

Este exemplar corresponde a redação
final da tese defendida pelo
candidato Moacir Serralvo Faria e
aprovada pela comissão julgadora.

Campinas, 30 outubro 1991



MOACIR SERRALVO FARIA

Nancy Airolde Teixeira

"ESTUDO DA ADMINISTRAÇÃO CRÔNICA DE DOSES
PROFILÁTICAS DE LÍTIO SOBRE O PARADIGMA DO
DESAMPARO APRENDIDO"

Tese de mestrado, a ser apresentada ao
Instituto de Biologia da Universidade
Estadual de Campinas-UNICAMP, para
obtenção do título de Mestre em Ciências
Biológicas, área de Fisiologia.

Orientadora: Profa. Dra. Nancy Airolde Teixeira

Campinas

1991

F225e

14825/BC

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

Esta tese foi preparada no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP, durante o curso de pós-graduação em Ciências Biológicas, área de concentração em Fisiologia e apresentada ao Instituto de Biologia desta Universidade, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

UNICAMP - Campinas - São Paulo

1991

DEDICO ESTA TESE,

Aos meus PAIS e à minha NOIVA, pelo carinho,
sinceridade e confiança em mim depositada
sobretudo, nos momentos mais difíceis. Um
grande beijo e muito obrigado.

AGRADECIMENTOS

- À Profa Dra Nancy Airol di Teixeira, pela excelente orientação, pela amizade sincera e acima de tudo, pela participação decisiva em minha formação profissional.
- Ao Sr. Adilson José Thomaz pela amizade, assessoria técnica e dedicação para com os experimentos.
- Ao Sr. Airton Fernando de Paula pela amizade e espírito de colaboração no manuseio dos animais no biotério.
- A todos os funcionários, professores e colegas de pós-graduação que de alguma forma, contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal.
- Ao Departamento de Fisiologia e Biofísica por me proporcionar a oportunidade de realização dessa tese de mestrado.
- Ao Departamento de Farmacologia por permitir o uso de suas dependências e equipamentos.
- A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES) pela concessão de minha bolsa de estudo.
- À FAPESP e ao CNPQ pelo auxílio financeiro à pesquisa.
- À FAEP pelo auxílio ponte a mim concedido.
- Aos animais, cujos comportamentos me serviram de livro.

" O talento consiste em saber avaliar a
semelhança das coisas que diferem entre si e a
diferença entre as coisas iguais"

Anne Louise Germaine de Stael

1766-1817

Escritora francesa

ÍNDICE

1- SUMÁRIO	1
2- INTRODUÇÃO	
2.1- A busca de um modelo animal de depressão	2
2.2- Critérios de validação para modelos animais de desordens psiquiátricas ..	8
2.3- Arranjos de incontrolabilidade - Um instrumento para a obtenção de modelos animais de depressão	9
2.4- O modelo do desamparo aprendido	15
2.5- Dificuldades metodológicas na análise dos trabalhos com desamparo aprendido	23
2.5.1- Alterações nos parâmetros de choque	24
2.5.2- Dificuldades quanto ao isolamento da variável incontrolabilidade e a necessidade do emprego da metodologia "pareada"	25
2.6- Lítio e modelos animais de depressão	28
3- OBJETIVO DO TRABALHO	30
4- MATERIAIS E MÉTODOS	31
4.1- Animais	31
4.2- Tratamento crônico	31
4.3- Divisão dos grupos experimentais	32
4.4- As sessões de treino - O sistema pareado (Yoked)	34
4.4.1- Os choques escapáveis	34
4.4.2- Os choques inescapáveis	36
4.4.3- O confinamento	37
4.5- Sessão de teste	38
4.6- Análise dos resultados	38
4.7- Análise estatística	39

5- RESULTADOS	40
5.1- Medidas comportamentais	40
5.2- Dosagens bioquimicas	61
6- DISCUSSÃO	64
7- CONCLUSÃO	74
8- ABSTRACT	75
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
10- TABELAS	92

1. SUMÁRIO

O objetivo deste estudo foi determinar se a administração crônica de doses profiláticas de lítio poderiam prevenir o efeito de desamparo aprendido em ratos. Afim de obter um melhor controle sobre a variável "incontrolabilidade", utilizamos um sistema pareado. Um grupo de ratas Wistar recebeu 60 choques escapáveis em uma **shuttle box**, que poderiam ser interrompidos por uma resposta de saltar (FR-1). Um segundo grupo, foi pareado com o primeiro porém os choques eram inescapáveis (grupo pareado). Um terceiro grupo foi apenas confinado e não recebeu nenhum choque. Previamente aos tratamentos acima citados, cada grupo foi dividido em outros três sendo que cada um deles recebeu água "ad libitum" ou restrição de água ou ainda um tratamento crônico com LiCl (20mM). Os animais que receberam choques escapáveis (0.46 mEq/L) ou inescapáveis (0.44 mEq/L), apresentaram níveis séricos de lítio superiores àquele apresentado pelo grupo não submetido a choques (0.36 mEq/l). Os tratamentos com água "ad libitum" ou restrição não influenciaram as respostas de fuga e os níveis séricos de sódio e potássio dos respectivos grupos. A análise de variância multivariada revelou que o tratamento crônico com LiCl preveniu o efeito do desamparo aprendido.

2. INTRODUÇÃO

2.1- A BUSCA DE UM MODELO ANIMAL DE DEPRESSÃO

A procura de modelos animais para o estudo de doenças mentais, em especial da depressão, tem se expandido nos últimos 20 anos.

Os primeiros estudos realizados na busca de um modelo experimental para depressão envolviam modelos farmacológicos que se baseavam nas interações farmacológicas entre antidepressivos e drogas que induziam a uma sintomatologia semelhante à depressão.

A reserpina foi uma das primeiras drogas a ser proposta para a elaboração de um modelo farmacológico de depressão (Costa et al,1960); tal indicação era baseada inicialmente em achados clínicos com pacientes em tratamento anti-hipertensivo com reserpina. Tais pacientes apresentavam, em função do tratamento, sedação e certos graus de depressão (Achor e cols,1955; Muller et al,1955;Harris, 1957). Além disso, também foi detectada depressão em pacientes tratados com tetrabenazina (Lingjaerde,1963), uma droga que apresenta similaridade com a reserpina em suas propriedades farmacológicas, incluindo a depleção de catecolaminas.

Spector e Sjoerdsma em 1965, observaram em estudos animais que a alfa-metilparatirosina, uma droga que inibe a enzima que converte a tirosina em DOPA e portanto, interrompe a síntese de dopamina e noradrenalina no sistema nervoso central, induzia a uma diminuição da atividade motora e sedação nos animais.

Todos esses estudos não só fomentaram a criação da hipótese catecolaminérgica das depressões por Schildkraut em 1965, como também incrementaram o uso dos modelos farmacológicos para o screening de novas drogas antidepressivas e para o estudo da depressão em humanos (Asken, 1963; Hill & Tedeschi, 1971; Barnett & Taber, 1971; Howard e cols, 1981).

Porém, já na década de 70 e início da década de 80, alguns trabalhos condenavam a validade dos modelos farmacológicos no estudo da depressão. Por exemplo, os modelos não identificavam novas drogas antidepressivas que diferiam estruturalmente dos antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamina-oxidase (IMAO); dentre essas drogas estavam a mianserina (Van Riezen, 1972) e o trazodone (Silvestrini, 1982).

Além disso, várias drogas sem atividade antidepressiva eram detectadas como tal, pelos modelos farmacológicos, tais como vários estimulantes (Sigg e cols, 1965), L-DOPA (Carlson e cols, 1957), alfa-metildopa (Day & Rand, 1963; Duvoisin & Marsden, 1974), agonistas alfa-adrenérgicos e bloqueadores beta-adrenérgicos (Sigg & Hill, 1967), anti-histamínicos (Colpaert e cols, 1975) e LSD (Grabowska e cols, 1974).

A suspeita de que as condições ambientais seriam um fator precipitante nas depressões endógenas (Lloyd, 1980a,b) direcionou a atenção de pesquisadores para o uso de modelos animais não estruturados no uso de drogas (Anisman & Zacharko, 1982).

A partir desse momento, a psicologia experimental passou a ter um papel importante no desenvolvimento de modelos animais de depressão pois se buscava, a nível experimental, modificações no ambiente que induzissem sinais ou sintomas e alterações bioquímicas e/ou comportamentais nos animais, semelhantes àsquelas causadas pela depressão endógena em humanos.

Os estudos de condicionamento operante até então, utilizavam como ferramenta de trabalho, respostas voluntárias que são definidas como aqueles comportamentos que podem ser modificados por recompensas ou punições (Seligman, 1975). A característica de tais respostas é que elas serão executadas mais frequentemente se se tiverem como consequência, uma recompensa. Do mesmo modo, se tais respostas tiverem como consequência uma punição, serão suprimidas (Seligman, 1975).

Desse modo, se a probabilidade de uma consequência (recompensa ou punição) for diferente quer uma determinada resposta ocorra ou não, a consequência será dependente dessa resposta. Assim, obtem-se experimentalmente um arranjo de controlabilidade pois todas as respostas voluntárias terão um controle sobre a consequência (Seligman, 1975).

Reciprocamente, se a probabilidade de uma consequência for a mesma, quer uma determinada resposta voluntária ocorra ou não, a consequência será independente dessa mesma resposta; portanto, para todas as respostas voluntárias, a consequência será incontrolável. Desse modo, obter-se-á um arranjo de incontrolabilidade (Seligman, 1975).

Foi justamente através de um arranjo de incontrolabilidade que os modelos animais iniciaram sua trajetória no estudo das doenças mentais humanas.

Overmeier e Seligman (1967) expuseram cães a 64 choques elétricos de 6,0 mA de intensidade e duração fixa de 5.0 segundos cada, tendo como critério único de apresentação dos mesmos, a passagem de intervalos de tempo aleatoriamente distribuídos durante o experimento (sessão de incontrolabilidade). Vinte e quatro horas depois, os mesmos animais eram submetidos a choques de parâmetros iguais aos anteriores, em uma gaiola de alternância, porém numa contingência instrumental de fuga e/ou esquiva (sessão de controlabilidade). Desse modo, os animais poderiam pular uma barreira, que dividia a caixa de alternância em dois compartimentos iguais, para fugir (resposta voluntária de fuga) ou esquivar (resposta voluntária de esquiva) dos choques elétricos (consequência punitiva).

As latências das respostas de fuga/esquiva eram comparadas com as de outros sujeitos testados nas mesmas condições, porém não expostos previamente à sessão de incontrolabilidade.

Observou-se que os sujeitos ingênuos aprendiam rapidamente a resposta instrumental ou seja, reconheciam a contingência existente entre suas respostas e o término do choque. Essa aprendizagem ficava clara pelo registro de latências de fuga gradativamente menores a cada choque. Já os animais experimentais, ou apresentavam tal aprendizagem com latências muito elevadas ou simplesmente não aprendiam a resposta de fuga.

Porém, o protocolo utilizado por Overmeier e Seligman (1967) não isolava a variável incontrolabilidade visto que não permitia ao sujeito experimental, uma contingência de fuga.

Desse modo, não se podia concluir se o déficit de aprendizagem, inicialmente observado, era fruto dos choques ministrados durante a sessão de treino ou da incontrolabilidade dos mesmos.

Partindo desse raciocínio, Seligman e Maier (1967) utilizaram um sistema pareado. Tal sistema estipula a manipulação de 3 grupos de animais simultaneamente. O primeiro grupo é classificado como escapável pois os animais possuem controle sobre o início e/ou término do estímulo aversivo.

O segundo grupo, dito "yoked" ou inescapável, é pareado com o grupo escapável isto é, recebe parâmetros de choques exatamente iguais aos do primeiro grupo (escapável). Desta forma, os animais do grupo "yoked" não possuem controle instrumental nem comportamental sobre o estímulo aversivo. O terceiro grupo é classificado como não chocado sendo pareado ao grupo escapável e inescapável porém, não recebendo qualquer choque.

Maier e Seligman (1967) estipularam que um grupo de cães teria controle sobre os choques, pois esses poderiam ser interrompidos pela pressão do focinho do animal em um painel (grupo escapável). Um outro grupo de animais, receberia os mesmos choques do grupo escapável porém sem poder interrompê-los (grupo pareado) e o terceiro grupo não seria submetido a nenhum choque (grupo ingênuo).

Vinte e quatro horas após esse tratamento, todos os sujeitos seriam testados numa contingência de fuga semelhante àquela descrita por Overmeier e Seligman (1967).

Através desse estudo, pode-se notar que apenas os sujeitos expostos a choques incontroláveis (grupo pareado) não aprenderam a resposta de fuga durante a sessão de teste.

Desse modo, concluiu-se que o déficit comportamental não era causado pelos choques em si mas pela incontrolabilidade dos mesmos.

Chamou-se então de efeito de interferência, a esse déficit ou ausência de aprendizagem em decorrência da exposição prévia ao arranjo de incontrolabilidade.

Tal fenômeno passou posteriormente a ser chamado ora de efeito de interferência (Glazer & Weiss, 1976a; Crowell & Anderson, 1981) ora de desamparo aprendido (Seligman & Groves, 1970; Seligman & Beagley, 1975; Maier & Seligman, 1976).

O fenômeno do efeito de interferência foi observado também em espécies como ratos (Maier e cols, 1973; Crowell & Anderson, 1981), camundongos (Anisman e cols, 1978; Irwin e cols, 1980), cobaias (Fenton e cols, 1979), gatos (Seward & Humphrey, 1967) e até em humanos (Alloy & Abramson, 1979).

Uma vez que o fenômeno podia ser observado em várias espécies e devido à grande semelhança entre a sintomatologia apresentada por animais "desamparados" e pacientes deprimidos, o desamparo aprendido passou a ser considerado um modelo animal potencialmente útil no estudo da depressão (Seligman, 1975).

Posteriormente, análises mais criteriosas do modelo ratificaram sua validade e atualmente o modelo do desamparo aprendido é considerado aquele que melhor preenche os critérios de validação para um modelo animal de depressão (Willner, 1984; 1986; 1990). O modelo do desamparo aprendido, tema central desse trabalho, será discutido com maiores detalhes posteriormente (Ítens 2.4 e 2.5).

2.2- CRITÉRIOS DE VALIDAÇÃO PARA MODELOS ANIMAIS DE DESORDENS PSQUIÁTRICAS:

Os critérios para validação de um modelo animal no estudo de doenças mentais em humanos, foram propostos por McKinney e Bunney (1969).

O modelo animal deveria reproduzir a mesma sintomatologia, bioquímica, etiologia e também as mesmas condições de tratamento da depressão em humanos. Para tal, um modelo animal deve preencher três critérios fundamentais:

- 1- Validade aparente (Face validity): O modelo deve apresentar sinais semelhantes àqueles apresentados por pacientes deprimidos.
- 2- Validade de predição (Predictive validity): O modelo deve identificar eficientemente aqueles tratamentos clinicamente eficazes e ineficazes no tratamento da depressão.
- 3- Validade construtiva (Construct validity): O modelo deve permitir o surgimento de teorias que visem elucidar a psicopatologia da depressão.

Várias revisões utilizam esses 3 critérios para analisar a validade dos modelos animais de depressão disponíveis atualmente na literatura, principalmente o modelo do desamparo aprendido (Willner, 1984; 1986; 1990).

2.3- ARRANJOS DE INCONTROLABILIDADE - UM INSTRUMENTO PARA A OBTENÇÃO DE MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO:

O trabalho pioneiro de Overmeier e Seligman (1967) propiciou a vários outros estudos de comportamento operante, utilizar estímulos aversivos incontroláveis em seus protocolos, com o objetivo de conseguir um arranjo de incontrolabilidade.

Os estímulos utilizados eram variados e incluíam desde choques elétricos (na grande maioria) até imersão em água fria, privação de água e alimento dentre outros (Glazer & Weiss, 1976a,b; Porsolt e cols, 1977; Katz e cols, 1981; Willner e cols, 1987).

Esses estudos comportamentais que utilizavam estímulos aversivos incontroláveis, culminaram com o surgimento na literatura, de vários modelos animais de depressão.

Um deles, foi criado na década de 70 por Porsolt e cols (1977) e foi denominado "desespero comportamental". O modelo prediz que ratos, quando forçados a nadar em um espaço confinado, assumem uma postura de imobilidade após sucessivas tentativas de fuga.

Esse estado de imobilidade foi denominado de desespero comportamental pois segundo tais autores, o animal "desistiria" das tentativas de fuga, à medida que estas não fossem reforçadas com o término do estímulo aversivo (Porsolt e cols, 1977).

Essa possível aprendizagem de não contingência (uma analogia ao desamparo aprendido) seria transmitida para a sessão de teste 24 horas depois; assim, quando o animal fosse novamente introduzido na água, o estado de imobilidade se instalaria mais rapidamente do que na sessão de treino.

O modelo, a princípio se mostrava sensível a várias drogas antidepressivas tais como antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoaminaoxidase pois tais tratamentos retardavam o aparecimento da imobilidade no dia do teste (Porsolt e cols, 1978).

Porém, o modelo apresentou resultados falso positivo na medida em que drogas clinicamente ineficazes no tratamento da depressão, tal como neurolépticos e ansiolíticos eram eficazes no modelo (Porsolt e cols, 1979). Além disso, drogas clinicamente eficazes no combate à depressão, como por exemplo a clorimipramina e o trazodone, não eram identificadas pelo mesmo (Porsolt e cols, 1979).

Tais resultados levaram a um prejuízo da validade de predição do modelo, uma vez que o valor de predição é determinado pela capacidade do modelo animal de identificar eficientemente aqueles tratamentos clinicamente efetivos ou inefetivos no tratamento da depressão (Willner, 1984).

Outro aspecto que depõe contra a validade do modelo é a sua discutível validade construtiva (Willner, 1984).

As tentativas iniciais de se associar o "desespero comportamental" ao desamparo aprendido visavam justamente dar ao modelo uma validade construtiva (Willner, 1984; 1990).

Se a depressão pode ser causada pela crença, por parte do paciente, de que seus problemas de vida não podem ser evitados nem resolvidos (portanto inescapáveis e incontroláveis), graças a seus sentimentos de incapacidade e inutilidade, então poder-se-ia induzir em animais um estado depressivo através da exposição dos mesmos a um arranjo de incontrolabilidade.

Porém, até agora não foi possível isolar, usando a metodologia proposta por Porsolt, a variável incontrolabilidade, apesar de alguns esforços terem sido feitos nesse sentido (O'Neil & Valentino, 1982).

Na realidade, o modelo carece de um grupo escapável, imprescindível para a obtenção do arranjo de incontrolabilidade originalmente proposto por Overmeier e Seligman (1967).

Portanto, uma analogia entre o desespero comportamental e o modelo do desamparo aprendido é ainda insatisfatória.

Um outro modelo de depressão, foi idealizado na década de 80 por Katz e cols (1981) e denominado modelo do estresse crônico imprevisível.

O modelo se resume em expor ratos a estímulos aversivos variados (dentre eles choques elétricos, imersão em água fria, reversão do ciclo claro/escuro) por um período de 3 semanas e posteriormente submeter os mesmos animais a uma sessão de estresse agudo (som de alta intensidade e iluminação intensa).

O modelo prediz que animais não estressados, em virtude da sessão de estresse agudo, manifestam um aumento de atividade no teste de campo aberto. Esse aumento de atividade não é observado nos animais estressados cronicamente (Katz e cols, 1981).

Além disso, os animais estressados cronicamente manifestam um aumento nos níveis plasmáticos de corticosteróides (Katz e cols, 1981) e um déficit no aumento de consumo de líquidos quando se adicionava sacarina na água de bebida (Katz, 1982).

Foi observado também, que os antidepressivos além de manterem o efeito ativador do estresse agudo, quando ministrados simultaneamente ao regime de estresse crônico, reduzem também o aumento de corticosteróides plasmáticos (Katz, 1981; Katz e cols, 1981; Katz & Sibel, 1982; Soblosky & Thurmond, 1986) apesar de apresentarem um resultado falso positivo com escopolamina (Katz & Hersh, 1981).

O déficit do aumento do consumo de sacarina também foi parcialmente restaurado pela imipramina (Katz, 1982).

Esses resultados conferem ao modelo, as validades aparente e de predição visto que tanto o aumento nos níveis de corticosteróides quanto a perda de reatividade para o estresse agudo, além da falta de respostas para a solução de sacarina (um estímulo presumivelmente reforçador), são sinais que estão presentes na depressão endógena (Willner, 1990).

Já a validade construtiva do modelo pode derivar de duas linhas de análises (Willner, 1990): A primeira relaciona a depressão a eventos de vida. Segundo essa linha de análise eventos de vida desagradáveis "isolados" podem ser uma variável determinante relativa na etiologia da depressão (Lloyd, 1980b) enquanto que a cronicidade de altos níveis de situações aversivas podem ter um efeito desencadeante mais efetivo no estabelecimento da depressão (Aneshensel & Stone, 1982).

A segunda linha de análise traça um paralelo entre o modelo de estresse crônico imprevisível e o modelo do desamparo aprendido (Willner, 1990).

Porém o modelo carece de um grupo escapável e portanto, não se pode concluir se os efeitos e comportamentos dos animais até aqui apresentados são decorrentes da simples exposição ao regime de estresse crônico ou fruto da incontrollabilidade do mesmo.

O modelo do estresse crônico imprevisível deu origem, ainda na década de 80, a um outro modelo animal para o estudo da depressão.

O novo modelo foi criado por Willner e cols (1987) e denominado de "modelo do estresse brando crônico imprevisível". Tais autores utilizaram em seu protocolo estímulos aversivos supostamente mais brandos que aqueles originalmente utilizados por Katz e cols (1981) tais como pequenas reduções de temperatura ambiente, privações ocasionais de água, alimento (Willner e cols, 1987; Muscat e cols, 1988).

Após o regime de estresse crônico, os animais demonstraram uma redução gradual no consumo de uma solução de sacarose (Willner e cols, 1987). Foi demonstrado também que o tratamento com desipramina, imipramina e amitriptilina restauravam o consumo de sacarose (Willner e cols, 1987).

Tais fatos conferem respectivamente, uma certa validade aparente e de predição ao modelo.

A validade construtiva, é apoiada na suposição de que o estresse crônico possa ser determinante na etiologia da depressão (Aneshensel & Stone, 1982).

Segundo Willner e cols (1987) estímulos aversivos mais brandos poderiam ser mais análogos aos estresses diários de vida, do que os estímulos originalmente utilizados no modelo do estresse crônico imprevisível (Katz e cols, 1981).

Portanto, a validade construtiva do modelo prediz que a depressão endógena deve envolver altos níveis de estímulos aversivos brandos frequentes (Willner, 1990).

Acreditamos que no tocante aos três critérios de validação para modelos animais de desordens psiquiátricas, o modelo do estresse brando crônico (Willner, 1990) possa ser, após um número maior de estudos, de grande valia para o estudo da depressão.

2.4 - O MODELO DO DESAMPARO APRENDIDO

Como foi dito anteriormente, quando um animal é exposto a um arranjo de incontrolabilidade, apresenta uma dificuldade em adquirir uma resposta instrumental e/ou comportamental durante a sessão de teste, a qual lhe proporciona uma contingência de fuga (Overmeier & Seligman, 1967; Seligman & Maier, 1967).

Uma vez que os choques incontroláveis geram no animal um "efeito" que "interfere" na aquisição de uma resposta de fuga, passou-se a aceitar na literatura, o termo efeito de interferência para classificar tal fenômeno (Glazer & Weiss, 1976a).

Mais tarde, alguns autores passaram a denominar esse fenômeno de efeito de desamparo aprendido (Seligman & Groves, 1970; Seligman & Beagley, 1975; Maier & Seligman, 1976).

O termo desamparo aprendido já envolvia uma interpretação teórica do fenômeno pois segundo tais autores, se instalaria no animal uma "expectativa" de não contingência entre suas respostas e o término do estímulo aversivo, o que por sua vez levaria a um estado de aprendizagem denominado "desamparo".

Glazer e Weiss (1976a) questionaram que o deficit de fuga/esquiva inicialmente observado por Overmeier e Seligman não seria, na realidade, decorrente de outras causas que não a aprendizagem.

Baseados em estudos anteriores (Weiss e cols, 1968) que indicavam uma rápida dissipação do déficit 48 horas depois dos choques incontroláveis, propuseram que tal déficit seria explicado não por uma aprendizagem mas sim por um distúrbio temporário nos níveis de neurotransmissores centrais, produzidos pela alta intensidade dos choques incontroláveis utilizados por Overmeier e Seligman (6mA).

Formularam então, uma nova hipótese para explicar o efeito de interferência original, que se chamava hipótese do déficit de atividade motora.

Tal hipótese não se sustentou já que Maier e cols (1973) obtiveram déficit de fuga/esquiva com choques incontroláveis de intensidade moderada (1mA) e Seligman e cols (1975) o obtiveram com duração de até uma semana.

Glazer e Weiss (1976a) reconheceram e propuseram então, dois tipos de efeito de interferência; um de curta duração ou transitório, não dependente de aprendizagem e caracterizado por uma alteração nos níveis de neurotransmissores centrais, e um outro de longa duração, dependente de aprendizagem.

Qual seria o tipo de aprendizagem envolvida no efeito de interferência de longa duração? Seria o fenômeno decorrente de uma aprendizagem, por parte do animal experimental, de que não haveria contingência entre suas respostas e o término do estímulo aversivo ou seria o efeito de interferência de longa duração decorrente de uma "inatividade aprendida" (Glazer & Weiss, 1976b; Crowell & Anderson, 1981)?

A hipótese da inatividade aprendida era baseada em observações de que quando um animal é submetido a choques incontrolláveis de duração suficiente para produzir o efeito de interferência de longa duração, sua atividade apresenta um caráter bifásico. Na fase 1, ao iniciar o choque, o animal apresenta alta atividade motora que diminui drasticamente, fazendo com que o animal entre na fase 2, caracterizada por baixa atividade.

Na metodologia utilizada por Seligman para induzir o desamparo aprendido, os choques eram ministrados em intervalos fixos, intercalados por períodos sem choque.

Esse fato levou à suposição de que ocorreria uma aprendizagem associativa pois o animal poderia estar sendo acidentalmente punido na fase 1 em decorrência da continuação do choque (Bracewell & Black, 1974) e reforçado na fase 2, visto que o término do choque estaria coincidindo com o início da fase 2 (Glazer & Weiss, 1976b).

Isso também explicaria porque choques incontrolláveis de duração inferior a 5 segundos não produziram efeito de interferência de longa duração pois devido ao curto período de choque, não seria possível ocorrer nem o reforço nem a punição acidental (Glazer & Weiss, 1976b).

Porém, se a aprendizagem associativa realmente ocorresse, à medida em que se instala a fase 2 de baixa atividade, com o início do próximo choque ocorreria um processo inverso de reforçamento pois agora, a inatividade é que estaria sendo punida e a atividade eliciada, reforçada pelo término do choque.

Desse modo, esperar-se-ia um padrão cíclico de comportamento ou seja, ora mais ativo ora mais inativo. Tal padrão nunca foi observado.

Ao que tudo indica, o fenômeno do desamparo refere-se realmente a um processo de aprendizagem.

Tem-se demonstrado amplamente que a incontrolabilidade do experimento é uma variável necessária mas não suficiente para a obtenção do desamparo aprendido. Outras variáveis que aumentam a probabilidade de ocorrência do fenômeno do desamparo aprendido, já foram identificadas.

Manipulando os parâmetros de choque (intensidade e duração) durante a sessão de incontrolabilidade, Glazer e Weiss (1976a) verificaram que choques incontroláveis de alta intensidade (4mA) e baixa duração (2 seg) determinavam um efeito de interferência transitório que era observado 30 minutos após o treino mas não 72 horas após o mesmo. Choques incontroláveis de intensidade moderada (1mA) e longa duração (6 seg), por outro lado, produziam um efeito de interferência que se mantinha até uma semana depois do treino.

A duração dos choques também é uma variável crítica visto que não se observou efeito de interferência de longa duração com choques de 1mA cuja duração fosse inferior a 5 segundos (Glazer & Weiss, 1976a).

Altener e cols (1979) mantiveram a densidade de choques (tempo total de choque/tempo total de sessão) constante e verificaram efeito de interferência tanto com 60 choques de 5 segundos, como com 600 choques de 0,5 segundo cada.

Resultado diferente foi observado por Glazer e Weiss (1976a) que não obtiveram efeito de interferência com duração de choque inferior a 5 segundos, apesar de utilizarem a mesma densidade de choques em grupos diferentes.

Além da densidade de choques, outra variável foi constatada quando se verificou que existe maior probabilidade de se obter o desamparo aprendido quanto maior for a semelhança entre os estímulos apresentados na sessão de treino e teste, quer quanto ao local onde se aplicam os choques (Hunziker, 1980) quer quanto a intensidade dos choques em ambas as sessões (Rosellini & Seligman, 1978).

A busca de um maior controle sobre as variáveis do modelo se sucedeu devido à grande similaridade entre os sintomas apresentados por animais desamparados e pacientes clinicamente diagnosticados como deprimidos.

Seligman (1975) propôs que os choques incontroláveis produziriam nos animais uma expectativa de não contingência entre suas respostas e o término dos choques. Essa expectativa levaria a três tipos de déficits:

1 - O motivacional - dado à diminuição da probabilidade de iniciação de respostas frente a novos choques.

2 - O cognitivo - que seria a dificuldade de reconhecer a possibilidade de controle sobre o ambiente.

3 - O emocional - caracterizado por alterações fisiológicas tais como perda de peso, formação de úlceras estomacais, além da evolução temporal do fenômeno.

Ao todo foram descritos 6 aspectos para caracterizar o desamparo aprendido em animais (Weiss e cols, 1982).

- 1- Pobre desempenho em tarefas requerendo comportamento ativo.
- 2- Consumo de água e alimento diminuído.
- 3- Perda de peso.
- 4- Perda de agressividade e rivalidade.
- 5- Perda de comportamentos habituais como "limpeza" (grooming) ou "brincadeira".
- 6- Sono diminuído.

Esses aspectos observados em animais desamparados corresponderiam em humanos deprimidos, segundo a DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders, 1980), respectivamente a:

- 1- Alterações psicomotoras e/ou perda de energia ou fadiga.
- 2- Perda de apetite.
- 3- Perda de apetite e perda de peso significativa.
- 4- Perda do interesse em atividades usuais.
- 5- Perda do interesse em atividades usuais.
- 6- Alterações do padrão de sono.

Graças ao déficit cognitivo induzido por choques incontroláveis (Seligman, 1975), o pobre desempenho em tarefas requerendo comportamento ativo também pode ser relacionado a dois outros critérios de diagnósticos de depressão (DSM-III):

- 1 - Indecisão e diminuição da capacidade de pensar (lentificação do pensamento).
- 2 - Sentimentos de inadequação, perda da auto-estima ou autodesvalorização.

Na realidade, o animal desamparado poderia ter um desempenho ruim, devido ao fato de não reconhecer a contingência de fuga (Seligman, 1975).

Há de se ressaltar que o desamparo aprendido pode representar um conjunto de sinais de um ou mais tipos de depressão, assim como o critério de diagnóstico DSM-III (1980) pode até agora, não estar sendo eficiente no diagnóstico de novos subgrupos de depressão.

Apesar disso, a semelhança entre animais desamparados e pacientes deprimidos proporcionou ao modelo uma considerável validade aparente (Matthysse, 1986; Willner, 1986).

Com relação à validade de predição, inúmeros trabalhos comprovam a sensibilidade do modelo do desamparo aprendido para tratamentos clinicamente eficazes no tratamento da depressão (Willner, 1984; 1986; 1990).

Os tratamentos sub-crônicos (4-7 dias) com os antidepressivos imipramina, clorimipramina, desipramina, amitriptilina e nortriptilina (Leshner e cols, 1979; Petty & Sherman, 1979; Sherman e cols, 1982; Martin e cols, 1987) têm se mostrado eficientes na reversão do desamparo aprendido.

Os inibidores da monoamina-oxidase (IMAO) nialamida, tolloxatone e L-deprenil, assim como os antidepressivos tricíclicos, reduzem de uma maneira dose-dependente, o desamparo aprendido induzido por choques inescapáveis (Martin e cols, 1987).

Além disso, o tratamento sub-crônico com choques eletroconvulsivantes (ECS) também reverte o desamparo aprendido (Sherman e cols, 1982).

Também os antidepressivos atípicos tais como o iprindol e a mianserina, se mostram efetivos com tratamento sub-crônico (Sherman e cols, 1982).

Foi observado também, que outros grupos de drogas tais como estimulantes, hipnóticos e ansiolíticos não reverterem o desamparo aprendido (Sherman e cols, 1982).

A validade construtiva do modelo do desamparo aprendido é igualmente adequada (Willner, 1984; 1986; 1990) e tem sido sustentada tanto por trabalhos utilizando animais quanto por trabalhos utilizando humanos (Hiroto & Seligman, 1975; Gatchel et al, 1977; Nation & Massad, 1978; Albert & Geller, 1978; Alloy & Abramson, 1979; Nation & Boyajian, 1981).

As teorias explicativas sobre a etiologia da depressão humana ganharam impulso a partir dos estudos utilizando o paradigma do desamparo aprendido.

Seligman (1975) afirmou que a combinação dos déficits cognitivo, motivacional e emocional determinava os sinais apresentados por animais desamparados. Concluiu então que a falta de contingência entre o comportamento emitido e o término de situações aversivas, poderia ser o ponto crucial da etiologia da depressão.

Essa teoria corroborava em parte, uma teoria anterior idealizada por Beck a qual propunha que indivíduos deprimidos teciam idéias distorcidas e errôneas que tornavam por sua vez, as desavengas pessoais mais exacerbadas e as sensações prazerosas minimizadas (c.f. Maiden, 1987).

Posteriormente, Abramson e cols (1978) ampliaram a teoria de Beck, que passou então a predizer que indivíduos deprimidos atribuem os acontecimentos desagradáveis a si próprios (causa interna) enquanto que indivíduos não deprimidos parecem não se sentir responsáveis por suas desavenças e as atribuem a fatores externos que estão além de seu controle (por exemplo, o azar). O sucesso por sua vez, seria encarado pelos indivíduos deprimidos como sendo fruto de causas externas (sorte) enquanto que indivíduos não deprimidos o atribuem a fatores internos (sua própria capacidade e esforço).

Recentemente, a teoria revista foi testada e suportada por Maiden (1987) que estudou o comportamento de mulheres idosas em seu protocolo.

Notamos portanto, que as validades aparente, de predição e construtiva do modelo do desamparo aprendido estão amplamente apoiadas pela literatura.

2.5 - DIFICULDADES METODOLÓGICAS NA ANÁLISE DOS TRABALHOS COM DESAMPARO APRENDIDO:

Apesar da similaridade entre animais desamparados e pacientes deprimidos anteriormente descrita, e apesar também do número relativamente elevado de trabalhos que buscavam um maior controle sobre as variáveis do modelo, observamos grandes discrepâncias quanto à metodologia empregada nas diversas investigações que usam como instrumento de trabalho o paradigma do desamparo aprendido.

Tem sido observado que nem todos os animais expostos a choques inescapáveis manifestam desamparo no dia do teste (Seligman & Maier, 1967; Sherman e cols, 1982).

Esse fato poderia ser explicado por variações metodológicas entre os diferentes protocolos, como será discutido a seguir (Ítem 2.5.1 e 2.5.2).

Porém não se podem excluir fatores de predisposição inerentes ao animal, ainda não comprovados, tais como diferentes condições de criação (Wieland e cols, 1986) os quais poderiam mascarar situações aversivas pré- e pós-natal ou até mesmo uma predisposição genética.

2.5.1 - ALTERAÇÕES NOS PARÂMETROS DE CHOQUE:

Glazer e Weiss (1976a) demonstraram que choques de 1mA de intensidade e duração de no mínimo 5 segundos aumentam a probabilidade de obtenção de um efeito de interferência de longa duração. Porém, alguns autores obtiveram o efeito de interferência utilizando choques inescapáveis de apenas 0,7mA (Sherman e cols, 1979; Petty & Sherman, 1979; Sherman & Petty, 1980,1982; Hellhammer e cols, 1984) e 0.8mA (Martin e cols, 1986b,1987).

A maioria dos investigadores têm utilizado choques incontrolláveis acima de 5 segundos de duração porém, Leshner e cols (1979) utilizaram, com sucesso, choques de 3 segundos de duração.

Os intervalos médios entre os choques também têm variado entre os dados de literatura. Foram empregados intervalos de 15 segundos (Martin e cols, 1986a,b, 1987), 20 segundos (Glazer e cols, 1975; Hellhammer e cols, 1984), 30 segundos (Arletti & Bertollini, 1987) e 60 segundos (Anisman e cols, 1979a,1980; Kametani e cols, 1983; Hamilton e cols, 1986; Graeff e cols, 1989).

Além disso, a semelhança entre os estímulos durante as sessões de choques incontroláveis e a sessão de teste também variou. Foram ministrados choques incontroláveis na cauda e posteriormente, os animais foram testados com choques nas patas (Kametani e cols, 1983; Hellhammer e cols, 1984).

2.5.2- DIFICULDADES QUANTO AO ISOLAMENTO DA VARIÁVEL "INCONTROLABILIDADE" E A NECESSIDADE DO EMPREGO DA METODOLOGIA "PAREADA":

Para isolar e estudar a variável incontrolabilidade, é necessário utilizar um sistema "pareado" (Yoked) conforme descrito pelos autores Seligman & Maier (1967) e Weiss e cols (1981).

Entretanto, constatamos que vários autores não utilizam o sistema pareado em seus protocolos (Anisman e cols, 1979; Leshner e cols, 1979; Petty & Sherman, 1979; Anisman e cols, 1980; Sherman & Petty, 1982; Hamilton e cols, 1986; Martin e cols, 1986a,b; Arletti & Bertollini, 1987; Graeff e cols, 1989).

Na realidade, tais autores abdicaram de tal sistema, em favor da utilização de choques de duração fixa, ministrados em intervalos fixos ou, na melhor das hipóteses, choques de duração fixa, distribuídos aleatoriamente durante a sessão de treino.

Por exemplo, Graeff, Hunziker e Graeff (1989) administraram durante a sessão de incontrolabilidade, 60 choques inescapáveis de 1,0 mA de intensidade e 10 segundos de duração.

Nesse caso, os animais tratados com choques inescapáveis receberam 600 segundos de choque visto que não possuíam controle sobre os mesmos. Entretanto, se em tal protocolo fosse utilizada a metodologia pareada, dificilmente os animais do grupo tratado com choques escapáveis receberiam tal quantidade de choques pois nesse caso, possuiriam controle sobre o término dos mesmos.

Portanto, o grupo tratado com choques inescapáveis receberia uma quantidade maior de choques do que o grupo tratado com choques escapáveis.

O mesmo problema pode ser detectado quando da utilização de drogas. Por exemplo, Anisman, Suissa e Sklar (1980) estudaram o efeito da administração de apomorfina e clonidina, previamente à sessão de incontrolabilidade, que foi representada por 60 choques de 150 microampéres de intensidade e 6 segundos de duração.

Novamente, se em tal estudo fosse aplicada a metodologia pareada, não se poderia afirmar que os animais do grupo escapável, tratados previamente com apomorfina ou clonidina receberiam a mesma densidade de choques do grupo tratado com choques inescapáveis.

É perfeitamente possível que a administração de drogas possa levar a desempenhos de fuga mais ou menos efetivos dos animais tratados com choques escapáveis, o que implica respectivamente em densidades de choque menores ou maiores sobre o grupo tratado com choques inescapáveis.

Acreditamos que aqueles protocolos que não utilizam o modelo pareado, manipulam na realidade, dois grupos experimentais sendo um pré-chocado e o outro, controle, não pré-chocado, os quais mais tarde, serão testados numa contingência de fuga ou esquiwa.

No sistema pareado, o controle do grupo inescapável é o grupo escapável, restando o grupo não submetido a choque, como controle do grupo escapável.

Como descrevemos anteriormente, dificilmente os animais do grupo inescapável receberão os mesmos choques dos animais do grupo escapável. Uma vez que os choques não são exatamente os mesmos para ambos os grupos, não se deve compará-los posteriormente, após o teste.

Quando se estabelece uma sessão inescapável que não é pareada com um grupo escapável, não se consegue isolar a variável incontrolabilidade. Uma vez que tal variável não é isolada, não se pode afirmar que os déficits de fuga sejam fruto do efeito do desamparo aprendido mas sim, fruto do efeito do estresse agudo determinado pela aplicação dos choques elétricos.

2.6 - LÍTIO E MODELOS ANIMAIS DE DEPRESSÃO

Como visto anteriormente, inúmeros trabalhos já verificaram o efeito de drogas antidepressivas sobre os modelos animais de depressão. Tais estudos visavam também, reforçar a validade de predição dos diferentes modelos (Willner, 1986; 1990).

O lítio é uma droga amplamente utilizada em psiquiatria, para o tratamento e a profilaxia da Psicose Maníaco Depressiva (Baastrup, 1975; Kocsis, 1980). Entretanto, no que se refere ao estudo dos efeitos do lítio sobre modelos animais de depressão, a literatura é escassa, apesar do interesse que tais resultados despertariam.

Parale e Kulkarni (1986) verificaram que a administração aguda de lítio reverte o "desespero comportamental" induzido por clonidina. O lítio também reduz o tempo de imobilidade no teste de natação, após o tratamento crônico (30 dias) em dose semelhante à terapêutica (Eroglu & Hizal, 1987).

Posteriormente, Cappeliez e Moore (1990) verificaram que a administração crônica de lítio não altera o aumento de atividade no campo aberto induzido por baixa dose de anfetamina, um modelo animal de desordem bipolar.

No que se refere ao desamparo aprendido, único modelo animal com validade aparente, construtiva e de predição (Willner, 1986; 1990), estudos realizados em nosso laboratório já mostraram que a dose terapêutica de lítio é eficaz na sua prevenção em ratos (Cavaglieri & Teixeira, 1989).

Entretanto, no estudo acima citado, não utilizamos a metodologia pareada. Além disso, não foi possível isolar a variável "estresse", uma vez que utilizamos como via de administração crônica, injeções i.p. que se mostraram excessivamente estressantes pois induziram o desamparo aprendido no grupo controle, tratado com salina.

Assim, cabe agora, objeto do estudo que ora propomos, saber se doses profiláticas de lítio, administradas cronicamente a ratos através de uma via de administração de baixo estresse, seriam também capazes de prevenir ou atenuar a indução do desamparo aprendido, através da metodologia pareada.

Uma vez que os antidepressivos necessitam de um período relativamente longo (3-4 semanas) para levarem a uma melhora clínica do quadro depressivo e devido ao fato de que a maioria dos trabalhos, que utilizam o paradigma do desamparo aprendido, utilizarem a administração aguda ou sub-crônica (3-4 dias) de antidepressivos, cremos ser fundamental o estudo destas drogas administradas cronicamente para a confirmação da validade de predição do modelo.

Ressaltamos que a administração crônica de lítio em dose profilática (0,4 - 0,8 mEq/L) tem maior relevância no estudo do desamparo aprendido, uma vez que esta é a dose de manutenção da estabilidade de humor do paciente (Baastrup, 1975) sendo a dose terapêutica, utilizada como coadjuvante na reversão da depressão ou mania já instalada (Kocsis, 1980).

3 - OBJETIVO DO TRABALHO

O propósito do presente estudo foi estudar se o lítio, administrado cronicamente em quantidade adequada a fornecer níveis séricos iguais àqueles administrados a pacientes na profilaxia da Psicose Maníaco Depressiva (Baastrup, 1975), seria capaz de prevenir ou atenuar a indução do desamparo aprendido em ratos.

4 - MATERIAIS E MÉTODOS:

4.1 - ANIMAIS:

Utilizamos ratos albinos fêmeas, da cepa Wistar, com 60 dias de idade pesando entre 190 e 210 gramas. Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central da UNICAMP e foram submetidos a 3 dias de adaptação no Biotério do Departamento de Farmacologia, em gaiolas individuais de arame (30 x 16 x 19cm).

Os animais foram submetidos a um ciclo de 12h claro/12h escuro. A temperatura ambiente foi mantida constante entre 24 e 28 graus Celsius, com as luzes acendendo às 06:00 e apagando às 18:00 horas.

A alimentação (ração Nuvilab) e a água de bebida foram fornecidas *ad libitum*.

A limpeza do biotério foi realizada diariamente, sempre pelo mesmo bioterista, no período da manhã, entre 8:30 - 10:00hs.

4.2 - TRATAMENTO CRÔNICO:

A solução mãe de cloreto de lítio (Merck) foi preparada diluindo-se o sal em água desionizada, de maneira a se obter uma solução de concentração igual a 1,0N.

Alíquotas dessa solução foram então diluídas em água de torneira, em quantidades suficientes, para fornecer uma solução final de concentração igual a 20mN.

Após os três dias de adaptação dos animais em nosso biotério, fornecemos como única fonte de bebida ao grupo tratado, a solução de lítio 20mN, durante 28 dias consecutivos. Realizamos neste período, a medida do consumo diário de líquido.

Aos animais do grupo controle, expirado o período de adaptação, fornecemos quantidades de líquido (água de torneira) iguais àsquelas consumidas pelo grupo tratado, pelo mesmo período de tempo.

Para isolar a variável "restrição", estipulamos um outro grupo controle que recebia água à vontade, durante o período de tratamento crônico.

Os tratamentos crônicos precederam os treinos e testes comportamentais. As demais condições de tratamento e manutenção dos animais, até o final dos experimentos, seguiram àsquelas já descritas para os 3 dias de adaptação ao biotério.

4.3 - DIVISÃO DOS GRUPOS EXPERIMENTAIS:

Após 28 dias de tratamento crônico, os animais quer do grupo controle, quer do grupo tratado, com privação de água ou lítio, foram distribuídos em 3 grupos experimentais:

Grupo A - Animais que receberam choques escapáveis, seguidos 24hs após por um teste de fuga.

Grupo B - Animais que receberam choques inescapáveis em iguais parâmetros de intensidade, duração e intervalo dos animais do grupo A, seguidos 24hs depois por um teste de fuga.

Grupo C - Animais que permaneceram confinados na caixa de choques incontroláveis pelo mesmo período do grupo A, porém sem receber qualquer choque, seguidos 24hs depois por um teste de fuga.

Desta forma, obtivemos nove grupos experimentais finais, quais sejam:

- | | | |
|--|---|--------------|
| 1-Grupo choques escapáveis-não lítio | - | (CHE-Água). |
| 2-Grupo choques escapáveis-lítio | - | (CHE-lítio). |
| 3-Grupo choques escapáveis-Restrito | - | (CHE-RT0). |
| 4-Grupo choques inescapáveis-não lítio | - | (CHI-Água). |
| 5-Grupo choques inescapáveis-lítio | - | (CHI-lítio). |
| 6-Grupo choques inescapáveis-Restrito | - | (CHI-RT0). |
| 7-Grupo confinado-não lítio | - | (CFD-Água). |
| 8-Grupo confinado-lítio | - | (CFD-lítio). |
| 9-Grupo confinado-Restrito | - | (CFD-RT0). |

Os tratamentos crônicos com lítio ou restrição de água não foram suspensos durante as sessões de treino ou de teste e foram mantidos até 5 dias após o término do teste de fuga.

Decorrido este período, os animais foram sacrificados por decaptação e o sangue coletado para dosagem sérica de lítio, sódio e potássio, em fotometria de chama (marca MICRONAL, modelo B262).

4.4 - AS SESSÕES DE TREINO - O SISTEMA PAREADO (YOKED):

Nas sessões de treino, três sujeitos experimentais foram manipulados simultaneamente. Um dos sujeitos foi submetido a uma sessão de choques escapáveis em uma caixa de choques do tipo "vai e vem" (shuttle box), enquanto o outro foi submetido a choques inescapáveis em uma caixa de choques. O terceiro grupo permanecia apenas confinado em outra caixa de choques mas não recebia choques.

4.4.1 - OS CHOQUES ESCAPÁVEIS:

EQUIPAMENTO:

A shuttle box que foi utilizada corresponde a uma caixa de alumínio medindo 50 x 29 x 29cm com tampa e parede frontal de acrílico transparente, modelo "vai e vem". A caixa é dividida em dois compartimentos iguais, separados por uma parede de alumínio onde há um orifício retangular de 7,5cm de altura e 6,0cm de largura, distante 8,0cm acima do piso da caixa, que permite a locomoção do animal de um compartimento ao outro da caixa.

Cada compartimento possui 2 fotocélulas, distando 6,0cm uma da outra, que são sensíveis (por interrupção do feixe de luz) ao movimento do sujeito experimental entre os compartimentos.

Desse modo, é possível registrar o tempo de travessia do animal de um compartimento para o outro, além de registrar também sua presença no compartimento em que o mesmo se localizar num dado momento da sessão. Essas informações são dirigidas automaticamente ao aparelho de comando programável (Albarsch) que libera os choques.

O piso é composto por barras de latão de 0,3cm de diâmetro, distando 1,0cm entre si, através das quais os choques elétricos foram ministrados com mecanismo scrambler.

PROCEDIMENTO:

A sessão iniciou com a colocação do animal no compartimento direito da "shuttle box". O aparelho gerador de choques (ALBARSCH) foi programado para ministrar o primeiro choque somente após decorrer um tempo de três minutos (início da sessão) afim de que o animal pudesse se acostumar às condições da caixa e explorá-la.

Decorrido o tempo de três minutos, um primeiro choque de 1,0mA foi deflagrado através das barras de latão do assoalho da caixa.

Os próximos choques, todos de 1,0mA, foram ministrados sempre no compartimento em que se encontrava o animal, até um total de 60 choques.

A resposta exigida do animal para o término do choque foi a de saltar de um compartimento para o outro. Registrava-se o tempo desde o início de cada choque, até o término deste (latência de fuga ou tempo de choque).

O tempo máximo de duração por choque foi de 30 segundos sendo que se o animal não cruzasse os compartimentos, novo choque era imediatamente iniciado.

O cronômetro, uma vez alcançado o valor de 30 segundos, voltava automaticamente ao zero e iniciava imediatamente nova contagem de latência.

Os choques eram ministrados randômicamente.

4.4.2 - OS CHOQUES INESCAPÁVEIS:

EQUIPAMENTO:

Para a realização da sessão de incontrolabilidade, utilizou-se como fonte geradora de choque um outro gerador (também da marca ALBARSCH) porém, não programável.

O gerador manual foi conectado a uma caixa medindo 25 x 20 x 20 cm (caixa de choques) tendo a parede frontal de acrílico transparente; as restantes, eram de alumínio com tampa no teto. O piso consistia de 15 barras de latão medindo 0,3 cm de espessura distante 1,0 cm uma da outra, através das quais os choques inescapáveis eram ministrados.

PROCEDIMENTO:

A sessão foi iniciada simultaneamente com a sessão de choques escapáveis. Após o início do choque na shuttle box (sessão escapável ou de condicionamento de fuga), ministrava-se manualmente e simultaneamente um choque na caixa de choques (sessão inescapável ou de indução do desamparo aprendido).

A cada resposta de fuga emitida pelo sujeito na sessão escapável, desligava-se manualmente e simultaneamente o choque na caixa de choques.

Dessa maneira, o sujeito experimental recebia também 60 choques de 1,0mA de intensidade e de mesma duração dos sujeitos da sessão escapável porém, os choques não eram contingentes a nenhuma resposta do animal sendo portanto incontroláveis.

4.4.3 - O CONFINAMENTO:

EQUIPAMENTO:

Para a realização do confinamento, utilizamos uma caixa idêntica àquela descrita no ítem 3.5.2 (choques inescapáveis).

No entanto, essa caixa não foi acoplada à qualquer gerador de choques.

PROCEDIMENTO:

A sessão foi iniciada simultaneamente à sessão de choques escapáveis e inescapáveis; entretanto, os animais deste grupo não receberam qualquer choque, permanecendo apenas confinados até o término das sessões dos outros grupos.

4.5 - SESSÃO DE TESTE:

O teste de fuga foi realizado 24 horas após a sessão de treino, para todos os grupos descritos anteriormente.

A shuttle box e o procedimento experimental foram os mesmos da sessão de treino (sessão escapável) diferindo somente em relação ao número de choques. Para tal, programou-se o gerador para deflagrar um total de 30 choques.

4.6 - ANÁLISE DOS RESULTADOS:

A análise foi feita dividindo-se as sessões de treino e de teste, em blocos de 5 tentativas. A cada bloco correspondeu uma média aritmética das latências de fuga obtidas.

4.7 - ANÁLISE ESTATÍSTICA:

A análise estatística utilizada para as análises comportamentais foi a análise de variância multivariada (MANOVA) para dados emparelhados, seguida de testes estatísticos multivariados (Pillai, Hotelling, Wilks e Roy).

O programa estatístico, utilizado para as análises, chama-se SOC e foi elaborado pelo Núcleo Tecnológico de Informática para Agropecuária da EMBRAPA (Andrade e cols, 1988).

Para a análise das dosagens de sódio, potássio e lítio, utilizamos a análise de variância para dados independentes seguida do teste de Duncan para múltiplas comparações.

Utilizamos alfa = 5% bicaudal. Os valores de probabilidade (p) maiores que 0,05 não foram considerados estatisticamente significantes.

5. RESULTADOS

5.1- Medidas comportamentais:

A figura 1 mostra o desempenho de fuga dos animais que receberam choques escapáveis durante a sessão de treino e teste. A análise estatística revelou que durante o treino, a latência média de fuga no primeiro bloco de tentativas diferiu significativamente daquela apresentada no décimo-segundo [$F(1;80)=166.50$; $p<0.001$].

Observou-se também que durante o treino, a partir do oitavo bloco, o desempenho de fuga passa a ser caracterizado por uma reta, uma vez que não constatamos diferenças estatisticamente significantes entre o oitavo e o décimo-segundo bloco de tentativas. Durante a sessão de teste, o desempenho de fuga caracterizou-se também por uma reta, visto que não há diferença entre a latência média de fuga no primeiro e sexto bloco de tentativas.

A figura 2 por sua vez mostra a média das latências de fuga obtidas durante a sessão de teste dos grupos que receberam água "ad libitum" e foram tratados quer com choques escapáveis, inescapáveis ou confinamento durante a sessão de treino.

Na comparação entre o primeiro e sexto bloco de tentativas, verificamos diferenças estatísticas somente nos grupos tratados com choques inescapáveis [$F(1;172)=37.97$; $p<0.001$] e confinamento [$F(1;172)=13.22$; $p<0.001$].

Para a análise de paralelismo e igualdade entre os desempenhos de fuga, utilizamos como controle o grupo tratado com confinamento.

Observamos que a curva de latência de fuga dos grupos tratados com choques inescapáveis e confinamento são paralelas porém não coincidentes [$F(1;172) = 32.14$; $p<0.001$].

Analisando-se posteriormente o paralelismo entre os grupos tratados com choques escapáveis e confinamento, verificamos que os desempenhos são paralelos. Comparando-se a igualdade entre os desempenhos de fuga destes dois grupos, constatamos que ambos são coincidentes.

A análise de igualdade bloco a bloco entre as mesmas curvas mostra que somente as latências médias no primeiro bloco de tentativas são diferentes [$F(1;172) = 16.72$; $p<0.001$].

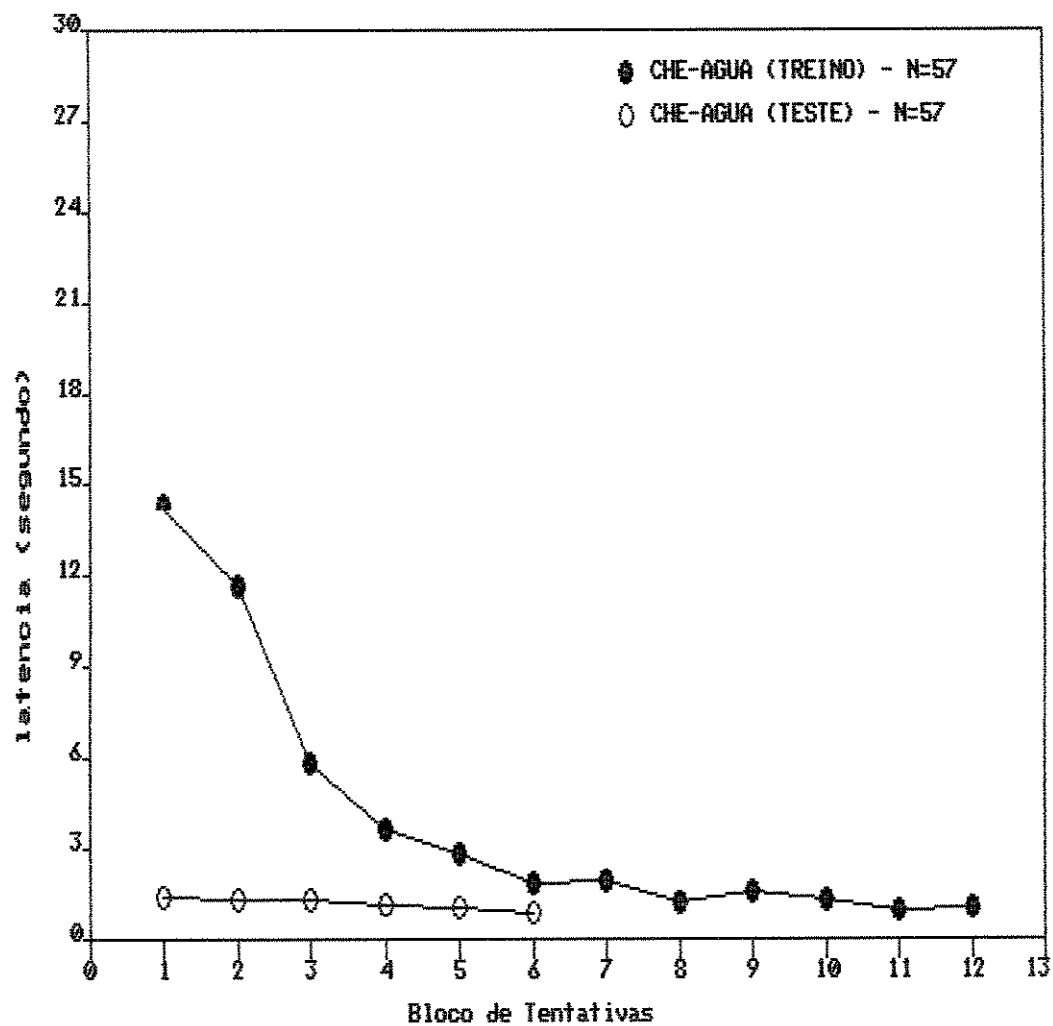


Fig.1- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas durante a sessão de TREINO e TESTE. Os animais receberam água "ad libitum".

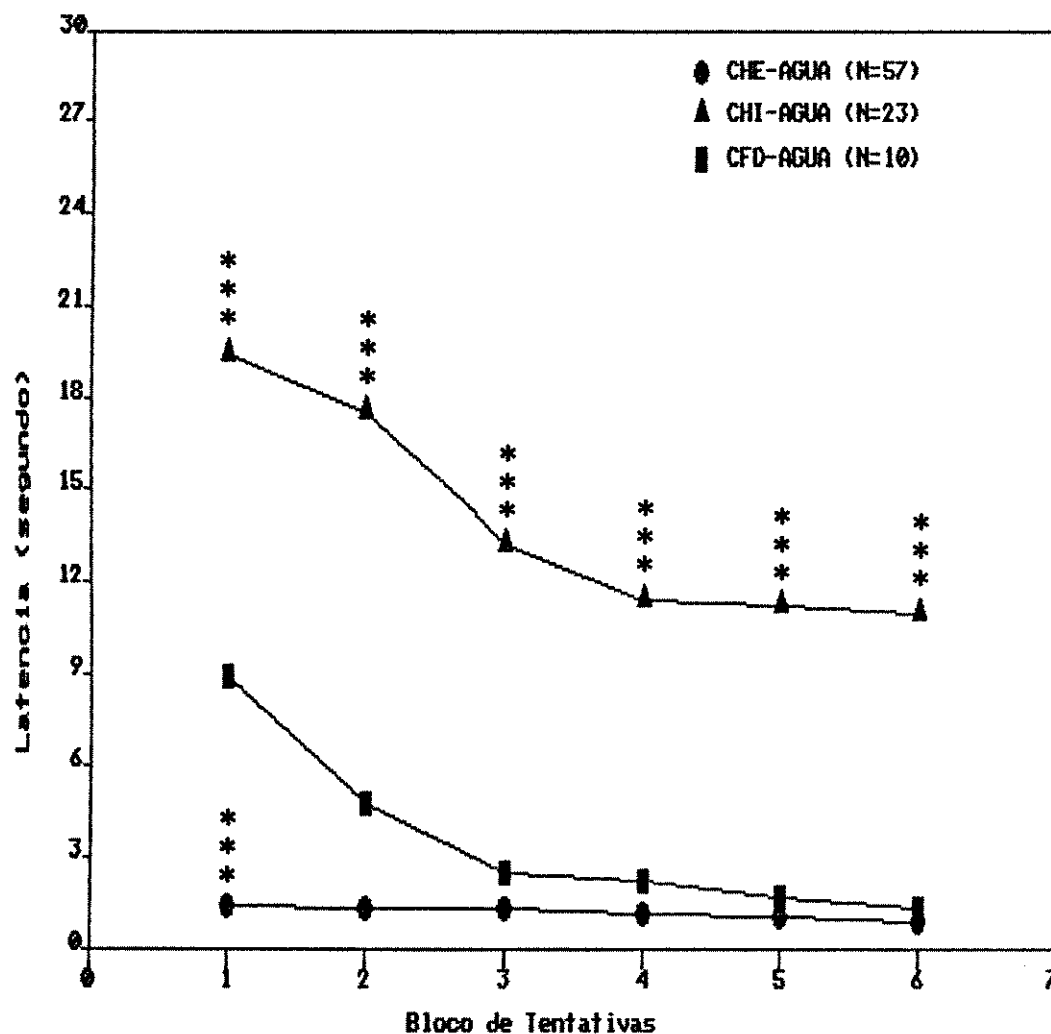


Fig.2- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas, durante a sessão de TESTE. Todos os grupos receberam água "ad libitum".
*** - Estatisticamente significante em relação ao grupo CFD-ÁGUA ($p < 0.001$).

A figura 3 mostra o desempenho de fuga, do grupo tratado com choques escapáveis, durante os 30 choques iniciais da sessão de treino, assim como o desempenho de fuga dos grupos tratados com choques inescapáveis e confinamento, durante a sessão de teste.

Analisando-se os 3 grupos simultaneamente, observou-se que as latências médias de fuga nos primeiros blocos de tentativas são maiores que aquelas nos respectivos sextos blocos [$F(1;252) = 106.19; p<0.001$].

Para os testes de paralelismo e igualdade das curvas, utilizou-se como controle o grupo tratado com choques escapáveis.

Observou-se que o desempenho de fuga dos grupos tratados com confinamento e choques escapáveis são paralelos e coincidentes.

Comparando-se então os grupos tratados com choques inescapáveis e escapáveis, verificou-se que os desempenhos de fuga são paralelos porém não coincidentes [$F(1;252)=41.00;p<0.001$].

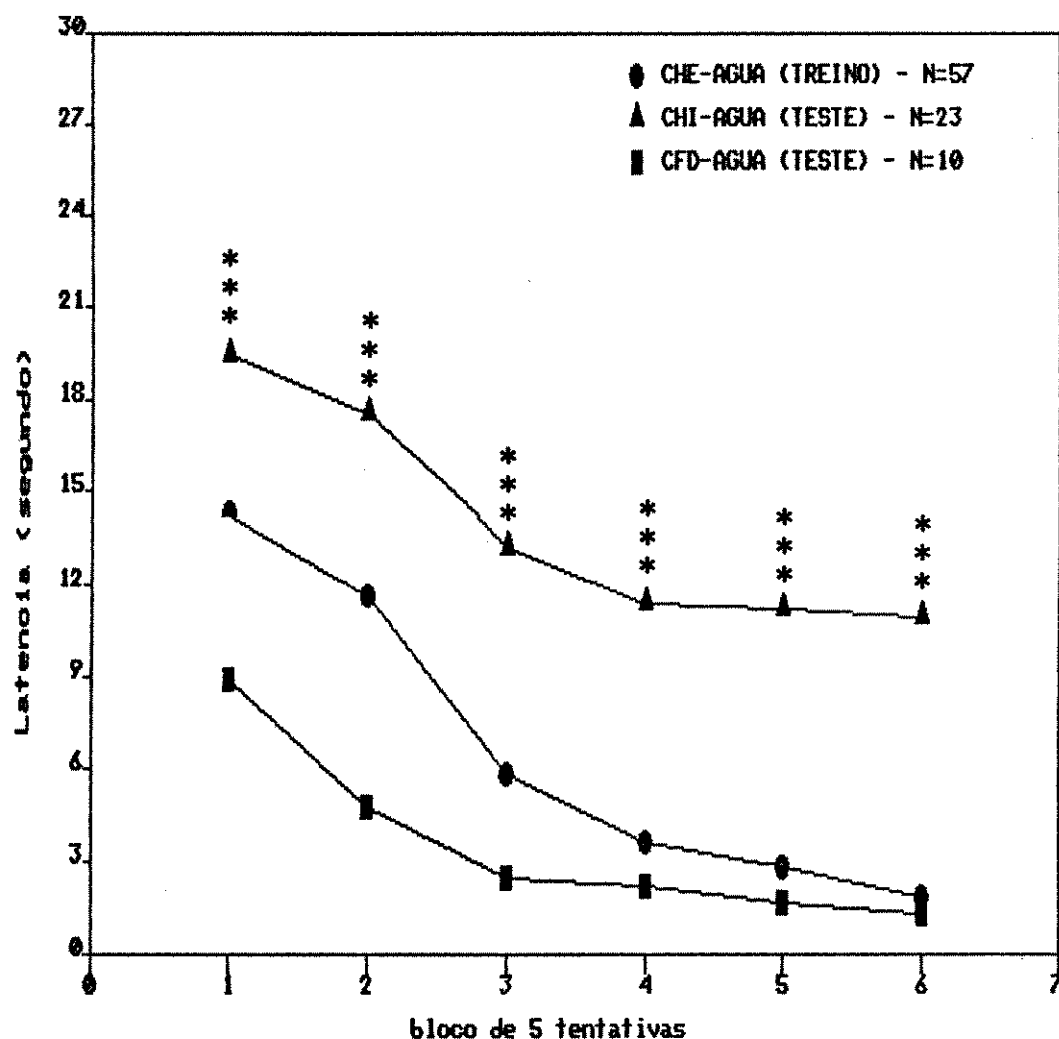


Fig.3 - Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas. Todos os grupos receberam água "ad libitum".

CHE-ÁGUA (TREINO) - Desempenho de fuga, durante os 30 choques iniciais da sessão de TREINO, do grupo tratado com choques escapáveis.

CHI-ÁGUA (TESTE) - Desempenho de fuga durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com choques inescapáveis na sessão de treino.

CFD-ÁGUA (TESTE) - Desempenho de fuga durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com confinamento na sessão de treino.

*** - Estatisticamente significante em relação ao grupo CHE-ÁGUA ($p < 0.001$).

A figura 4 representa o desempenho de fuga durante a sessão de treino dos grupos que receberam choques escapáveis, sendo tratados quer com água "ad libitum", quer com cloreto de lítio ou restrição de água. Verificamos que as latências médias de fuga nos primeiros blocos de tentativas são maiores que aquelas nos respectivos décimo-segundos blocos [$F(1;80) = 158.98$; $p < 0.001$].

Nos testes de paralelismo e igualdade das curvas, notou-se que os desempenhos de fuga são paralelos e coincidentes.

Observou-se também que as latências médias de fuga, em quaisquer dos grupos, à partir dos oitavos blocos de tentativas são iguais às respectivas latências de fuga nos décimo-segundos blocos, caracterizando portanto três retas.

A figura 5 representa graficamente o desempenho de fuga na sessão de teste dos grupos que receberam choques escapáveis durante a sessão de treino, tratados previamente quer com água "ad libitum", cloreto de lítio ou restrição de água.

A análise estatística revelou que os desempenhos em quaisquer dos grupos são caracterizados por retas, uma vez que não há diferença entre as latências médias de fuga nos primeiros e sextos blocos de tentativas.

A análise estatística revelou também que as 3 retas são paralelas e coincidentes.

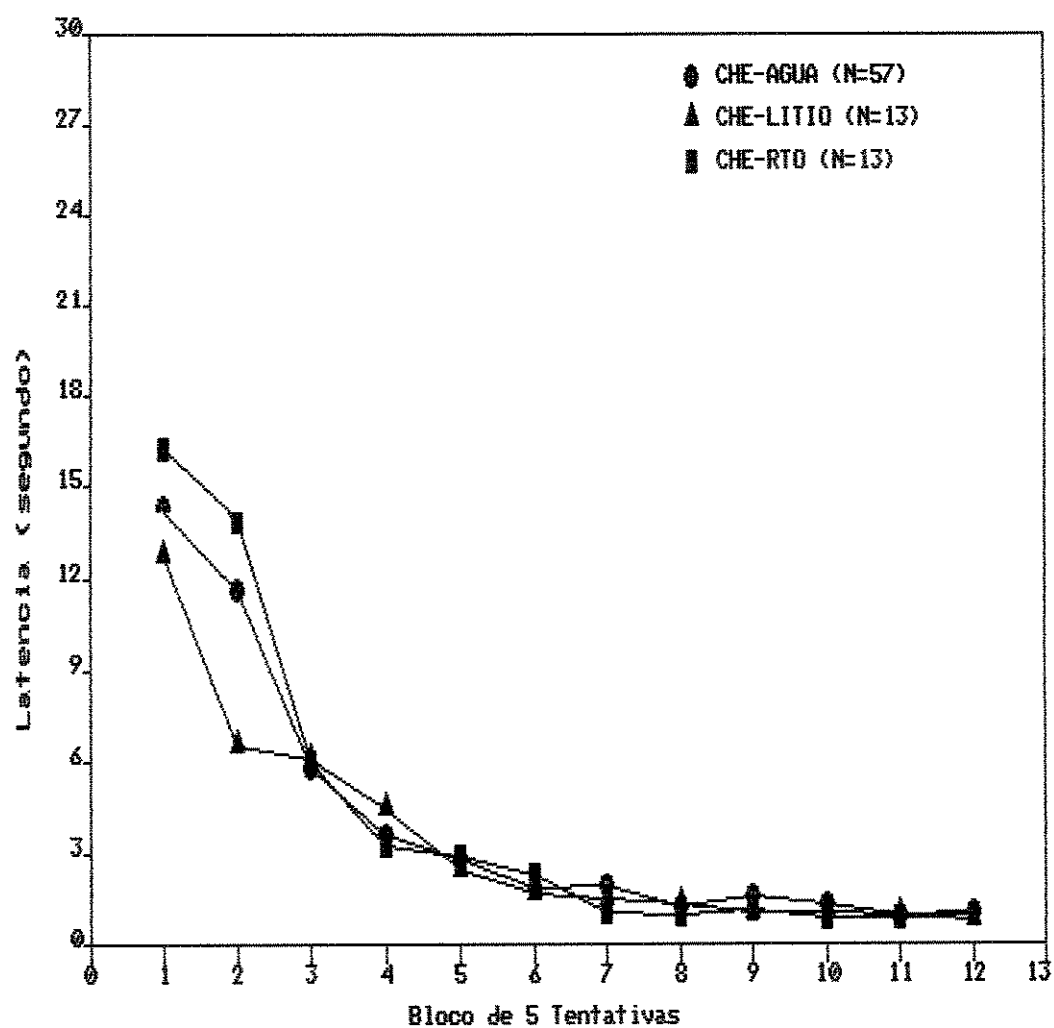


Fig.4- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas durante a sessão de TREINO. Todos os grupos receberam choques escapáveis.

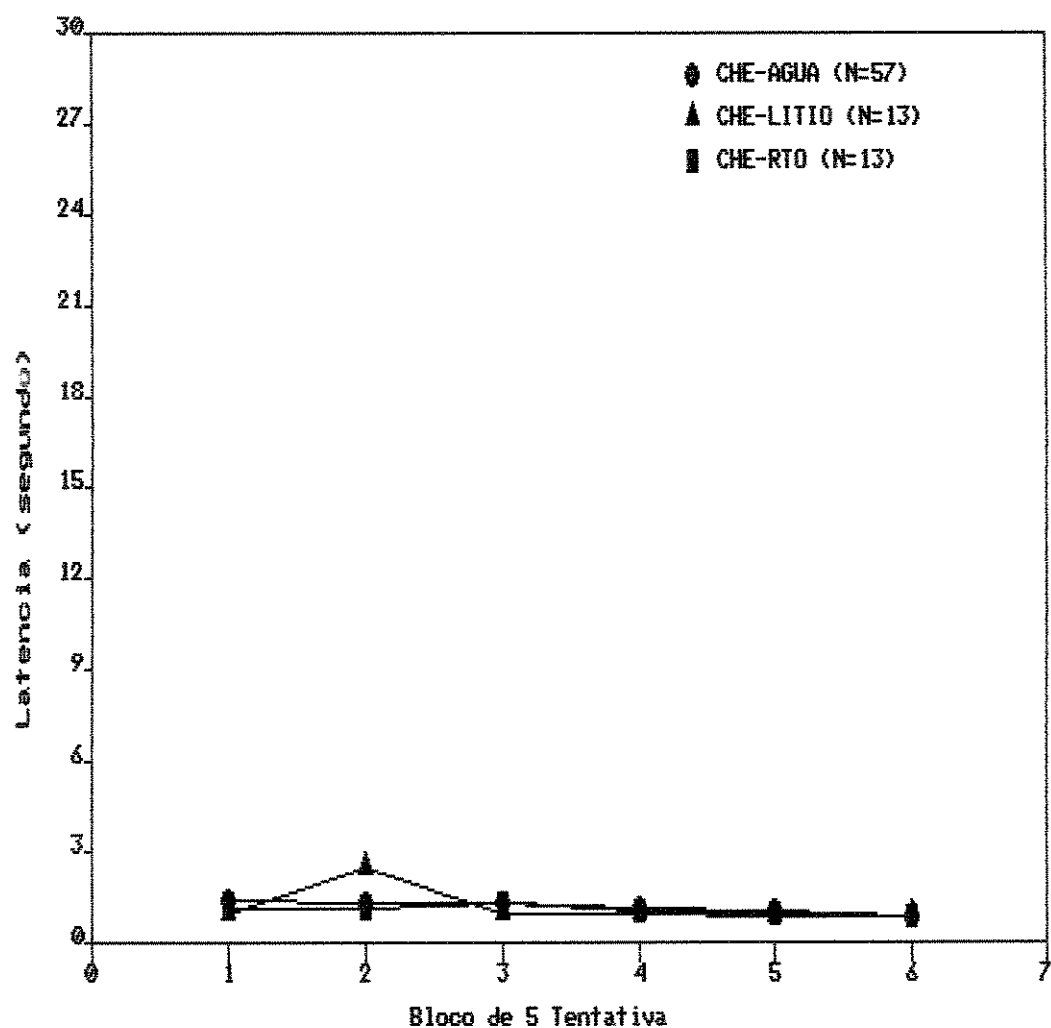


Fig.5- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos receberam choques escapáveis durante a sessão de treino.

A figura 6 representa o desempenho de fuga durante a sessão de teste, dos grupos tratados quer com água "ad libitum", cloreto de lítio ou restrição de água; os animais foram submetidos a confinamento durante a sessão de treino.

Verificou-se que as latências médias de fuga de quaisquer dos grupos nos primeiros blocos de tentativas são maiores que aquelas nos respectivos sextos blocos [$F(1;172) = 94,78$; $p < 0,001$].

Análises posteriores apontaram que as 3 curvas são também paralelas e coincidentes.

A figura 7 representa o desempenho de fuga, na sessão de teste, dos grupos que foram tratados durante o treino quer com choques escapáveis, inescapáveis ou confinamento. Os 3 grupos sofreram restrição de água previamente ao treino.

Verificamos diferença estatística entre o início e o final do teste, apenas nos grupos tratados com confinamento [$F(1;172) = 46,71$; $p < 0,001$] e choques inescapáveis [$F(1;172) = 7,91$; $p < 0,01$].

Para os testes de paralelismo e igualdade dos desempenhos de fuga, utilizamos como controle o grupo tratado com confinamento.

Constatamos que o desempenho de fuga do grupo tratado com choques escapáveis, quando comparado com o grupo confinamento, não é paralelo [$F(5;168) = 4,38$; $p < 0,01$].

A comparação bloco a bloco de ambos os grupos mostra que somente no primeiro [$F(1;172) = 37,73$; $p < 0,001$] e segundo bloco [$F(1;172) = 11,01$; $p < 0,001$] as latências médias de fuga chegam a diferir estatisticamente.

A hipótese de paralelismo entre os grupos tratados com choques inescapáveis e confinamento foi rejeitada [$F(5;168) = 2.52; p < 0.05$]. A comparação bloco a bloco, revela que as latências médias de fuga de ambos os grupos diferem no segundo [$F(1;172) = 8.82; p < 0.01$], terceiro [$F(1;172) = 20.73; p < 0.001$], quarto [$F(1;172) = 19.61; p < 0.001$], quinto [$F(1;172) = 23.45; p < 0.001$] e sexto bloco [$F(1;172) = 17.98; p < 0.001$].

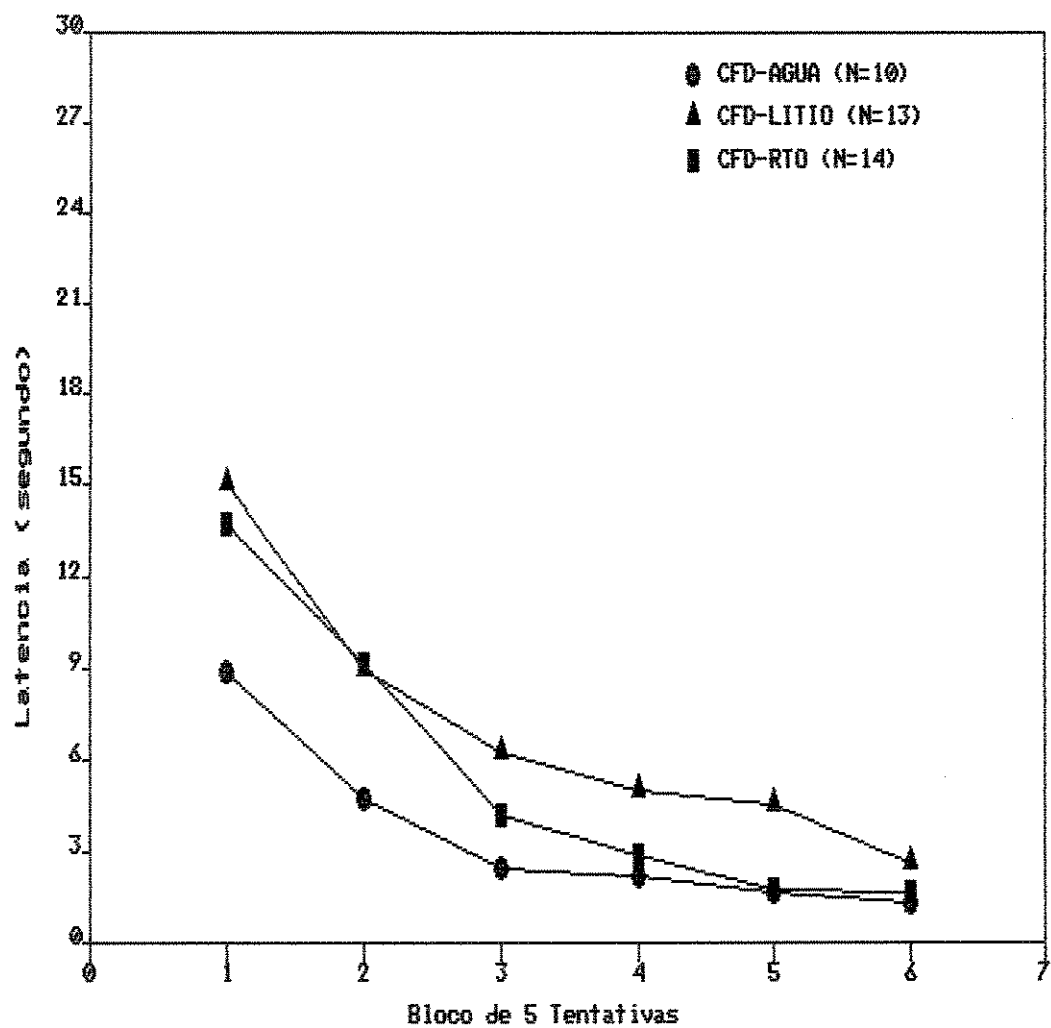


Fig.6- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos receberam confinamento na sessão de treino.

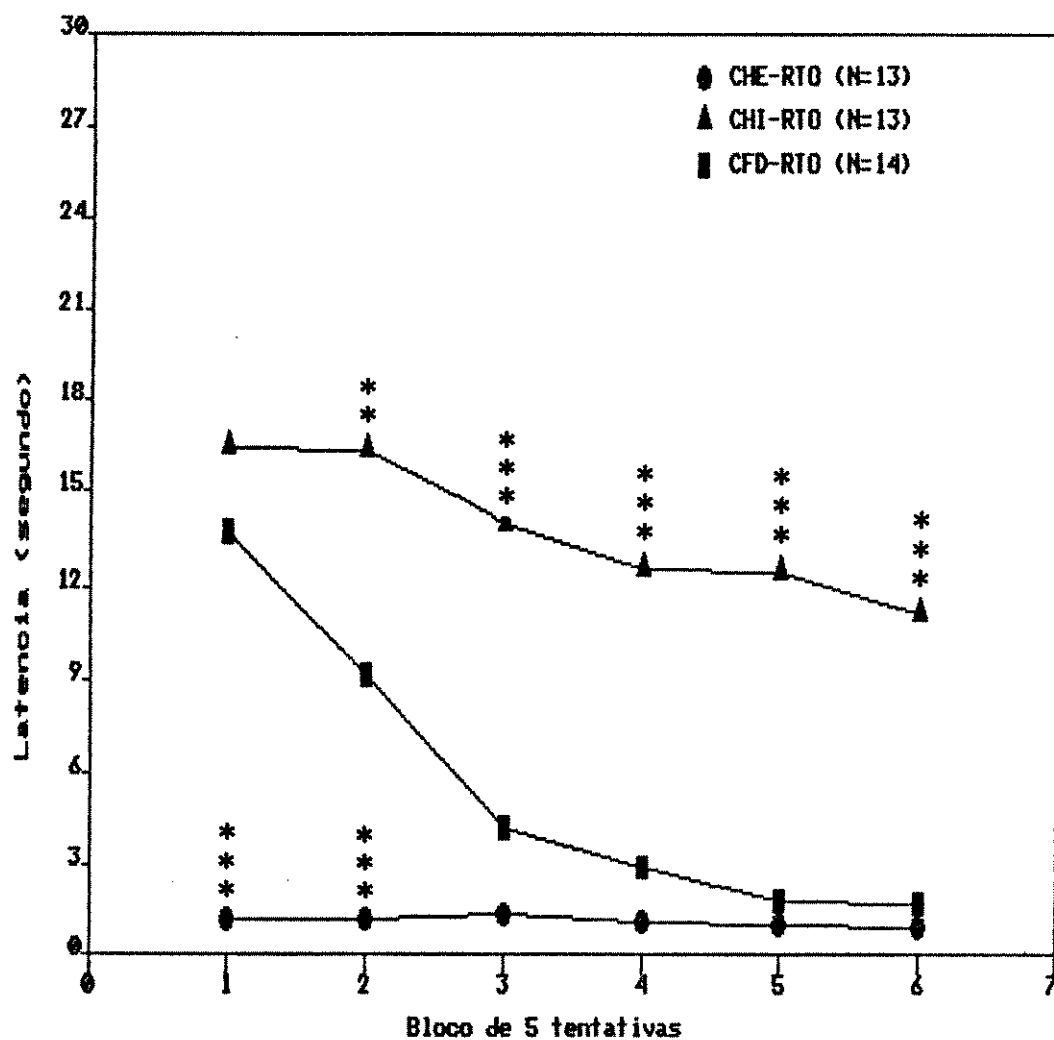


Fig.7- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos sofreram restrição de água.
 ** - $p < 0,01$ e *** - $p < 0,001$ - Estatisticamente significativo em relação ao grupo CFD-RTD.

Através da figura 8, constatamos que as latências médias de fuga nos primeiros blocos dos grupos tratados quer com choques escapáveis [$F(1;252) = 53.53$; $p<0.001$], choques inescapáveis [$F(1;172) = 7.91$; $p<0.01$] ou confinamento [$F(1;172) = 46.70$; $p<0.001$] são superiores às aquelas obtidas nos respectivos sextos blocos de tentativas.

Os testes de paralelismo e igualdade, em relação ao grupo controle, tratado com choques escapáveis na sessão de treino, mostra que as curvas de desempenho de fuga dos grupos tratados com confinamento e choques escapáveis são paralelas e coincidentes.

Rejeitou-se entretanto, a hipótese de paralelismo entre as curvas dos grupos tratados com choques inescapáveis e escapáveis [$F(5;248) = 2.62$; $p<0.025$]. A igualdade entre ambas as curvas também foi rejeitada [$F(1;172) = 12.56$; $p<0.001$].

Procedendo-se a comparação bloco a bloco entre os grupos supra-citados, verificou-se que as latências de fuga diferem no terceiro [$F(1;252) = 12.77$; $p<0.001$], quarto [$F(1;252) = 19.81$; $p<0.001$], quinto [$F(1;252) = 23.90$; $p<0.001$] e sexto bloco [$F(1;252) = 21.19$; $p<0.001$].

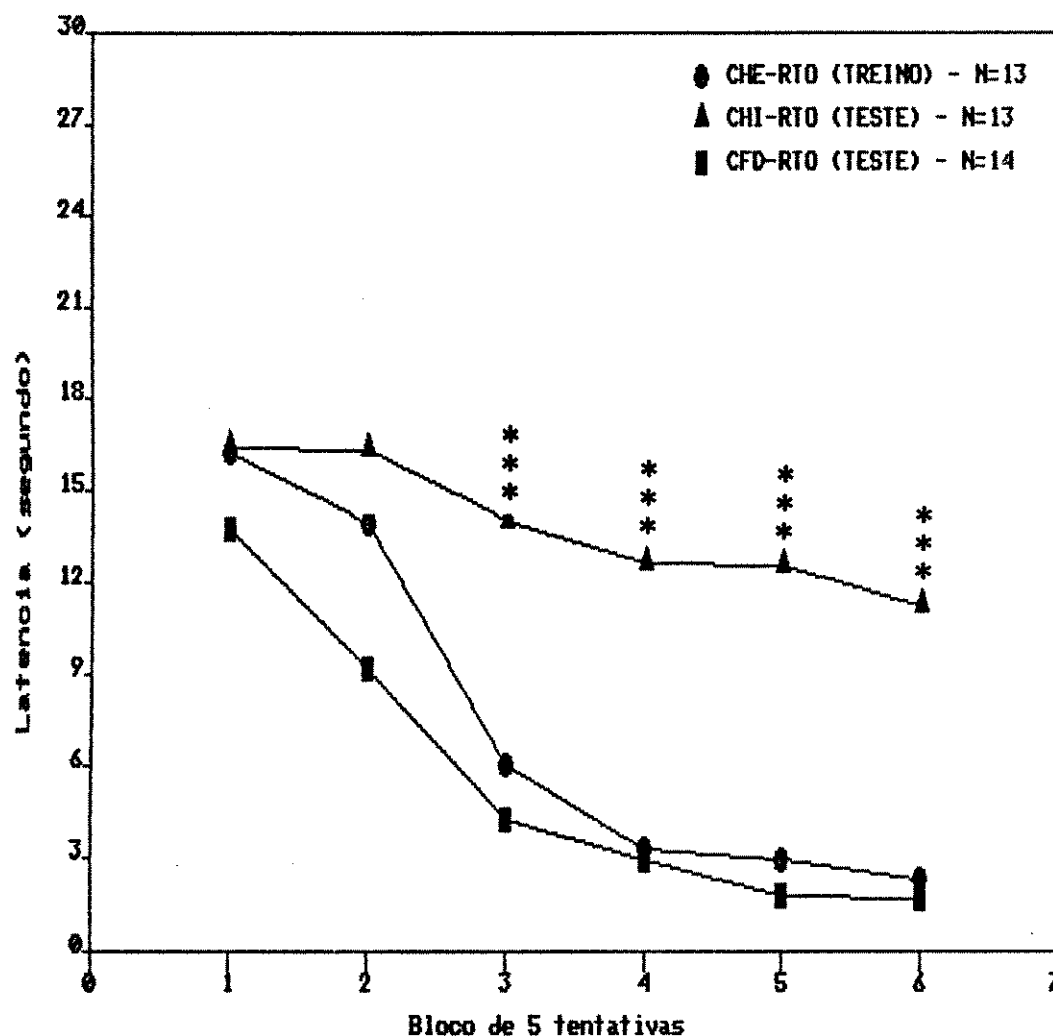


Fig.8- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas. Todos os grupos sofreram restrição de água antes do treino.

CHE-RTO (TREINO)-Desempenho de fuga durante os 30 choques iniciais da sessão de TREINO, do grupo tratado com choques escapáveis.

CHI-RTO (TESTE)-Desempenho de fuga, durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com choques inescapáveis na sessão de treino.

CFD-RTO (TESTE)-Desempenho de fuga, durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com confinamento na sessão de treino.

*** - Estatisticamente significativo em relação ao grupo CHE-RTO ($p < 0.001$).

A figura 9 representa o desempenho de fuga durante a sessão de teste, dos grupos tratados com água "ad libitum", cloreto de lítio e restrição de água, que receberam choques inescapáveis durante a sessão de treino.

Verificou-se que em quaisquer dos grupos, os desempenhos se caracterizam por latências nos primeiros blocos de tentativas, maiores que as nos respectivos sextos blocos [$F(1;172) = 99.45$; $p < 0.001$].

Utilizou-se como controle para as análises de paralelismo e igualdade, o grupo tratado com restrição de água.

Foi constatado que os desempenhos de fuga dos grupos tratados com água "ad libitum" e restrição são paralelos e coincidentes.

Porém, comparando-se os grupos tratados com cloreto de lítio e restrição de água, verificamos que ambos os desempenhos de fuga não são paralelos [$F(5;168) = 3.34$; $p < 0.01$]. A comparação bloco a bloco entre os grupos acima citados revelou que as latências médias de fuga no terceiro [$F(1;172) = 14.16$; $p < 0.001$], quarto [$F(1;172) = 15.90$; $p < 0.001$], quinto [$F(1;172) = 19.69$; $p < 0.001$] e sexto bloco de tentativas [$F(1;172) = 14.96$; $p < 0.001$] são diferentes.

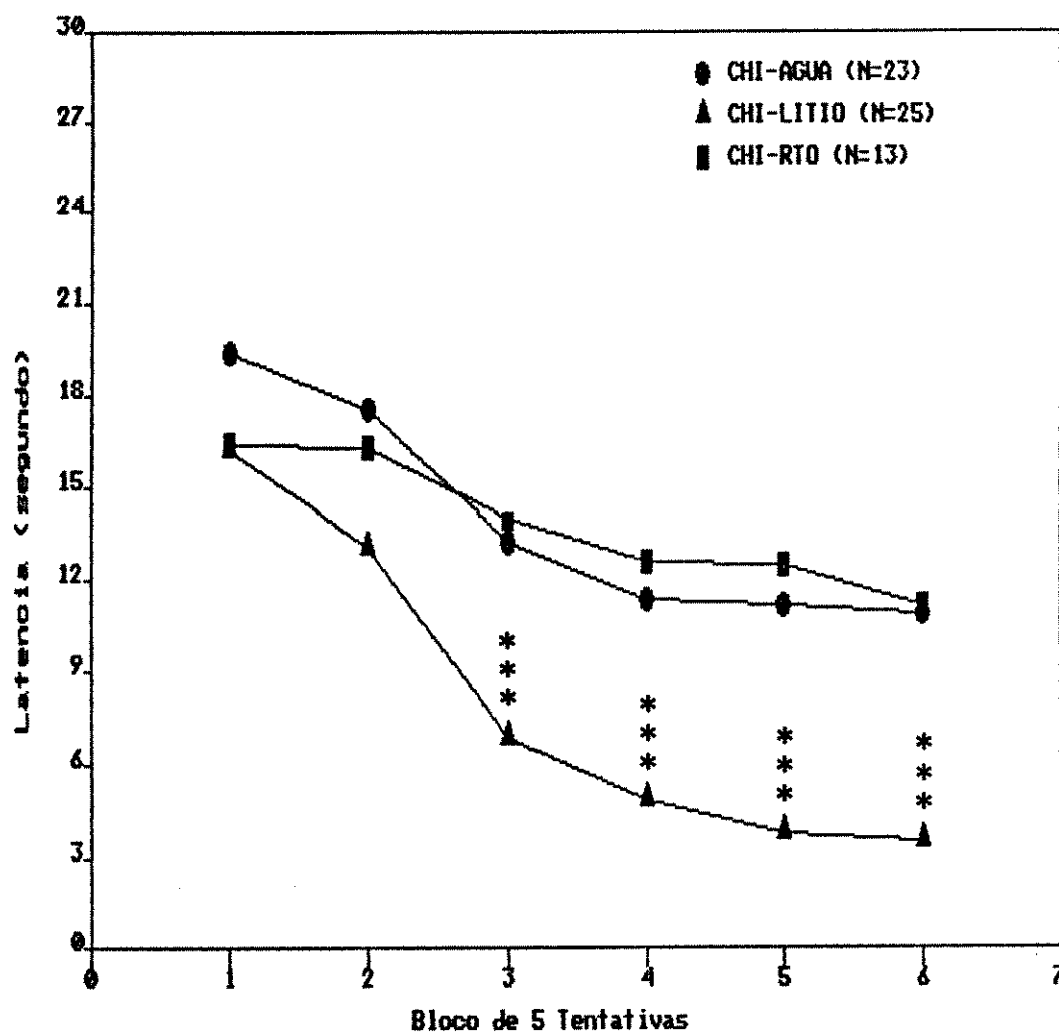


Fig.9- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos receberam choques inescapáveis na sessão de treino.

*** - Estatisticamente significante em relação ao grupo CHI-RTO ($p < 0.001$).

A figura 10 mostra o desempenho de fuga durante a sessão de teste, dos grupos que receberam cloreto de lítio e foram tratados posteriormente quer com choques escapáveis, inescapáveis ou confinamento, durante a sessão de treino.

Observou-se que apenas os grupos tratados com choques inescapáveis [$F(1;172) = 93.02$; $p < 0.001$] e confinamento [$F(1;172) = 45.73$; $p < 0.001$] apresentaram diferença estatística entre o início e o final do teste.

Para as análises de paralelismo e igualdade dos desempenhos de fuga, foi utilizado como controle o grupo tratado com confinamento.

Na comparação entre os grupos tratados com choques inescapáveis e confinamento, rejeitou-se a hipótese de paralelismo entre os desempenhos de fuga de ambos [$F(5;168) = 3.25$; $p < 0.001$]. Porém, quando foi comparada a igualdade entre eles, aceitou-se a hipótese nula ou seja, existe igualdade entre os grupos.

A análise de paralelismo entre os desempenhos de fuga dos grupos tratados com choques escapáveis e confinamento revelou que ambos não são paralelos [$F(5;168) = 6.06$; $p < 0.001$].

A comparação bloco a bloco mostrou que as latências médias de fuga no primeiro [$F(1;172) = 45.32$; $p < 0.001$], segundo [$F(1;172) = 7.13$; $p < 0.01$] e terceiro bloco [$F(1;172) = 5.92$; $p < 0.05$] são diferentes.

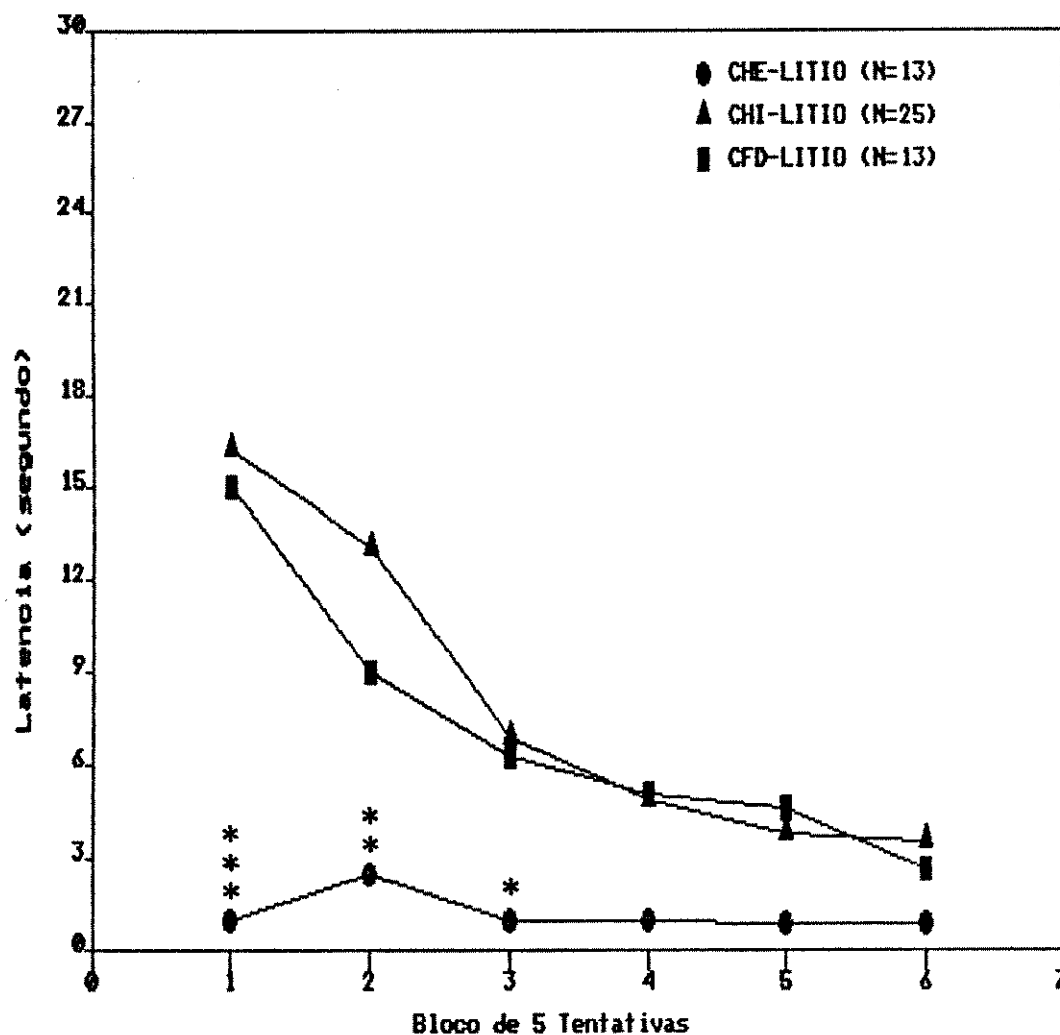


Fig.10- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos receberam cloreto de lítio previamente ao treino. * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$ - Estatisticamente significativo em relação ao grupo CFD-LÍTIO.

A figura 11 representa o desempenho de fuga dos grupos que receberam cloreto de lítio e foram tratados quer com choques escapáveis, inescapáveis ou confinamento durante a sessão de treino.

Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre as latências no primeiro e sexto bloco de tentativas nos grupos tratados com choques inescapáveis [$F(1;252) = 85.66$; $p < 0.001$], choques escapáveis [$F(1;252) = 33.79$; $p < 0.001$] e confinamento [$F(1;252) = 42.11$; $p < 0.001$].

Para as análises de paralelismo e igualdade, utilizou-se como controle o grupo tratado com choques escapáveis durante o treino.

A análise estatística revelou que o desempenho de fuga dos grupos tratados com confinamento e choques escapáveis são paralelos e coincidentes.

A hipótese de paralelismo entre os desempenhos de fuga dos grupos tratados com choques inescapáveis e escapáveis foi rejeitada [$F(5;248) = 2.47$; $p < 0.05$].

A comparação bloco a bloco entre estes grupos revelou que apenas as latências médias de fuga no segundo bloco de tentativas diferem [$F(1;252) = 6.54$; $p < 0.05$].

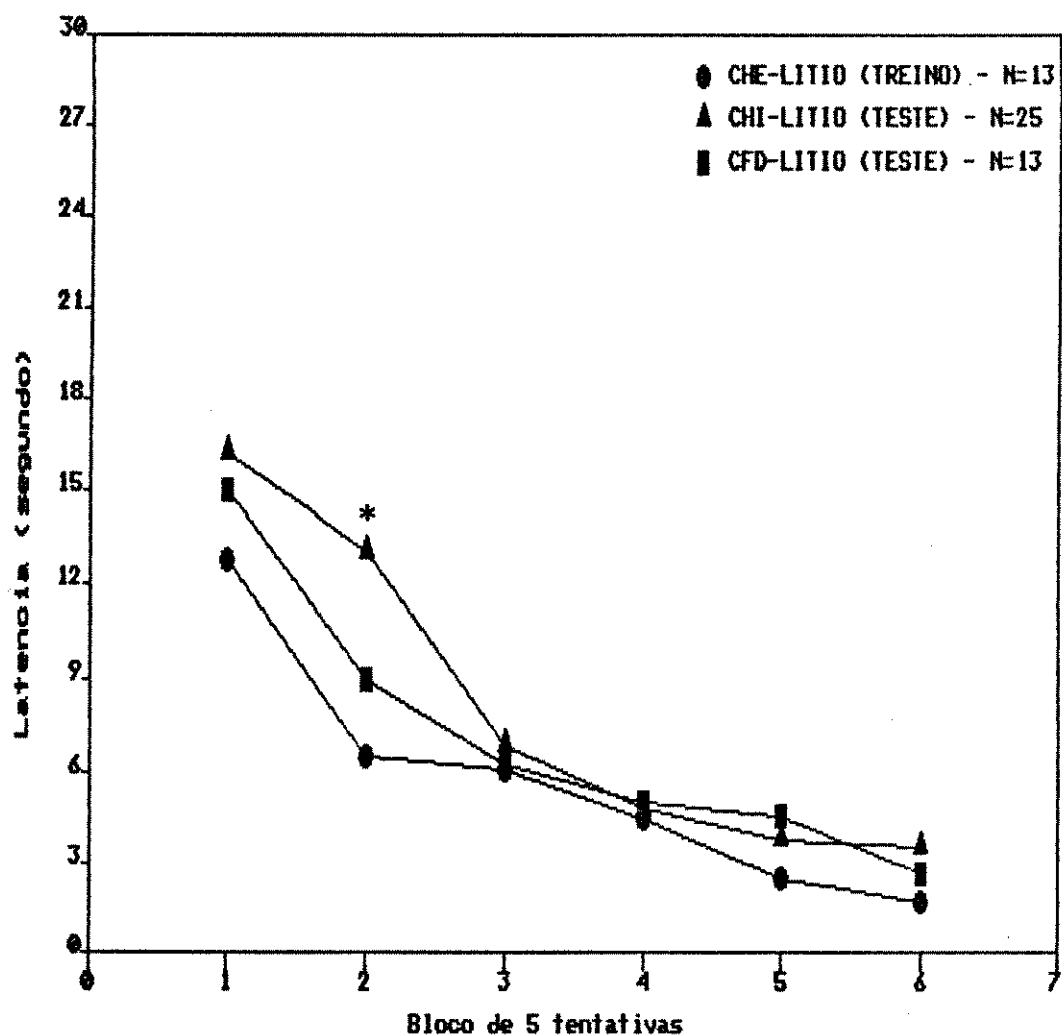


Fig.11- Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas. Todos os grupos receberam Licl previamente ao treino.

CHE-LÍTIO-Desempenho de fuga durante os 30 choques iniciais da sessão de TREINO, do grupo tratado com choques escapáveis.

CHI-LÍTIO-Desempenho de fuga durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com choques inescapáveis na sessão de treino.

CFD-LÍTIO-Desempenho de fuga durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com confinamento na sessão de treino.

* - Estatisticamente significativo em relação ao grupo CHE-LÍTIO ($p < 0.05$).

5.2- Dosagens bioquímicas:

Verificou-se pela tabela 1 que os choques escapáveis e inescapáveis não alteraram os níveis séricos de sódio em relação ao grupo não chocado, tratado com confinamento. Da mesma forma, os tratamentos de restrição de água ou lítio, utilizados em nosso protocolo, também não alteraram os níveis séricos de sódio em relação aos respectivos controles.

Tabela 1- Dosagem sérica de Sódio (mEq/L).

	ÁGUA	RT0	LÍTIO
CHE	140.53 ± 1.36 (15)	140.67 ± 1.45 (15)	139.33 ± 1.88 (15)
CHI	139.60 ± 1.39 (7)	140.00 ± 1.41 (15)	140.08 ± 4.79 (25)
CFD	140.38 ± 1.06 (8)	140.47 ± 2.23 (15)	141.87 ± 2.29 (15)

Os números representam as concentrações séricas médias de sódio ± d.p., nos animais que receberam previamente água ad libitum (ÁGUA), restrição de água (RT0) e lítio 20mM (LÍTIO).
CHE-Grupo tratado com choques escapáveis.
CHI-Grupo tratado com choques inescapáveis.
CFD-Grupo tratado com confinamento.
Os valores entre parênteses representam o número de animais por grupo.

Com relação aos níveis séricos de potássio, representados na tabela 2, observou-se que os choques escapáveis e inescapáveis não alteraram as concentrações séricas do íon, quando comparados com o grupo tratado com confinamento.

Os tratamentos com restrição de água ou lítio também não foram suficientes para alterar os níveis séricos de potássio, quando comparados com seus respectivos controles.

Tabela 2- Dosagem sérica de Potássio (mEq/L).

	ÁGUA	RT0	LÍTIO
CHE	6.03 ± 0.20 (15)	6.19 ± 0.42 (15)	6.26 ± 0.72 (15)
CHI	6.13 ± 0.30 (7)	6.09 ± 0.45 (15)	6.18 ± 0.45 (25)
CFD	5.81 ± 0.42 (8)	6.30 ± 0.60 (15)	6.20 ± 0.55 (15)

Os números representam as concentrações séricas médias de potássio ± d.p., nos animais ue receberam previamente água ad libitum (ÁGUA), restrição de água (RT0) e lítio 20mM (LÍTIO).
 CHE - Grupo tratado com choques escapáveis.
 CHI - Grupo tratado com choques inescapáveis.
 CFD - Grupo tratado com confinamento.
 Os valores entre parênteses representam o número de animais por grupo.

A análise de variância revelou que as diferenças nos níveis séricos de lítio, que estão representados na tabela 3, são estatisticamente significantes [$F(2;52) = 7.53$; $p, 0.001$].

Através do teste de Duncan para múltiplas comparações, constatamos que os níveis séricos de lítio nos grupos tratados com choques escapáveis e inescapáveis são estatisticamente maiores daquele obtido no grupo tratado com confinamento ($p < 0.01$ -teste de Duncan).

Tabela 3- Dosagem sérica de lítio (mEq/L).

GRUPO		
CHE	CHI	CFD
$0.46 \pm 0.07^{**}$ (15)	$0.44 \pm 0.09^{**}$ (25)	0.36 ± 0.06 (15)

Os números representam a concentração sérica média de lítio $\pm$ d.p., nos animais tratados com choques escapáveis (CHE), choques inescapáveis (CHI) e confinamento (CFD). Todos os grupos receberam previamente LiCl 20mM, durante 28 dias, pela água de bebida. ** - Estatisticamente significativa em relação ao grupo tratado com confinamento ($p < 0.01$ - teste de Duncan).

6 - DISCUSSÃO:

Constatamos pela figura 1 que os procedimentos necessários para o estudo do desamparo aprendido, disponíveis na literatura, (Hunziker, 1982), foram perfeitamente replicados em nossos laboratórios.

Tais parâmetros são adequados para se obter uma aprendizagem por parte do sujeito experimental. Os animais manifestaram as respostas de fuga em tempos cada vez menores numa indicação clara de que houve aprendizagem da contingência de fuga (Overmeier & Seligman, 1967).

A partir do oitavo bloco de tentativas, as respostas de fuga passaram a ser emitidas em breves intervalos de tempo que são estatisticamente iguais entre si (platô), indicando que a aprendizagem já havia se completado. Ainda que o aprendizado possa ser definido também pelo número de tentativas utilizadas pelo animal para a obtenção do platô, adotaremos para efeito de discussão dessa trabalho, a definição de aprendizagem originalmente utilizada nos trabalhos iniciais de Seligman (Overmeier & Seligman, 1967).

No dia seguinte, durante a sessão de teste, o aprendizado pôde ser evocado, visto que o desempenho de fuga foi determinado por latências tão breves quanto no final do treino e se manteve caracterizado por uma reta.

Verificamos pela figura 2, a qual exprime apenas os desempenhos de fuga durante o teste, que os grupos tratados previamente com choques inescapáveis e confinamento também aprenderam a contingência de fuga, quando lhes foi dada a oportunidade para tal.

As curvas de aprendizagem de ambos os grupos são paralelas porém o desempenho do grupo tratado com choques inescapáveis é significativamente mais lento que o do grupo confinado.

Evidentemente, os animais tratados previamente com choques escapáveis não apresentam, no teste, tal aprendizado uma vez que este foi adquirido durante o treino e simplesmente evocado durante o teste.

Classicamente, a literatura utiliza os desempenhos na sessão de teste para representar e posteriormente comparar os grupos tratados com choques escapáveis, inescapáveis e confinamento.

Notamos entretanto, que tal representação e comparação não é adequada em nossa situação experimental uma vez que, ao se comparar os grupos tratados previamente com choques inescapáveis com o grupo tratado com confinamento, na realidade não estamos isolando a variável "incontrolabilidade" e sim avaliando o efeito dos choques em si.

Para se isolar tal variável, seria necessário comparar os grupos tratados com choques escapáveis e inescapáveis em igualdade de condições de aprendizado.

De acordo com o que foi exposto na introdução deste trabalho, o paradigma do desamparo aprendido prediz que animais tratados com choques escapáveis aprendem a contingência de fuga ao passo que os animais pareados com choques inescapáveis não o fazem, ou apresentam uma aprendizagem prejudicada.

Analisando a figura 2, cuja representação é clássica na literatura, notamos a ocorrência de um padrão inverso onde os animais tratados com choques escapáveis não apresentam aprendizado, uma vez que este ocorreu na sessão de treino e foi apenas evocado na sessão de teste.

Já os animais tratados com choques inescapáveis apresentam aprendizagem durante a sessão de teste.

Esse contraste é explicado pelo fato de que aqueles protocolos que utilizam o sistema pareado especificam contingências diferentes para as sessões de treino e teste. Desse modo, a contingência estabelecida durante o treino é obtida quando o animal gira uma "roda" existente na parte dianteira da caixa de choque enquanto que durante o teste a tarefa exigida do sujeito experimental é correr de um compartimento para o outro numa "shuttle-box" num esquema de reforçamento do tipo FR-2 (Weiss e cols, 1981; Hellhammer e cols, 1984).

Em nossas condições experimentais, utilizando apenas os desempenhos durante o teste, os animais não se encontrariam em igualdade de condições de aprendizagem, visto que a contingência de fuga é a mesma (saltar de um compartimento ao outro) durante o treino e o teste e portanto não deveriam ser comparados.

Uma vez que os choques foram exatamente iguais para ambos os grupos graças à utilização do sistema pareado, decidimos comparar na figura 3, os desempenhos de fuga dos grupos frente à primeira exposição para a contingência de fuga, obtendo dessa forma igualdade de condições de aprendizagem.

Constatamos então que a curva de aprendizagem do grupo tratado com choques escapáveis foi igual à do grupo tratado com confinamento.

Já o grupo tratado com choques incontroláveis, cujos choques foram exatamente iguais àqueles recebidos pelo grupo escapável, apresentou uma curva de aprendizagem significativamente mais lenta.

Como foi visto anteriormente, Seligman (1975) já havia justificado que tal déficit era devido à uma expectativa de não contingência entre as respostas emitidas pelo animal e o término dos choques.

Os trabalhos iniciais com cães mostraram que a ocorrência de uma resposta de fuga reforçada, não aumentava a probabilidade de ocorrência de outras, em virtude da exposição prévia aos choques incontroláveis. Isso gerava uma ausência de aprendizagem da resposta de fuga por parte dos animais (Overmeier & Seligman, 1967).

Nossos resultados entretanto, replicaram trabalhos posteriores mostrando que no caso de ratos, não se evidencia uma ausência mas sim uma aprendizagem mais lenta (Maier & Seligman, 1976).

Para estudar o efeito do lítio sobre o paradigma do desamparo aprendido, idealizamos um terceiro grupo experimental. Estudos pilotos em nossos laboratórios para a preparação desta tese, revelaram que o cloreto de lítio 20mN, quando administrado pela água de beber, levava a uma redução de aproximadamente 35% no consumo de líquido pelos animais.

Criamos portanto um grupo tratado com restrição de água na mesma proporção daquela consumida pelo grupo tratado com lítio (grupo RT0) para servir de controle ao grupo tratado com lítio.

Observamos pela figura 4, que os tratamentos com lítio ou restrição de água não alteraram o desempenho de fuga durante o treino. Neste gráfico, ambos os grupos aprenderam a contingência de fuga tal como o grupo tratado com água "ad libitum". A análise estatística revelou a existência de aprendizagem nas 3 curvas e não acusou diferença entre elas.

Posteriormente, durante o teste (figura 5) os 3 grupos apresentaram o mesmo desempenho de fuga, o que nos permite concluir que, nem a restrição de água, tampouco o tratamento com lítio, influenciou a aquisição, consolidação e evocação da aprendizagem/memória, adquirida durante o treino.

Observamos também, que os tratamentos com lítio ou restrição de água não alteraram o desempenho de fuga dos grupos que sofreram apenas confinamento durante o treino, quando comparados com o grupo tratado com água "ad libitum" (figura 6). A análise estatística revelou que além dos 3 grupos aprenderem a resposta de fuga, suas curvas de aprendizagem são coincidentes.

Portanto, o estresse do confinamento não interagiu com os tratamentos relacionados à administração de droga ou restrição de água.

Quando isolamos a variável "restrição de água" (figura 7) e comparamos os desempenhos de fuga dos grupos tratados quer com choques inescapáveis, choques escapáveis ou ainda confinamento, notamos um comportamento semelhante àquele obtido nos grupos que receberam água "ad libitum" (figura 2).

Verificamos que o grupo tratado com choques incontroláveis aprendeu a resposta de fuga porém, de uma maneira mais lenta em relação ao grupo tratado apenas com confinamento.

Comparamos então o desempenho de fuga dos 3 grupos frente à primeira exposição para a contingência de fuga (figura 8) para isolar a variável "incontrolabilidade" e constatamos que os grupos tratados com choques escapáveis e confinamento apresentaram, à semelhança do ocorrido com ratos que receberam água "ad libitum" (figura 3) a mesma curva de aprendizagem.

Os animais tratados com choques inescapáveis manifestaram por sua vez, latências de fuga mais elevadas a partir do terceiro bloco de tentativas, em relação ao grupo escapável (figura 8).

Portanto, à semelhança do ocorrido com animais sem qualquer tratamento (grupo água "ad libitum"), os sujeitos experimentais restritos de água apresentaram igualmente a interferência negativa da exposição prévia a choques inescapáveis.

Já havia sido demonstrado anteriormente nas figuras 4 e 6, que independentemente dos animais sofrerem restrição de água ou tratamento com lítio, suas curvas de aprendizagem eram iguais às dos grupos sem qualquer tratamento, quando isolavam-se as variáveis choques escapáveis e confinamento.

Nos restava portanto, verificar se os tratamentos com lítio ou restrição de água influenciavam a aprendizagem de fuga dos animais que receberam choques inescapáveis.

Comparamos então os grupos que receberam choques inescapáveis na sessão de treino, tratados com água "ad libitum", lítio ou restrição de água, usando como controle o grupo restrição (figura 9), uma vez que este é o controle do tratamento com a droga.

Verificamos que os 3 grupos aprenderam a contingência de fuga. Porém o grupo tratado com lítio manifestou uma aprendizagem mais efetiva que o grupo controle.

A análise estatística revelou que a partir do terceiro bloco de tentativas, o grupo tratado com lítio apresentou latências médias de fuga inferiores àsquelas do grupo tratado com restrição de água.

Já os grupos tratados com água "ad libitum" ou restrição de água, apresentaram curvas de aprendizagem coincidentes.

Tínhamos aqui, a primeira evidência de que o lítio poderia prevenir o impacto dos choques inescapáveis, impedindo assim o aparecimento do desamparo aprendido.

Ao contrário do que ocorria nos tratamentos com choques escapáveis e confinamento, quando o lítio não influenciou a aquisição da resposta de fuga, no tratamento com choques inescapáveis o lítio melhorou a aprendizagem de fuga, quando comparado com o grupo controle.

Isolamos então a variável "lítio" (figura 10) e verificamos que os animais tratados com choques inescapáveis apresentaram uma curva de aprendizagem igual àquela apresentada pelo grupo tratado com confinamento. Pudemos constatar claramente, uma segunda evidência que o tratamento com lítio 20mN previniu o aparecimento do desamparo aprendido.

Na realidade, os animais tratados com choques inescapáveis apresentavam um desempenho de fuga igual àquele dos animais que não receberam choques, tratados apenas com confinamento.

Porém faltava saber ainda se tal curva de aprendizagem era semelhante àquela manifestada pelos animais que possuíam controle sobre os choques (Grupo CHE-LÍTIO).

Comparamos então os desempenhos de fuga dos mesmos grupos frente à primeira exposição para a contingência de fuga (figura 11).

Em relação ao grupo tratado com choques escapáveis, pudemos constatar uma ação profilática do lítio na prevenção do desamparo aprendido.

Verificamos que novamente o grupo tratado com confinamento apresentou uma curva de aprendizagem igual à do grupo tratado com choques escapáveis.

Já a curva de aprendizagem do grupo tratado com choques inescapáveis, diferiu apenas no segundo bloco de tentativas, da curva do grupo tratado com choques escapáveis.

Tivemos então a confirmação de que o lítio previniu o aparecimento do desamparo aprendido, induzido por choques inescapáveis.

Com relação às dosagens séricas, verificamos que a administração de lítio ou a restrição de água não alteraram os níveis de sódio e de potássio no soro dos animais (tabelas 1 e 2).

Os tratamentos com choques escapáveis, inescapáveis e confinamento também não resultaram em alterações nos níveis séricos de sódio e potássio (tabelas 1 e 2).

A concentração plasmática de lítio, obtida com a administração crônica pela água de bebida, variou entre 0,36 e 0,46mEq/L o que condiz com o limite inferior da concentração plasmática profilática obtida em humanos (Baastrup, 1975).

Curiosamente, o nível plasmático de lítio observado nos animais tratados com confinamento (0,36 mEq/L) foi estatisticamente menor que aqueles observados nos grupos tratados com choques escapáveis (0,46 mEq/L) ou choques inescapáveis (0,44 mEq/L - tabela 3).

Vários estudos em humanos já demonstraram alterações na farmacocinética do lítio em relação a episódios de mania e depressão, apesar dos resultados serem conflitantes.

Alguns autores observaram que pacientes em fase de mania, retêm mais lítio do que aqueles não maníacos (Hullin e cols, 1968; Greenspan e cols, 1968a,b).

Porém outros pesquisadores obtiveram resultados diferentes, quando acompanharam longitudinalmente, pacientes maníaco-depressivos.

Em tais estudos, os níveis de lítio no plasma se elevam durante a fase depressiva e se reduzem na fase maníaca (Kukopulos e cols, 1985).

Portanto, é possível que a exposição dos animais a choques elétricos de 1mA, sejam eles contingentes ou não, possa alterar também a farmacocinética do lítio. Tal suposição, evidentemente carece de maiores estudos, para ser confirmada.

7 - CONCLUSÃO:

Concluimos que a administração crônica de lítio, em quantidade suficiente para fornecer níveis séricos iguais àqueles obtidos em pacientes na profilaxia da Psicose Maníaco Depressiva (Baastrup, 1975), previnem quase que completamente a indução do desamparo aprendido em ratos.

Nossos resultados fortalecem ainda mais a validade de predição do modelo, criado a vinte e quatro anos por Overmeier e Seligman (1967).

Uma vez que o lítio é uma droga amplamente utilizada em psiquiatria para o tratamento de Psicose Maníaco Depressiva (Baastrup, 1975; Kocsis, 1980), acreditamos que o modelo do desamparo aprendido pode se tornar, num futuro próximo, um modelo animal para o estudo da desordem bipolar.

Demonstramos ademais, que é possível induzir o desamparo aprendido, utilizando a mesma tarefa na sessão de treino e teste.

Observamos que ratos tratados com lítio 20mM e choques elétricos de baixa intensidade (1mA), contingentes ou não, apresentam níveis séricos do íon estatisticamente superiores, em relação ao animais do grupo controle que não receberam choques.

Com este trabalho, acreditamos poder contribuir com futuras pesquisas quanto à farmacodinâmica e farmacocinética do lítio, assim como a etiopatologia da desordem bipolar.

8- ABSTRACT

The purpose of this study was to determine if chronic administration of prophylactic doses of lithium would prevent the learned helplessness effect in rats. In order to have a better control for the uncontrollability variable we used the yoked system. One group of female Wistar rats received 60 escapable shocks which could be interrupted by a one-way jumping task. A second group was paired with the first one, but the shocks were inescapable (yoked group). A third group was maintained in confinement but did not receive any shock. Prior to the shock treatment each of the foregoing groups was further divided in three groups each of which received either tap water "ad libitum", or were subjected to water restriction or received chronic treatment with lithium (20 mM). Animals receiving either escapable (0.46 mEq/L) or inescapable (0.44 mEq/L) shock treatment had serum lithium levels which were higher than non-shocked animals (0.36 mEq/L). Free or restrict access to water had no effect on the escape response or on serum sodium and potassium levels. Multiple analysis of variance revealed that chronic treatment with LiCl prevented the learned helplessness effect.

9 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achor, R.W.P.; Hanson, N.O.; Gifford R.W.Jr. Hypertension treated with *Rauwolfia serpentina* (Woole root) and with reserpine. *Journal of American Medical Association (JAMA)* 159: 841-845, 1955.
- Abramson, L.Y.; Seligman, M.E.P.; Teasdale, J.D. Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *Journal of Abnormal Psychology* 87: 49-74, 1978.
- Albert, M. & Geller, E.S. Perceived control as a mediator of learned helplessness. *American Journal of Psychology* 91: 389-400, 1978.
- Alloy, L.B. & Abramson, L.Y. Judgement of contingency in depressed and nondepressed students: Sadder but wiser? *Journal of Experimental Psychology: General*. 108: 441-485, 1979.
- Altenor, A.; Volpicelli, J.R.; Seligman, M.E.P. Debilitated shock escape is produced by both short- and long-duration inescapable shock: Learned Helplessness vs. Learned inactivity. *Bulletin of the Psychonomic society* 14: 337-339, 1979.
- Andrade, D.F.; Moura, M.F.; Ternes, S. Uso do SOC na análise de modelos lineares multivariados. Com. Técnico CT-NTIA-8805 (NTIA/EMBRAPA), 1988.

- Aneshensel, C.S. & Stone, J.D. Stress and depression: A test of the buffering model of social support. *Archives of General Psychiatry* 39: 1392-1396, 1982.
- Anisman, H.; DeCantazaro, O.; Remington, G. Escape performance following exposure to inescapable shock: Deficits in motor response maintenance. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 4: 197-218, 1978.
- Anisman, H.; Remington, G.; Sklar, L.S. Effect of inescapable shock on subsequent escape performance: Catecholaminergic and Cholinergic mediation of response initiation and maintenance. *Psychopharmacology* 61: 107-124, 1979(a).
- Anisman, H.; Irwin, J.; Sklar, L.S. Deficits of escape performance following catecholamine depletion: Implications for behavioral deficits induced by uncontrollable stress. *Psychopharmacology* 64: 164-170, 1979(b).
- Anisman, H.; Suissa, A.; Sklar, L.S. Escape deficit induced by uncontrollable stress: Antagonism by dopamine and norepinephrine agonists. *Behavioral and Neural Biology* 28: 34-47, 1980.
- Anisman, H. & Zacharko, R.M. Depression: Predisposing influence of stress. *Behavioral and Brain Sciences* 5: 89-137, 1982.

- Arletti, R. & Bertollini, A. Oxytocin acts as an antidepressant in two animal models of depression. *Life Sciences* 41: 1725-1730, 1987.
- Asken, B.M. A simple screening procedure for imipramine-like anti-depressant drugs. *Life Sciences* 2: 25-30, 1963.
- Baastrup, P.C. Lithium in the prophylactic treatment of affective disorders. In: *Handbook of Lithium Therapy*; Johnson, F.C. (ed) Academic Press, London, pp. 443-469, 1975.
- Barnett, A. & Taber, T.I. Antidepressant agents. In: *Screening methods in pharmacology*; Turner, R.A. & Hebborn, P. (eds) Academic Press, New York, pp. 209-226, 1971.
- Bracewell, R.J. & Black, A.H. The effects of restraint and non contingent preshock on subsequent escape learning in the rat. *Learning and Motivation* 5: 53-69, 1974.
- Cappeliez, P. & Moore, E. Effects of lithium on an amphetamine animal model of bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 14: 347-358, 1990.
- Carlson, A.; Lindquist, M.; Magnusson, T. 3,4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 180: 1200, 1957.

- Cavaglieri, C.R. Adequação do modelo animal para o estudo comportamental e toxicológico do lítio. Tese de mestrado apresentada ao Instituto de Biologia, UNICAMP, Campinas, Brasil, 1989.

- Colpaert, F.C.; Lenaerts, F.M.; Niemegeers, C.J.E.; Jansen, P.A.J. A critical study on RO-4-1284 antagonism in mice. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 215: 40-90, 1975.

- Costa, E.; Garattini, S.; Valzelli, L. Interactions between reserpine, chlorpromazine and imipramine. *Experimentia* 16: 461-463, 1960.

- Crowell, C.R. & Anderson, D.C. Influence of duration and number of inescapable shocks on intrashock activity and subsequent interference effect. *Animal Learning and Behavior* 9: 28-37, 1981.

- Day, M.D.; Rand, M.J. Awakening reserpine sedation by alpha-methyldopa. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 15: 631-632, 1963.

- Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders. (DSM-III) American Psychiatry Association, Washington, 1980.

- Duvoisin, R.C. & Marsden, C.D. Reversal of reserpine-induced bradykinesia by alpha-methyldopa: New light on its modus operandi. *Brain Research* 71: 178-182, 1974.

- Eroglu, L. & Hizal, A. Antidepressant action of lithium in behavioral despair test. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy* 39: 667-673, 1987.
- Fenton, F.; Calof, A.; Katzev, R. The effect of controllable and uncontrollable neonatal preshocks on adult escape/avoidance behavior in the guinea pig (*Cavia porcellus*). *Animal Learning and Behavior* 7: 372-376, 1979.
- Gatchel, R.J.; McKinney, M.E.; Koebernick, L.F. Learned helplessness, depression and physiological responding. *Psychopharmacology* 14: 25-31, 1977.
- Glazer, H.I.; Weiss, J.M.; Pohorecky, L.A.; Miller, N.E. Monoamines as mediators of avoidance-escape behavior. *Psychosomatic Medicine* 37(6): 535-543, 1975.
- Glazer, H.I. & Weiss, J.M. Long-term and transitory interference effects. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 2(3): 191-201, 1976(a).
- Glazer, H.I. & Weiss, J.M. Long-term interference effect: an alternative to "Learned Helplessness". *Journal of Experimental Psychology: Animal behavior Processes* 2(3): 202-213, 1976(b).
- Grabowska, M.; Antkiewicz, L.; Mechalik, J. The influence of LSD on locomotor activity in reserpined mice. *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy* 26: 499-504, 1974.

- Graeff, E.O.;Hunziker, M.H.L.;Graeff, F.G. Effects of ipsapirone and BAY-R 1531 on learned helplessness. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 22: 1141-1144, 1989.
- Greenspan,K.; Goodwin,F.K.; Bunney,W.E.; Durell,J. Lithium ion retention and distribution. *Archives General Psychiatry* 19: 664-673, 1968a.
- Greenspan,K.; Green,R.; Durell,J. Retention and distribution patterns of lithium, a pharmacological tool in studying the pathophysiology of manic-depressive psychosis. *American Journal of Psychiatry* 125: 512-519, 1968b.
- Hamilton, M.E.;Zacharko, R.M.; Anisman, H. Influence of p-chloro-amphetamine and methysergide on the escape deficits provoked by inescapable shock. *Psychopharmacology* 90: 203-206, 1986.
- Harris, T.H. Depression induced by *Rauwolfia serpentina* compounds. *The American Journal of Psychiatry* 113: 950, 1957.
- Hellhammer, D.H.;Rea, M.A.;Bell, M.;Belkien,L.;Ludwig,M. Learned Helplessness: effects on brain monoamines and the pituitary-gonadal axis. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 21: 481-485, 1984.

- Hill, R.T. & Tedeschi, D.H. Animal testing and screening procedures in evaluating psychotropic drugs. In: An introduction to psychopharmacology: Rech, R.H. & Moore, K.E. (eds) Raven Press, New York, pp.237-288, 1971.
- Hiroto, D.S. & Seligman, M.E.P. Generality of learned helplessness in man. *Journal of Personality and Social Psychology* 31: 311-327, 1975.
- Howard, J.L.; Soroko, F.E.; Cooper, B.R. Empirical behavioral models of depression, with emphasis on tetrabenazine antagonism. In: Antidepressants: Neurochemical, behavioral and clinical perspectives: Enna, S.J.; Malick, J.B.; Richelson, E. (eds) Raven Press, New York, pp.107-120, 1981.
- Hullin, R.P.; Swinscoe, J.C.; McDonald, R.; Dransfield, G.A. Metabolic balance studies on the effect of lithium salts in manic-depressive psychosis. *British Journal of Psychiatry* 114: 1561-1573, 1968.
- Hunziker, M.H.L. Efeito de interferência e atividade durante o choque. Comunicação apresentada na X Reunião Anual da Sociedade de Psicologia de Ribeirão Preto, 1980.
- Hunziker, M.H.L. Considerações metodológicas sobre o estudo da incontrolabilidade. *Psicologia* 8(3): 61-77, 1982.

- Irwin,J.; Suissa,A.; Anisman,H. Differential effects of inescapable shock on escape performance and discrimination learning in a water escape task. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes* 6: 21-40, 1980.
- Kametani, H.;Nomura, S.;Shimizu, J The reversal effects of antidepressants on the escape deficit induced by inescapable shock in rats. *Psychopharmacology* 80: 206-208, 1983.
- Katz, R.J. Animal models and human depressive disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 5: 231-246, 1981.
- Katz, R.J. Animal models of depression: pharmacological sensitivity of a hedonic deficit. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 16: 965-968, 1982.
- Katz,R.J. & Hersh,S. Amitriptyline and Scopolamine in an animal model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 5: 265-271, 1981.
- Katz,R.J. & Sibel,M. Animal model of depression: Tests of three structurally and pharmacologically novel antidepressant compounds. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 16: 973-977, 1982.
- Katz,R.J.; Roth,K.A.; Carroll,B.J. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: Implications for a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 5: 247-251, 1981.

- Kocsis, O. The clinical uses of lithium. Lithium in the acute treatment of mania. Em: Handbook of lithium therapy. Johnson, F.N. (ed) University Press, Baltimore, pp. 4-17, 1980.
- Kukopulos, A.; Minnai, G.; Muller-Oerlinghausen, B. The influence of mania and depression on the pharmacokinetics of lithium. A longitudinal single-case study. Journal of Affective Disorders 8: 159-166. 1985.
- Leshner, A.I.; Remler, H.; Biegon, A.; Samuel, D. Desmethylinipramine (DMI) counteracts learned helplessness in rats. Psychopharmacology 66: 207-208, 1979.
- Lingjaerde, O. Tetrabenazine (nitoman) in the treatment of psychoses. Acta Psychiatrica Scandinavica 39 (suppl. 170): 1-109, 1963.
- Lloyd, C. Life events and depressive disorders reviewed. 1. Events as predisposing factors. Archives General Psychiatry 37: 529-535, 1980(a).
- Lloyd, C. Life events and depressive disorders reviewed. 2. Events as predisposing factors. Archives General Psychiatry 37: 541-548, 1980(b).
- Maiden, R.J. Learned helplessness and depression: A test of the reformulated model. Journal of Gerontology 42(1): 60-64, 1987.

- Maier, S.F. & Seligman, M.E.P. Failure to escape traumatic shock. *Journal of Experimental Psychology* 74: 1-9, 1967.
- Maier, S.F.; Albin, R.W.; Testa, T.J. Failure to learn to escape in rats previously exposed to inescapable shock depends on nature of escape response. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 85: 581-592, 1973.
- Maier, S.F. & Seligman, M.E.P. Learned helplessness: Theory and evidence. *Journal of Experimental Psychology* 105: 3-46, 1976.
- Martin, P.; Soubrie, P.; Simon, P. Shuttle-box deficits induced by inescapable shocks in rats: reversal by beta-adrenoceptors stimulants clenbuterol and salbutamol. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 24:177-181, 1986(a).
- Martin, P.; Soubrie, P.; Simon, P. Noradrenergic and opioid mediation of tricyclic-induced reversal of escape deficits caused by inescapable shock pretreatment in rats. *Psychopharmacology* 90: 90-94, 1986(b).
- Martin, P.; Soubrie, P.; Simon, P. The effect of monoamine oxidase inhibitors compared with classical tricyclic antidepressants on learned helplessness paradigm. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 11: 1-7, 1987.
- Matthyse, S. Animal models in psychiatry research. *Progress in Brain Research* 65: 259-270, 1986.

- McKinney, W.T. & Bunney, W.E. Animal model of depression: Review of evidence and implications for research. *Archives General Psychiatry* 21: 240-248, 1969.
- Muller, J.C.; Pryer, W.W.; Gibbons, J.E.; Orgain, E.S. Depression and anxiety occurring during Rauwolfia therapy. *Journal of American Medical Association (JAMA)* 159: 836-839, 1955.
- Muscat, R.; Towell, A.; Willner, P. Changes in dopaminergic autoreceptors sensitivity in an animal model of depression. *Psychopharmacology* 94: 545-550, 1988.
- Nation, J.R. & Boyajian, L.G. Treatment length as a determinant of immunization against learned helplessness in humans. *Bulletin of the Psychonomic Society* 17: 19-22, 1981.
- Nation, J.R. & Massad, P. Persistence training: A partial reinforcement procedure for reversing learned helplessness and depression. *Journal of Experimental Psychology* 107: 436-451, 1978.
- O'Neill, K.A. & Valentino, D. Escapability and Generalization: Effect on behavioural despair. *European Journal of Pharmacology* 78: 379-380, 1982.
- Overmeier, J.B. & Seligman, M.E.P. Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 63: 28-33, 1967.

- Parale,M.P. & Kulkarni,S.K. Clonidine-induced behavioral despair in mice: Reversal by antidepressants. *Psychopharmacology* 89: 171-174, 1986.
- Petty, F. & Sherman, A.D. Reversal of learned helplessness by imipramine. *Communications in Psychopharmacology* 3: 371-373, 1979.
- Porsolt,R.D.; LePichon,M.; Jalfre,M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatment. *Nature* 226: 730-732, 1977.
- Porsolt,R.D.; Anton,G.; Blavet,N.; Jalfre,M. Behavioural despair in rats, a new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology* 47: 370-391, 1978.
- Porsolt,R.D.; Bertin,A.; Blavet,M.; Deniel,M.; Jalfre,M. Immobility induced by forced swimming in rats: Effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *European Journal of Pharmacology* 57: 201-210, 1979.
- Rosellini, R.A. & Seligman, M.E.P. Role of shock intensity in the learned helplessness paradigm. *Animal Learning and Behavior* 6: 143-146, 1978.
- Schildkraut,J.J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry* 122: 509-522, 1965.

- Seligman, M.E.P. & Groves, D.P. Nontransient learned helplessness. *Psychonomic Science* 19: 191-192, 1970.
- Seligman, M.E.P. Helplessness. On depression, development and death. Freeman, W.H. (ed), San Francisco and London, 1975.
- Seligman, M.E.P. & Beagley, G. Learned helplessness in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 88: 534-541, 1975.
- Seward, J.P. & Humphrey, G.L. Avoidance learning as a function of pretraining in the cat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 63: 338-341, 1967.
- Sherman, A.D.; Allers, G.L.; Petty, F.; Henn, F.A. A neuropharmacologically-relevant animal model of depression. *Neuropharmacology* 18: 891-893, 1979.
- Sherman, A.D. & Petty, F. Neurochemical basis of the action of antidepressants on learned helplessness. *Behavioral and Neural Biology* 30: 119-134, 1980.
- Sherman, A.D. & Petty, F. Additivity of neurochemical changes in learned helplessness and imipramine. *Behavioral and Neural Biology* 35: 344-353, 1982.
- Sherman, A.D.; Sacquitne, J.L.; Petty, F. Specificity of the learned helplessness model of depression. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 16: 449-454, 1982.

- Sigg,E.B.; Gyermek,L.; Hill,R.T. Antagonism to reserpine-induced depression by imipramine related psychoactive drugs and some autonomic agents. *Psychopharmacology* 7: 144-149, 1965.
- Sigg,E.B. & Hill,R.T. The effect of imipramine on central adrenergic mechanisms. In: *Neuro-psychopharmacology.Excerpta medica*:Brill,R.T. (ed) Amsterdam, pp. 367-372, 1967.
- Silvestrini,B. Trazodone - A new type of antidepressant: A discussion of pharmacological data and their clinical implications. In: *Typical and atypical antidepressants: Molecular mechanisms*. Costa,E. & Racagni,G. (eds) Raven Press, New York, pp. 327-340, 1982.
- Soblosky,J.S. & Thurmond,J.B. Biochemical and behavioral correlates of chronic stress: Effects of tricyclic antidepressants. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 24: 1361-1368, 1986.
- Spector,S. & Sjoerdsma,A. Blockade of endogenous norepinephrine synthesis by alpha-methyl-tyrosina, an inhibitor of tyrosine hydroxylase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 147: 86-95, 1965.
- Van Riezen,H. Different central effects of the 5-HT antagonists mianserin and cyproheptadine. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 198: 256-269, 1972.

- Weiss, J.M.; Kriekhaus, E.E.; Conte, R. Effects of fear conditioning on subsequent avoidance behavior and movement. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 65: 413-421, 1968.
- Weiss, J.M.; Goodman, P.A.; Losito, B.G.; Corrigan, S.; Charry, J.M.; Bailey, W.H. Behavioral depression produced by an uncontrollable stressor: Relationship to norepinephrine, dopamine and serotonin levels in various regions of rat brain. *Brain Research Reviews* 3: 167-205, 1981.
- Weiss, J.M.; Bailey, M.H.; Goodman, P.A.; Hoffman, L.J.; Ambrose, M.J.; Salman, S.; Charry, J.M. A model for neurochemical study of depression. In: *Behavioral models and analysis of drug action*. Spiegelstein, M.Y. & Levy, A. (eds) Elsevier, Amsterdam, pp. 195-223, 1982.
- Wieland, S.; Boren, J.L.; Consroe, P.F.; Martin, A. Stock differences in the susceptibility of rats to learned helplessness training. *Life Sciences* 39: 937-944, 1986.
- Willner, P. The validity of animal models of depression. *Psychopharmacology* 83: 1-16, 1984.
- Willner, P. Validating criteria for animal models of human mental disorders: Learned helplessness as a paradigm case. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 10: 677-690, 1986.

- Willner,P.; Towell,A.; Sampson,D.; Sophokleous,S.; Muscat,R.
Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable
mild stress and its restoration by a tricyclic
antidepressant. *Psychopharmacology* 93: 358-634, 1987.
- Willner,P. Animal models of depression: An overview.
Pharmacology and Therapeutics 45: 425-455, 1990.

Tabela.1- Latências de fuga durante as sessões de TREINO e TESTE.

Blocos de Tentativas												
Grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CHE-ÁGUA	14.26	11.61	5.85	3.64	2.82	1.89	1.90	1.26	1.58	1.36	1.00	1.02
(TREINO)	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
n=57	7.51	9.76	5.41	4.24	2.92	2.28	2.18	0.88	2.00	1.59	0.55	0.74
CHE-ÁGUA	1.45	1.28	1.35	1.12	1.04	0.91	-	-	-	-	-	-
(TESTE)	±	±	±	±	±	±	-	-	-	-	-	-
n=57	1.19	0.67	0.80	0.77	0.74	0.44	-	-	-	-	-	-

OBS: Os números representam as Latências Médias de fuga (segundos) $\pm$ d.p. por blocos de 5 tentativas durante as sessões de TREINO e TESTE. Os grupos receberam água ad libitum previamente ao tratamento com choques escapáveis.

Tabela.2- Latências de fuga durante a sessão de TESTE.

Blocos de tentativas						
Grupo	1	2	3	4	5	6
CHE-ÁGUA (N=57)	1.45 ± 1.19	1.28 ± 0.67	1.35 ± 0.80	1.12 ± 0.77	1.04 ± 0.74	0.91 ± 0.44
CHI-ÁGUA (N=23)	19.42 ± 7.15	17.58 ± 9.68	13.25 ± 10.22	11.39 ± 11.70	11.20 ± 11.75	10.94 ± 11.74
CFD-ÁGUA (N=10)	8.93 ± 4.26	4.74 ± 2.84	2.45 ± 1.82	2.23 ± 1.29	1.65 ± 0.63	1.34 ± 0.49

OBS : Os números representam as Latências médias de fuga (segundos) ± d.p. por blocos de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos receberam água ad libitum.

Os grupos foram tratados com choques escapáveis (CHE), inescapáveis (CHI) ou confinamento (CFD) durante a sessão de treino.

Tabela.3- Latências de fuga por Blocos de tentativas.

Grupo	Blocos de Tentativas					
	1	2	3	4	5	6
CHE-ÁGUA (TREINO) n=57	14.26 ± 7.51	11.61 ± 9.76	5.85 ± 5.41	3.64 ± 4.24	2.82 ± 2.92	1.89 ± 2.28
CHI-ÁGUA (TESTE) N=23	19.42 ± 7.15	17.58 ± 9.68	13.25 ± 10.22	11.39 ± 11.70	11.20 ± 11.75	10.94 ± 11.74
CFD-ÁGUA (TESTE) N=10	8.93 ± 4.26	4.74 ± 2.84	2.45 ± 1.82	2.23 ± 1.29	1.65 ± 0.63	1.34 ± 0.49

OBS: Os números representam as Latências Médias de fuga (segundos) ± d.p. dos grupos que receberam água ad libitum previamente ao treino.

CHE-ÁGUA (TREINO)- Desempenho de fuga, durante os 30 choques iniciais da sessão de TREINO, do grupo tratado com choques escapáveis.

CHI-ÁGUA (TESTE)- Desempenho de fuga durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com choques inescapáveis durante a sessão de treino.

CFD-ÁGUA (TESTE)- Desempenho de fuga durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com confinamento durante a sessão de treino.

Tabela.4 - Latências de fuga durante a sessão de TREINO.

Blocos de Tentativas												
Grupo	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
CHE-ÁGUA	14.26	11.61	5.85	3.64	2.82	1.89	1.90	1.26	1.58	1.36	1.00	1.02
(n=57)	± 7.51	± 9.76	± 5.41	± 4.24	± 2.92	± 2.28	± 2.10	± 0.88	± 2.00	± 1.59	± 0.55	± 0.74
CHE-LÍTIO	12.79	6.56	6.08	4.46	2.50	1.70	1.54	1.29	1.06	1.09	1.01	0.80
(n=13)	± 9.12	± 7.68	± 7.80	± 6.79	± 2.41	± 0.75	± 1.14	± 0.94	± 0.50	± 0.44	± 0.58	± 0.45
CHE-RT0	16.23	13.95	6.04	3.27	2.93	2.28	1.07	0.93	1.12	0.84	0.92	1.01
(n=13)	± 7.94	± 9.97	± 6.21	± 1.98	± 1.76	± 2.03	± 0.71	± 0.43	± 0.53	± 0.29	± 0.45	± 0.37

OBS: Os números representam as latências médias de fuga (segundos) $\pm$ d.p. por blocos de 5 tentativas. Todos os grupos foram tratados com choques escapáveis. Os grupos receberam previamente ao tratamento, água "ad libitum" (ÁGUA) ou solução de LiCl 20mN (LÍTIO) ou restrição de água (RT0).

Tabela.5- Latências de fuga durante a sessão de TESTE.

Blocos de Tentativas						
Grupo	1	2	3	4	5	6
CHE-ÁGUA (N=57)	1.45 ± 1.19	1.28 ± 0.67	1.35 ± 0.80	1.12 ± 0.77	1.04 ± 0.74	0.91 ± 0.44
CHE-LÍTIO (N=13)	0.99 ± 0.57	2.46 ± 3.62	0.97 ± 0.51	0.98 ± 0.68	0.91 ± 0.52	0.88 ± 0.38
CHE-RT0 (N=13)	1.17 ± 0.51	1.13 ± 0.60	1.30 ± 1.00	1.10 ± 0.55	0.99 ± 0.64	0.86 ± 0.44

OBS: Os números representam as Latências Médias de fuga (segundos) ± d.p. por blocos de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos foram tratados com choques escapáveis durante a sessão de treino. Os grupos receberam previamente ao tratamento, água ad libitum (ÁGUA), solução de LiCl 20mN (LÍTIO) ou restrição de água (RT0).

Tabela.6- Latências de fuga durante a sessão de TESTE.

Blocos de Tentativas						
Grupo	1	2	3	4	5	6
CFD-ÁGUA (N=10)	8.93	4.74	2.45	2.23	1.65	1.34
	± 4.26	± 2.84	± 1.82	± 1.29	± 0.63	± 0.49
CFD-LÍTIO (N=13)	15.04	9.04	6.26	5.07	4.55	2.66
	± 6.20	± 2.82	± 4.06	± 3.09	± 2.42	± 0.76
CFD-RT0 (N=14)	13.75	9.16	4.27	2.87	1.78	1.70
	± 4.98	± 5.98	± 3.23	± 1.66	± 0.68	± 1.09

OBS: Os números representam as Latências Médias de fuga (segundos) ± d.p. por blocos de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos foram tratados com confinamento durante a sessão de treino. Os grupos receberam previamente ao tratamento, água ad libitum (ÁGUA), solução de LiCl 20mN (LÍTIO) ou restrição de água (RT0).

Tabela.7 - Latências Médias de fuga durante a sessão de TESTE.

Blocos de Tentativas						
Grupo	1	2	3	4	5	6
CHE-RTO (n=13)	1.17 ± 0.51	1.13 ± 0.60	1.30 ± 1.00	1.10 ± 0.55	0.99 ± 0.64	0.86 ± 0.44
CHI-RTO (n=13)	16.41 ± 8.84	16.35 ± 10.59	13.99 ± 11.87	12.59 ± 12.10	12.55 ± 12.25	11.18 ± 13.12
CFD-RTO (n=14)	13.75 ± 4.98	9.16 ± 5.98	4.27 ± 3.23	2.87 ± 1.66	1.78 ± 0.68	1.70 ± 1.09

OBS: Os números representam a Latência média de fuga (segundo) ± d.p. por blocos de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos sofreram restrição de água previamente ao tratamento.

CHE-RTO-Grupo tratado com choques escapáveis.

CHI-RTO-Grupo tratado com choques inescapáveis.

CFD-RTO-Grupo não chocado, tratado com confinamento.

Tabela 8- Latências médias de fuga por blocos de 5 tentativas

Blocos de Tentativas						
Grupo	1	2	3	4	5	6
CHE-RT0 (N=13)	16.23 ± 7.94	13.95 ± 9.97	6.04 ± 6.21	3.27 ± 1.98	2.93 ± 1.76	2.28 ± 2.03
CHI-RT0 (N=13)	16.41 ± 8.84	16.35 ± 10.59	13.99 ± 11.87	12.59 ± 12.10	12.55 ± 12.25	11.18 ± 13.12
CFD-RT0 (N=14)	13.75 ± 4.98	9.16 ± 5.98	4.27 ± 3.23	2.87 ± 1.66	1.78 ± 0.68	1.70 ± 1.09

OBS: Latência média de fuga por bloco de 5 tentativas. Todos os grupos sofreram restrição de água antes do treino.

CHE-RT0 (TREINO)- Desempenho de fuga durante os 30 choques iniciais da sessão de TREINO, do grupo tratado com choques escapáveis.

CHI-RT0 (TESTE)- Desempenho de fuga, durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com choques inescapáveis na sessão de treino.

CFD-RT0 (TESTE)- Desempenho de fuga, durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com confinamento na sessão de treino.

Tabela .9- Latências Médias de fuga durante a sessão de TESTE.

Blocos de Tentativas						
Grupo	1	2	3	4	5	6
CHI-ÁGUA (N=23)	19.42 ± 7.15	17.58 ± 9.68	13.25 ± 10.22	11.39 ± 11.70	11.20 ± 11.75	10.94 ± 11.74
CHI-LÍTIO (N=25)	16.25 ± 8.59	13.08 ± 10.34	6.86 ± 6.04	4.82 ± 5.01	3.79 ± 5.69	3.52 ± 5.67
CHI-RTO (N=13)	16.41 ± 8.84	16.35 ± 10.59	13.99 ± 11.87	12.59 ± 12.10	12.55 ± 12.25	11.18 ± 13.12

OBS: Os números representam as Latência Médias de fuga (segundos) ± d.p. por blocos de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos foram tratados com choques inescapáveis durante a sessão de treino. Os grupos receberam previamente ao tratamento, água ad libitum (ÁGUA), solução de licl 20mN (LÍTIO) ou restrição de água (RTO).

Tabela.10- Latências Médias de fuga durante a sessão de TESTE.

Blocos de Tentativas						
Grupo	1	2	3	4	5	6
CHE-LÍTI0 (N=13)	0.99	2.46	0.97	0.98	0.91	0.88
	±	±	±	±	±	±
	0.57	3.62	0.51	0.68	0.52	0.38
CHI-LÍTI0 (N=25)	16.25	13.08	6.86	4.82	3.79	3.52
	±	±	±	±	±	±
	8.59	10.34	6.04	5.01	5.69	5.67
CFD-LÍTI0 (N=13)	15.04	9.04	6.26	5.07	4.55	2.66
	±	±	±	±	±	±
	6.20	2.82	4.06	3.09	2.42	0.76

OBS: Os números representam as Latências Médias de fuga (segundos) ± d.p. por blocos de 5 tentativas durante a sessão de TESTE. Todos os grupos receberam solução de LiCl 20mN previamente ao tratamento. Os grupos foram tratados com choques escapáveis (CHE), choques inescapáveis (CHI) ou confinamento (CFD) durante a sessão de treino.

Tabela 11-Latências médias de fuga por blocos de 5 tentativas

Blocos de Tentativas						
Grupo	1	2	3	4	5	6
CHE-LÍTIO (N=13)	12.79 ± 9.12	6.56 ± 7.68	6.08 ± 7.80	4.46 ± 6.79	2.50 ± 2.41	1.70 ± 0.75
CHI-LÍTIO (N=25)	16.25 ± 8.59	13.08 ± 10.34	6.86 ± 6.04	4.82 ± 5.01	3.79 ± 5.69	3.52 ± 5.67
CFD-LÍTIO (N=13)	15.04 ± 6.20	9.04 ± 2.82	6.26 ± 4.06	5.07 ± 3.09	4.55 ± 2.42	2.66 ± 0.76

OBS: Os números representam as Latências médias de fuga (segundos) ± d.p. por bloco de 5 tentativas. Todos os grupos receberam solução de LiCl 20mM previamente ao treino.

CHE-LÍTIO (TREINO)- Desempenho de fuga durante os 30 choques iniciais da sessão de TREINO, do grupo tratado com choques escapáveis.

CHI-LÍTIO (TESTE)- Desempenho de fuga durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com choques inescapáveis na sessão de treino.

CFD-LÍTIO (TESTE)- Desempenho de fuga durante a sessão de TESTE, do grupo tratado com confinamento na sessão de treino.