

## **MODELOS EXPERIMENTAIS QUE AVALIAM OS MECANISMOS DE RECOMPENSA E DEPENDÊNCIA DE DROGAS**

ANTONIETA R.S.P. CASTANHO <sup>1</sup>

CLEÓPATRA DA SILVA PLANETA <sup>2</sup>

ROBERTO DE LUCIA <sup>3</sup>

1. Departamento de Psicologia Experimental. Instituto de Psicologia. Universidade de São Paulo. Av. Prof. Mello Moraes, 1721. (05508) São Paulo - SP.

2. Departamento de Princípios Ativos Naturais e Toxicologia. Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP. (14800) Araraquara - SP.

3. Departamento de Farmacologia. Instituto de Ciências Biomédicas. Universidade de São Paulo. (05508) São Paulo - S.P.

### **RESUMO**

Os sistemas de recompensa são os substratos neurais do comportamento de aproximação a um determinado objetivo. As recompensas naturais (alimento), as drogas de abuso e o reforço cerebral ativam tais sistemas, dos quais participam substratos dopaminérgicos e opióides. O grau de ativação destes sistemas pode estar relacionado, até certo ponto, ao potencial de abuso da droga.

**UNITERMOS:** dependência de drogas, sistemas de recompensa e aversão, sistema dopaminérgico, sistema opióide.

## ABSTRACT

The reward systems are the neural substrates of approach behavior to a specific goal. The natural rewards (food), the drugs of abuse and the cerebral reinforcer activate these systems, in which dopaminergic and the opioid substrates take part. The level of activation of these systems may be related to the abuse potential of the drug.

KEY WORDS: drug dependence, reward and aversion systems, dopaminergic system, opioid system.

## Introdução

No presente trabalho enfoca-se o fenômeno da dependência de drogas sob uma perspectiva psicofarmacológica, avaliando o potencial de abuso das drogas pelos seus efeitos comportamentais e, indiretamente, pela sua ação no sistema nervoso central. Os determinantes sociais, culturais, de personalidade e familiares da dependência de drogas, embora sejam extremamente importantes, não serão discutidos nesta revisão.

As drogas de abuso interagem com sistemas neurais que evoluíram a serviço de funções biológicas primárias (Wise, 1987). Estes sistemas são os substratos neurais dos comportamentos de aproximação e de evitação a um determinado objetivo e são denominados, respectivamente, de sistemas de recompensa e de aversão. Recompensas naturais, como a comida e a água, os estímulos dolorosos e, secundariamente, as drogas de abuso, ativam tais substratos (Wise, 1987).

Estes sistemas estão operacionalmente relacionados ao reforço positivo e negativo (Stolerman, 1985; Wise, 1987). De acordo com os princípios de reforço, uma droga mantém a auto-administração pelas suas consequências positivas (efeitos de natureza prazerosa), bem como para aliviar as consequências negativas decorrentes de sua ausência no organismo, sintomas de retirada. Existem, entretanto, evidências recentes que sugerem que as drogas de abuso mantenham a auto-administração apenas pelas suas propriedades reforçadoras positivas, as quais serão mencionadas mais adiante.

A efetividade das drogas de abuso em eliciar comportamentos de procura, ou mesmo em manter respostas que as produzam depende, em parte, da ativação de sistemas de recompensa, no sistema nervoso central. As evidências experimentais apontam que o sistema dopaminérgico mesolímbico está envolvido nos mecanismos de recompensa. Este sistema tem seus corpos celulares na área tegmental ventral e seus axônios ao longo do feixe prosencefálico medial, com projeções até o núcleo accumbens e áreas límbicas e corticais, particularmente o córtex pré-frontal. Outra estrutura extremamente importante, que participa nos mecanismos de recompensa, é o hipotálamo lateral, que será discutido adiante. Há também no sistema nervoso central diferentes sistemas aversivos, que são os substratos neurais de comportamento de evitação a um determinado alvo, dos quais faz parte, por exemplo, a substância cinzenta periaquedutal, a qual está envolvida na mediação da dor e da dependência física da morfina e da heroína (Wise, 1987).



Os estudos dos efeitos comportamentais de fármacos psicoativos muito têm contribuído para o desenvolvimento de agentes psicoativos com baixo potencial de dependência, de melhores estratégias no tratamento de dependentes e para a compreensão dos fenômenos biológicos e comportamentais envolvidos no uso abusivo de drogas (Johanson *et al*, 1987).

O estudo dos sistemas de recompensa em animais é feito através do condicionamento clássico ou operante, manipulando-se os estímulos apresentados e avaliando-se os parâmetros comportamentais resultantes. Estes procedimentos permitem abordagem neuroanatômica e neurofarmacológica das vias de recompensa e, por decorrência, dos mecanismos de dependência de drogas (Wise, 1987).

Uma poderosa recompensa e forte evidência experimental dos sistemas de recompensa é a estimulação cerebral direta em determinadas áreas, definida operacionalmente como reforço cerebral, a qual pode ser alterada pela administração de drogas de abuso (Wise, 1987; Wise e Rompre, 1989), bem como por processos relacionados à ingestão de alimentos (Teitelbaum, 1966). Curiosamente, ratos e macacos *Rhesus*, tendo opção de escolha entre duas barras que liberam reforços diferentes, preferem a da estimulação elétrica do feixe prosencefálico medial e não aquela que libera a comida indispensável à sua sobrevivência (Routtenberg, 1978). Esse caráter compulsivo poderia, em parte, explicar a participação de sistemas de recompensa no consumo de drogas (Routtenberg, 1978).

Wise e Rompre (1989) sugerem a existência de vários sistemas neurais em paralelo mediando a recompensa, ao invés de um único sistema em série. A complexidade aumenta na medida que as vias possam ser multissinápticas, e também ocorrer mecanismos transsinápticos de ativação (Wise e Rompre, 1989). Apesar da complexidade que envolve o fenômeno da recompensa, há evidências de que as drogas de abuso tenham uma "via final comum de recompensa" (Wise, 1987). Dados de literatura mostram a participação dos sistemas opióides e, principalmente, dos sistemas dopaminérgicos, bem como a inter-relação entre eles nos mecanismos de recompensa e aversão. É provável que os opióides atuem indiretamente nestes sistemas, através da ativação dos sistemas dopaminérgicos.

Com relação aos sistemas aversivos, responsáveis, em parte, pela dependência física, as diferentes classes de drogas de abuso aparentam ter mecanismos independentes entre si, que ainda não foram elucidados, exceto para as drogas opióides (Wise, 1987).

As manipulações experimentais mais promissoras nesta área de pesquisa são aquelas que avaliam o efeito recompensador ou aversivo da droga na ausência da mesma. Com isso se exclui possíveis efeitos motores ou inespecíficos da droga que mascaram o desempenho do animal. Nestas manipulações se incluem os procedimentos de escolha - as preferências e aversões condicionadas, o efeito do reforço parcial na extinção e a recuperação de uma resposta em extinção. Estes dois últimos referem-se às alterações no valor reforçador do alimento ou da água por drogas que atuam nos sistemas



de recompensa e de aversão.

São descritos a seguir alguns procedimentos comportamentais que avaliam os mecanismos de recompensa e de dependência de drogas, a nível comportamental e neurofarmacológico.

### **Procedimentos de Escolha: Preferências e Aversões Condicionadas**

O comportamento motivado por recompensas pode ser avaliado pelas preferências na escolha de um determinado alvo, dependendo das suas propriedades sensoriais ou atrativas (valor de incentivo) e da experiência passada (Wise, 1987; Wise e Rompre, 1989). Pelo condicionamento clássico são produzidas reações antecipatórias e, nesse caso, preferências ou aversões condicionadas por um lugar.

Esses paradigmas consistem de um treino de condicionamento, no qual estímulos sensoriais distintos e inicialmente neutros (dois ou três lugares diferentes), pareados alternadamente com estímulos incondicionados (administração de droga (US-1) ou de veículo (US-2)), adquirem características desses estímulos incondicionados e transformam-se em estímulos condicionados (CS-1 e CS-2) ao eliciarem respostas similares àquelas produzidas pelos estímulos incondicionados (US-1 e US-2) (Stolerman, 1985; Wise, 1987). O valor de US-1 em relação a US-2 é avaliado numa situação de teste na ausência de droga, quando os animais escolhem entre os dois CS, dependendo do estímulo interoceptivo produzido previamente pela droga (US-1), i.e., se o CS-1 elicia uma resposta condicionada de aproximação ou de evitação (Stolerman, 1985; Wise, 1987). Aumento ou diminuição da resposta condicionada, ou seja, permanência em determinado lugar em relação a um controle sem droga, são inferidos como índice das propriedades recompensadoras da droga em estudo. Este procedimento é bastante apropriado para estudar-se a neurofarmacologia da recompensa ou da aversão em animais ingênuos, isto é, não-dependentes de drogas (Hoffman, 1989; Shippenberg *et al.*, 1987; Stolerman, 1985).

### **Substratos dopaminérgicos e opióides no condicionamento por um lugar**

A preferência condicionada por um lugar (PCL) tem sido utilizada para a demonstração das propriedades recompensadoras de muitas drogas agonistas opióides como morfina, heroína, fentanil e peptídeos opióides, e por drogas agonistas dopaminérgicas, cocaína, anfetamina, metilfenidato, nomifensina e fencanfamina (Aizenstein *et al.*, 1991; Carr *et al.*, 1988; Finlay *et al.*, 1988; Hand *et al.*, 1989; Katz e Gormezano, 1979; Marin-Iverson *et al.*, 1985; Mithani *et al.*, 1986; Mucha e Iversen, 1984; Mucha *et al.*, 1982; Nomikos e Spyraiki, 1988; Shippenberg *et al.*, 1987; Spyraiki *et al.*, 1982a,b). Essa preferência é também induzida por estimulação elétrica do hipotálamo lateral (Ettenberg e Duvauchelle, 1988).



Cabe observar que a integridade do sistema dopaminérgico mesolímbico é fundamental para a indução de PCL por heroína, anfetamina ou alimento (Carr e White, 1986; Phillips e Le Piane, 1980; 1982; Spyraiki *et al*, 1982b,c). A PCL é produzida por microinjeções de anfetamina ou cocaína no núcleo accumbens (Carr e White, 1986) e por microinjeções de morfina ou encefalina na área tegmental ventral.

A administração sistêmica de heroína ou morfina induz PCL, a qual é bloqueada por antagonistas dopaminérgicos e opióides (Hand *et al*, 1989; Shwartz e Marchok, 1974). Além disso, a PCL induzida pela anfetamina ou fencanfamina é bloqueada pela naloxona (Aizenstein *et al*, 1991; Trujillo *et al*, 1991). Este antagonista opióide modifica também a PCL induzida por cocaína (Houdi *et al*, 1989). Assim, a indução de PCL parece ser mediada pelos sistemas opióide e dopaminérgico. Esta interação pode ocorrer no sistema mesolímbico, uma vez que está demonstrada a interação desses neurotransmissores a nível deste sistema (Pollard *et al*, 1977; Kalivas *et al*, 1985).

### **Subtipos de receptores envolvidos nos mecanismos de recompensa e aversão**

Ainda há muita controvérsia quanto aos subtipos de receptores dopaminérgicos envolvidos nos mecanismos de recompensa: se seriam os receptores D1 ou D2 ou, ainda, conjuntamente D2 e D1 (Meish, 1987; Miller *et al*, 1990; Shippenberg e Herz, 1988; Wise e Rompre, 1989). Em trabalho recente é indicado, através do condicionamento por um lugar, que os receptores D1 estariam envolvidos com a aversão e os D2, com a recompensa (Hoffman e Beninger, 1988).

Ao nível de subtipos de receptores opióides, os agonistas mu (morfina, heroína, beta-endorfinas e encefalinas) e os agonistas delta (encefalinas) produzem PCL, e os agonistas kappa (dinorfinas) induzem aversão condicionada por um lugar (Amauric *et al*, 1987; Bechara *et al*, 1987; Mucha *et al*, 1985; Mucha e Herz, 1985; Shippenberg *et al*, 1987; Shippenberg e Herz, 1988).

## **Procedimentos Operantes**

### **Esquemas de razão progressiva**

Os esquemas de razão progressiva (VR) avaliam a quantidade de esforço de um organismo para obter a droga reforçadora, verificando qual é o número máximo de respostas emitidas para sua liberação; a partir deste máximo desempenho, há uma diminuição da taxa de respostas - o chamado critério de redução ou ponto de ruptura (Johanson *et al*, 1987). Por exemplo, o critério de redução é maior para a cocaína que para a dietilpropiona, significando que a cocaína é mais reforçadora que a dietilpropiona (Johanson *et al*, 1987).



### **Auto-administração de drogas de abuso**

Nos esquemas de auto-administração de drogas, o animal emite uma resposta operante, geralmente pressionar a barra numa caixa de condicionamento operante, a qual produz a liberação contingente de uma injeção de droga através de um cateter cronicamente implantado e.v. ou i.c. (Johanson *et al.*, 1987; Meish, 1987). Há vários fatores a serem considerados nesse procedimento: a droga, a dose e a via de administração utilizadas, o valor do esquema de reforço e a espécie animal usada (Meish, 1987). Geralmente há um ajuste da taxa de resposta para manter um consumo constante (Wise e Rompre, 1989). Outros fatores podem interferir na taxa de resposta mantida pela droga, e.g., efeito da droga na atividade geral, ou no sentido de aumentá-la - caso dos psicoestimulantes -, produzindo aumento da atividade, ou sua redução, por diminuir a atividade motora e gerar déficits de desempenho - caso dos neurolépticos - (Johanson *et al.*, 1987; Meish, 1987). Por este motivo é mais adequado avaliar o efeito comportamental das drogas na ausência das mesmas. Estudos de auto-administração evidenciam o envolvimento de mecanismos dopaminérgicos nos sistemas de recompensa (Fibiger, 1978; Wise e Rompre, 1989).

### **Auto-estimulação intracerebral**

A auto-estimulação intracerebral consiste na estimulação direta de determinadas áreas cerebrais, através da implantação crônica de eletrodos que liberam estímulos elétricos contingentes a uma resposta operante (Fibiger, 1978; Wise, 1978; 1987). Há, por outro lado, zonas aversivas ou de punição nas quais o animal aprende a desligar a estimulação (Graeff, 1984). O mapeamento dessas regiões depende de parâmetros da estimulação elétrica (frequência; intensidade limiar de corrente, que mantenha constante uma taxa mínima de resposta) e da área de estimulação, produzindo sensibilidade diferencial de resposta (Morgan, 1973; Wise e Rompre, 1989). Os estudos de auto-estimulação intracerebral correlacionam as regiões anatômicas de reforço com os circuitos neuroquímicos (Clavier e Routtenberg, 1980; Routtenberg, 1978; Wise, 1978; Wise e Rompre, 1989).

Em geral, a identificação de substratos anatômicos da auto-estimulação é dificultada porque muitos deles jazem ao longo do feixe prosencefálico medial, por onde passam inúmeras vias neurais, embora outros sejam encontrados no hipotálamo lateral, na substância negra, no tegmento ventral etc. (Clavier e Routtenberg, 1980; Routtenberg, 1978; Wise, 1987). Mesmo assim, van Wolfswinkel *et al.* (1988, p.589) citam que especialmente o sistema dopaminérgico mesolímbico mantém a auto-estimulação. A maior limitação dos trabalhos de auto-estimulação é serem apenas estudos correlacionais e os mapas dos sítios de estimulação reconstituições de diferentes animais, com diferentes critérios de estimulação e de treino (Wise, 1978). Cabe notar que os estudos



feitos com lesões apresentam problemas, podem lesar áreas adjacentes, aumentar a atividade de outros neurônios, ou estabelecer novas conexões neuronais, que talvez interfiram no reforço cerebral (Wise e Rompre, 1989). A consistência teórica é devida à análise conjunta de estudos de auto-estimulação intracerebral e de auto-administração de drogas (Wise, 1978).

Uma nova perspectiva no estudo do reforço cerebral seria a distinção entre o valor reforçador e o desempenho nas curvas de taxa de resposta *versus* intensidade de estimulação em diferentes sítios anatômicos (Wise e Rompre, 1989). A porção da curva que está crescendo com aceleração positiva (faixa dinâmica) é sensível à magnitude do reforço, à facilitação ou à inibição por drogas; e quando a curva atinge a assíntota (faixa estática), reflete as limitações do desempenho da área que está sendo estimulada (Wise e Rompre, 1989). Assim, o deslocamento da curva para a direita (inibição por drogas), ou para a esquerda (facilitação por drogas), assemelha-se a curvas dose-resposta e permite comparar os efeitos reforçadores das drogas (Wise e Rompre, 1989).

Vários trabalhos evidenciam que os sistemas dopaminérgicos são os mediadores críticos do reforço (Clavier e Routtenberg, 1980; Fibiger, 1978; Routtenberg, 1978; Wise e Bozarth, 1982). Contudo, a auto-estimulação raramente ativa diretamente os sistemas dopaminérgicos (talvez transinapticamente?), conforme Wise e Rompre (1989) discutem.

Existem evidências da participação de peptídeos opióides nos mecanismos de recompensa que envolvem o reforço cerebral (Lorens e Sainati, 1978; Trujillo *et al*, 1989). Wise e Bozarth (1982) argumentam que a ação dos opióides na recompensa se dá por intermédio de neurônios dopaminérgicos, principalmente na área tegmental ventral (sistema dopaminérgico mesolímbico), inclusive ocorrendo aumento da atividade motora associado à recompensa.

A auto-estimulação na área tegmental ventral e no hipotálamo lateral (na região do feixe prosencefálico medial) é facilitada por morfina e anfetamina (Hubner *et al*, 1987). Esse efeito foi potencializado com a co-administração de anfetamina (ou, no caso inverso, morfina) em doses, quando administradas sozinhas, ineficazes ou minimamente eficazes para diminuir o limiar de auto-estimulação juntamente com doses eficazes de morfina (ou, no caso inverso, anfetamina). Esse trabalho sugere algum tipo de interação entre os sistemas opióides e dopaminérgico nos mecanismos de recompensa, e corrobora os relatos clínicos em que a auto-administração de cocaína ou anfetamina em combinação com opióides potencializa os efeitos euforizantes dos opióides.

Os receptores mu e delta no tegmento ventral estão envolvidos tanto nos mecanismos de reforço cerebral quanto nos processos de alimentação (Jenck *et al*, 1987). Isso é importante uma vez que os comportamentos de comer e de auto-estimulação cerebral têm alguns circuitos em comum, enquanto outros são específicos para o comer e não para a auto-estimulação cerebral, caso de circuitos com predomínio de receptores kappa,



facilitadores da estimulação de comer, mas não da auto-estimulação cerebral (Jenck *et al.*, 1987). É muito contraditório considerar-se que os receptores kappa tenham funções relacionadas ao comportamento ingestivo e aversivas, pois ao mediar processos aversivos seria de se esperar que estivessem envolvidos com a saciedade e não com os comportamentos consumatórios.

### **Efeito do reforço parcial na extinção**

Wise (1978) discute que a bibliografia de auto-estimulação raramente cita mecanismos de recompensas naturais como a água e a comida, o que retardou a investigação de outros paradigmas. Interessante citar que uma das áreas de auto-estimulação, o hipotálamo lateral, também elicia comportamentos motivados, tais como o comer, o beber e o acasalamento quando estimulado (Stein, 1980).

Quanto a mecanismos de recompensas naturais como a comida e a água, Ettenberg e Camp (1986a;b) e Horvitz e Ettenberg (1989) utilizaram de modo bastante criativo dois procedimentos operantes para avaliar a função do sistema dopaminérgico nas recompensas naturais: o efeito do reforço parcial na extinção e a recuperação de uma resposta em extinção.

O reforço parcial é um esquema intermitente de reforço cuja resposta - correr na pista - é geralmente reforçada em 50% das tentativas e não-reforçada nas demais. O reforço contínuo na pista consiste em se reforçar sempre a resposta de correr na pista. O efeito do reforço parcial na extinção (PREE) mostra que esse esquema deixa a resposta mais resistente à extinção do que o reforço contínuo (Mackintosh, 1974; Robbins, 1971). A resistência à extinção é o tempo dispendido para extinguir a resposta instrumental. Uma série de manipulações experimentais podem modificar a resistência à extinção (Gray, 1967; Feldon e Gray, 1981; Robbins, 1971). Por exemplo, a administração de barbitúricos e ansiolíticos reduz o efeito aversivo da ausência de reforço e, com isso, diminui o PREE (Gray, 1967; Feldon e Gray, 1981).

Ao contrário de Gray e outros pesquisadores que utilizaram o PREE no sentido de diminuir os efeitos aversivos da ausência de reforço, Ettenberg e Camp (1986a;b) simularam um esquema de reforço parcial com haloperidol, considerando ser o reforço positivo juntamente com a administração intermitente de uma droga aversiva não totalmente reforçador. O esquema de reforço parcial com droga consistiu, somente durante o treino, no pareamento da administração de haloperidol com o reforço (alimento ou água) em 30% das tentativas, sendo que no restante delas, os animais eram somente reforçados e injetados com veículo. Notavelmente o haloperidol atenuou o valor reforçador do alimento e da água, ao produzir um PREE comparável ao de um grupo-controle de reforço parcial. Como os efeitos do haloperidol foram verificados posteriormente, após cessada sua administração, foi possível evidenciar seus efeitos



motivacionais e excluir o seu efeito inibitório sobre a atividade motora. Feldon *et al* (1988), utilizando o PREE, mostraram que o haloperidol reduziu a efetividade do reforço, bem como aumentou a efetividade da ausência do reforço, corroborando assim os experimentos de Ettenberg e Camp (1986a;b).

Ainda com relação ao PREE, é interessante que a anfetamina, que age no sistema dopaminérgico no sentido oposto ao do haloperidol, aboliu o controle de estímulos relacionados com a ausência de reforço no treino, simulando o reforço contínuo quando administrada, somente nas tentativas não-reforçadas, ao grupo sob reforço parcial (Weiner *et al*, 1987).

Nesta linha de pesquisa com o PREE, Castanho (1991) sugere que a administração intermitente de naloxona (2,5 mg/kg ip) juntamente com o reforço não apresentou efeito similar ao PREE do grupo-controle de reforço parcial. Nesta situação experimental a naloxona não atenuou o valor reforçador do alimento.

### **Recuperação de uma resposta operante em extinção**

Neste procedimento se estabelece uma linha de base da resposta extinta (correr na pista) e se pareia uma só apresentação de reforço com a administração de uma droga que diminua o valor reforçador positivo do estímulo. A apresentação de reforço neste contexto aumenta transitoriamente a taxa de resposta, mas o reforço juntamente com a droga não deveria aumentá-la. Os efeitos sobre a resposta instrumental são verificados nos dois dias subsequentes, sem administração de droga e sem apresentação de reforço (em extinção). Com esta metodologia, Horvitz e Ettenberg (1989) mostraram que o haloperidol atenuou o efeito reforçador do alimento e que, através de outros controles, não houve bloqueio motor nem aprendizagem dependente de estado.

Assim, analisando conjuntamente o efeito do reforço parcial na extinção da recuperação de uma resposta em extinção, verifica-se que o sistema dopaminérgico interfere nos mecanismos de recompensa de alimento, tanto pela administração "crônica" de haloperidol, ou seja, a administração intermitente durante o treino, no procedimento relacionado ao PREE, como pela administração aguda do mesmo na recuperação de uma resposta operante em extinção.

### **O Consumo Das Drogas De Abuso Pode Ser Mantido Somente Pelos Seus Efeitos Recompensadores**

Há evidência de que a auto-administração de heroína no ventrículo lateral direito durante 5 dias (1 sessão de 3 hs/dia) deve-se apenas às suas propriedades reforçadoras positivas, e não ao desconforto de retirada, pois a administração de naloxona não



precipita sinais de dependência física, a não ser quando a dose de heroína foi muito alta (de Vry *et al*, 1989). Nesse mesmo experimento foi testada a resposta analgésica à heroína e o resultado foi negativo. De Vry *et al*, (1989) comentam então a dissociação dos efeitos dos opióides quanto ao reforço positivo, analgesia e dependência física a nível de ventrículo lateral.

Bozarth e Wise (1984) administraram morfina cronicamente na área tegmental ventral e na substância cinzenta periventricular e espaço ventricular dorsal a essa área, administrando, posteriormente, naloxona para precipitar síndrome de abstinência, caracterizada por reações de escape, bater os dentes e sacudir o corpo, arrepiar o pêlo. Esses autores verificaram que os sinais de dependência física só ocorreram na região da substância cinzenta. Cabe notar que microinjeções de morfina na área tegmental ventral induzem auto-administração (Bozarth e Wise, 1981), e injeções na substância cinzenta periaquedutal são ineficazes em produzir auto-administração (Bozarth e Wise, 1982 *apud* Bozarth e Wise, 1984). Bozarth e Wise (1984) sugeriram a existência de efeito reforçador positivo primário, independente do alívio do estresse da abstinência, o que mudaria o enfoque de programas de tratamento, que apenas aliviam o desconforto da retirada da droga, e de teorias homeostáticas pressupondo, como origem do reforço pela droga, o alívio dos sintomas de abstinência.

## Referências

- Aizenstein, M.L., Planeta, C.S. e De Lucia, R. (1991). Reinforcing properties of fencamfamine, an indirect dopaminergic system stimulant. *In: Word Congress of Neuroscience*, 3, Montreal, Canada. Abstracts, p.205.
- Amauric, M., Cline, E.J., Martinez Jr., J.L., Bloom, F.E. e Koob, G.F. (1987). Rewarding properties of beta-endorphin as measured by conditioned place preference. *Psychopharmacology*, 91:14-19.
- Bozarth, M.A. e Wise, R.A. (1981). Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats. *Life Sci.*, 28:551-555.
- Bozarth, M.A. e Wise, R.A. (1982). Problems of drug dependence, Ed. L.S. Harris, *National Institute on Drug Abuse Res. Monogr.* 41, Rockville, Md., p.158 *apud* Bozarth, M.A. e Wise, R.A., 1984.
- Bozarth, M.A. e Wise, R.A. (1984). Anatomically distinct opiate receptor fields mediate reward and physical dependence. *Science*, 224:516-517.
- Carr, G.D., Phillips, A.G. e Fibiger, H.C. (1988). Independence of amphetamine reward from locomotor stimulation demonstrated by conditioned place preference. *Psychopharmacology*, 97:175-178.



- Carr, G.D. e White, N.M. (1986). Anatomical disassociation of amphetamine's rewarding and aversive effects: an intracranial microinjection study. **Psychopharmacology**, 89:340-346.
- Castanho, A.R.S.P. (1991). **Possível efeito atenuador da naloxona sobre o valor reforçador do alimento**. Dissertação de mestrado apresentada ao IP - USP, 89 p.
- Clavier, R.M. e Routtenberg, A. (1980). In search of reinforcement pathways: a neuroanatomical odyssey. In A. Routtenberg (Ed.), **Biology of reinforcement: facets of brain-stimulation reward**, New York: Academic Press, p. 81-107.
- De Vry, J., Donselaar, I. e van Ree, J.M. (1989). Intraventricular self-administration of heroin in the rat: reward seems dissociated from analgesia and physical dependence. **Eur. J. Pharmacol.**, 161:19-25.
- Ettenberg, A. e Camp, C.H. (1986a). Haloperidol induces a partial reinforcement extinction effect in rats: Implications for a dopamine involvement in food reward. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 25:813-821.
- Ettenberg, A e Camp, C.H. (1986b). A partial reinforcement extinction effect in water-reinforced rats intermittently treated with haloperidol. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 25:1231-1235.
- Ettenberg, A. e Duvauchelle (1988). Haloperidol blocks the conditioned place preferences induced by rewarding brain stimulation. **Behav. Neurosci.**, 102:687-691.
- Feldon, J. e Gray, J.A. (1981). The partial reinforcement extinction effect after treatment with chlordiazepoxide. **Psychopharmacology**, 73:269-275.
- Feldon, J., Katz, Y. e Weiner, I. (1988). The effects of haloperidol on the partial reinforcement extinction effect (PREE): implications for neuroleptic drug action on reinforcement and nonreinforcement. **Psychopharmacology**, 95:528-533.
- Fibiger, H.C. (1978). Drugs and reinforcement mechanisms: a critical review of the catecholamine theory. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, 18:37-56.
- Finlay, J.M., Jakubovic, A., Phillips, A.G. e Fibiger, H.C. (1988). Fentanil-induced conditional place preference: lack of associated conditional neurochemical events. **Psychopharmacology**, 96:534-540.
- Graeff, F.G. (1984). **Drogas psicotrópicas e seu modo de ação**. São Paulo: EPU/EDUSP, Brasília: CNPq.
- Gray, J.A. (1967). Disappointment and drugs in the rat. **Adv. Sci.**, 23:595-605.
- Hand, T.H., Koob, G.F., Stinus, L. e Le Moal, M. (1988). Aversive properties of opiate receptor blockade: evidence for exclusively central mediation in naive and morphine-dependent rats. **Brain Res.**, 474:364-368.



- Hand, T.H., Stinus, L. e Le Moal, M. (1989). Differential mechanisms in acquisition and expression of heroin-induced place preference. **Psychopharmacology**, **98**:61-67.
- Hoffman, D.C. (1989). The use of place conditioning in studying the neuropharmacology of drug reinforcement. **Brain Res. Bull.**, **23**:373-387.
- Hoffman, D.G. e Beninger, R.J. (1988). Selective D1 and D2 dopamine agonists produce opposing effects in place conditioning but not in conditioned taste aversion learning. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **31**:1-8.
- Horvitz, J.C. e Ettenberg, A. (1989). Haloperidol blocks the response-reinstating effects of food reward: a methodology for separating neuroleptic effects on reinforcement and motor processes. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **31**:861-865.
- Houdi, A.A., Bardo, M.T. e van Loon, G.R. (1989). Opioid mediation of cocaine-induced hyperactivity and reinforcement. **Brain Res.**, **497**:195-198.
- Hubner, C.B., Brain, G.T. e Kornetsky, C. (1987). The combined effects of morphine and d-amphetamine on the threshold for brain stimulation reward. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **28**:311-315.
- Jenck, F., Gratton, A. e Wise, R. (1987). Opioid receptor subtypes associated with ventral tegmental facilitation of lateral hypothalamic brain stimulation reward. **Brain Res.**, **423**:34-38.
- Johanson, C.E., Woolverton, W.L. e Schuster, C.H. (1987). Evaluating laboratory models of drug dependence. In H.Y. Meltzer (ed.), **Psychopharmacology: the third generation of progress**, New York: Raven Press, p. 1617-1625.
- Kalivas, P.W., Taylor, S. e Miller, J.S. (1985). Sensitization to repeated enkephalin administration to the ventral tegmental area of the rat I. Behavioral characterization. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, **235**:537-543.
- Katz, R.J. e Gormezano, G. (1979). A rapid and inexpensive technique for assessing the reinforcement effects of opiate drugs. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **11**:231-234.
- Lorens, S.A. e Sainati, S.M. (1978). Naloxone blocks the excitatory effect of ethanol and chlordiazepoxide on lateral hypothalamic self-stimulation behavior. **Life Sci.**, **23**:1359-1364.
- Mackintosh, N.J. (1974). **The psychology of animal learning**. London: Academic Press, p. 405-483.
- Martin-Iverson, M.T., Ortmann, R. e Fibiger, H.C. (1985). Place preference conditioning with methylphenidate and nomifensine. **Brain Res.**, **332**:59-67.
- Meisch, R.A. (1987). Factors controlling drug reinforced behavior. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **27**:367-371.



- Miller, R., Wickens, J.R. e Beniger, R.J. (1990). Dopamine D1 and D2 receptors in relation to reward and performance: a case for the D-1 receptor as a primary site of therapeutic action of neuroleptic drugs. **Progress in Neurobiology**, 34:143-183.
- Mithani, S., Martin-Iverson, M.T., Phillips, A.G. e Fibiger, H.C. (1986). The effects of haloperidol on amphetamine-and methylphenidate-induced conditioned place preferences and locomotor activity. **Psychopharmacology**, 90:247-252.
- Morgan, C.T. (1973). **Psicologia fisiológica**. São Paulo: EDUSP/Ed. Un. de Brasília/EPU.
- Mucha, R.F. e Iversen, S.D. (1984). Reinforcing properties of morphine and naloxone revealed by conditioned place preferences: a procedural examination. **Psychopharmacology**, 82:241-247.
- Mucha, R.F., Millan, M.J. e Herz, A. (1985). Aversive properties of naloxone in non-dependent (naive) rats may involve blockade of central beta-endorphin. **Psychopharmacology**, 86:281-285.
- Mucha, R.F., van der Kooy, D., O' Shaughnessy, M. e Bucenieks, P. (1982). Drug reinforcement studied by use of place conditioning in rat. **Brain Res.**, 243:91-105.
- Nomikos, G.G. e Spyraiki, C. (1988). Cocaine-induced place conditioning: importance of route of administration and other procedural variables. **Psychopharmacology**, 94:119-125.
- Phillips, A.G. e Le Piane, F.G. (1980). Reinforcing effects of morphine microinjection into the ventral tegmental area. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, 12:965-968.
- Phillips, A.G. e Le Piane, F.G. (1982). Reward produced by microinjection of (D-ala) Met-enkephalinamine into ventral tegmental area. **Behav. Brain Res.**, 5:225-229.
- Pollard, H., Lorens, C., Bonnet, J.J., Constantin, J. e Schwartz, J.C. (1977). Opiate receptors on mesolimbic dopaminergic neurons. **Neurosci. Lett.**, 7:295-299.
- Robbins, D. (1971). Partial reinforcement: a selective review of the alleyway literature since 1960. **Psychol. Bull.**, 76:415-431.
- Routtenberg, A. (1978) The reward system of the brain. **Sci. Am.**, 239:122-131.
- Shippenberg, T.S. e Herz, A. (1988). Motivational effects of opioids: influence of D-1 versus D-2 receptor antagonists. **Eur. J. Pharmacol.**, 151:233-242.
- Shippenberg, T.S., Bals-Kubik, R. e Herz, A. (1987). Motivational properties of opioids: evidence that an activation of delta-receptors mediates reinforcement process. **Brain Res.**, 436:234-239.
- Shwartz, A.S. e Marchok, P.C. (1974). Depression of morphine-seeking behavior by dopamine inhibition. **Nature**, 248:257-258.



- Spyraki, C., Fibiger, H.C. e Phillips, A.G. (1982a). Cocaine-induced place preference conditioning: lack of effects of neuroleptics and 6-hydroxydopamine lesions. **Brain Res.**, **253**:195-203.
- Spyraki, C., Fibiger, H.C. e Phillips, A.G. (1982b). Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. **Brain Res.**, **253**:185-193.
- Spyraki, C., Fibiger, H.C. e Phillips, A.G. (1982c). Attenuation by haloperidol of place preference conditioning using food reinforcement. **Psychopharmacology**, **77**:379-382.
- Stein, L. (1980). The chemistry of reward. In A. Routtenberg (Ed.), **Biology of reinforcement: facets of brain-stimulation reward**, New York: Academic Press, p. 109-130.
- Stolerman, I.P. (1985). Motivational effects of opioids: evidence on the role of endorphins in mediating reward or aversion. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **23**:877-881.
- Teitelbaum, P. (1966). The use of operant methods in the assessment and control of motivational states. In W.K. Honig (Ed.), **Operant behavior: areas of research and application**. New York: Prentice-Hall, p. 565-608.
- Trujillo, K.A., Belluzzi, J.D. e Stein, L. (1989). Opiate antagonists and self-stimulation: extinction-like response patterns suggest selective reward deficit. **Brain Res.**, **492**:15-28.
- Trujillo, K.A., Belluzzi, J.D. e Stein, L. (1991). Naloxone blockade of amphetamine place preference conditioning. **Psychopharmacology**, **104**:265-274.
- van Wolfswinkel, L., Seifert, W.F. e van Ree, J.M. (1988). Catecholamines and endogenous opioids in ventral tegmental self-stimulation reward. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **30**:589-595.
- Weiner, I., Feldon, J. e Bercovitz, H. (1987). The abolition of the partial reinforcement extinction effect (PREE) by amphetamine: disruption of control by nonreinforcement. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **27**:205-210.tts
- Wise, R.A. (1978). Catecholamine theories of reward: a critical review. **Brain Res.**, **152**:215-247.
- Wise, R.A. (1987). The role of reward pathways in the development of drug dependence. **Pharmac. Ther.**, **35**:227-263.
- Wise, R.A. e Bozarth, M.A. (1982). Action of drugs of abuse on brain reward systems: an update with specific attention to opiates. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, **17**:239-243.
- Wise, R.A. e Rompre, P.P. (1989). Brain dopamine and reward. **Ann. Rev. Psychol.**, **40**:191-225.