989/1995). E procuramos sempre não perder de vista os fundamentos conceituais dos modelos utilizados.

O grande interesse atual pelos modelos experimentais de psicopatologia vem da milionária indústria farmacêutica que está ininterruptamente sintetizando e testando novas substâncias; do interesse científico em descobrir bases neurobiológicas de diversas patologias; e da necessidade de clarear o próprio conceito dessas patologias. A análise experimental do comportamento tem dado substancial contribuição ao desenvolvimento de modelos animais, alguns dos quais amplamente utilizados em neurociências. Por exemplo, em experimentos sobre dependência de drogas, o potencial de adicção de uma substância é freqüentemente avaliado pela sua capacidade de gerar auto-administração. Outro procedimento muito utilizado é o de discriminação do estado interno produzido pela droga, em que esse estado é o estímulo discriminativo para uma resposta, e avalia-se o grau de similaridade entre o efeito de diversas drogas, tal qual sentido pelo animal: trata-se de um modelo do "mundo dentro da pele". As dificuldades com modelos surgem quando o fenômeno modelado é um nome que designa um conjunto complexo de comportamentos, muitas vezes mal definido ou multidefinido. Esses comportamentos nem sempre variam conjuntamente e freqüentemente têm etiologias diversas. Tal é o caso da depressão, da esquizofrenia, e da ansiedade.

Analizamos então o conceito de modelo

experimental animal para estudo de patologias humanas. Entender o ser humano através do animal faz parte da análise experimental do comportamento como ciência biológica (Guerra & Silva, 2002). Como podemos fazer essa imitação do humano, através do comportamento animal? Um modelo geralmente visa explicar ou descrever um transtorno mental ou alguns de seus sintomas característicos, e o foco recai sobre “psicopatologias” para as quais há demanda social por uma compreensão sistematizada. Essa demanda vem sendo atendida atualmente pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da Associação Psiquiátrica Americana - DSM-IV (APA, 1994), embora com restrições (Hyman, 2003). Como mencionado, não acreditamos que os comportamentos indicativos de transtorno para os quais se criam modelos sejam de natureza distinta de comportamentos ditos normais, mas apenas se deseja que os modelos englobem variáveis relevantes aos problemas de saúde mental (Skinner, 1972/1999). Em última análise, a validade de tais modelos é definida pela precisão com que mimetizam um transtorno mental humano. Para tanto, precisam guardar similaridade com certos aspectos do transtorno, ainda que haja no comportamento humano características singulares. Torna-se necessário por isso encontrar um denominador comum entre comportamento humano e animal, o que implica o estudo de processos comportamentais ou biológicos comuns a diferentes espécies. O denominador comum pode envolver similaridade em (1) topografia de resposta, (2) seletividade a determinadas classes de drogas, ou (3) processos envolvidos (Overall, 2000; Willner, 1991).

Uma topografia similar significa que o animal deve emitir uma resposta parecida com a do ser humano, como a de aumentar a ativi-

dade gástrica ou intestinal em situação de ansiedade, ou permanecer congelado diante de um contexto aversivo (casos de simulação de ansiedade e medo). Sabe-se, porém, que a forma não define uma função, e então duas análises críticas poderiam ser feitas em relação aos exemplos dados. Primeiro, a resposta do animal pode ocorrer não porque a droga atingiu centros nervosos de medo e ansiedade, mas sim devido a sua ação sobre uma região motora central, ou mesmo devido a uma ação periférica sobre músculos estriados ou esqueléticos. Segundo porque, a rigor, nunca é possível desvincular inteiramente a topografia do contexto em que ela ocorre.

O segundo caso de paralelo entre comportamento humano e animal não implica a necessidade de similaridade topográfica, mas supõe apenas que o modelo seja sensível a certa classe de drogas psicoativas e tenha, portanto, valor preditivo. Aqui, um procedimento pode ser considerado um modelo porque certa classe de droga eficaz na clínica tem um efeito diferencial também sobre um comportamento animal. Por exemplo, um comportamento muito agressivo como o de ratos que atacam camundongos pode não ser típico do que se encontra na depressão, mas pode ser sensível a drogas antidepressivas. Assim, esses modelos são úteis em testes de triagem feitos pela indústria farmacêutica, nos quais se busca separar o joio do trigo entre os novos compostos químicos testados para ulterior tratamento de transtornos. O que interessa, nesses testes de triagem, é que o modelo seja seletivo e que possa prever o efeito de novos compostos químicos, ainda que não mostre similaridade fenomenológica entre o comportamento animal e o humano. Ainda assim, é importante notar que um mesmo modelo pode ser usado com diferentes ob-

experimental animal para estudo de patologias humanas. Entender o ser humano através do animal faz parte da análise experimental do comportamento como ciência biológica (Guerra & Silva, 2002). Como podemos fazer essa imitação do humano, através do comportamento animal? Um modelo geralmente visa explicar ou descrever um transtorno mental ou alguns de seus sintomas característicos, e o foco recai sobre “psicopatologias” para as quais há demanda social por uma compreensão sistematizada. Essa demanda vem sendo atendida atualmente pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, da Associação Psiquiátrica Americana - DSM-IV (APA, 1994), embora com restrições (Hyman, 2003). Como mencionado, não acreditamos que os comportamentos indicativos de transtorno para os quais se criam modelos sejam de natureza distinta de comportamentos ditos normais, mas apenas se deseja que os modelos englobem variáveis relevantes aos problemas de saúde mental (Skinner, 1972/1999). Em última análise, a validade de tais modelos é definida pela precisão com que mimetizam um transtorno mental humano. Para tanto, precisam guardar similaridade com certos aspectos do transtorno, ainda que haja no comportamento humano características singulares. Torna-se necessário por isso encontrar um denominador comum entre comportamento humano e animal, o que implica o estudo de processos comportamentais ou biológicos comuns a diferentes espécies. O denominador comum pode envolver similaridade em (1) topografia de resposta, (2) seletividade a determinadas classes de drogas, ou (3) processos envolvidos (Overall, 2000; Willner, 1991).

Uma topografia similar significa que o animal deve emitir uma resposta parecida com a do ser humano, como a de aumentar a ativi-

dade gástrica ou intestinal em situação de ansiedade, ou permanecer congelado diante de um contexto aversivo (casos de simulação de ansiedade e medo). Sabe-se, porém, que a forma não define uma função, e então duas análises críticas poderiam ser feitas em relação aos exemplos dados. Primeiro, a resposta do animal pode ocorrer não porque a droga atingiu centros nervosos de medo e ansiedade, mas sim devido a sua ação sobre uma região motora central, ou mesmo devido a uma ação periférica sobre músculos estriados ou esqueléticos. Segundo porque, a rigor, nunca é possível desvincular inteiramente a topografia do contexto em que ela ocorre.

O segundo caso de paralelo entre comportamento humano e animal não implica a necessidade de similaridade topográfica, mas supõe apenas que o modelo seja sensível a certa classe de drogas psicoativas e tenha, portanto, valor preditivo. Aqui, um procedimento pode ser considerado um modelo porque certa classe de droga eficaz na clínica tem um efeito diferencial também sobre um comportamento animal. Por exemplo, um comportamento muito agressivo como o de ratos que atacam camundongos pode não ser típico do que se encontra na depressão, mas pode ser sensível a drogas antidepressivas. Assim, esses modelos são úteis em testes de triagem feitos pela indústria farmacêutica, nos quais se busca separar o joio do trigo entre os novos compostos químicos testados para ulterior tratamento de transtornos. O que interessa, nesses testes de triagem, é que o modelo seja seletivo e que possa prever o efeito de novos compostos químicos, ainda que não mostre similaridade fenomenológica entre o comportamento animal e o humano. Ainda assim, é importante notar que um mesmo modelo pode ser usado com diferentes ob-

de de alguns modelos propostos na literatura, no início da década de 70. Atacamos o aspecto mais simples: a especificidade desses modelos para detectar alucinógenos e só alucinógenos (Silva & Calil, 1975). Nas propostas originais, o *head-twitching* de camundongos deveria aumentar sob efeito dessas drogas, a defecação de ratos no campo aberto deveria diminuir sem mudança nos outros parâmetros, e a resposta de ratos em um esquema de DRL mostraria um padrão típico. Foi decepcionante: o teste de *head-twitching* foi sensível à mescalina e ao LSD-25, mas não ao D⁹-THC ou à miristicina e à elemicina. No campo aberto, drogas não alucinogênicas como a clorpromazina e a apomorfina incidiram no padrão alucinógeno. No DRL, o modelo proposto de pausa total no comportamento ocorreu inespecificamente após administração de drogas alucinógenas e não-alucinógenas (Figura 2 e Tabela 1). Havíamos experienciado a dificuldade de criar modelos de comportamento psicotomimético em animais.

Medo e ansiedade fazem parte do cotidiano dos seres humanos e, mais ainda, da clínica psicológica. Se um modelo animal de ansiedade já é difícil de construir, que dizer de um modelo de esquizofrenia? No entanto, ele é necessário, se quisermos avançar na compreensão da base biológica desse transtorno e dos mecanismos de ação dos tão utilizados antipsicóticos.

Modelos de esquizofrenia dificilmente poderiam simular a etiologia, sintomas, tratamento e base fisiológica do transtorno, já pela razão de que o próprio distúrbio é mal conhecido, e provavelmente envolva um conjunto de disfunções que talvez exijam diferentes terapias. Vários modelos têm sido propostos para simular aspectos parciais dessa síndrome: os mais comumente utilizados baseiam-se em mudanças produzidas por drogas psicotomiméticas e por lesões cerebrais em áreas supostamente envolvidas na esquizofrenia (Alves & Silva, 2002). Focalizam principalmente a topografia da resposta em aspectos reminiscentes de sintomas esquizofrênicos, como estereotipias, comportamentos bizarros, catatonia, rotação, hiperatividade, agressão. Outros se baseiam na manipulação de variáveis ambientais em procedimentos que expõem animais a contingências de esquiva ou ao campo aberto e avaliam respostas padronizadas em que não se procura simular sintomas, mas se busca seletividade na triagem de drogas. Entretanto, uma deficiência fundamental da esquizofrenia, a mais enfatizada desde as primeiras descrições, é de ordem cognitiva, e parece envolver a atenção seletiva. Procedimentos que avaliassem perturbações no aspecto atencional do controle de estímulos possibilitariam um teste direto do potencial de supostos neurolépticos. Dentre os modelos que procuram simular as alterações de

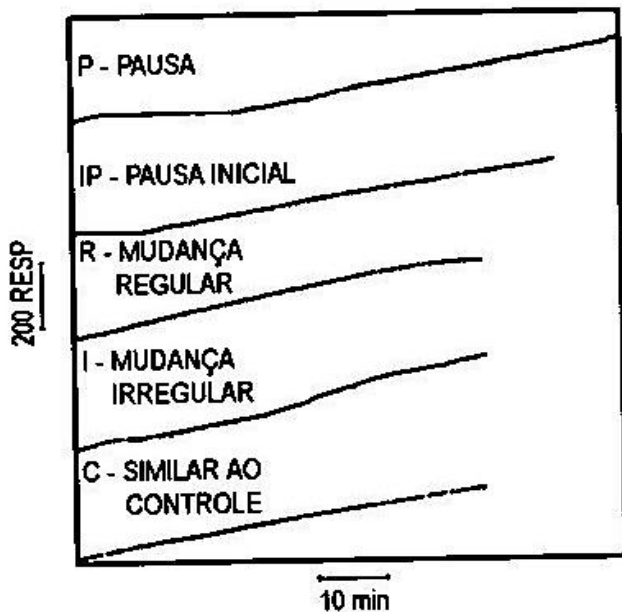


Figura 2. Estudo de modelos de alucinógenos (1975). Registros cumulativos ilustrativos de cinco padrões de resposta em um esquema de DRL 15 s sob restrição alimentar, colhidos imediatamente após a administração de drogas. Com exceção de IP, nenhum dos padrões correspondeu especificamente a uma classe de drogas (Adaptado de Silva & Calil, 1975).

Tabela 1

Tipo e número de perfis obtidos em cada tratamento com droga, no esquema de DRL (Adaptado de Silva & Calil, 1975).

<i>Droga</i>	<i>Dose</i> (mg/kg)	<i>S^R</i>	<i>P</i> (pausa)	<i>IP</i> (pausa inicial)	<i>R</i> (mudança regular)	<i>I</i> (mudança irregular)	<i>C</i> (similar ao controle)
MESC	5,0	comida	—	—	1	—	4
	10,0	comida	1	—	1	—	3
	20,0	comida	4	—	—	—	1
Δ^9 -THC	0,5	comida	—	—	1	—	4
	1,0	comida	1	—	1	—	3
	2,0	comida	4	—	1	—	—
	2,0	água	4	—	1	—	—
LSD-25	0,1	água	4	—	—	1	—
	0,2	água	2	—	—	—	2
AMPH	1,0	água	—	—	1	1	3
MOR	2,5	comida	1	2	—	1	1
	5,0	comida	—	4	—	1	—
	10,0	comida	—	5	—	—	—
APOM	0,5	água	—	—	2	—	3
	1,0	água	5	—	—	—	—
	2,0	água	2	1	—	—	2
CPZ	3,0	água	1	—	2	—	2
	5,0	água	3	—	—	—	2
PTB	15,0	água	3	—	—	1	1
Sound	—	água	2	—	—	—	3
Total			37	12	11	5	34

atenção apresentadas por psicóticos, destaca-se a inibição latente (LI, de latent inhibition). A LI é definida como o prejuízo na aprendizagem de uma relação CS-US como efeito de pré-exposições não reforçadas ao estímulo a ser usado como CS (Lubow & Moore, 1959). Em animais expostos ao futuro CS antes do condicionamento, a aprendizagem de que esse estímulo é preditor de um US é prejudicada. Por

essa característica, a LI é considerada uma medida de atenção seletiva: o sujeito ignora aspectos irrelevantes do ambiente e é controlado pelos estímulos relevantes. A atenção seletiva é tipicamente afetada em esquizofrênicos agudos, em quem o atentar é excessivamente controlado por estímulos aparentemente inócuos (Gray, Feldon, Rawlins, Hemsley, & Smith, 1991). A sobrecarga sensorial resultante dessa

distorção explicaria muitas das peculiaridades cognitivas observadas no psicótico. Por isso, a LI foi proposta como modelo comportamental de esquizofrenia.

A observação original do efeito de LI foi feita por Lubow e Moore em 1959 (Lubow & Moore, 1959). Atualmente a LI é um dos modelos experimentais de esquizofrenia mais utilizados na avaliação de drogas antipsicóticas e no próprio estudo da esquizofrenia. Por isso apresentamos a LI como um exemplo de modelo utilizado em neurociências, e examinamos a seguir os fundamentos teóricos desse modelo, depois de breve revisão de sua utilização em psicofarmacologia (Alves, Guerra, & Silva, 1999).

A INIBIÇÃO LATENTE E A ESQUIZOFRENIA

Refinando a descrição comportamental, podemos dizer que o modelo de LI se vale da exposição reiterada a um estímulo sem consequência para reduzir o controle por esse estímulo em um condicionamento subsequente. O delineamento mais comum da LI é um procedimento de resposta emocional condicionada (CER) constituído por três estágios: 1) Pré-exposição a um estímulo neutro; 2) Condicionamento: pareamento desse estímulo com o US, como choque elétrico ou sabor aversivo; e 3) Teste da supressão de uma resposta instrumental, por exemplo lambe água em um bebedouro, na presença do estímulo. O animal que não foi pré-exposto ao CS suprime a resposta em sua presença, após o condicionamento. Já o animal pré-exposto ao futuro CS tende a ignorar esse estímulo na fase de condicionamento e, portanto, não suprime a resposta quando o CS é apresentado na fase de teste. Evidencia assim a "inibição latente". Há variantes desse paradigma, como por exemplo, a que utiliza

uma resposta de esquiva de duas vias, em que a aprendizagem é retardada pela exposição prévia ao estímulo que terá função discriminativa; ou o procedimento de "esquiva passiva" utilizado entre nós por Xavier e Bueno (Xavier & Bueno, 1984). O efeito de LI foi demonstrado no ser humano e em várias outras espécies, tais como cães, carneiros e cabras, coelhos e ratos. Também foi observado para diferentes respostas, como flexão da perna em carneiros, flexão da cauda em ratos, condicionamento palpebral em coelhos. O efeito generaliza para estímulos semelhantes, persiste com o aumento do número de pareamentos, embora de forma atenuada, e sua magnitude varia com o número de pré-exposições ao CS. Portanto, a LI é um fenômeno forte e bem estabelecido, verificado em numerosas espécies e situações.

Esquizofrênicos submetidos ao procedimento de LI suprimem a resposta ao estímulo de pré-exposição, ou seja, não exibem LI, não aprendem que o estímulo era irrelevante; o mesmo ocorre com indivíduos de tendência psicótica. Essa peculiaridade na resposta ao procedimento de LI simula a percepção pelo paciente psicótico de aspectos do ambiente normalmente ignorados, uma alteração de atenção que é expressa no uso de estratégias inflexíveis e pouco eficientes na resposta a estímulos ambientais. Essas estratégias podem ser fator preponderante na produção de dificuldades cognitivas típicas do transtorno, como discurso ilógico e pensamento incoerente. Estímulos que normalmente passariam despercebidos, dada sua irrelevância preditiva, tomam conta do repertório do paciente. Diz-se então que o esquizofrênico apresenta um prejuízo de atenção seletiva; mas, numa análise comportamental, essa "super-atenção" pode ser entendida como uma alteração no controle do comportamento

pelo ambiente. E é precisamente esse aspecto que é simulado pelo modelo de LI.

Um aspecto interessante do modelo é que, nele, o esquizofrênico tem na verdade desempenho superior ao normal. Ignorar um estímulo que não tem conseqüências é um procedimento econômico, e tem provavelmente uma origem filogenética. Contudo, em determinadas circunstâncias, a excessiva vigilância do psicótico pode resultar em vantagem na relação com o ambiente. No paradigma da LI, o estímulo antes irrelevante passa a ser importante, e o esquizofrênico é capaz de detectar essa mudança e agir de acordo, enquanto o indivíduo normal continua tratando o estímulo com indiferença. Nesse modelo, portanto, por ser mais sensível a dicas ambientais, o esquizofrênico acaba mostrando um comportamento mais adaptativo do que o normal, numa reprodução de paradoxos observados na realidade da vida psicótica. Coerentemente, mostrou-se em participantes jovens e bem dotados que um alto índice de criatividade pode estar relacionado a baixos índices de LI. Parece que o “desvio” de atenção que privilegia a detecção de estímulos irrelevantes contribui para o comportamento original (Carson, Peterson, & Higgins, 2003).

MEDIAÇÃO NEUROQUÍMICA DA INIBIÇÃO LATENTE

O modelo da LI vem sendo muito utilizado para verificar o efeito de drogas que combatem ou promovem sintomas esquizofrênicos. Inicialmente investigou-se o efeito da anfetamina, agonista dopaminérgico que mimetiza a esquizofrenia. Administrada de forma crônica ou aguda, em doses baixas e durante as fases de pré-exposição e condicionamento, a anfetamina leva à abolição da LI tanto em animais como em seres humanos. Por outro

lado, drogas antipsicóticas que antagonizam a dopamina produzem o efeito contrário: haloperidol, flufenazina, clorpromazina, tiotixeno, tioridazina, mesoridazina e metoclopramida facilitam a LI. Antipsicóticos atípicos, como olanzapina, clozapina, ondansetrona, a-flupentixol, sulpirida, remoxiprida — todos produziram facilitação da LI, em contraste com drogas não antipsicóticas, como cafeína, pentobarbital, imipramina, clordiazepóxido, trihexifenidil, prometazina e fenciclidina.

O efeito de antipsicóticos sobre a LI sugere que alterações do sistema dopaminérgico afetam o controle seletivo de estímulos sobre comportamentos de atenção. Por isso, tem sido investigada a participação do núcleo *accumbens* e do corpo estriado, áreas ricas em dopamina, nesse modelo. Verificou-se em ratos que a lesão do estriado por ácido ibotênico impede a típica abolição da LI pela anfetamina, assim como também a lesão do núcleo *accumbens*, embora de forma menos significativa. Também foi observado, através de microdiálise em ratos que podiam movimentar-se livremente, que ocorre liberação de dopamina no núcleo *accumbens* diante da apresentação de um estímulo aversivo condicionado. Esse efeito foi sensivelmente atenuado quando os animais foram pré-expostos ao estímulo condicionado. Os resultados desses estudos fortalecem, novamente, a hipótese de que no esquizofrênico, como no animal que recebeu anfetamina, a abolição da LI ocorre junto com um aumento da função dopaminérgica. Esse dado por sua vez é compatível com a observação de que microeletrodos ligados a neurônios dopaminérgicos da substância negra de macacos mostram aumento da atividade desses neurônios em função da novidade do US e do

CS, e seu retorno a níveis normais após repetidas apresentações. É também confirmado pela função atribuída à DA na codificação do controle pelo CS. Controle esse que se supõe seja aumentado por agonistas e reduzido por antagonistas dopaminérgicos (Schmajuk, Gray, & Larrauri, 2004).

Por outro lado, a LI não exige estimulação dopaminérgica prévia como outros modelos de esquizofrenia, o que a torna sensível a drogas de fraca ou nenhuma ação anti-dopaminérgica. Isso permitiu que fossem obtidos dados indicando que também o sistema serotoninérgico, cujo papel na esquizofrenia vem sendo focalizado, participa da mediação neuroquímica da LI. Sabe-se que drogas com propriedades agonistas de dopamina, que como foi visto bloqueiam a LI, também elevam os níveis de serotonina (5-HT). Além disso, agonistas serotoninérgicos como o DOI (5-HT_{2A/C}) e o RU 24969 (5-HT_{1B}) bloqueiam, enquanto que antagonistas 5-HT₂ e 5-HT₃ facilitam, a LI. Algumas dessas drogas são utilizadas como antipsicóticos atípicos no tratamento de pacientes esquizofrênicos. Entretanto, depleção e lesões serotoninérgicas perturbaram a LI e um bloqueador seletivo do autoreceptor inibitório 5-HT_{1A}, o WAY100635, facilitou a LI. A participação do sistema serotoninérgico na LI, portanto, está ainda aberta a uma definição incontestada.

INIBIÇÃO LATENTE E TEORIA DA APRENDIZAGEM

Considerando portanto os dados farmacológicos e neuroquímicos, a LI se apresenta como um modelo teoricamente válido, sensível e seletivo. Cabe então compreender melhor sua integração com o repertório comportamental do organismo. Quais seriam os processos implicados na exposição a estí-

mulos anteriores ao condicionamento, e que explicariam o desempenho na fase de pareamento com o novo evento? Embora haja consenso sobre a descrição do fenômeno, o mesmo não ocorre com relação à teoria que lhe dá fundamento. Há pelo menos três posições divergentes quanto à explicação teórica da LI: a habituação, a teoria da atenção condicionada de Lubow, e a aprendizagem de irrelevância de Mackintosh.

No que diz respeito à habituação, Carlton e Vogel (1967) descreveram o fenômeno como sendo simplesmente a atenuação do condicionamento quando um estímulo previamente habituado é usado como CS. Na habituação, a repetida exposição a um estímulo leva à perda dos efeitos desse estímulo sobre o comportamento. Operacionalmente os procedimentos experimentais para o estudo da inibição latente e da habituação são idênticos, diferindo apenas no momento de registro. Na habituação é registrada a mudança no comportamento do sujeito durante as apresentações repetidas do estímulo, e na inibição latente o experimentador registra o efeito dessas apresentações sobre o comportamento subsequente do sujeito. Porém, se na habituação o que se observa é uma recuperação espontânea da resposta habituada, já na inibição latente o efeito da pré-exposição sobre o condicionamento subsequente não parece depender do tempo passado entre os dois, pois a pré-exposição parece retardar o condicionamento igualmente, quer este se inicie imediatamente ou até uma semana após a pré-exposição. De modo geral, por isso, considera-se que a habituação não é um processo crítico na LI.

Ao usar o termo "inibição latente" para descrever a o efeito inibitório da pré-exposição não reforçada ao estímulo a ser condicionado sobre o condicionamento subsequente, Lubow

entendia que o estímulo pré-exposto tinha uma função inibitória sobre uma suposta resposta encoberta. Essa resposta encoberta, não observada, aprendida durante as apresentações não reforçadas, seria responsável pela mediação dos efeitos da exposição não reforçada a estímulos. Lubow e Moore, porém, não conseguiram identificar a resposta de mediação. De qualquer forma é discutível, do ponto de vista da teoria da aprendizagem, se o estímulo que não prediz uma consequência relevante adquire efetivamente propriedades inibitórias. Na origem da investigação do efeito da exposição de um organismo à apresentação de estímulos não reforçados está Pavlov (1927), observando que repetidas apresentações de um CS negativamente correlacionado com o US dificultavam substancialmente um condicionamento posterior, em que esse CS fosse positivamente correlacionado com o US. Pavlov ponderou, e estudos posteriores lhe deram razão, que esse estímulo teria se tornado um estímulo inibitório, em função de seu histórico como preditor da omissão de reforço. De fato, pode-se demonstrar, por exemplo, que a força inibitória do CS é tanto maior quanto maior a probabilidade do reforço cuja omissão ele prevê. Ou seja, as operações que estabelecem um estímulo como inibitório exigem uma correlação negativa entre o CS e o US. Porém, no caso da LI, o CS é correlacionado, não com a omissão, mas com a ausência total de reforço. E em casos similares se demonstra que o estímulo não adquire propriedades inibitórias: é o que acontece, por exemplo, com o CS presente na extinção prolongada. Ou em um teste de somação, em que o estímulo pré-exposto apresentado junto com um CS causa menos perturbação da CR do que o estímulo não pré-exposto — justamente o oposto do que deveria acontecer se sua

função fosse inibitória. Ou ainda na aprendizagem de discriminação, em que a pré-exposição retarda a discriminação tanto quando o estímulo pré-exposto serve de S^+ como quando serve de S^- . Diante desse conjunto de resultados, o próprio Lubow acabou admitindo que de fato a LI não é inibição condicionada.

Lubow sugeriu então que durante a pré-exposição existiria uma diminuição do processo de atenção central, diminuição que seria responsável pelo efeito subsequente da inibição latente. Essa interpretação foi detalhadamente exposta na Teoria da Atenção Condicionada (CAT), já agora em 1981 (Lubow, Weiner, & Schnur, 1981). A CAT fornece um modelo explicativo para a inibição latente, tendo como base o uso da atenção como um construto hipotético. Segundo a teoria, as apresentações repetidas de um estímulo S_1 de qualquer natureza (por exemplo, som ou choque) eliciam uma resposta de atenção R_A , a qual tende a decrescer com o passar do tempo caso não seja associada a um outro estímulo S_2 , ocorrendo o que se pode chamar, nessa teoria, de condicionamento de desatenção para S_1 . Portanto, a associação pavloviana com um novo estímulo é que garante o caráter de novidade de S_1 e consequentemente o aumento de R_A 's por ele eliciadas; caso contrário S_1 perde seu caráter de novidade, e o resultado é o declínio da atenção a ele dirigida. O condicionamento da resposta central inferida de atenção em consequência da apresentação de um estímulo novo seria, nessa perspectiva, o que garantiria posteriores condicionamentos para S_1 , caso esse viesse a ser utilizado como CS em futuros condicionamentos. Assim, segundo os autores, é o declínio de atenção resultante das repetidas apresentações de S_1 que dificulta sua futura associabilidade, e estabelece sua função inibitória.

Ao invés de uma interpretação fundamentada, em suas origens, no condicionamento pavloviano de propriedades inibitórias, Mackintosh (1974) propõe a hipótese de aprendizagem de irrelevância de estímulo, baseada nos princípios do condicionamento instrumental, para explicar o efeito da LI. Nas tentativas não reforçadas, o sujeito aprende que o estímulo não sinaliza nenhum evento de relevância motivacional, e por isso não presta atenção a ele. O processo envolvido é, para Mackintosh, uma aprendizagem ativa: os sujeitos aprendem a ignorar um estímulo que prediz o não reforço. A mais importante observação em favor dessa hipótese é que a apresentação aleatória de um estímulo incondicionado, como alimento, e de um estímulo neutro, como luz, causa um retardo mais pronunciado na aprendizagem posterior em que o estímulo neutro é correlacionado ao alimento do que a simples apresentação desse estímulo neutro. Ou seja, na medida em que o CS não prediz nenhuma mudança de probabilidade do US, ele deixa de controlar qualquer resposta do organismo. É o que ocorre na LI — o estímulo perde em “saliência”, o sujeito não mais atenta para o estímulo irrelevante e custa a perceber que, na fase de condicionamento, ele passou a ser relevante. A dificuldade de atenção seletiva do esquizofrênico indica justamente que estímulos irrelevantes estão controlando sua atenção.

Em sua interpretação, Lubow também se concentra no aspecto da atenção, mas supõe a existência de um processo interno não observável, representado por uma resposta central inferida, a “resposta de atenção” R_A . A explicação de Mackintosh se limita às operações ambientais suficientes para produção da LI, não fazendo uso de entidades não observadas. Mais parcimoniosa, evita o freqüente deslize em que

a variável inferida a partir do comportamento é tomada como causa do mesmo comportamento, e não como algo que por sua vez também precisa ser explicado — no caso, a atenção. À parte essa discrepância de método de análise, tanto a interpretação de Mackintosh como a de Lubow destacam o papel da atenção na explicação da LI. Portanto, ambas creditam um valor de simulação ao procedimento como modelo de esquizofrenia ou, mais especificamente, como modelo de uma disfunção cognitiva importante na esquizofrenia. A essa visão teórica do significado do comportamento em estudo aliam-se os resultados de testes de drogas antipsicóticas típicas e atípicas, que vêm consistentemente mostrando o valor pragmático do modelo. Com isso abriu-se um campo amplo e confiável para a investigação dos mecanismos de ação das drogas antipsicóticas, como já vêm mostrando os estudos relacionados aos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico, e às bases neuropsicológicas da esquizofrenia.

CONCLUSÃO

Alguns mais, outros menos, os modelos comportamentais utilizados em neurociências permitem enxergar o que se passa no sistema nervoso como comportamento. Os eventos fisiológicos do organismo, que entram nas contingências como respostas e estímulos, têm função discriminativa ou reforçadora. Estímulos proprioceptivos provenientes de respostas viscerais e musculares são discriminados em respostas verbais, e constituem a base da consciência emocional. A atividade neural, seja de populações de neurônios, seja de neurônios individuais, vem sendo estudada como constituinte de contingências de reforço clássico ou operante. Cada vez mais se vê que

o comportamento complexo, incluindo o comportamento humano, é melhor entendido como o produto cumulativo da ação ao longo do tempo de processos biocomportamentais relativamente simples, especialmente a seleção pelo reforço. Esses processos fundamentais são caracterizados por análises experimentais do comportamento e, se forem incluídos processos subcomportamentais, da neurociência. (Donahoe, Palmer, & Burgos, 1997, p. 193).

Trabalhos recentes de Eric R. Kandel e Miguel A. L. Nicolelis (Kandel, 2001; Nicolelis, 2001; Squire & Kandel, 2000) são paradigmáticos dessa relação, e mostram que processos estudados globalmente como neurociências podem ser incluídos na análise do comportamento.

Kandel e outros pesquisadores (Squire & Kandel, 2000) expandiram para o condicionamento operante o universo já mapeado do condicionamento clássico de neurônios da *Aplysia*. Depois de mostrar que a habituação, a sensibilização e o condicionamento clássico resultam em mudanças estruturais e funcionais nas sinapses entre os neurônios que intermedeiam esses processos (Silva, 1981), esses pesquisadores estão estudando o condicionamento instrumental, tomando como modelo a resposta de morder da *Aplysia*. Essa resposta ocorre espontaneamente, e quando é seguida por alimento desencadeia atividade do nervo do esôfago responsável pela digestão, que libera dopamina no neurônio sensorial B51. Quando a dopamina é aplicada diretamente em B51 contingente à resposta de morder, aumenta a probabilidade do morder (Brembs, Lorenzetti, Reyes, Baxter, & Byrne, 2002). Invertebrados e mamíferos, assim, parecem compartilhar a dopamina como mediador do

reforço.

Outra etapa crítica no processo de remover a pele do mundo interno do organismo vem sendo conduzida por Nicolelis e sua equipe de psicólogos, neurocientistas, engenheiros e especialistas em informática. Stein já demonstrara que a atividade de neurônios do hipocampo de ratos, isolados *in vitro*, obedece a leis da relação operante, sendo selecionada em função de administração contingente de dopamina (Stein, Xue, & Belluzzi, 1993). Agora, os trabalhos recentes de Nicolelis mostram que a atividade *in vivo* de populações de neurônios de ratos e primatas, captada em tempo real, é capaz de mover braços mecânicos ou perseguir alvos em função de uma consequência. Ratos com eletrodos implantados no córtex motor foram treinados a pressionar uma barra por água. Os eletrodos captavam a atividade de 46 neurônios cujos padrões associados à pressão foram identificados. A barra foi então desconectada do dispensador, e o sistema foi programado para liberar água contingente à produção desses padrões. Os ratos aprenderam a acionar o dispensador gerando as ondas cerebrais adequadas (Nicolelis, 2001). Posteriormente, o procedimento foi aplicado em macacos que acionavam um braço mecânico recebendo suco de fruta como reforçador. Nicolelis comenta que “o pensamento de Belle [nome de um dos animais] que lhe trouxe o suco foi um pensamento simples, mas foi um pensamento, e comandou o mundo exterior de forma a realizar o seu objetivo” (Nicolelis & Chapin, 2002). Outro experimento mostrou que um estímulo visual podia ser rastreado na tela de um computador por meio de uma resposta neural, funcionando assim como estímulo discriminativo e reforçador condicionado dessa resposta, e expondo mais uma vez que o

mundo sob a pele segue as mesmas leis que relacionam respostas externamente observadas e eventos ambientais (Serruya, Hatsopoulos, Paninski, Fellows, & Donoghue, 2002). E no experimento do chamado “rato-robô”, animais equipados com dispositivo de controle remoto perambulavam fora do laboratório, dobrando à esquerda ou à direita, guiados por estímulos internos gerados por estimulação da representação cortical esquerda ou direita das vibrissas. As respostas eram, por sua vez, mantidas por estimulação neural reforçadora (Talwar et al., 2002). Embora esse resultado tenha sido tomado como uma “aprendizagem virtual que poderia fazer dos ratos-robôs um novo modelo para estudo do comportamento animal”, poderíamos igualmente considerá-lo uma aprendizagem real mostrando que o rato-robô segue um velho modelo para estudo do comportamento.

Essas e outras rotas abertas em neurociências e comportamento fazem vislumbrar a expansão do atual domínio das explicações do comportamento, de forma que a fisiologia possa ser analisada como parte integrante, mais do que complementar, da ciência do comportamento. O desenvolvimento tecnológico começa a permitir a análise do ambiente interno e externo do organismo como uma unidade. Sob diferentes ângulos, esse apelo à unidade está agudamente presente nas preocupações atuais do behaviorismo radical. Aceita-se a universalidade do princípio da seleção por conseqüências, que se aplica igualmente às observações darwinianas como às behavioristas. A dicotomia entre explicações moleculares e molares do comportamento é vista como desnecessária, quando Donahoe e colaboradores propõem uma integração em que os processos molares são vistos como uma resultante acu-

mulada de processos moleculares (Donahoe et al., 1997). Na visão biocomportamental desses mesmos autores, é a relação ambiente-comportamento que é selecionada, e nela é integrado o nível “subcomportamental” dos eventos intra-organísmicos observados e analisados do ponto de vista fisiológico: a seleção por conseqüências seria consolidada nas mudanças sinápticas entre os sistemas sensorial e motor (Donahoe & Palmer, 1994). A dicotomia entre condicionamento clássico e operante também está sob escrutínio: embora vários comentaristas discordem de suas propostas, Donahoe e Palmer sugerem um princípio unificado de reforço que se aplicaria igualmente aos dois tipos de condicionamento. No nível fisiológico, o estudo das bases celulares e moleculares do condicionamento clássico e operante vêm mostrando que o mecanismo subjacente a ambos é notavelmente conservado na escala evolutiva, e sua continuidade talvez responda à controvérsia sobre a real diferença entre os dois processos (Rankin, 2002). Pode-se até conjecturar que, sendo o meio interno relativamente constante e tendo as respostas reflexas função primordial na sobrevivência e reprodução, o condicionamento respondente tenha evoluído de um processo operante em que historicamente teriam desaparecido os indivíduos cujo organismo não provia a conseqüência interna adequada à função de determinada resposta, permanecendo apenas aqueles cuja resposta tinha uma probabilidade de reforço muito próxima de um – ou seja, o que se convencionou chamar de reflexo.

Modelos comportamentais animais certamente continuarão a pavimentar o caminho da “síntese das leis do comportamento e do sistema nervoso” prenunciada por Skinner: “Não estou negligenciando o avanço obtido na unificação do conhecimento quando termos em

um nível de análise são definidos ('explicados') em um nível inferior. Eventualmente chegar-se-á a uma síntese das leis do comportamento e do sistema nervoso ..." (Skinner, 1938, p. 428). O desenvolvimento de modelos adequados constitui uma contribuição singular da psicologia para as neurociências, e seu uso é um instrumento importante para entender a ação de drogas psicoativas, para conhecer as alterações orgânicas de transtornos psiquiátricos, e para ampliar a dimensão da análise comportamental. Os dados que discutimos acima mostram inequivocamente que a atividade neural encoberta dentro da pele segue as mesmas leis que controlam outros tipos de comportamento e pode ser integrada à análise do comportamento. E mostram a unidade fundamental da vida psíquica: a "grandiosa síntese da neurobiologia e da análise comportamental" pode ser vista por Bullock como plenamente deslanchada, ou por Reese apenas em sua fase inicial (Bullock, 1996; Reese, 1996b). Mas é como se a distinção entre organismo e comportamento começasse lentamente a desvanecer, e o domínio privado dos eventos orgânicos pudesse se fundir ao domínio público dos eventos externos, e as relações funcionais pudessem emergir em toda sua transparência (Silva, 1998).

REFERÊNCIAS

- Alves, C. R. R., Guerra, L. G. G. C., & Silva, M. T. A. (1999). Inibição latente, um modelo experimental de esquizofrenia. *Psiquiatria Biológica*, 7, 111-117.
- Alves, C. R. R., & Silva, M. T. A. (2002). Modelos animais de psicopatologia: esquizofrenia. In M. C. Scoz (Ed.), *Sobre comportamento e cognição*, (Vol. 10, pp. 40-60). Santo André: ESETec.
- APA. (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Brembs, B., Lorenzetti, F. D., Reyes, F. D., Baxter, D. A., & Byrne, J. H. (2002). Operant reward learning in *Aplysia*: neuronal correlates and mechanisms. *Science*, 296, 1706-1709.
- Bullock, D. (1996). Toward a reconstructive understanding of behavior: A response to Reese. *The Behavior Analyst*, 19, 75-78.
- Carlini, E. A., Silva, M. T. A., & Endo, N. M. (1967). Effects of chronic administration of beta-(3,4-Dimethoxyphenyl)-ethylamine and beta-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-ethylamine on climbing rope performance of rats. *Medicina et Pharmacologia Experimentalis*, 17, 534-542.
- Carlton, P. L., & Vogel, J. R. (1967). Habituation and conditioning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 63 (2), 348-351.
- Carson, S. H., Peterson, J. B., & Higgins, D. M. (2003). Decreased latent inhibition is associated with increased creative achievement in high-functioning individuals. *Journal of Personality and Social Psychology*, 85, 499-506.
- Donahoe, J. W. (1996). On the relation between behavior analysis and biology. *The Behavior Analyst*, 19, 71-73.
- Donahoe, J. W., & Palmer, D. C. (1994). *Learning and complex behavior*. Boston: Allyn and Bacon.
- Donahoe, J. W., Palmer, D. C., & Burgos, J. E. (1997). The S-R issue: its status in behavior analysis and in Donahoe and Palmer's *Learning and complex behavior*. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67, 193-211.
- Graeff, F. G. (1990). Brain defense systems and anxiety. In R. Noyes (Ed.), *Handbook of anxiety, the neurobiology of anxiety* (pp. 307-354). Amsterdam: Elsevier.
- Gray, J. A., Feldon, J., Rawlins, J. N. P., Hemsley, D. R., & Smith, A. D. (1991). The neuropsychology of schizophrenia. *Behavioral and Brain Sciences*, 14,

- 1-84.
- Gray, J. A., Quintão, L., & Silva, M. T. A. (1972). The partial reinforcement extinction effect in rats with medial septal lesions. *Physiology and Behavior*, *8*, 491-496.
- Gray, J. A., & Silva, M. T. A. (1971). Joint effects of medial septal lesions and amylobarbitone injections on resistance to extinction in the rat. *Psychopharmacologia*, *22*, 8-22.
- Gray, J. A., Silva, M. T. A., & Quintão, L. (1972). Resistance to extinction after partial reinforcement training with blocking of the hippocampal theta rhythm by septal stimulation. *Physiology and Behavior*, *8*, 497-502.
- Guerra, L. G. G. C., & Silva, M. T. A. (2002). Modelos animais de psicopatologia: fundamentos conceituais. In M. C. Scoz (Ed.), *Sobre comportamento e cognição* (Vol. 10, pp. 232-235). Santo André: ESETec.
- Hyman, S. E. (2003). Diagnosing disorders. *Scientific American*, *289*, 76-83.
- Kandel, E. R. (2001). The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, *294*, 1030-1038.
- Lubow, R. E., & Moore, A. U. (1959). Latent inhibition: The effect of nonreinforced pre-exposure to the conditional stimulus. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *52*, 415-419.
- Lubow, R. E., Weiner, I., & Schnur, P. (1981). Conditioned attention theory. *The Psychology of Learning and Motivation*, *15*, 1-49.
- Miller, N. E. (1959). Liberalization of basic S-R concepts: Extensions to conflict behavior, motivation, and social learning. In S. Koch (Ed.), *Psychology: A study of a science* (Vol. 2, pp. 196-292). New York: McGraw-Hill.
- Nicolelis, M. A. L. (2001). Actions from thoughts. *Nature*, *409*, 403-407.
- Nicolelis, M. A. L., & Chapin, J. K. (2002). Controlling robots with the mind. *Scientific American*, *287*, 24-31.
- Overall, K. L. (2000). Natural animal models of human psychiatric conditions: Assessment of mechanism and validity. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *24*, 727-776.
- Pfaff, D. W., Silva, M. T. A., & Weiss, J. M. (1971). Telemetered recording of hormone effects on hippocampal neurons. *Science*, *172*, 394-395.
- Plutchik, R. (2001). The nature of emotions. *American Scientist*, *89*, 344-350.
- Rankin, C. H. (2002). A bite to remember. *Science*, *296*, 1624-1625.
- Reese, H. W. (1996a). How is physiology relevant to behavior analysis. *The Behavior Analyst*, *19*, 61-70.
- Reese, H. W. (1996b). Response to commentaries. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *19*, 85-88.
- Schmajuk, N. A., Gray, J. A., & Larrauri, J. A. (2004). A pre-clinical study showing how dopaminergic drugs administered during pre-exposure can impair or facilitate latent inhibition. *Psychopharmacology*, in press.
- Seligman, M. E. P. (1977/1975). *Desamparo*. São Paulo: Hucitec-Edusp.
- Serruya, M. D., Hatsopoulos, N. G., Paninski, L., Fellows, M. R., & Donoghue, J. P. (2002). Instant neural control of a movement signal. *Nature*, *416*, 141-142.
- Sidman, M. (1989/1995). *Coerção*. São Paulo: Editorial Psy.
- Silva, M. T. A. (1973). Extinction of a passive avoidance response in adrenalectomized and demedullated rats. *Behavioral Biology*, *2*, 553-562.
- Silva, M. T. A. (1974). Effects of adrenal demedullation and adrenalectomy on an active avoidance response of rats. *Physiological Psychology*, *2*, 171-174.
- Silva, M. T. A. (1981). Avanços recentes em Psicobiologia. *Psicologia: Ciência e Profissão*, *1*, 61-77.
- Silva, M. T. A. (1984). Contribuição de disciplinas biológicas à compreensão da psicologia. *Ciência e Cul-*

- tura*, 36, 416-418.
- Silva, M. T. A. (1988). Behaviorismo e Neurociências. *Biotemas*, 1, 41-47.
- Silva, M. T. A. (1998). The challenge of egolessness: Buddhist teachings and Skinnerian concepts. *Ciência e Cultura*, 50, 135-140.
- Silva, M. T. A., & Calil, H. M. (1975). Screening hallucinogenic drugs: Systematic study of three behavioral tests. *Psychopharmacologia*, 42, 163-171.
- Silva, M. T. A., Carlini, E. A., Claussen, U., & Korte, F. (1968). Lack of cross-tolerance in rats among (-)-Delta9-Trans-tetrahydrocannabinol (Delta9-THC), Cannabis extract, mescaline and lysergic acid diethylamide (LSD-25). *Psychopharmacologia*, 13, 332-340.
- Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1972/1999). What is psychotic behavior? In B. F. Skinner (Ed.), *Cumulative Record* (Definitive ed., pp. 303-321). Acton: Copley.
- Skinner, B. F. (1974). *About Behaviorism*. New York: Alfred A. Knopf.
- Skinner, B. F. (1984). The phylogeny and ontogeny of behavior. *The Behavioral and Brain Sciences*, 7, 669-711.
- Squire, L. R., & Kandel, E. R. (2000). *Memory: From mind to molecules*. New York: W.H. Freeman.
- Stein, L., Xue, B. G., & Belluzzi, J. D. (1993). A cellular analogue of operant conditioning. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60, 41-53.
- Talwar, S. K., Xu, S., Hawley, E. S., Weiss, S. A., Moxon, K. A., & Chapin, J. K. (2002). Rat navigation guided by remote control. *Nature*, 417, 37-38.
- Thompson, R. F. (1994). Behaviorism and neuroscience. *Psychological Review*, 101, 259-265.
- Tourinho, E. Z., Teixeira, E. R., & Maciel, J. M. (2000). Fronteiras entre análise do comportamento e fisiologia: Skinner e a temática dos eventos privados. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 13, 425-434.
- Weiss, J. M., McEwen, B. S., Silva, M. T. A., & Kalkut, M. (1970). Pituitary-adrenal alterations and fear responding. *American Journal of Physiology*, 218, 864-868.
- Weiss, J. M., McEwen, B. S., Silva, M. T. A., & Kalkut, M. F. (1969). Pituitary-adrenal influences on fear responding. *Science*, 163, 197-199.
- Willner, P. (1991). Behavioural models in psychopharmacology. In P. Willner (Ed.), *Behavioural models in psychopharmacology* (pp. 3-18). Cambridge: Cambridge University Press.
- Xavier, G. E., & Bueno, O. F. A. (1984). On delay-of-punishment and preexposure time: Effects on passive avoidance behavior in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 17, 55-64.