



USO DE ÁLCOOL NA ADOLESCÊNCIA, IMPULSIVIDADE E COMPORTAMENTOS
DE RISCO EM RATOS WISTAR

Jonatas Argemi Foster Passos

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, RS, 2013

USO DE ÁLCOOL NA ADOLESCÊNCIA, IMPULSIVIDADE E COMPORTAMENTOS
DE RISCO EM RATOS WISTAR

Jonatas Argemi Foster Passos

Dissertação apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Mestrado em Psicologia sob
orientação da Profa. Dra. Rosa Maria Martins de Almeida

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia
Laboratório de Pesquisa Experimental, Neurociências e Comportamento
Março, 2013

Dedicatória

À minha família, Neila, Varlei e Kátia, que tanto me apoiaram e me deram o carinho necessário para chegar onde estou.

Aos professores que fizeram parte da minha educação, e que me serviram de exemplo para que eu buscasse o mesmo caminho.

Aos amigos que compreenderam minha ausência, e que me apoiaram durante minha longa caminhada.

Agradecimentos

Tantas são as pessoas que de alguma forma ou outra construíram junto comigo este momento de defesa de mestrado. Todas fazem parte de minha vida e serão sempre presentes em meus pensamentos. Dentre estas, meu agradecimento principal é para a minha mãe, Neila, que me deu apoio e amor incondicional durante todos esses anos. Sua força, garra, teimosia e humanidade foram exemplo para eu seguir em frente, sem desistir quando momentos muito difíceis apareceram. Quero agradecer à minha irmã e meu pai pelo apoio e pelo carinho durante toda a trajetória.

Agradeço a todos meus professores da Universidade Luterana, em especial Alberto Müller, Bete Maldaner, Mario Sá e Janaína Pacheco. Minha inspiração na docência se deve a todos vocês. Aos meus professores da Universidade Federal, agradeço primeiramente à minha orientadora, professora Rosa Almeida, por todas as oportunidades, conhecimento, apoio e paciência, e à professora Lisiane Bizarro por ter me ensinado todos os cuidados que devemos ter em pesquisa. Esta dupla de professoras do LPNeC me ensinou a ser pesquisador e a valorizar o modelo de pesquisa que utilizamos através do aperfeiçoamento da técnica, do cuidado e da ética com a pesquisa translacional. Agradeço às minhas supervisoras do VivaVoz, à Ana Cristina e Analisa, que me ensinaram a ser psicólogo, e incentivaram meu amadurecimento humano e profissional. Agradeço à Leslie, que me ouviu atentamente durante todo o processo e me incentivou a amadurecer e crescer.

Agradeço a todos os meus queridos amigos do mestrado, em especial o grupo G9, que me acolheu com muito carinho, apoio, amizade e boas risadas: Alex, Moreno, Guto, Dji, Lê, Lu, Janzen e Zibas. Mesmo que todos nós estejamos em algum lugar diferente do Brasil (e quem sabe do mundo), eu sei que nossas lembranças serão eternas. Agradeço muito aos colegas de laboratório, que encararam horas a fio os protocolos utilizados, na base de muito café, bom papo, bergamotas e Worms: Luis(z), Decker, Chrys, Sarah, Lê, Babu e meu grande parceiro de estágio docente Guto. Agradeço ao apoio técnico do Nelson, da Consultoria Tau, ao Sérgio, ao André Moraes e em especial ao Dji, colegas que me ensinaram a analisar e ler estatística.

Agradeço aos alunos que foram monitorados por mim, aos alunos do meu estágio docente, e a todos os alunos de cursos, palestras ou aulas que dei. Vocês são o maior reforço positivo que pude receber ao dar aulas. Minha motivação na docência tem muito de cada um de vocês e de seus questionamentos.

Agradeço a todos os inúmeros queridos amigos que acompanharam minha trajetória desde sempre, e que sempre me apoiaram a cada momento difícil: Conrado, Léo, Henrique, Filipe, Ingrid, Bete, Rogério, Binho, Lígia, Joe, Márcia, e amigos de colégio, faculdade e

do Centro Cultural Chinês. Obrigado pelo apoio. Espero por em dia nossas conversas, com direito a muito violão.

Um agradecimento especial à Cristina, que com seu carinho, apoio e amor sempre me deu força nos momentos mais difíceis deste mestrado, mas que também esteve nos momentos mais felizes. O futuro a nós pertence.

Por fim, agradeço à toda equipe do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS e Capes que viabilizaram esta pesquisa.

“Nunca se vence uma guerra lutando sozinho; Cê sabe que a gente precisa entrar em contato; Com toda essa força contida e que vive guardada; O eco de suas palavras não repercutem em nada. É sempre mais fácil achar que a culpa é do outro; Evita o aperto de mão de um possível aliado; Convence as paredes do quarto, e dorme tranquilo; Sabendo no fundo do peito que não era nada daquilo. Coragem, coragem, se o que você quer é aquilo que pensa e faz; Coragem, eu sei que você pode mais”

Raul Seixas – Por quem os sinos dobram

Sumário

Lista de tabelas	9
Lista de figuras	10
Capítulo I	11
Introdução.....	11
Referências.....	12
Capítulo II. Avaliação da impulsividade em humanos e animais: uma revisão da literatura	13
Método.....	17
Resultados	17
Avaliação em modelos humanos	17
Questionários, inventários e escalas	18
Tarefas.....	20
Avaliação em animais	24
Discussão	27
Conclusão.....	29
Referências.....	30
Capítulo III. Uso de álcool na adolescência, impulsividade e comportamentos de risco em ratos <i>Wistar</i>	40
Impulsividade	42
Uso de álcool na adolescência.....	45
Método.....	46
Sujeitos	46
Delineamento e procedimentos	46
<i>Exposição por gavagem.</i>	47
<i>Ansiedade e comportamento de risco.</i>	47
<i>Equipamento.</i>	47
<i>Procedimentos.</i>	47
<i>Impulsividade.</i>	48
<i>Equipamento.</i>	48
<i>Procedimentos.</i>	48
<i>Treinamento I.</i>	49

<i>Treinamento 2</i>	50
<i>Tarefa de delay discounting</i>	50
<i>Tinha de base</i>	52
Análise dos dados	52
Resultados	53
Avaliação da exposição ao risco e ansiedade (Labirinto em Cruz Elevado)	53
Avaliação da impulsividade (<i>Delay Discounting</i>)	54
Discussão	58
Conclusão	60
Referências	62
Anexo	69
Carta de aprovação no comitê de ética no uso de animais da UFRGS	69

Lista de Tabelas

Capítulo II

Tabela 1. <i>Resultados da busca apenas pelo nome dos instrumentos</i>	18
Tabela 2. <i>Instrumentos de avaliação da impulsividade em humanos: tarefas</i>	19
Tabela 3. <i>Instrumentos de avaliação da impulsividade em humanos: escalas</i>	21
Tabela 4. <i>Protocolos de tarefas de avaliação do comportamento de tipo impulsivo em animais</i>	25

Capítulo III

Tabela 1. <i>Divisão dos grupos quanto à administração de álcool via gavagem</i>	46
Tabela 2. <i>Avaliação do comportamento de risco e ansiedade através do Labirinto em Cruz Elevado nas duas exposições</i>	54
Tabela 3. <i>Dados descritivos e estatística da análise de variância de uma via da tarefa Delay Discounting</i>	55
Tabela 4. <i>Comparação das médias a partir da linha de base e do corte aos 115 DPN</i>	56
Tabela 5. <i>Análise das omissões, latências e respostas durante o PET</i>	57
Tabela 6. <i>Correlações entre os testes Delay Discounting e LCE através do coeficiente de Pearson (r) aos 145 DPN</i>	58

Lista de figuras

Capítulo II

<i>Figura 1.</i> Exemplo ilustrativo da curva hiperbólica apresentada no protocolo <i>Delay Discounting</i>	23
---	----

Capítulo III

<i>Figura 1.</i> Exemplo de uma curva hiperbólica do protocolo <i>Delay Discounting</i>	43
<i>Figura 2.</i> Desenho experimental.....	47
<i>Figura 3.</i> Organização das sessões.....	49
<i>Figura 4.</i> Fluxograma do Treinamento 1.....	49
<i>Figura 5.</i> Fluxograma do Treinamento 2.....	50
<i>Figura 6.</i> Estrutura de um bloco de <i>Delay Discounting</i>	51
<i>Figura 7.</i> Organização dos blocos em cada sessão diária.....	52
<i>Figura 8.</i> Gráfico ilustrando as variáveis do Labirinto em Cruz Elevado nos períodos de exposição E1 e E2.....	54
<i>Figura 9.</i> Curva hiperbólica resultante das médias da razão "abertura com atraso / total" a partir da linha de base.....	56

CAPÍTULO I

Introdução

A impulsividade é a tendência de um sujeito em agir sem deliberar sobre consequências de seus atos (Carver, 2005). Diversas facetas comportamentais estão contidas dentro deste conceito, sendo a impulsividade um construto multifacetado. Uma gama de dimensões humanas está associada ao comportamento impulsivo, dentre os quais a exposição aos comportamentos de risco, o uso de drogas e a direção imprudente (Humby & Wilkinson, 2011).

A adolescência é o período em que os comportamentos impulsivos estão mais exacerbados, e quando existe uma tendência a experimentar uma maior exposição a situações de risco, em virtude de ser esta fase o período crítico do desenvolvimento dos sistemas vinculados à inibição e ao prazer em humanos e animais (Casey & Jones, 2010; Spear & Varlinskaya, 2010). Neste período muitos sujeitos tendem a iniciar o uso de bebidas alcoólicas (Bonomo, Bowes, Coffey, Carlin, & Patton, 2004), o que pode gerar prejuízos comportamentais e neurológicos em longo prazo (Pascual, Blanco, Cauli, Minarro, & Guerri, 2007).

Esta dissertação visa compreender a relação entre impulsividade, comportamentos de risco e uso de álcool durante a adolescência.

O primeiro artigo, apresentado no capítulo 2 e denominado “Avaliação da impulsividade em humanos e animais: Uma Revisão Crítica da Literatura”, objetivou descrever algumas formas de avaliação do comportamento impulsivo tanto em humanos quanto em animais. A apresentação de instrumentos capazes de mensurar a impulsividade (ou correlatos nos animais) foi acompanhada de indicações do uso de cada instrumento e de limitações deste uso dos mesmos. Para este fim foram realizadas buscas nas bases de indexação PubMed, Scielo e WoS (*Web of Science*).

O segundo artigo, intitulado “Uso de álcool na adolescência, impulsividade e comportamentos de risco em ratos Wistar” apresenta a pesquisa realizada. Nesta pesquisa foram avaliados comportamentos do tipo impulsivo, de risco e ansiedade em ratos machos Wistar que foram expostos ao uso de álcool em nove sessões durante a fase correspondente à adolescência, em um padrão intermitente, denominado *binge*. Durante a discussão dos dados foram apresentadas as possíveis translações e limitações deste protocolo e foram sugeridas novas pesquisas que respondam a algumas questões levantadas e que possam favorecer o entendimento da relação entre adolescência, álcool e impulsividade.

Referências

- Bonomo, Y. A., Bowes, G., Coffey, C., Carlin, J. B., & Patton, G. C. (2004). Teenage drinking and the onset of alcohol dependence: a cohort study over seven years. *Addiction (Abingdon, England)*, *99*(12), 1520–1528. doi:10.1111/j.1360-0443.2004.00846.x
- Carver, C. S. (2005). Impulse and constraint: perspectives from personality psychology, convergence with theory in other areas, and potential for integration. *Personality and Social Psychology Review*, *9*(4), 312–33. doi:10.1207/s15327957pspr0904_2
- Casey, B. J., & Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *49*(12), 1189–201; quiz 1285. doi:S0890-8567(10)00670-2 [pii]10.1016/j.jaac.2010.08.017
- Humby, T., & Wilkinson, L. S. (2011). Assaying dissociable elements of behavioural inhibition and impulsivity: translational utility of animal models. *Current Opinion in Pharmacology*, *11*(5), 534–539. doi:10.1016/j.coph.2011.06.006
- Pascual, M., Blanco, A. M., Cauli, O., Minarro, J., & Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*, *25*(2), 541–50. doi:EJN5298 [pii]10.1111/j.1460-9568.2006.05298.x
- Spear, L. P., & Varlinskaya, E. I. (2010). Sensitivity to ethanol and other hedonic stimuli in an animal model of adolescence: implications for prevention science? *Developmental Psychobiology*, *52*(3), 236–243. doi:10.1002/dev.20457

Avaliação da impulsividade em humanos e animais: Uma Revisão da Literatura

Título em inglês: Evaluation of impulsivity in humans and animals: A Literature Review

Autores: Jonatas Argemi Foster Passos, Rosa Maria Martins de Almeida

Resumo

Contexto. A impulsividade é um conceito formado a partir de diversas dimensões comportamentais. Desta forma a avaliação do comportamento impulsivo apresenta características complexas e distintas, que devem ser levadas em conta durante o processo de diagnóstico ou pesquisa. *Objetivo.* Este artigo de revisão apresenta os principais instrumentos de avaliação do comportamento impulsivo tanto em animais, quanto em humanos, relacionando as indicações e limitações de cada instrumento, assim como apontando referências de artigos empíricos que exemplificam cada protocolo. *Método.* Foram realizadas buscas nos sistemas Medline, PsycINFO e BVS/Bireme durante o período de 2007 a 2012. *Resultados.* Para humanos foram apontados quatro questionários e oito tarefas, e para animais foram apontadas seis tarefas. Entre os questionários a Escala de Impulsividade Barrat 11 se destaca, assim como a tarefa *Delay Discounting*, tanto para humanos quanto para animais. *Conclusão.* Estudos que utilizam instrumentos de modelos diferentes são sugeridos, assim como validação de escalas de impulsividade para diferentes populações brasileiras.

Palavras-chaves: Impulsividade, avaliação neuropsicológica, pesquisa translacional

Abstract

Background. The concept of impulsivity encompasses several behavioral dimensions. Therefore, the evaluation of impulsive behavior is quite complex and can vary greatly. Hence, such complexity should be considered during research or while establishing a diagnosis. *Objectives.* The objective of the present review article was to describe the main impulsive behavior assessment instruments both in animals and humans, including the indications and limitations of each instrument, and to suggest references of empirical articles that illustrate each protocol. *Methods.* The following databases were searched from 2007 to 2013: MEDLINE, PsycINFO and BVS/Bireme. *Results.* Our search retrieved four questionnaires and eight tasks for humans, and six tasks for animals. Among the most frequently used questionnaires and tasks, we found the Barratt Impulsiveness Scale-11 and the Delay Discounting Task, both for humans and animals. *Conclusion.* It is recommended that further research be undertaken using different models of instruments. In addition, impulsivity scales should be validated for different Brazilian populations.

Keywords: Impulsivity, neuropsychological assessment, translational research

Avaliação da impulsividade em humanos e animais: Uma Revisão da Literatura

A impulsividade é um fenômeno relacionado a diversos comportamentos e processos cognitivos, tais como: o controle inibitório e a discriminação de recompensas (Humby & Wilkinson, 2011). Em humanos a impulsividade é conceituada como a “tendência em agir espontaneamente e sem deliberação” (Carver, 2005, p. 313), de forma que o sujeito não considera consequências dos seus atos (Araújo, Malloy-Diniz, & Rocha, 2009). Respostas repentinas podem se manifestar quando o organismo apresenta baixa capacidade de inibir comportamentos que geram consequências negativas, sendo que muitas vezes estas respostas são influenciadas pelas emoções e motivações do sujeito (Casey & Jones, 2010; Torres et al., 2013).

Diversos estudos apontam a associação entre impulsividade e comportamentos de risco físico, psíquico ou material, tais como: direção perigosa (Araújo et al., 2009), comportamentos aditivos (Lee, Storr, Ialongo, & Martins, 2011; Noël, Brevers, & Bechara, 2013), sexo inseguro (Cue Davis et al., 2013), violência (Cross, Copping, & Campbell, 2011), e comportamento auto-lesivos (Ferrari, Harrison, & Lewis, 2012; Javdani, Sadeh, & Verona, 2011), que muitas vezes podem favorecer a associação entre impulsividade e maior índice de mortalidade (Blonigen, Timko, Moos, & Moos, 2011; McGirr et al., 2008). Por outro lado, a impulsividade pode ser importante para a sobrevivência em situações as quais pode ser necessário agir de forma rápida, além de ser um componente da espontaneidade e da criatividade (Carver, 2005; Feist, 1998; Gullo & Dawe, 2008). A impulsividade apresenta associação com diversos quadros clínicos como: o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade, os Transtornos da personalidade Borderline e Antissocial, uso de drogas psicoativas e Transtornos de Humor (Giovanelli, Hoerger, Johnson, & Gruber, 2013; Mackillop et al., 2011; Sansone & Sansone, 2011; Whiteside & Lynam, 2001).

O conceito de impulsividade é multifacetado (Ávila-Batista & Rueda, 2011; Cross et al., 2011), sendo que existem diversas definições e medidas, que muitas vezes estão relacionadas entre si (Brewer & Potenza, 2008; Green & Myerson, 2013; Perry & Carroll, 2008). Dois modelos de impulsividade tem tido maior foco em pesquisas empíricas, tanto em humanos quanto em animais: a escolha impulsiva e a falha no controle inibitório, ou ato impulsivo (Leeman & Potenza, 2011; Mitchell, 2004; Perry & Carroll, 2008). Ambas as classes de comportamento impulsivo parecem se influenciar mutuamente, através de um modelo de duas vias, que refere que os circuitos motivacionais estão conectados aos circuitos inibitórios, influenciando um ao outro (Casey & Jones, 2010; Hommer, Bjork, & Gilman, 2011).

A escolha impulsiva é uma das principais manifestações da impulsividade, estudada tanto em humanos quanto em animais (Adriani & Laviola, 2006; Cross et al., 2011; Odum, 2011). O sujeito impulsivo, de acordo com esta perspectiva, tende a escolher recompensas imediatas e menores ou com menos qualidade, podendo apresentar aversão a recompensas com atraso de tempo, mesmo que sejam maiores e mais interessantes ao organismo (Cardinal, Robbins, & Everitt, 2000; Perry & Carroll, 2008). Da mesma forma, estes tendem a apresentar aversão ao risco de não se obter recompensas melhores, caso este risco seja grande, optando-se por recompensas que certamente serão apresentadas, mesmo que menores ou menos interessantes ao organismo (Myerson, Green, Scott Hanson, Holt, & Estle, 2003; Pupe, Brys, Asherson, & Bizarro, 2011).

O ato impulsivo ocorre quando, na presença de algum estímulo, o controle inibitório falha em inibir comportamentos inadequados que derivem em consequências negativas, o que pode levar o sujeito a experimentar situações de risco e condutas aditivas (Humby & Wilkinson, 2011; Perry & Carroll, 2008). O controle inibitório parece estar relacionado com estados ansiosos (Lahat, Hong, & Fox, 2011), de forma que a ausência de ansiedade perante situações novas, vinculada ao controle inibitório falho, também pode estar relacionada com a maior exposição ao risco. O processo inibitório comporta três níveis de subprocessos, que devem ser levados em conta ao escolher o método mais apropriado de avaliação: a inibição da iniciação comportamental, a inibição durante um comportamento em andamento, e a iniciação ou manutenção de comportamentos que competem com respostas inadequadas (Sanabria & Killeen, 2008).

Ambas as classes comportamentais podem estar associadas, no entanto verifica-se que estas apresentam correlatos neurais próprios que se desenvolvem de forma paralela (Casey & Jones, 2010), o que interfere na escolha dos métodos de avaliação psicológica. Circuitos pré-frontais tendem a ter uma maior relação com o controle inibitório (Humby & Wilkinson, 2011), enquanto a escolha impulsiva parece estar vinculada a diversos circuitos de discriminação de recompensas (Moreno et al., 2010; Valencia-Torres et al., 2012).

Quanto ao aspecto cronológico, a impulsividade pode ser compreendida tanto como estado ou traço. O estado impulsivo é a variação comportamental em um curto espaço de tempo (Odum, 2011), podendo ser influenciado pelo consumo de substâncias psicoativas (Olmstead, Hellemans, & Paine, 2006; Ortner, MacDonald, & Olmstead, 2003). O traço, por sua vez, é um padrão comportamental, emocional e afetivo que perdura durante grande parte do ciclo vital do sujeito, que reflete uma tendência em responder de determinadas formas em certos contextos (Brewer & Potenza, 2008). O traço impulsivo comporta um agrupamento heterogêneo de traços de baixa ordem, tais como: falha no planejamento, falta de

perseverança, excesso de comportamentos de riscos, autodisciplina pobre e busca por novidades (Cross et al., 2011). A avaliação da impulsividade geralmente está centrada em avaliar apenas traço ou estado; raramente ambos (Iribarren, Jiménez-Giménez, García-de Cecilia, & Rubio-Valladolid, 2011).

Existem diversas medidas do comportamento impulsivo em função de as manifestações comportamentais serem bastante difusas (Ávila-Batista & Rueda, 2011; Cross et al., 2011). O processo de avaliação da impulsividade tem sido alvo de recentes revisões, embora a literatura relacionada à avaliação na realidade brasileira é escassa (Ávila-Batista & Rueda, 2011). Desta forma este artigo buscou investigar através de uma revisão não-sistemática de literatura os principais métodos de avaliação do comportamento impulsivo em humanos e outros animais, apontando suas características, indicações e limitações. A discussão dos achados utilizou como pressuposto teórico a Pesquisa Translacional, que promove a interface entre pesquisa básica com animais e ensaios clínicos (Broos et al., 2012; Humby & Wilkinson, 2011). De acordo com este paradigma, diversos estágios de pesquisa se comunicam entre si, através da tradução dos resultados a partir de diferentes modelos (Vivian et al., 2012).

Método

Esta revisão foi executada durante o período de março de 2011 a março de 2013 e foram selecionados artigos empíricos indexados nos bancos de dados *Pubmed/Medline*, *PsycINFO* e *BVS/Bireme*. Os termos-chave utilizados para a análise foram: impulsividade, avaliação psicológica, tarefas, escala, questionários e inventários, em língua lusófona ou inglesa quando apropriado. Não houve restrição quanto ao período de publicação, embora artigos escritos a partir de 2007 tenham sido priorizados. Esta revisão buscou apresentar apenas os instrumentos mais utilizados, embora existam outros instrumentos empregados nas mais diversas pesquisas. Os dados foram organizados em seções para cada tipo de teste. Os principais instrumentos encontrados foram, para humanos, oito tarefas e quatro questionários, e para animais, seis tarefas (Tabela 1).

Resultados

Avaliação em modelos humanos

Em pesquisas com participantes humanos as diferentes manifestações da impulsividade são avaliadas através de questionários e/ou e tarefas comportamentais (Ashare & Hawk, 2011; Mackillop et al., 2011; Whiteside & Lynam, 2001). De forma geral, tarefas, como a *Delay Discounting* e *Go/No-Go*, tendem a avaliar mais o estado impulsivo, enquanto questionários buscam compreender os traços impulsivos (Cross et al., 2011; Iribarren et al., 2011), embora existam exceções, como a tarefa *Delay Discounting* podendo ser adaptada para

avaliar traço (Odum, 2011) e questionários que foram desenvolvidos para que possam avaliar o estado impulsivo (Iribarren et al., 2011).

Tabela 1

Resultados da busca apenas pelo nome dos instrumentos

Instrumento	Medline	PsycINFO	BVS/Bireme
Questionários em humanos			
Barrat <i>Impulsiveness Scale</i> - 11	181	42	142
Escala de Avaliação da Impulsividade	0	0	1
<i>State Impulsivity Scale</i>	1	0	1
<i>Sensation Seeking Scale</i>	7	27	42
Tarefa em humanos			
<i>Delay Discounting</i> ^a	259	57	295
<i>Probability Discounting</i>	33	9	48
<i>Iowa Gambling Task</i> ^c	82	1	45
<i>Go/No-Go</i>	77	3	60
<i>Stop Signal Reaction Time</i>	78	9	58
<i>Immediate Memory Task</i> ^c	8	2	10
<i>Matching Familiar Figures Task</i> ^c	2	0	2
Tarefa em animais ^b			
<i>Delay Discounting</i>	95	11	72
<i>Probability Discounting</i>	8	0	9
<i>Go/No-Go</i>	45	4	115
<i>Stop Signal Reaction Time</i>	9	0	0
<i>Five Choice Serial Reaction Time</i> ^c	51	0	0
<i>Lever-Holding Task</i>	2	0	2

Nota. a. Somados os resultados para a tarefa tanto com recompensas reais, quanto hipotéticas; b. Para ratos e camundongos; c. A impulsividade é variável secundária nestes instrumentos

Questionários, inventários e escalas

Os questionários, inventários e escalas (Tabela 2) são instrumentos padronizados formados por diversas sentenças em que o sujeito avaliado deve escolher entre as opções dadas a que melhor se enquadra com alguma determinada característica. A construção destes instrumentos se dá através de processos sistemáticos de padronização e validação em diversas populações (Noronha & Vendramini, 2003).

Tabela 2

Instrumentos de avaliação da impulsividade em humanos: escalas

Instrumento	Características	População	Cautelas	Referências sugeridas
BIS-11	Escala amplamente utilizada que combina três dimensões da impulsividade: cognição, motricidade e falha de planejamento. É a escala que mensura o construto mais utilizada a nível mundial.	População não-clínica; Populações clínicas: dependência TDAH, comportamento suicida, transtornos do humor e de personalidade	Processo de validação nacional em andamento. Pouco sensível na mensuração do estado impulsivo	Stanford et al., 2009
EsAvI	Escala padronizada e validada para a população brasileira. Conta com duas escalas correlatas, que são usadas individualmente. Comporta quatro fatores	População não-clínica	Estudos com população clínica são necessários para aumentar a abrangência da escala. Pouco sensível na mensuração do estado impulsivo	Ávila-Batista & Rueda, 2011
SIS	Escala que avalia o estado impulsivo, em detrimento ao traço impulsivo. É formada por três fatores	População clínica e não clínica	Não validado para a população brasileira em geral. Escala recentemente criada, necessita mais estudos	Iribarren et al., 2011
SSS	Escala que avalia a busca por sensações. Utilizada para relacionar impulsividade com comportamentos de risco	População não-clínica	Não validada para a população brasileira em geral	Marino et al., 2013

Nota. BIS-11 = Barrat Impulsivity Scale Version 11; EsAvI = Escala de Avaliação da Impulsividade; SIS = State Impulse Scale; SSS = Sensation Seeking Scale

O instrumento mais amplamente utilizado em nível mundial é a Escala de Impulsividade Barratt na versão mais atual (Barratt Impulsiveness Scale - BIS-11) (Patton, Stanford, & Barratt, 1995; Stanford et al., 2009; Vasconcelos, Malloy-Diniz, & Correa, 2012). A escala avalia o padrão do traço impulsivo através de três dimensões: cognitiva (tendência em tomar decisões rápidas), motora (tendência em agir subitamente) e negação do planejamento (interesse muito maior no presente que no futuro) (Ashare & Hawk, 2011). A BIS-11 já foi adaptada a diversos contextos brasileiros, embora ainda esteja em etapa de validação para a realidade brasileira (Ávila-Batista & Rueda, 2011; Malloy-Diniz et al., 2010).

A *Sensation Seeking Scale* (SSS) é uma escala de 40 itens que avalia os fatores excitação, busca por aventura, busca por experiências e desinibição (Marino et al., 2013). Esta escala apresenta características que propiciam o estudo da relação entre impulsividade e comportamentos de risco, geralmente governados pela busca por sensações (Roberti, Storch, & Bravata, 2003). Em busca pelos bancos de dados não foram encontradas referências do uso desta escala em território brasileiro.

As outras escalas são derivadas de outros instrumentos, ou escalas desenvolvidas para determinadas populações. É o caso da Escala de Avaliação da Impulsividade (EsAvI, formatos A e B), que foi criada para a realidade brasileira (Ávila-Batista & Rueda, 2011). Esta escala de 31 itens é dividida em quatro fatores: falta de concentração e persistência, controle cognitivo, planejamento futuro e audácia e temeridade. Os itens de ambas as formas da escala são compatíveis entre si. Desta forma a EsAvI pode ser aplicada duas vezes a um mesmo sujeito sem o viés aprendizagem.

Enquanto a maioria das escalas tende a avaliar o traço impulsivo, algumas como a *State Impulsivity Scale* (SIS) avalia o estado impulsivo (Iribarren et al., 2011). A escala é formada por três fatores avaliados: recompensa, automatismo e resposta atencional. Embora bastante consistente na sua construção, a escala também não foi validada no Brasil.

Tarefas

As tarefas comportamentais avaliam, principalmente, a escolha impulsiva e o controle inibitório. Muitas tarefas usam computadores através de softwares que armazenam as respostas dos sujeitos ou através de tarefas padronizadas com material específico (Tabela 3).

Tabela 3

Instrumentos de avaliação da impulsividade em humanos: Tarefas

Instrumento	Modelo	Características	Limitações	Referências sugeridas
<i>Delay Discounting</i> com Recompensas Reais	Escolha Impulsiva	Investigação da desvalorização monetária, e vinculada a alimentos	Limitação no uso de substâncias psicoativas. Tarefa envolve procedimentos complexos	Smits et al., 2013
<i>Delay Discounting</i> com Recompensas Hipotéticas	Escolha Impulsiva	Grande amplitude de alvos para a investigação da desvalorização. Facilidade de aplicação e análise	Pouco ecológica, resultado diferente das tarefas com recompensas reais	Lawyer & Schoepflin, 2013
<i>Probability Discounting</i>	Escolha pela probabilidade	Avalia decisões em <i>Gambling</i> e em economia	Estudos apontam que pode medir outros construtos e não a impulsividade	Myerson et al., 2003
<i>Iowa Gambling Task</i>	Escolha pela probabilidade / tomada de decisão baseada no risco	Investiga a decisão baseada no risco monetário. Utilizado em estudos com inúmeros quadros clínicos	-	Tomassini et al., 2012
<i>Go/No-Go</i>	Ato impulsivo	Avalia a inibição comportamental relacionada a um estímulo que indica que o sujeito não deve responder	Limitação para sujeitos com déficits sensoriais e motores	Collins et al., 2012
<i>Stop Signal Reaction Time</i>	Ato impulsivo	Avalia a inibição comportamental relacionada a um estímulo indica que o sujeito deve interromper uma resposta em andamento	Limitação para sujeitos com déficits sensoriais e motores	Aichert et al., 2012
<i>Immediate Memory Task</i>	Ato impulsivo	Dentre diversas variáveis relacionadas às funções executivas uma avalia o controle inibitório	-	Dougherty et al., 2004
<i>Matching Familiar Figures Task</i>	Impulsividade de reflexão	Investiga a capacidade de julgamento e decisão vinculados ao comportamento impulsivo	Poucos estudos investigando a relação com recompensas	van Wel et al., 2012

A escolha impulsiva é avaliada através dos protocolos *Delay Discounting* ou pelo protocolo *Probability Discounting* (Green & Myerson, 2013; Myerson et al., 2003), sendo que o primeiro parte do pressuposto que tanto sujeitos impulsivos, quanto sujeitos não impulsivos tendem a ter aversão ao atraso de recompensa, optando por recompensas de curto prazo, em detrimento a recompensas atrasadas, no entanto esta aversão é maior em sujeitos impulsivos (Cardinal et al., 2000; Reed, Kaplan, & Brewer, 2012). A tarefa consiste na escolha entre uma recompensa pequena de apresentação imediata e outras recompensas maiores e com um determinado atraso em sua apresentação.

Já a *Probability Discounting* relaciona a escolha impulsiva à aversão ao risco de não se obter a recompensa (Green & Myerson, 2013), sendo que quanto maior o risco, menor a chance dos sujeitos optarem por uma recompensa maior. Em ambos os protocolos a magnitude da recompensa interfere no resultado. Se a recompensa for suficientemente grande alguns sujeitos podem optar por esperar ou por encarar o risco de não obter a recompensa. As recompensas podem ser reais ou hipotéticas, sendo que o resultado de ambas muitas vezes diverge, em função da taxa de desvalorização da recompensa real ser maior que a hipotética (Lawyer, Schoepflin, Green, & Jenks, 2011; Smits, Stein, Johnson, Odum, & Madden, 2013) e em função das características de cada recompensa, como drogas, sexo, comida ou dinheiro (Lawyer & Schoepflin, 2013).

Os dados destes protocolos podem ser interpretados a partir de uma curva hiperbólica decrescente, onde as razões de escolha são designadas da esquerda para a direita, em ordem crescente de tempo de atraso ou probabilidade, sendo que a queda na curva é mais abrupta em sujeitos impulsivos (Figura 1). Estes dados podem ser analisados através de análises de variância de medidas repetidas com as variáveis magnitude da recompensa, tempo de atraso ou probabilidade como fatores intra-sujeitos (Klapproth, 2012) e podem ser utilizados escores baseados na equação da função hiperbólica (Green & Myerson, 2013) ou na área sob a curva (Reed et al., 2012). Embora supostamente meçam o mesmo construto, diversas evidências têm apontado que estes medem manifestações diferentes, indicando inclusive que a desvalorização pela probabilidade não seja um processo vinculado ao comportamento impulsivo (Green & Myerson, 2013; Holt, Green, & Myerson, 2003), ou que seja um tipo de impulsividade dissociado da desvalorização pelo atraso (Adriani & Laviola, 2006).

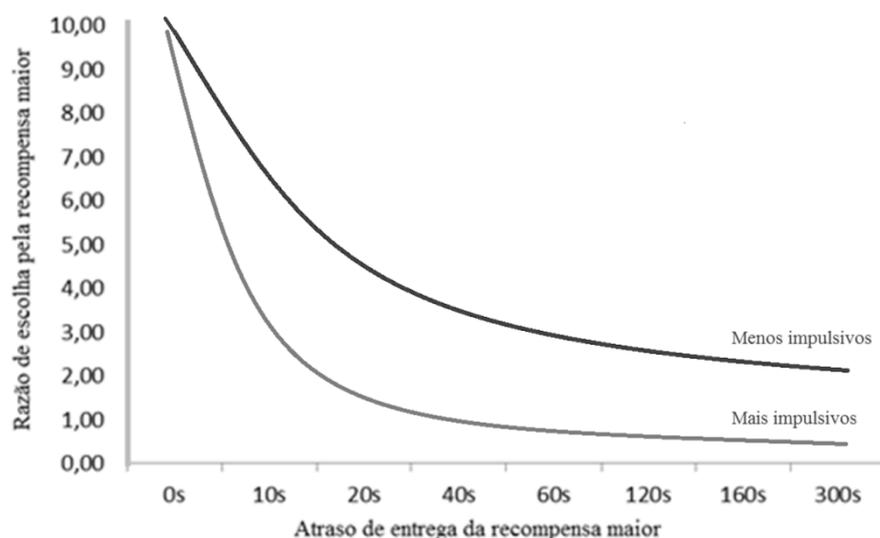


Figura 1. Exemplo ilustrativo da curva hiperbólica apresentada no protocolo *Delay Discounting*. A razão da escolha pela recompensa maior decai quando esta é apresentada com atraso. Sujeitos mais impulsivos apresentam uma queda mais abrupta desta curva

O *Iowa Gambling Test*, que segue a lógica teórica do teste *Probability Discounting*, é formado por cartas, que denotam ganho ou perda de valores monetários imaginários (Zhang et al., 2012). Os sujeitos são instruídos a aumentar ao máximo seus ganhos retirando cartas de quatro *decks* que possuem distintas características em relação à recompensa e punições (Takano, Takahashi, Tanaka, & Hironaka, 2010). O participante deve escolher as cartas dos quatro baralhos até atingir o número de 100 cartas, sendo que ele desconhece inicialmente a regra de recompensas do teste: dois *decks* possuem cartas representando alto ganho de curto prazo, porém com grande risco de perder dinheiro com o tempo, enquanto os outros dois *decks* possuem cartas com recompensas menores, com menor chance de perda e maiores ganhos em longo prazo (Tomassini et al., 2012). Este teste pode ser realizado tanto com cartas reais quanto através de computadores.

As tarefas que avaliam o controle inibitório avaliam a capacidade do sujeito de interromper um determinado comportamento, na eminência de uma consequência indesejada. Estas tarefas geralmente envolvem outras funções cognitivas, tais como a atenção, planejamento e a motricidade (Aichert et al., 2012; Dixon & Christoff, 2012). O ato impulsivo é avaliado através de diversas tarefas como a *Go/No-Go (GNG)* e a *Stop Signal Reaction Time (SSRT)* (Humby & Wilkinson, 2011; Mulligan et al., 2011), além de outros instrumentos de outras baterias de avaliação psicológica, como o teste de cartas Wisconsin, embora não haja consenso acerca do uso deste (Steinmetz & Houssemand, 2011).

A *GNG* consiste na apresentação de uma série de estímulos visuais ou sonoros, de forma que em alguns destes estímulos o sujeito, ao responder positivamente, recebe uma

recompensa (estímulos *Go*), enquanto nos outros a recompensa não é apresentada e/ou é apresentada um consequência aversiva (estímulos *no-Go*), como um barulho estridente (Collins et al., 2012). É uma tarefa virtual e os estímulos são geralmente visuais (Aichert et al., 2012; Rubia, Smith, & Taylor, 2007). A *SSRT* é uma tarefa também realizada em um computador, e consiste na apresentação de diversos estímulos de ação. A diferença entre a *GNG* e a *SSRT* é que nesta o sujeito deve inibir um comportamento após sua manifestação, enquanto na *GNG* o comportamento ainda não aconteceu (Aichert et al., 2012; Crosbie et al., 2013). A *Immediate Memory Task* é outra tarefa que avalia o controle inibitório, juntamente a diversas outras funções executivas. Neste teste o sujeito deve discriminar entre um número alvo e outros números, que podem ser parecidos ou diferentes com este. Quando o sujeito avaliado aponta que o número parecido é o número alvo, confundindo-se, é contabilizado um erro de comissão. Sujeitos impulsivos tendem a apresentar alta incidência de erros de comissão durante a execução do teste (Dougherty et al., 2004). Por fim, a tarefa *Matching Familiar Figures Task* avalia o ato impulsivo através do construto de impulsividade de reflexão, no qual o sujeito deve discriminar possíveis soluções de um problema cujas consequências são incertas, medindo tempo de reação e erros: os sujeitos impulsivos respondem mais rápido e erram mais (van Wel et al., 2012).

Avaliação em animais

Muitas tarefas utilizadas na avaliação do comportamento impulsivo em humanos também são adaptadas para pesquisas com animais, tais como os protocolos de *Delay e Probability Discounting*, *Go/No-Go* e *Stop Signal Reaction Time (SSRT)* (Broos et al., 2012; Cross et al., 2011; Perry & Carroll, 2008).

As pesquisas com animais, geralmente, utilizam roedores como sujeitos, em modelos que mimetizam, através do paradigma translacional, diferentes quadros humanos (Humby & Wilkinson, 2011), tais como o déficit de atenção e a hiperatividade (Fox, Hand, & Reilly, 2008; Puumala & Sirvio, 1998; Sontag, Tucha, Walitza, & Lange, 2010), o abuso de substâncias (Harty, Whaley, Halperin, & Ranaldi, 2011; Perry, Larson, German, Madden, & Carroll, 2005; Stanis, Burns, Sherrill, & Gulley, 2008; Wilhelm & Mitchell, 2008) ou lesões específicas em áreas cerebrais possivelmente relacionadas à impulsividade (Kheramin et al., 2003; Mobini et al., 2002; Mobini, Chiang, Ho, Bradshaw, & Szabadi, 2000). Os principais modelos de impulsividade podem ser produzidos através da indução de alterações genéticas e da exposição farmacológica (Sontag et al., 2010).

Tabela 4

Protocolos de tarefas de avaliação do comportamento de tipo impulsivo em animais

Tarefas	Faceta	Característica	Referências sugeridas
<i>Delay Discounting</i>	Escolha impulsiva	Escolha entre recompensa menor e imediata e outra maior entregue após atrasos sucessivos. Animais mais impulsivos tendem a escolher as recompensas imediatas em detrimento das recompensas com atraso.	Cardinal et al., 2000; Ghods-Sharifi et al., 2009
<i>Probability Discounting</i>	Escolha impulsiva	Escolha entre recompensa menor e certa e outra maior e com probabilidade de não ser entregue. Animais mais impulsivos tendem a evitar o risco de não receber uma recompensa.	Adriani et al., 2006
<i>Go/No-Go</i>	Ato impulsivo	Animal deve emitir uma resposta através de um sinal "Go" ou inibir através de um sinal de "No Go". A impulsividade é indicada pelas respostas não inibidas e pela latência de resposta.	Kolokotroni et al., 2012
<i>Stop Signal Reaction Time</i>	Ato impulsivo	Animal deve emitir respostas até que um sinal "Stop" sinalize que ele deve inibir uma resposta já em andamento. A impulsividade é indicada pelas respostas não inibidas e pela latência de resposta.	Bari et al., 2011
<i>Five Choice Serial Reaction Time</i>	Atenção e ato impulsivo	Animal deve prestar a atenção em qual abertura foi sinalizado um sinal. Escolhas prematuras e menor latência indicam comportamento do tipo impulsivo.	Torregrossa et al., 2012
<i>Lever-Holding Task</i>	Ato impulsivo	Os animais devem manter a pressão na barra durante tempos especificados para receber a recompensa. Respostas prematuras indicam impulsividade	Sanabria et al., 2008

Pesquisas com animais utilizam tarefas comportamentais padronizadas que avaliam, principalmente, as duas medidas operacionais de impulsividade descritas anteriormente: a escolha impulsiva, através do protocolo de *Delay Discounting* e a falha no controle inibitório, através de diversas tarefas como *GNG*, *Five Choice Serial Reaction Time Task (5CSRTT)* e *SSRT* (Perry & Carroll, 2008) (Tabela 4). Estas tarefas geralmente são executadas em caixas operantes programadas com o protocolo em questão. Os animais são condicionados com diferentes recompensas, tais como açúcar, ração, álcool, ou outras substâncias. O treinamento nas tarefas compartilha um ponto em comum: todas devem partir de um treino mais simples para outro mais complexo (Ghods-Sharifi, Onge, & Floresco, 2009; Harty et al., 2011). Os treinos podem variar conforme a tarefa e a recompensa envolvida (Calvert, Green, & Myerson, 2010).

Na tarefa *Delay Discounting* os sujeitos devem escolher entre duas opções de recompensa: menor e imediata ou maior com atrasos de tempo de entrega (Harty et al., 2011). Feita a escolha, o animal deve aguardar o período para recolher a recompensa. Os períodos em que o animal deve escolher entre as duas opções são denominados *tentativa*. Após um determinado número de tentativas os animais passam para um novo bloco, com alteração no tempo de entrega da recompensa (Cardinal et al., 2000; Pupe et al., 2011).

Da mesma forma que com humanos, o protocolo *Delay Discounting* compartilha características com o protocolo *Probability Discounting* (Ghods-Sharifi et al., 2009; Pupe et al., 2011). Neste protocolo o animal também deve optar por dois tipos de recompensas, uma pequena e que sempre é apresentada, e uma recompensa grande, que tem uma certa probabilidade não ser apresentada (Gilbert et al., 2011). Assim como no protocolo com humanos, não é consenso que o teste *Probability Discounting* avalie a escolha impulsiva em animais, embora possam ser medidas correlatas (Adriani & Laviola, 2006).

Ambos os protocolos geram dados que podem ser entendidos através da equação hiperbólica (Ho, Mobini, Chiang, Bradshaw, & Szabadi, 1999; Pupe et al., 2011). Existem diversos critérios de linha de base descritos na literatura (Broos et al., 2012; Cardinal et al., 2000; Pupe et al., 2011; Wilhelm & Mitchell, 2012), havendo pouco consenso sobre qual critério é o mais indicado para cada situação. A análise dos dados segue critérios semelhantes às análises com humanos (Broos et al., 2012). As recompensas são as mais variadas, podendo ser utilizados de *pellets* de açúcar (Cardinal et al., 2000; Torregrossa, Xie, & Taylor, 2012) à bebida com álcool (Wilhelm & Mitchell, 2012) ou outra droga (Koffarnus & Woods, 2011).

A tarefa *GNG* e a tarefa *SSRT* são semelhantes em sua execução, pois em ambas o animal deve inibir uma determinada resposta (Winstanley, 2011). Na *GNG* o animal é condicionado a responder a um determinado estímulo, geralmente visual, para receber a recompensa (Harrison, Everitt, & Robbins, 1999; Kolokotroni, Rodgers, & Harrison, 2012). Quando este estímulo é acompanhado de outro sinal visual ou auditivo, o sujeito não deve responder, sob risco de não receber a recompensa, ou receber uma punição, como a total escuridão da caixa (também chamado de *Time Out*). A *SSRT* o animal percebe o estímulo de resposta, mas na presença de um sinal visual ou auditivo o comportamento de responder, que já está em andamento, deve ser interrompido, sob risco de não receber a recompensa ou de ser apresentado à punição (Bari et al., 2011; Eagle & Robbins, 2003).

Outra tarefa utilizada para avaliar a impulsividade, como uma medida secundária, é a *Five Choice Serial Reaction Time (5CSRT)* (Torregrossa et al., 2012). Este protocolo tem como medida principal a acurácia, vinculada à atenção. Em uma caixa operante com cinco aberturas iluminadas, os animais devem observar o acendimento de uma das cinco luzes, e então colocar o focinho na abertura em questão. Acertando ele recebe uma recompensa. Respostas prematuras, antes do acendimento de qualquer uma das cinco luzes, caracterizam controle inibitório falho, o que confere uma medida de impulsividade nesta atividade (Sanchez-Roige, Peña-Oliver, & Stephens, 2012).

A tarefa *Lever-Holding Task (LHT)* se baseia no reforço diferencial de razão baixa (DLR). (Sanabria & Killeen, 2008). No procedimento de DLR o sujeito deve emitir um comportamento e esperar por um determinado tempo para repetir o mesmo comportamento para que haja reforço. Respostas prematuras são consideradas impulsivas, e respostas reforçadas no tempo determinado, e sem atrasos significativos são consideradas eficientes. A tarefa LHT consiste em um processo de DLR na qual o animal deve pressionar a barra durante um determinado tempo. Caso solte a barra antes o cronometro é reiniciado e o animal não é recompensado. Animais impulsivos tendem a soltar a barra antes do período determinado (Sanabria & Killeen, 2008).

Discussão

A característica multidimensional da impulsividade influencia a variedade de modelos teóricos e de avaliação do construto. Os resultados apresentados apontaram grande diversidade de instrumentos de avaliação da impulsividade. Dentre as escalas a BIS-11 se mostrou presente na grande maioria dos estudos, enquanto o Delay Discounting foi a tarefa mais utilizada tanto em protocolos com humano, quanto em animais, embora existam diferentes formas desta tarefa.

A existência de diversas manifestações e conceitos da impulsividade influencia a existência de métodos de avaliação bastante heterogêneos (Broos et al., 2012; Torregrossa et al., 2012). Os instrumentos avaliam de forma diferente conceitos semelhantes, porém existem poucos estudos que buscam relacionar diferentes testes (Baarendse & Vanderschuren, 2012; Broos et al., 2012; Kolokotroni, Rodgers, & Harrison, 2011). A diferença entre as técnicas de avaliação, como uso de computadores, escalas auto-aplicáveis e tarefas comportamentais devem ser levadas em conta, pois podem diferir entre si com relação aos resultados (Meda et al., 2009).

A impulsividade também pode ser compreendida como uma variação do funcionamento dos sistemas inibitório e de recompensa, podendo ser avaliada em testes menos específicos que avaliem construtos relacionados, como personalidade, atenção, funções executivas, dentre outros (Cross et al., 2011; Romer et al., 2011; Stautz & Cooper, 2013; Steinmetz & Houssemand, 2011). No entanto o comportamento impulsivo assume importância face os prejuízos que pode causar tanto para o sujeito impulsivo (Blonigen et al., 2011), quanto para os outros (Dvorak, Pearson, & Kuvaas, 2013). Desta forma, métodos próprios de avaliação podem ser mais eficazes, embora existam mais testes utilizados em pesquisa do que na avaliação clínica ou diagnóstica em diversas áreas (Conselho Federal de Psicologia, 2013; Primi, 2010).

A escala EsAvI é o único instrumento validado e padronizado para aplicação no Brasil, no entanto necessita ser estudada em populações clínicas (Ávila-Batista & Rueda, 2011). A escala BIS-11 é um instrumento aceito em diversas situações de pesquisa e amplamente utilizado em pesquisas (Vasconcelos et al., 2012), e está em etapa de validação no Brasil (Malloy-Diniz et al., 2010), no entanto estudos relacionados à aplicabilidade diagnóstica e clínica são necessários.

A avaliação do comportamento impulsivo deve ser adaptada conforme a população avaliada e os objetivos do avaliador (Broos et al., 2012; Malloy-Diniz et al., 2010).

No caso da avaliação com animais, tão importante quanto a análise dos dados é o processo de treino e caracterização da linha de base. Treino escalonado em dificuldade conforme o paradigma comportamental é indicado para a execução de um protocolo mais ágil e eficaz (Foscue, Wood, & Schramm-Sapyta, 2012).

A aplicação concomitante de testes de impulsividade pode favorecer a validação do construto, da mesma forma que a associação com testes de outros construtos próximos (Ávila-Batista & Rueda, 2011), como agressividade, ansiedade ou atenção. O uso de instrumentos de qualidades diferentes, como escalas auto-aplicáveis e tarefas, também é sugerido (Cyders & Coskunpinar, 2011), promovendo o entendimento das relações entre

diversas manifestações do comportamento impulsivo. A associação com instrumentos que avaliam medidas próximas, como o Teste de Cartas Wiscosin (Steinmetz & Houssemand, 2011), escalas de externalização (Carvalho, Patrick, Krueger, Markon, & Pinheiro, 2010), personalidade (Whiteside & Lynam, 2001) e funções executivas (Betancourt et al., 2011) pode promover o entendimento da interação entre comportamento impulsivo e outras funções.

Muitos instrumentos são comuns tanto a sujeitos de pesquisa humanos quanto a animais, característica do paradigma translacional de pesquisa (Humby & Wilkinson, 2011). A translação entre as pesquisas com animais e humanos deve ser incentivada, pois favorece o conhecimento aprofundado do comportamento impulsivo, e de outros processos psicológicos, necessário para o desenvolvimento de tecnologias clínicas eficazes para diversas populações (Broos et al., 2012; Vivian et al., 2012). Os cuidados necessários são referentes às características individuais de cada espécie, e no caso da avaliação em animais, das linhagens (Sousa, Almeida, & Wotjak, 2006); e nas avaliações de humanos deve-se cuidar as características culturais (Malloy-Diniz et al., 2010; Manzi-Oliveira, Balarini, Marques, & Pasian, 2011).

Conclusão

Impulsividade é um construto formado por muitas dimensões e características comportamentais e cognitivas. Existem diversos instrumentos que mensuram alguma faceta do comportamento impulsivo, embora poucos mensurem diferentes dimensões em um único teste. A avaliação da impulsividade geralmente se dá em contextos de pesquisa, desta forma a aplicabilidade diagnóstica e clínica deve ser investigada, em face da importância que o comportamento impulsivo atinge na sociedade atual.

Embora, muitas vezes, a translação comporte cautelas e limitações, o uso do paradigma translacional é de vital importância no reconhecimento de associações de diversos quadros com o comportamento impulsivo. Modelos devem ser desenvolvidos, assim como protocolos que, diferentemente do que ocorre com diversos instrumentos para humanos, não são padronizados atualmente. Esta falta de padronização pode dificultar em algum grau o uso dos resultados de pesquisa por outros estudos, inclusive meta-análises.

Por fim, cabe salientar a importância da validação de instrumentos para cada população. Estudos que visem verificar particularidades do comportamento impulsivo são necessários, em função das diferenças culturais de cada grupo populacional, inclusive em âmbito nacional.

Referências

- Adriani, W., & Laviola, G. (2006). Delay aversion but preference for large and rare rewards in two choice tasks: implications for the measurement of self-control parameters. *BMC Neuroscience*, 7, 11. doi:1471-2202-7-52 [pii]10.1186/1471-2202-7-52
- Aichert, D. S., Wöstmann, N. M., Costa, A., Macare, C., Wenig, J. R., Möller, H.-J., Rubia, K., et al. (2012). Associations between trait impulsivity and prepotent response inhibition. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 34(10), 1016–1032. doi:10.1080/13803395.2012.706261
- Araújo, M. M., Malloy-Diniz, L. F., & Rocha, F. L. (2009). Impulsividade e acidentes de trânsito. *Revista de psiquiatria clínica*, 36(2), 60–68. doi:10.1590/S0101-60832009000200004
- Ashare, R. L., & Hawk, L. W. (2011). Effects of smoking abstinence on impulsive behavior among smokers high and low in ADHD-like symptoms. *Psychopharmacology (Berlin)*. doi:10.1007/s00213-011-2324-2
- Ávila-Batista, A. C., & Rueda, F. J. M. (2011). Construction and psychometric studies of a Impulsivity Assessment Scale. *Psico-USF*, 16(3), 285–295. doi:10.1590/S1413-82712011000300005
- Baarendse, P. J. J., & Vanderschuren, L. J. M. J. (2012). Dissociable effects of monoamine reuptake inhibitors on distinct forms of impulsive behavior in rats. *Psychopharmacology*, 219(2), 313–326. doi:10.1007/s00213-011-2576-x
- Bari, A., Mar, A. C., Theobald, D. E., Elands, S. A., Oganya, K. C., Eagle, D. M., & Robbins, T. W. (2011). Prefrontal and monoaminergic contributions to stop-signal task performance in rats. *The Journal of neuroscience*, 31(25), 9254–9263. doi:10.1523/JNEUROSCI.1543-11.2011
- Betancourt, L. M., Brodsky, N. L., Brown, C. A., McKenna, K. A., Giannetta, J. M., Yang, W., Romer, D., et al. (2011). Is Executive Cognitive Function Associated with Youth Gambling? *Journal of Gambling Studies*. doi:10.1007/s10899-011-9256-y
- Blonigen, D. M., Timko, C., Moos, B. S., & Moos, R. H. (2011). Impulsivity Is an Independent Predictor of 15-Year Mortality Risk Among Individuals Seeking Help for Alcohol-Related Problems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 35(11), 11. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01560.x
- Brewer, J. A., & Potenza, M. N. (2008). The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochemical Pharmacology*, 75(1), 63–75. doi:10.1016/j.bcp.2007.06.043

- Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kostelijk, L., Lam, T., Stoop, N., Weierink, L., et al. (2012). The Relationship between Impulsive Choice and Impulsive Action: A Cross-Species Translational Study. *PLoS ONE*, 7(5). doi:10.1371/journal.pone.0036781
- Calvert, A. L., Green, L., & Myerson, J. (2010). Delay discounting of qualitatively different reinforcers in rats. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 93(2), 171–184. doi:10.1901/jeab.2010.93-171
- Cardinal, R. N., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). The effects of d-amphetamine, chlordiazepoxide, alpha-flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, 152(4), 362–75. doi:10.1007/s002130000536
- Carvalho, H. W. de, Patrick, C. J., Krueger, R. F., Markon, K. E., & Pinheiro, Â. M. V. (2010). Construct validity of the Brazilian version of the Externalizing Spectrum Inventory: evidence from a university student sample. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 37(5), 206–211. doi:10.1590/S0101-60832010000500004
- Carver, C. S. (2005). Impulse and constraint: perspectives from personality psychology, convergence with theory in other areas, and potential for integration. *Personality and Social Psychology Review*, 9(4), 312–33. doi:10.1207/s15327957pspr0904_2
- Casey, B. J., & Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1189–201; quiz 1285. doi:S0890-8567(10)00670-2 [pii]10.1016/j.jaac.2010.08.017
- Collins, H. R., Corbly, C. R., Liu, X., Kelly, T. H., Lynam, D., & Joseph, J. E. (2012). Too little, too late or too much, too early? Differential hemodynamics of response inhibition in high and low sensation seekers. *Brain Research*, 1481, 1–12. doi:10.1016/j.brainres.2012.08.004
- Conselho Federal de Psicologia. (2013, abril 24). Testes psicológicos aprovados para uso. *Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos do Conselho Federal de Psicologia*. Site do Conselho Federal de Psicologia, . Recuperado abril 24, 2013, de <http://www2.pol.org.br/satepsi/sistema/admin.cfm?lista1=sim>
- Crosbie, J., Arnold, P., Paterson, A., Swanson, J., Dupuis, A., Li, X., Shan, J., et al. (2013). Response Inhibition and ADHD Traits: Correlates and Heritability in a Community Sample. *Journal of abnormal child psychology*. doi:10.1007/s10802-012-9693-9

- Cross, C. P., Copping, L. T., & Campbell, A. (2011). Sex differences in impulsivity: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, *137*(1), 97–130. doi:2011-00025-004 [pii]10.1037/a0021591
- Cue Davis, K., Stappenbeck, C. A., Norris, J., George, W. H., Jacques-Tiura, A. J., Schraufnagel, T. J., & Kajumulo, K. F. (2013). Young Men's Condom Use Resistance Tactics: A Latent Profile Analysis. *Journal of sex research*. doi:10.1080/00224499.2013.776660
- Cyders, M. A., & Coskunpinar, A. (2011). Measurement of constructs using self-report and behavioral lab tasks: Is there overlap in nomothetic span and construct representation for impulsivity? *Clinical Psychology Review*, *31*(6), 965–982. doi:S0272-7358(11)00099-7 [pii]10.1016/j.cpr.2011.06.001
- Dixon, M. L., & Christoff, K. (2012). The Decision to Engage Cognitive Control Is Driven by Expected Reward-Value: Neural and Behavioral Evidence. *PLoS ONE*, *7*(12). doi:10.1371/journal.pone.0051637
- Dougherty, D. M., Mathias, C. W., Marsh, D. M., Papageorgiou, T. D., Swann, A. C., & Moeller, F. G. (2004). Laboratory measured behavioral impulsivity relates to suicide attempt history. *Suicide and Life-Threatening Behavior*, *34*(4), 374–385. doi:10.1521/suli.34.4.374.53738
- Dvorak, R. D., Pearson, M. R., & Kuvaas, N. J. (2013). The five-factor model of impulsivity-like traits and emotional lability in aggressive behavior. *Aggressive behavior*, *39*(3), 222–228. doi:10.1002/ab.21474
- Eagle, D. M., & Robbins, T. W. (2003). Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction-time task: effects of lesions of the medial striatum and d-amphetamine. *Behavioral neuroscience*, *117*(6), 1302–1317. doi:10.1037/0735-7044.117.6.1302
- Feist, G. J. (1998). A meta-analysis of personality in scientific and artistic creativity. *Personality and Social Psychology Review*, *2*(4), 290–309. doi:10.1207/s15327957pspr0204_5
- Ferrari, M., Harrison, B., & Lewis, D. (2012). The risk factors for impulsivity-related falls among hospitalized older adults. *Rehabilitation nursing: the official journal of the Association of Rehabilitation Nurses*, *37*(3), 145–150. doi:10.1002/RNJ.00046
- Foscue, E. P., Wood, K. N., & Schramm-Sapyta, N. L. (2012). Characterization of a Semi-Rapid Method for Assessing Delay Discounting in Rodents. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *101*(2), 187–192. doi:10.1016/j.pbb.2012.01.006

- Fox, A. T., Hand, D. J., & Reilly, M. P. (2008). Impulsive choice in a rodent model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behavioural Brain Research*, *187*(1), 146–52. doi:S0166-4328(07)00482-2 [pii]10.1016/j.bbr.2007.09.008
- Ghods-Sharifi, S., Onge, J. R. S., & Floresco, S. B. (2009). Fundamental Contribution by the Basolateral Amygdala to Different Forms of Decision Making. *The Journal of Neuroscience*, *29*(16), 5251–5259. doi:10.1523/JNEUROSCI.0315-09.2009
- Gilbert, R. J., Mitchell, M. R., Simon, N. W., Bañuelos, C., Setlow, B., & Bizon, J. L. (2011). Risk, reward, and decision-making in a rodent model of cognitive aging. *Frontiers in neuroscience*, *5*, 144. doi:10.3389/fnins.2011.00144
- Giovanelli, A., Hoerger, M., Johnson, S. L., & Gruber, J. (2013). Impulsive responses to positive mood and reward are related to mania risk. *Cognition & emotion*. doi:10.1080/02699931.2013.772048
- Green, L., & Myerson, J. (2013). How Many Impulsivities? a Discounting Perspective. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, *99*(1), 3–13. doi:10.1002/jeab.1
- Gullo, M. J., & Dawe, S. (2008). Impulsivity and adolescent substance use: rashly dismissed as “all-bad”? *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *32*(8), 1507–1518. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.06.003
- Harrison, A. A., Everitt, B. J., & Robbins, T. W. (1999). Central serotonin depletion impairs both the acquisition and performance of a symmetrically reinforced go/no-go conditional visual discrimination. *Behavioural brain research*, *100*(1-2), 99–112.
- Harty, S. C., Whaley, J. E., Halperin, J. M., & Ranaldi, R. (2011). Impulsive choice, as measured in a delay discounting paradigm, remains stable after chronic heroin administration. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *98*(3), 337–40. doi:S0091-3057(11)00043-8 [pii]10.1016/j.pbb.2011.02.004
- Ho, M. Y., Mobini, S., Chiang, T. J., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (1999). Theory and method in the quantitative analysis of “impulsive choice” behaviour: implications for psychopharmacology. *Psychopharmacology*, *146*(4), 362–372.
- Holt, D. D., Green, L., & Myerson, J. (2003). Is discounting impulsive?. Evidence from temporal and probability discounting in gambling and non-gambling college students. *Behavioural processes*, *64*(3), 355–367.
- Hommer, D. W., Bjork, J. M., & Gilman, J. M. (2011). Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1216*, 50–61. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05898.x

- Humby, T., & Wilkinson, L. S. (2011). Assaying dissociable elements of behavioural inhibition and impulsivity: translational utility of animal models. *Current Opinion in Pharmacology*, *11*(5), 534–539. doi:10.1016/j.coph.2011.06.006
- Iribarren, M. M., Jiménez-Giménez, M., García-de Cecilia, J. M., & Rubio-Valladolid, G. (2011). Validation and psychometric properties of the State Impulsivity Scale (SIS). *Actas españolas de psiquiatría*, *39*(1), 49–60.
- Javdani, S., Sadeh, N., & Verona, E. (2011). Suicidality as a function of impulsivity, callous-unemotional traits, and depressive symptoms in youth. *Journal of Abnormal Psychology*, *120*(2), 400–413. doi:10.1037/a0021805
- Kheramin, S., Body, S., Ho, M., Velazquez-Martinez, D. N., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., Deakin, J. F., et al. (2003). Role of the orbital prefrontal cortex in choice between delayed and uncertain reinforcers: a quantitative analysis. *Behavioural Processes*, *64*(3), 239–250. doi:S0376635703001426 [pii]
- Klapproth, F. (2012). The date-delay framing effect in temporal discounting depends on substance abuse. *Behavioural Processes*, *90*(3), 420–423. doi:10.1016/j.beproc.2012.03.013
- Koffarnus, M. N., & Woods, J. H. (2011). Individual differences in discount rate are associated with demand for self-administered cocaine, but not sucrose. *Addiction biology*. doi:10.1111/j.1369-1600.2011.00361.x
- Kolokotroni, K. Z., Rodgers, R. J., & Harrison, A. A. (2011). Acute nicotine increases both impulsive choice and behavioural disinhibition in rats. *Psychopharmacology*, *217*(4), 455–473. doi:10.1007/s00213-011-2296-2
- Kolokotroni, K. Z., Rodgers, R. J., & Harrison, A. A. (2012). Effects of chronic nicotine, nicotine withdrawal and subsequent nicotine challenges on behavioural inhibition in rats. *Psychopharmacology*, *219*(2), 453–468. doi:10.1007/s00213-011-2558-z
- Lahat, A., Hong, M., & Fox, N. A. (2011). Behavioural inhibition: is it a risk factor for anxiety? *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *23*(3), 248–257. doi:10.3109/09540261.2011.590468
- Lawyer, S. R., Schoepflin, F., Green, R., & Jenks, C. (2011). Discounting of hypothetical and potentially real outcomes in nicotine-dependent and nondependent samples. *Experimental and clinical psychopharmacology*, *19*(4), 263–274. doi:10.1037/a0024141
- Lawyer, S. R., & Schoepflin, F. J. (2013). Predicting domain-specific outcomes using delay and probability discounting for sexual versus monetary outcomes. *Behavioural processes*. doi:10.1016/j.beproc.2013.03.001

- Lee, G. P., Storr, C. L., Ialongo, N. S., & Martins, S. S. (2011). Compounded effect of early adolescence depressive symptoms and impulsivity on late adolescence gambling: a longitudinal study. *Journal of Adolescent Health, 48*(2), 164–9. doi:S1054-139X(10)00266-1 [pii]10.1016/j.jadohealth.2010.06.002
- Leeman, R. F., & Potenza, M. N. (2011). Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology*. doi:10.1007/s00213-011-2550-7
- Mackillop, J., Amlung, M. T., Few, L. R., Ray, L. A., Sweet, L. H., & Munafò, M. R. (2011). Delayed reward discounting and addictive behavior: a meta-analysis. *Psychopharmacology (Berlin), 216*(3), 305–21. doi:10.1007/s00213-011-2229-0
- Malloy-Diniz, L. F., Mattos, P., Leite, W. B., Abreu, N., Coutinho, G., Paula, J. J. de, Tavares, H., et al. (2010). Translation and cultural adaptation of Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) for administration in Brazilian adults. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria, 59*(2), 99–105. doi:10.1590/S0047-20852010000200004
- Manzi-Oliveira, A. B., Balarini, F. B., Marques, L. A. da S., & Pasian, S. R. (2011). Adaptação transcultural de instrumentos de avaliação psicológica: levantamento dos estudos realizados no Brasil de 2000 a 2010; Cross-cultural adaptation of psychological assessment instruments: Brazilian literature review from 2000 to 2010. *Psico USF, 16*(3), 367–381.
- Marino, E. N., Rosen, K. D., Gutierrez, A., Eckmann, M., Ramamurthy, S., & Potter, J. S. (2013). Impulsivity but not sensation seeking is associated with opioid analgesic misuse risk in patients with chronic pain. *Addictive Behaviors, 38*(5), 2154–2157. doi:10.1016/j.addbeh.2013.01.020
- McGirr, A., Renaud, J., Bureau, A., Seguin, M., Lesage, A., & Turecki, G. (2008). Impulsive-aggressive behaviours and completed suicide across the life cycle: a predisposition for younger age of suicide. *Psychological medicine, 38*(3), 407–417. doi:10.1017/S0033291707001419
- Meda, S. A., Stevens, M. C., Potenza, M. N., Pittman, B., Gueorguieva, R., Andrews, M. M., Thomas, A. D., et al. (2009). Investigating the behavioral and self-report constructs of impulsivity domains using principal component analysis. *Behavioural Pharmacology, 20*(5-6), 390–9. doi:10.1097/FBP.0b013e32833113a3
- Mitchell, S. H. (2004). Measuring impulsivity and modeling its association with cigarette smoking. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews, 3*(4), 261–275. doi:10.1177/1534582305276838

- Mobini, S., Body, S., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., Szabadi, E., Deakin, J. F., & Anderson, I. M. (2002). Effects of lesions of the orbitofrontal cortex on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berlin)*, *160*(3), 290–8. doi:10.1007/s00213-001-0983-0
- Mobini, S., Chiang, T. J., Ho, M. Y., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (2000). Effects of central 5-hydroxytryptamine depletion on sensitivity to delayed and probabilistic reinforcement. *Psychopharmacology (Berlin)*, *152*(4), 390–7.
- Moreno, M., Cardona, D., Gomez, M. J., Sanchez-Santed, F., Tobena, A., Fernandez-Teruel, A., Campa, L., et al. (2010). Impulsivity characterization in the Roman high- and low-avoidance rat strains: behavioral and neurochemical differences. *Neuropsychopharmacology*, *35*(5), 1198–208. doi:npp2009224 [pii]10.1038/npp.2009.224
- Mulligan, R. C., Knopik, V. S., Sweet, L. H., Fischer, M., Seidenberg, M., & Rao, S. M. (2011). Neural correlates of inhibitory control in adult ADHD: Evidence from the Milwaukee longitudinal sample. *Psychiatry research*, *194*(2), 119–129. doi:10.1016/j.psychresns.2011.02.003
- Myerson, J., Green, L., Scott Hanson, J., Holt, D. D., & Estle, S. J. (2003). Discounting delayed and probabilistic rewards: Processes and traits. *Journal of Economic Psychology*, *24*(5), 619–635. doi:10.1016/S0167-4870(03)00005-9
- Noël, X., Brevers, D., & Bechara, A. (2013). A neurocognitive approach to understanding the neurobiology of addiction. *Current opinion in neurobiology*. doi:10.1016/j.conb.2013.01.018
- Odum, A. L. (2011). Delay discounting: trait variable? *Behavioural Processes*, *87*(1), 1–9. doi:S0376-6357(11)00036-2 [pii]10.1016/j.beproc.2011.02.007
- Olmstead, M. C., Hellems, K. G. C., & Paine, T. A. (2006). Alcohol-induced impulsivity in rats: an effect of cue salience? *Psychopharmacology*, *184*(2), 221–228. doi:10.1007/s00213-005-0215-0
- Ortner, C. N. M., MacDonald, T. K., & Olmstead, M. C. (2003). Alcohol intoxication reduces impulsivity in the delay-discounting paradigm. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, *38*(2), 151–156.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, *51*(6), 768–774.
- Perry, J. L., & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berlin)*, *200*(1), 1–26. doi:10.1007/s00213-008-1173-0

- Perry, J. L., Larson, E. B., German, J. P., Madden, G. J., & Carroll, M. E. (2005). Impulsivity (delay discounting) as a predictor of acquisition of IV cocaine self-administration in female rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, *178*(2-3), 193–201. doi:10.1007/s00213-004-1994-4
- Primi, R. (2010). Avaliação Psicológica no Brasil: Fundamentos, Situação Atual e Direções para o Futuro. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, *26*(25ANOS), 25 – 36.
- Pupe, S., Brys, I., Asherson, P. J. E., & Bizarro, L. (2011). Prenatal alcohol exposure did not affect impulsivity in rats that performed delay or probability discounting tasks. *Psychology & Neuroscience*, *4*(1), 123–130. doi:10.3922/j.psns.2011.1.014
- Puumala, T., & Sirvio, J. (1998). Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. *Neuroscience*, *83*(2), 489–99. doi:S0306452297003928 [pii]
- Reed, D. D., Kaplan, B. A., & Brewer, A. T. (2012). A tutorial on the use of Excel 2010 and Excel for Mac 2011 for conducting delay-discounting analyses. *Journal of Applied Behavior Analysis*, *45*(2), 375–386. doi:10.1901/jaba.2012.45-375
- Roberti, J. W., Storch, E. A., & Bravata, E. (2003). Further psychometric support for the sensation seeking scale - Form V. *Journal of Personality Assessment*, *81*(3), 291–292. doi:10.1207/S15327752JPA8103_12
- Romer, D., Betancourt, L. M., Brodsky, N. L., Giannetta, J. M., Yang, W., & Hurt, H. (2011). Does adolescent risk taking imply weak executive function? A prospective study of relations between working memory performance, impulsivity, and risk taking in early adolescence. *Developmental Science*, *14*(5), 1119–33. doi:10.1111/j.1467-7687.2011.01061.x
- Rubia, K., Smith, A., & Taylor, E. (2007). Performance of children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) on a test battery of impulsiveness. *Child Neuropsychology*, *13*(3), 276–304. doi:10.1080/09297040600770761
- Sanabria, F., & Killeen, P. R. (2008). Evidence for impulsivity in the Spontaneously Hypertensive Rat drawn from complementary response-withholding tasks. *Behavioral and brain functions: BBF*, *4*, 7. doi:10.1186/1744-9081-4-7
- Sanchez-Roige, S., Peña-Oliver, Y., & Stephens, D. (2012). Measuring impulsivity in mice: the five-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology*, *219*(2), 253–270. doi:10.1007/s00213-011-2560-5
- Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2011). Sexual behavior in borderline personality: a review. *Innovations in Clinical Neuroscience*, *8*(2), 14–8.

- Smits, R. R., Stein, J. S., Johnson, P. S., Odum, A. L., & Madden, G. J. (2013). Test-retest reliability and construct validity of the Experiential Discounting Task. *Experimental and clinical psychopharmacology*, *21*(2), 155–163. doi:10.1037/a0031725
- Sontag, T. A., Tucha, O., Walitza, S., & Lange, K. W. (2010). Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*, *2*(1), 1–20. doi:10.1007/s12402-010-0019-x
- Sousa, N., Almeida, O. F. X., & Wotjak, C. T. (2006). A hitchhiker's guide to behavioral analysis in laboratory rodents. *Genes, brain, and behavior*, *5 Suppl 2*, 5–24. doi:10.1111/j.1601-183X.2006.00228.x
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, *47*(5), 385–395. doi:10.1016/j.paid.2009.04.008
- Stanis, J. J., Burns, R. M., Sherrill, L. K., & Gulley, J. M. (2008). Disparate cocaine-induced locomotion as a predictor of choice behavior in rats trained in a delay-discounting task. *Drug and Alcohol Dependence*, *98*(1-2), 54–62. doi:S0376-8716(08)00163-4 [pii]10.1016/j.drugalcdp.2008.04.009
- Stautz, K., & Cooper, A. (2013). Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, *33*(4), 574–592. doi:10.1016/j.cpr.2013.03.003
- Steinmetz, J.-P., & Houssemand, C. (2011). What about inhibition in the Wisconsin Card Sorting Test? *The Clinical neuropsychologist*, *25*(4), 652–669. doi:10.1080/13854046.2011.568525
- Takano, Y., Takahashi, N., Tanaka, D., & Hironaka, N. (2010). Big Losses Lead to Irrational Decision-Making in Gambling Situations: Relationship between Deliberation and Impulsivity. *PLoS ONE*, *5*(2). doi:10.1371/journal.pone.0009368
- Tomassini, A., Struglia, F., Spaziani, D., Pacifico, R., Stratta, P., & Rossi, A. (2012). Decision Making, Impulsivity, and Personality Traits in Alcohol-Dependent Subjects. *The American Journal on Addictions*, *21*(3), 263–267. doi:10.1111/j.1521-0391.2012.00225.x
- Torregrossa, M. M., Xie, M., & Taylor, J. R. (2012). Chronic corticosterone exposure during adolescence reduces impulsive action but increases impulsive choice and sensitivity to yohimbine in male Sprague-Dawley rats. *Neuropsychopharmacology*:

- official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(7), 1656–1670. doi:10.1038/npp.2012.11
- Torres, A., Catena, A., Megías, A., Maldonado, A., Cándido, A., Verdejo-García, A., & Perales, J. C. (2013). Emotional and non-emotional pathways to impulsive behavior and addiction. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 43. doi:10.3389/fnhum.2013.00043
- Valencia-Torres, L., Olarte-Sánchez, C. M., da Costa Araújo, S., Body, S., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (2012). Nucleus accumbens and delay discounting in rats: evidence from a new quantitative protocol for analysing inter-temporal choice. *Psychopharmacology*, 219(2), 271–283. doi:10.1007/s00213-011-2459-1
- Vasconcelos, A. G., Malloy-Diniz, L., & Correa, H. (2012). Systematic Review Of Psychometric Properties Of Barratt Impulsiveness Scale Version 11 (BIS-11). *61 Clinical Neuropsychiatry*, 9, 61–74.
- Vivian, D., Hershenberg, R., Teachman, B. A., G, A., Goldfried, M. R., & Wolfe, B. (2012). A translational model of research-practice integration. *Psychotherapy*, 49(2), 143–151. doi:10.1037/a0027925
- Van Wel, J. H. P., Kuypers, K. P. C., Theunissen, E. L., Bosker, W. M., Bakker, K., & Ramaekers, J. G. (2012). Effects of Acute MDMA Intoxication on Mood and Impulsivity: Role of the 5-HT₂ and 5-HT₁ Receptors. *PLoS ONE*, 7(7). doi:10.1371/journal.pone.0040187
- Whiteside, S. P., & Lynam, D. R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences*, 30(4), 669–689. doi:10.1016/S0191-8869(00)00064-7
- Wilhelm, C. J., & Mitchell, S. H. (2008). Rats bred for high alcohol drinking are more sensitive to delayed and probabilistic outcomes. *Genes, Brain and Behavior*, 7(7), 705–713. doi:10.1111/j.1601-183X.2008.00406.x
- Wilhelm, C. J., & Mitchell, S. H. (2012). Acute Ethanol Does Not Always Affect Delay Discounting in Rats Selected to Prefer or Avoid Ethanol. *Alcohol and Alcoholism*, 47(5), 518–524. doi:10.1093/alcalc/ags059
- Winstanley, C. A. (2011). The utility of rat models of impulsivity in developing pharmacotherapies for impulse control disorders. *British journal of pharmacology*, 164(4), 1301–1321. doi:10.1111/j.1476-5381.2011.01323.x
- Zhang, X.-L., Wang, G.-B., Zhao, L.-Y., Sun, L.-L., Wang, J., Wu, P., Lu, L., et al. (2012). Clonidine Improved Laboratory-Measured Decision-Making Performance in Abstinent Heroin Addicts. *PLoS ONE*, 7(1). doi:10.1371/journal.pone.0029084

CAPÍTULO III

Artigo 2

Uso de álcool na adolescência, impulsividade e comportamentos de risco em Ratos *Wistar*

Título em inglês: Alcohol use in adolescence, impulsivity and risk taking-like behaviors in Wistar rats

Autores: Jonatas Argemi Foster Passos, Augusto Viana Pires, Letícia Scheidt, Lisiane Bizarro e Rosa Maria Martins de Almeida

Resumo

Contexto. A adolescência é um importante período de desenvolvimento de áreas cerebrais relacionadas ao controle de impulsos e do sistema de recompensas. Muitos jovens abusam de bebidas alcoólicas durante esta fase, o que pode ocasionar alterações irreversíveis nos circuitos neurológicos vinculados à impulsividade. *Objetivo.* Este estudo buscou avaliar as consequências sobre o comportamento impulsivo, de risco e ansiedade, em função da exposição ao álcool em diferentes concentrações na adolescência de ratos *Wistar*. *Método.* Ratos *Wistar* machos (n=40) foram divididos em três grupos de acordo com a concentração de álcool. Foram realizadas gavagens durante nove sessões, entre os dias pós-natal (DPN) 31 e 50 nas seguintes quantidades de álcool por peso do animal: 0g/kg (n=12), 10g/kg (n=12) e 3g/kg (n=16). Nós avaliamos ansiedade e comportamentos de exposição ao risco em duas exposições, na adulez jovem (DPN 62) e com os animais em idade mais avançada (DPN 162), sendo que a impulsividade foi avaliada durante a vida adulta (115-145 DPN). *Resultados.* A administração do álcool nas duas concentrações não induziu alterações nos comportamentos impulsivos, de risco e ansiedade nos animais, quando comparados ao grupo controle. Os animais apresentaram maior frequência de comportamentos associados ao risco e menor ansiedade, enquanto jovens, e menor frequência de comportamentos de risco quando mais velhos. *Discussão.* É possível que isto tenha ocorrido em função da dose, frequência ou via de administração terem sido insuficientes para alterar os circuitos cerebrais relacionados à impulsividade e comportamentos associados.

Palavras-chave: Impulsividade, comportamento de risco, ansiedade, desvalorização pelo atraso, adolescência, abuso de álcool

Abstract

Background. Adolescence is an important period of development of brain areas related to impulse control and reward system. Many adolescents abuse from alcohol during this age, which can cause irreversible changes in neuronal circuits linked to impulsivity. *Objective.* This study aimed to evaluate the consequences of impulsive-like behavior, risk taking and anxiety-like behaviors, depending on exposure to alcohol in different concentrations on adolescent rats. *Method.* Male Wistar rats (n = 40) were divided into three groups according to the alcohol concentration. Gavagens were conducted for nine sessions of 31 to 50 postnatal days (PND) in the following amounts of alcohol by weight of the animal: 0g/kg (n = 12) 1g/kg (n = 12) and 3g/kg (n = 16). We assessed anxiety-like risk taking behaviors in two exposures, in early adulthood (62, 63 PND) and older age (162, 163 PND), and impulsivity was assessed during adulthood (115-145 PND). *Results.* The administration of alcohol in both concentrations did not induce changes in impulsive-like behaviors, risk taking and anxiety-like in animals compared to the control group. The animals had a higher frequency of behaviors associated with lower risk and anxiety while young, and lower frequency of risk taking-like behaviors when they were older. *Discussion.* It is possible that this has occurred because the dose, frequency or route of administration were not enough to change brain circuits related to impulsiveness and associated behaviors.

Keywords: Impulsivity, risk behavior, anxiety, delay discounting, adolescence, alcohol abuse

Uso de álcool na adolescência, impulsividade e comportamentos de risco em Ratos

Wistar

A impulsividade é um fenômeno multidimensional, caracterizado pela tendência em agir sem deliberar consequências de forma espontânea (Carver, 2005). A tomada de decisão é baseada principalmente na motivação do sujeito, de forma que o organismo não consegue controlar comportamentos que por ventura possam ser prejudiciais para si ou para os outros (Blonigen, Timko, Moos, & Moos, 2011).

Muitos comportamentos de risco têm sido associados à impulsividade, tais como: participação em jogos de azar (Lee, Storr, Ialongo, & Martins, 2011) imprudência no trânsito (Araújo, Malloy-Diniz, & Rocha, 2009), sexo inseguro (Sansone & Sansone, 2011), tentativas de suicídio e auto-lesão (Javdani, Sadeh, & Verona, 2011) e agressividade (Shorey, Brasfield, Febres, & Stuart, 2010), havendo relação entre comportamentos impulsivos e maior risco de mortalidade (Blonigen et al., 2011). A impulsividade também tem forte relação com dependência e abuso de substâncias, sendo um importante fator de risco para o uso excessivo e de risco de álcool e outras drogas, especialmente na adolescência (Stautz & Cooper, 2013), uma das fases de maior suscetibilidade ao uso inicial e problemático desta droga, devido à maturação de circuitos neurológicos bastante sensíveis à influência do álcool (Casey & Jones, 2010). O comportamento impulsivo também pode vir associado a menor nível de ansiedade, caracterizado pelo medo reduzido perante situações novas, assim como com e maior exposição ao risco (Lahat, Hong, & Fox, 2011).

A compreensão da impulsividade e da relação com outros fenômenos, como o abuso de álcool durante a adolescência e suas consequências e os comportamentos de exposição ao risco e ansiedade, se torna imprescindível para favorecer novas formas de translação desta relação, o que pode propiciar o desenvolvimento de tecnologias de intervenção e pesquisa.

Impulsividade

A impulsividade é um conceito complexo, caracterizado por diferentes manifestações comportamentais (Carver, 2005; Cross, Copping, & Campbell, 2011). Dois modelos de impulsividade têm sido foco de pesquisas sobre o assunto: a escolha impulsiva e o ato impulsivo (Leeman & Potenza, 2011), estudadas através do paradigma translacional tanto em humanos quanto em animais (Adriani & Laviola, 2006; Odum, 2011).

A escolha impulsiva é a tendência de escolher recompensas imediatas menores em detrimento a recompensas maiores ou melhores que são apresentadas após certo atraso de tempo, gerando uma desvalorização da recompensa pelo atraso de entrega (Cardinal,

Robbins, & Everitt, 2000; Perry & Carroll, 2008). Diversos estudos sobre impulsividade utilizam protocolos baseados em *Delay Discounting*, variando quanto às recompensas oferecidas e aos tempos em que estas são apresentadas (Adriani & Laviola, 2006; Cross et al., 2011). Em geral, sujeitos impulsivos tendem a apresentar maior aversão aos atrasos que sujeitos não impulsivos (Cardinal et al., 2000). Este modelo gera um gráfico em formato de uma curva hiperbólica decrescente que demonstra que atrasos pequenos tendem a ser mais escolhidos que atrasos grandes (Figura 1) (Pupe, Brys, Asherson, & Bizarro, 2011).

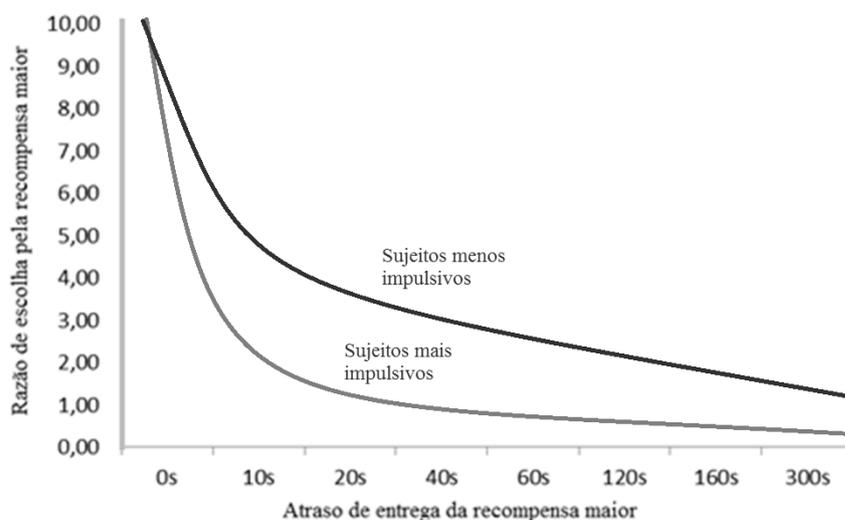


Figura 1. Exemplo ilustrativo da curva hiperbólica apresentada no protocolo *Delay Discounting*

O ato impulsivo, por sua vez, ocorre a partir de uma falha no controle inibitório, que ocorre quando um organismo está incapacitado de bloquear impulsos comportamentais voltados a alguma determinada situação (Humby & Wilkinson, 2011; Perry & Carroll, 2008). Mesmo gerando prejuízos ao organismo, este continua a comportar-se impulsivamente. Ambas as manifestações de impulsividade podem se influenciar, favorecendo comportamentos aditivos (Hommer, Bjork, & Gilman, 2011) e de risco (Romer et al., 2011), embora esta influência ainda não seja totalmente elucidada (Perry & Carroll, 2008). O controle inibitório também está vinculado com estados ansiosos. Um sistema inibitório muito rígido é preditor de ansiedade e medo perante novidade, enquanto um sistema muito flexível pode indicar maior exposição ao risco (Lahat et al., 2011). Paradoxalmente, um sujeito com tônus comportamental muito ansioso pode agir sem deliberar sobre as consequências, sendo a ansiedade preditora, neste caso (Ansari & Derakshan, 2011).

Importantes vias cerebrais parecem estar envolvidas com as manifestações comportamentais da impulsividade (Padmanabhan, Geier, Ordaz, Teslovich, & Luna, 2011). Em estudo com animais, Puumala & Sirvio (1998) verificaram que ratos com falhas no controle inibitório apresentaram alterações nos níveis de dopamina e serotonina no córtex frontal direito, em especial sua porção inferior (Humby & Wilkinson, 2011). As regiões dorsomedial e orbitofrontal do córtex frontal têm papel fundamental no controle inibitório, juntamente com a área motora pré-suplementar e o núcleo subtalâmico, que desempenham importante papel no controle motor (Aron, Behrens, Smith, Frank, & Poldrack, 2007; Duann, Ide, Luo, & Li, 2009). Lesões no córtex pré-frontal, associados a falhas no circuito córtico-estriatal, e alterações em circuitos noradrenérgicos também estão associadas a alterações no controle inibitório (Humby & Wilkinson, 2011).

As regiões do lobo frontal, especialmente o córtex pré-frontal, têm seu período crítico de desenvolvimento durante a adolescência (Casey & Jones, 2010; Padmanabhan et al., 2011; Pascual, Blanco, Cauli, Minarro, & Guerri, 2007). Esta fase é uma importante etapa do ciclo vital de desenvolvimento das regiões responsáveis pelo controle dos impulsos, planejamento e demais funções executivas (Romer et al., 2011), sendo estas as regiões mais afetadas pela ingestão de álcool (Alfonso-Loeches & Guerri, 2011). Enquanto os núcleos do controle comportamental estão em maturação, durante a adolescência os núcleos do estriado, responsáveis pelo sistema motivacional, estão em um pico de atividade, levando o adolescente a experimentar mais comportamentos de risco e de uso de substância (Casey & Jones, 2010). Dentre estes núcleos se destaca o núcleo *accumbens*, relacionado à motivação e recompensa (Moreno et al., 2013) e desvalorização pelo atraso (Valencia-Torres et al., 2012). Estados extremos de ansiedade, denominados estados de estresse, podem contribuir para alterar o funcionamento das vias do sistema motivacional, como o núcleo *accumbens* (Coppens et al., 2011). Eventos traumáticos, que geram muito estresse, também podem afetar o controle inibitório, desencadeando comportamentos de risco (Pickett, Bardeen, & Orcutt, 2011).

A adolescência em ratos aponta que os comportamentos típicos da adolescência humana apresentam características comportamentais e fisiológicas compartilhadas com roedores, tais como: exposição ao risco, impulsividade, maior sensibilidade às recompensas e menor controle inibitório, derivados de alterações das substâncias cinzenta e branca, maior síntese prosencefálica de ácido gama-aminobutírico (GABA) e mesencefálica de dopamina (Sturman & Moghaddam, 2011).

Uso de álcool na adolescência

Estudos sobre as consequências do uso de substâncias, como o álcool, no cérebro de adolescentes evidenciaram diversas alterações no funcionamento que persistem durante o ciclo vital (Squeglia, Schweinsburg, Pulido, & Tapert, 2011), o que também ocorre em cérebros de animais, como os ratos (Broadwater, Varlinskaya, & Spear, 2011; Pascual et al., 2007). Em ratos, assim como em humanos, a adolescência compreende uma etapa evolutiva diferenciada marcada por comportamentos e fisiologia prototípicos (Spear, 2000; Sturman & Moghaddam, 2011), durante um período que vai do 28º dia pós-natal (DPN) até o 42º DPN (Spear & Varlinskaya, 2010), podendo chegar até o 55º DPN em machos (Spear, 2000).

O cérebro adolescente é mais sensível aos efeitos do álcool, em comparação ao cérebro adulto, em virtude de seu período crítico de maturação (Pascual et al., 2007). Desta forma os efeitos agudos do uso de álcool podem ter consequências mais graves em indivíduos que bebem antes dos quatorze anos, que se mantêm mesmo durante a adultez (Zeigler et al., 2005).

O uso de álcool através de um padrão intermitente de episódios de grande ingestão da substância, denominados episódios *binge*, pode induzir danos inflamatórios em diversas regiões cerebrais responsáveis pelo comportamento, cognição e emoção (Pascual et al., 2007; Townshend & Duka, 2005). Alterações foram verificadas na ativação da microglia hipocampal (McClain et al., 2011), no funcionamento do circuito córtico-límbico (Crews & Boettiger, 2009), entre outras (Pascual et al., 2007).

De acordo com o último levantamento nacional disponível acerca do uso de drogas, aproximadamente 54,3% de brasileiros de 12 a 17 anos fazem ou já fizeram uso de bebidas alcoólicas alguma vez na vida, sendo 7% destes usuários dependentes da substância (CEBRID, 2005), sendo a substância preferida na faixa etária (Martins, Cruz, Teixeira, & Manzato, 2008). Pesquisas que visam investigar a associação do uso de álcool na adolescência quanto a efeitos permanentes sobre a cognição, comportamento e emoção são de grande importância, face sua relevância social (Padmanabhan et al., 2011). O paradigma translacional se torna importante ferramenta para a investigação, em virtude da validade dos protocolos de avaliação da impulsividade, como o *Delay Discounting* (Cardinal et al., 2000), e da ansiedade como o *Labirinto em Cruz Elevado* (Walf & Frye, 2007). Algumas evidências apontam determinados comportamentos de exploração neste último protocolo como comportamentos de exposição ao risco (Laviola, Macrì, Morley-Fletcher, & Adriani, 2003).

Desta forma este artigo apresenta a pesquisa que teve como objetivo a avaliação dos efeitos da exposição ao álcool em diferentes concentrações durante a adolescência de ratos *Wistar*, em relação a comportamentos impulsivos, de exposição ao risco e ansiedade. Buscou-se investigar se a administração de álcool apresenta relação com alterações nas variáveis citadas, e se estas alterações são relacionadas à concentração utilizada.

Método

Sujeitos

Foram utilizados neste estudo 40 ratos machos *Wistar*, alojados no Biotério do Laboratório LPNeC, localizado no Instituto de Psicologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Os animais foram mantidos em uma estante ventilada em ciclo claro/escuro alternado de 12h, temperatura mantida em 22°C e umidade relativa do ar entre 40-60%, divididos em caixas de poliuretano medindo 24cm de largura, 38cm de comprimento e 15cm de altura, com o número de quatro indivíduos por caixa inicialmente, e em duplas após o dia pós-natal (DPN) 71. Os animais receberam ração *chow* sem restrições neste primeiro momento e água potável.

Os animais foram alocados aleatoriamente em três grupos, conforme a administração do tratamento por gavagem apresentada na tabela 1.

Tabela 1

Divisão dos grupos quanto à administração de álcool via gavagem.

	<i>Grupos</i>		
	<i>Controle</i>	<i>A10</i>	<i>A30</i>
n	12	12	16
Subst.	Água	Etanol	Etanol
Massa /Volume de álcool ^a	0% w/v	5% w/v	15% w/v
Peso Álcool	0g/kg	1,0g/kg	3,0g/kg

Nota.^a Diluída na dose de 2ml/100g

Após a conclusão do procedimento de Ansiedade e Comportamento de Risco (*Labirinto em Cruz Elevado*), os 40 ratos foram agrupados em duplas, em virtude do tamanho e da necessidade de controle da ração para o experimento de impulsividade. A numeração anterior se manteve.

No DPN 170 os animais foram sacrificados através de guilhotina e os cérebros retirados para futura análise bioquímica das áreas relacionadas aos sistemas de recompensas e inibitório.

Delineamento e procedimentos

Foi utilizado um delineamento experimental, no qual foram avaliadas ansiedade, exposição ao risco e impulsividade. As atividades foram conduzidas sempre durante o

ciclo claro dos animais, com início às 7 horas da manhã. Os procedimentos estão ilustrados na Figura 2.

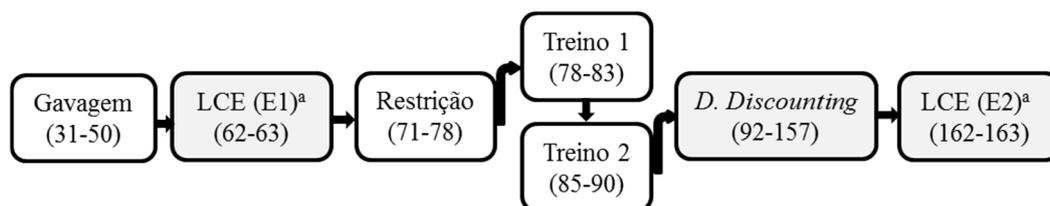


Figura 2. Desenho experimental. Tarefas estão destacadas. ^a. Labirinto em Cruz Elevado, exposições 1 (E1) e 2 (E2)

Exposição por gavagem.

Utilizou-se para o procedimento experimental uma adaptação do protocolo de Pascual et al. (2007). Ao invés da injeção intraperitoneal (IP), utilizou-se gavagem, por ser mais próximo da forma de uso em humanos e em virtude da administração de álcool por IP gerar alteração no padrão de peso dos animais, podendo alterar protocolos que utilizam o peso do animal para ajustar a restrição alimentar, como no caso do *Delay Discounting*. Os animais receberam água ou solução etílica por via oral, conforme o grupo (Tabela1), através de uma agulha de gavagem acoplada a uma seringa. Os animais foram pesados em todas as aplicações para ajustar a fórmula com o peso (2 ml por 100g do animal).

Pascual et al. (2007) administraram o álcool durante 8 dias, do 25º ao 38º DPN. No entanto, neste protocolo as exposições ocorreram de forma intermitente nos dias 31, 33, 36, 38, 40, 43, 45, 47 e 50 DPN. Foi realizada uma gavagem por dia, durante o período da tarde.

Ansiedade e comportamento de risco.

Equipamento.

Labirinto em Cruz Elevado (LCE), que consiste em um aparato de madeira na forma de uma cruz grega com braços de proporção 50cm x 10cm, elevado a 50cm do chão, cujo centro possui área de 10cm². Dois braços opostos são cobertos por uma parede de 40cm, e dois braços são abertos, com bordas de 1,3cm de altura. Estas bordas protegem os animais de quedas.

Procedimentos.

Nos DPN 62 e 63 (exposição 1; E1) os animais foram testados no protocolo de Walf & Frye (2007) para avaliar ansiedade e comportamento de risco. Após verificar que o aparato está devidamente limpo, o rato é colocado individualmente no centro do labirinto, com o focinho virado para um dos braços fechados. O procedimento dura 5 minutos, e é gravado verticalmente através de câmera ligada diretamente ao computador, acoplada a

dois metros acima do aparato. O vídeo foi gravado pelo programa *Windows Movie Maker*. Foram avaliados os seguintes comportamentos descritos pela literatura (Robert, Drapier, Bentue-Ferrer, Renault, & Reymann, 2011; Toledo-Rodriguez & Sandi, 2011; Walf & Frye, 2007):

Ansiedade: marcada pelo tempo em que o rato evita os braços abertos, permanecendo nos braços fechados;

Conduta não-ansiosa e de exposição ao risco: marcada pelo tempo proporcional de permanência nos braços abertos;

Avaliação de risco: Esticar: número de vezes em que o rato coloca apenas as patas dianteiras e a cabeça para fora do braço fechado, investigando o ambiente; e mergulho: pela quantidade de vezes que o rato prolonga o corpo para além do limite dos braços abertos.

Os cruzamentos são marcados quando as quatro patas ultrapassam o limite entre o centro e algum dos braços.

Os animais foram testados novamente neste protocolo no DPN 162 e 163 (exposição 2; E2) para verificar a diferenças entre os grupos, com relação às variáveis acima, e a manutenção do comportamento ansioso e de risco em todos os animais. A restrição alimentar feita pelo protocolo *Delay Discounting* foi descontinuada no 157º DPN, para evitar interferências na segunda exposição ao labirinto.

Impulsividade.

Equipamento.

Oito caixas operantes idênticas de cinco orifícios para 5CSRTT (*Med. Associates Inc.*). As caixas operantes são ligadas a um computador com software MED-PC IV, que capta as escolhas feitas pelos animais, através de sensores, e organiza automaticamente as etapas do experimento. Para fins deste estudo, foram utilizadas apenas as duas aberturas laterais opostas, denominadas abertura 1 (A1), e abertura 2 (A2), que possuem uma lâmpada indicadora, cada. O orifício do alimentador, localizado no lado oposto às aberturas, também possuía uma lâmpada.

Procedimentos.

Após o experimento de ansiedade e comportamento de risco os ratos foram alocados em pares, permanecendo uma semana em ambientação. Após esta semana os animais foram treinados no protocolo *Delay Discounting*, de acordo com Cardinal, Robbins, & Everitt (2000). Após as etapas de treino foi iniciada a tarefa propriamente dita. A tarefa consistiu na apresentação de dois estímulos luminosos (A1 e A2). O rato deveria escolher entre as duas aberturas, uma que representava uma recompensa imediata de um

pellet de comida, apenas, e o outro que representava quatro *pellets* de açúcar, com atrasos variando em 0, 10, 20, 40, e 60 segundos (Figura 3).

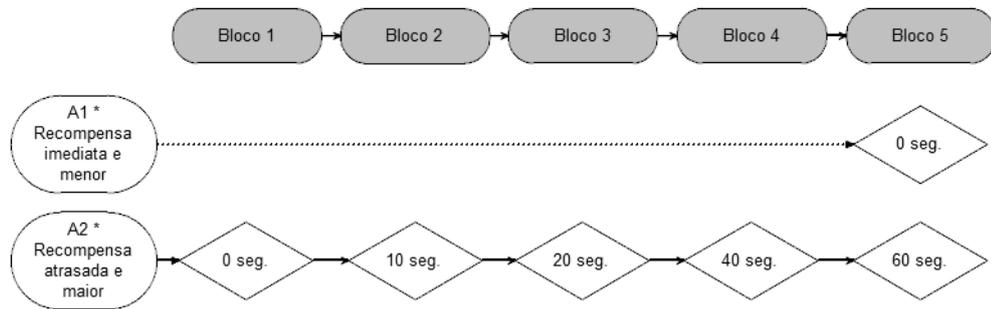


Figura 3. Organização das sessões. *A1: abertura que conferia 1 *pellet* de açúcar imediatamente; A2: abertura que conferia 4 *pellets* de açúcar, com atrasos progressivos em cada bloco do experimento. As aberturas foram randomizadas para cada animal, e se mantiveram estáveis durante todas as sessões diárias.

Treinamento 1.

No 71º DPN os animais tiveram a quantidade de ração reduzida de 7g/kg à 5g/kg, até atingirem 85% do peso, baseados em uma curva de crescimento normal. Uma semana antes do procedimento de experimentação, foram colocados *pellets* de açúcar de 45mg na caixa para habituação.

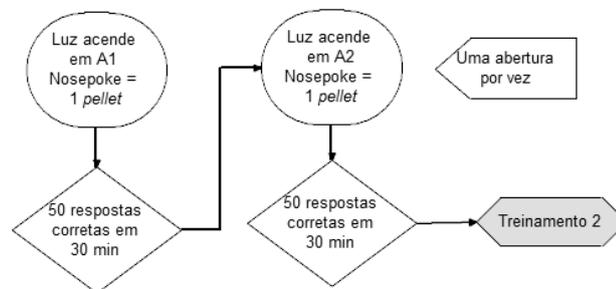


Figura 4. Fluxograma do Treinamento 1

No 78º DPN os ratos iniciaram o treinamento nas caixas operantes. Cada rato foi colocado na caixa com as luzes do orifício do alimentador e central acesas. Uma das aberturas (A1 ou A2) estava acesa. Quando o rato colocava o focinho (*Nosepoke*) na abertura iluminada um *pellet* de açúcar era dispensado automaticamente no orifício do alimentador. Assim que os animais atingiram 50 acertos em até 30 minutos, estes foram treinados a fazer o mesmo na outra abertura. Ao término do treino em ambas as aberturas, cada rato passou para a próxima etapa de treino (Figura 4). Esta tarefa foi executada durante cinco vezes em uma semana.

Treinamento 2.

Esta etapa ocorreu no 85° DPN. Neste treinamento o rato era colocado na caixa com todas as luzes apagadas. A cada 40 segundos a luz central da caixa operante e a luz do orifício do alimentador se acendiam, iniciando um período de tentativas. Ao fazer um *nosepoke* no alimentador, A1 ou A2 se acendiam randomicamente. Para ser recompensado com um *pellet* único de açúcar, o rato deveria fazer um *nosepoke* na abertura correta. Após o rato coletar sua recompensa, ou após 10 segundos, um período entre-tentativas (PET) de 40 segundos era iniciado. No PET todas as luzes se apagavam até o início de uma nova tentativa. Novas tentativas se sucederam até que o animal atingisse 60 acertos em 60 minutos (Figura 5). Esta tarefa foi executada durante cinco dias em uma semana.

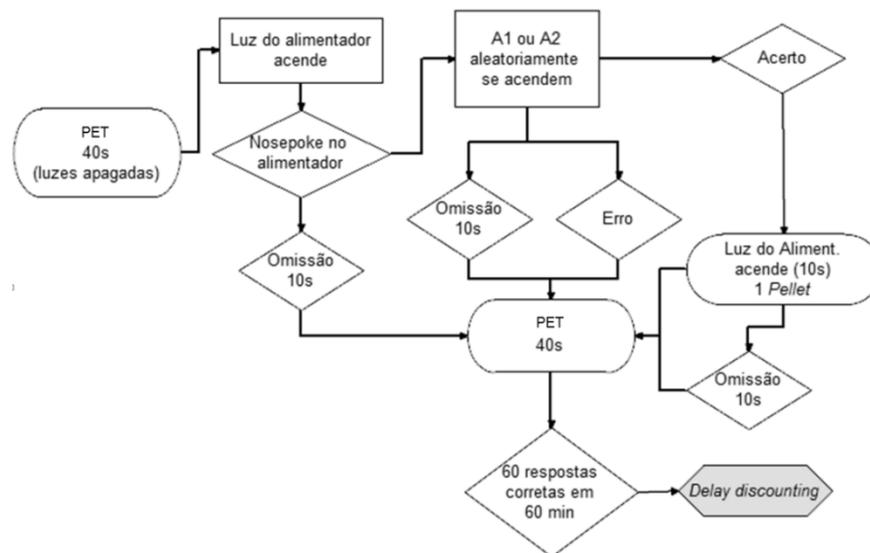


Figura 5. Fluxograma do Treinamento 2

Tarefa de Delay Discounting.

Esta tarefa foi iniciada no 92° DPN e foi realizada durante cinco dias na semana, e teve duração de até 100 minutos. Algumas características do “treinamento 2” foram mantidas, outras alteradas, tais como: o PET passou para 100 segundos, se o rato fizesse o *nosepoke* no orifício alimentador em 10 segundos da tentativa, esta luz se extinguiu e a luz das duas aberturas acenderia. Caso o rato não respondesse à tentativa em 10 segundos, todas as luzes se apagavam e um PET era iniciado.

Nesta etapa uma das aberturas correspondeu à recompensa imediata e menor (1 *pellet*), e a outra abertura à recompensa com atraso variável e maior (4 *pellets*). Para evitar viés de lateralidade, os ratos de número ímpar tiveram a abertura A1 como a abertura com recompensa imediata, enquanto a A2 foi a abertura com atraso, ao contrário das aberturas dos animais pares. A escolha pela abertura da recompensa imediata se seguiu pelo

acendimento da luz do alimentador, pelo desligamento das luzes das aberturas e pela entrega de apenas um *pellet* no alimentador. A escolha pela abertura referente à recompensa atrasada teve consequências similares, porém o rato necessitou aguardar um tempo referente ao bloco em que se encontrava, que poderia variar de 0 a 60 segundos. A luz do alimentador permanecia acesa durante 6 segundos após o *nosepoke* no orifício, para que o rato consumisse sua recompensa. Caso o animal não fizesse o *nosepoke* no alimentador, a recompensa em 10 segundos, todas as luzes se apagariam e um novo PET seria iniciado (Figura 6).

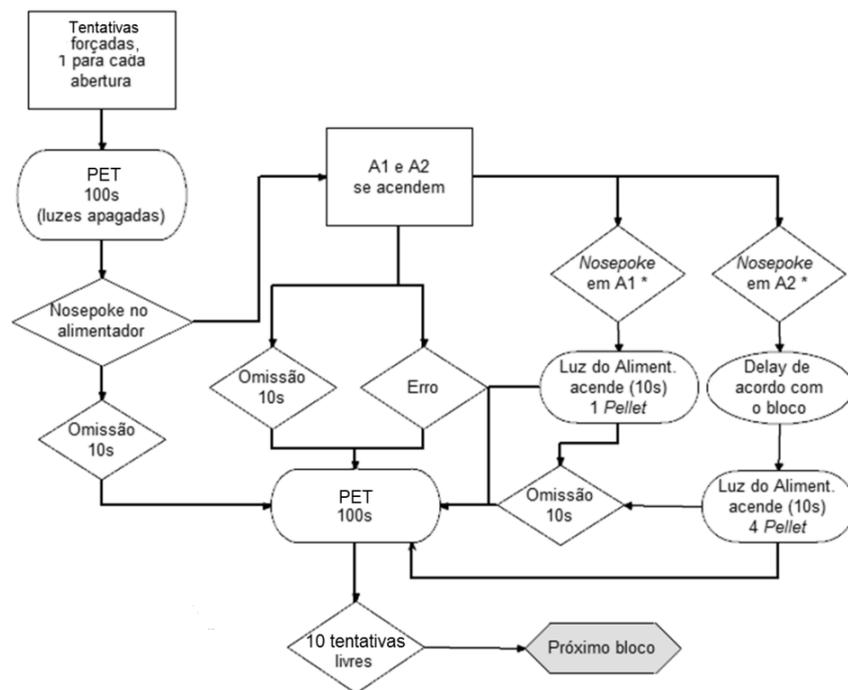


Figura 6. Um bloco de *Delay Discounting*. A1 e A2 foram randomizadas para cada animal. Uma das aberturas correspondia a uma recompensa imediata e menor e outra a uma recompensa atrasada e maior.

Além das escolhas dos animais, o programa registrou latência para escolher uma das aberturas e pegar a recompensa, omissão de alguma etapa, e respostas durante o PET em A1, A2 ou no orifício alimentador. Em protocolos similares, como na 5CSRTT as respostas prematuras e as latências podem indicar outra faceta de impulsividade, relacionada com o controle inibitório (Sanchez-Roige, Peña-Oliver, & Stephens, 2012).

Cada sessão diária era formada por cinco blocos sucessivos. A cada bloco, as duas primeiras tentativas eram denominadas “tentativas de escolha forçada”. Nestas duas tentativas, um dos estímulos luminosos era apresentado a cada vez (A1 ou A2), forçando o animal a escolher cada uma das contingências possíveis. As outras 10 tentativas são

denominadas “tentativas de escolha livre”, nas quais o animal pôde escolher entre qualquer uma das duas contingências, sendo que ambas as aberturas estão iluminadas. Em cada bloco o tempo da recompensa atrasada era maior (Figura 7).

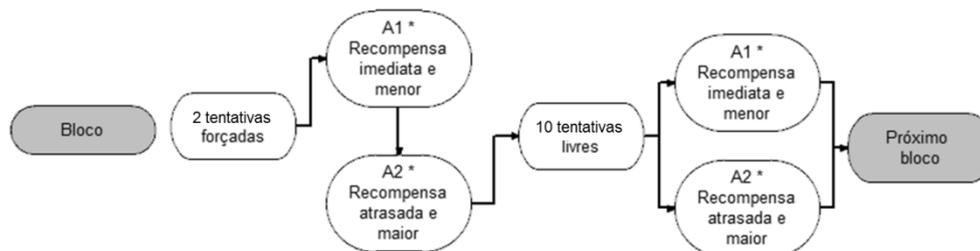


Figura 7. Organização dos blocos em cada sessão diária. Os blocos foram ordenados conforme o atraso da recompensa (verificar figura 2)

Os dados de todas as sessões foram armazenados digitalmente e analisados. Apenas as informações das “tentativas de escolha livre” foram consideradas.

Linha de base.

Os animais permaneceram em sessões diárias da tarefa até que atingissem o seguinte critério (Pupe et al., 2011): o número das respostas na abertura correspondente à recompensa maior, com atraso, foi dividido pelo número total de respostas, para cada rato, utilizando a soma de sete sessões consecutivas. A razão resultante foi submetida a uma análise de variância com o atraso (*Delay*) e a sessão como fatores intra-sujeitos. Quando o *delay* atingir significância de $p \leq 0,05$, ou seja, quando os blocos variarem entre si, gerando uma curva hiperbólica negativa, e quando a variável sessão apresentar $p \geq 0,05$, demonstrando pouca variação o critério é atingido. A partir de então cada rato foi submetido a sete sessões consecutivas, que contaram como linha de base. Foram avaliadas as diferenças na linha de base entre os três grupos: dos tempos das sessões e do número de escolhas pela recompensa com atraso.

Para as latências, omissões e respostas durante o PET os dados foram analisados em dois momentos: depois do primeiro após o primeiro rato atingir a linha de base supracitada (115 DPN), e após o último (145 DPN).

Após o último animal ter a sua linha de base computada (157 DPN) os animais passaram a receber ração livremente, sem restrição.

Análise dos dados

Os dados foram analisados através do pacote estatístico SPSS 18.0 para Windows. A comparação entre os grupos foi feita a partir dos dados de cada protocolo. Os protocolos LCE foram submetidos à análise de variância de uma via para o tempo e a duração das seguintes variáveis: porcentagem de permanência nos braços abertos, em relação aos

fechados, cruzamentos, esticar, mergulho, limpar e levantar. Estas variáveis também foram submetidas à análise de variância de medidas repetidas para ambas as exposições ao protocolo.

Para a análise das linhas de base do teste *Delay Discounting*, utilizou-se a análise de variância de medidas repetidas com a variável bloco como fator intra-sujeitos. Também foram analisados com análise de variância de uma via cada uma das cinco variáveis que formam a linha de base, a média de respostas durante o PET, o número total de omissões de resposta em uma sessão e a latência média das respostas de escolha e início da tarefa. Estas variáveis também foram correlacionadas entre si através do coeficiente de Pearson.

O teste *post hoc* utilizado nas análises de variância foi o teste de Bonferroni. O critério de significância estatística estabelecido foi de $\alpha = 5\%$; $p \leq 0,05$.

Resultados

Avaliação da exposição ao risco e Ansiedade (Labirinto em Cruz Elevado)

Os animais, independentemente do grupo, se expuseram menos aos braços abertos em E2 (162-163 DPN), em relação a E1 (62-63 DPN) ($t(39)=6,517$, $p < 0,001$), demonstrando que animais mais jovens exploraram mais os braços abertos, apresentando menor ansiedade. Embora exista um aumento de cruzamentos ($t(39)=-3,284$, $p=0,002$) em E2, esse ocorre mais para os braços fechados ($t(39)=-3,975$, $p < 0,001$), e menos para os abertos ($t(39)=7,216$, $p < 0,001$). Os animais também apresentaram frequência reduzida de comportamentos exploratórios de avaliação e exposição ao risco em E2, como esticar ($t(39)=4,461$, $p < 0,001$) e mergulhar ($t(39)=4,454$, $p < 0,001$) (Figura 8).

A primeira exposição ao labirinto (Tabela 2.1) não demonstrou diferenças significativas na análise de variância entre os grupos nos comportamentos de esticar ($F(2,39)=0,172$, $p=0,842$), mergulhar ($F(2,39)=0,496$, $p=0,613$), levantar ($F(2,39)=0,637$, $p=0,535$), limpar ($F(2,39)=0,734$, $p=0,487$), cruzamentos ($F(2,39)=1,069$, $p=0,354$) e percentual de permanência no braço aberto ($F(2,39)=2,287$, $p=0,116$).

A segunda exposição ao labirinto (Tabela 2.2) apresentou resultados semelhantes: esticar ($F(2,39)=0,759$, $p=0,476$), mergulhar ($F(2,39)=0,236$, $p=0,791$), levantar ($F(2,39)=3,188$, $p=0,053$), limpar ($F(2,39)=0,126$, $p=0,882$), cruzamentos ($F(2,39)=0,164$, $p=0,849$) e percentual de permanência no braço aberto ($F(2,39)=0,293$, $p=0,747$).

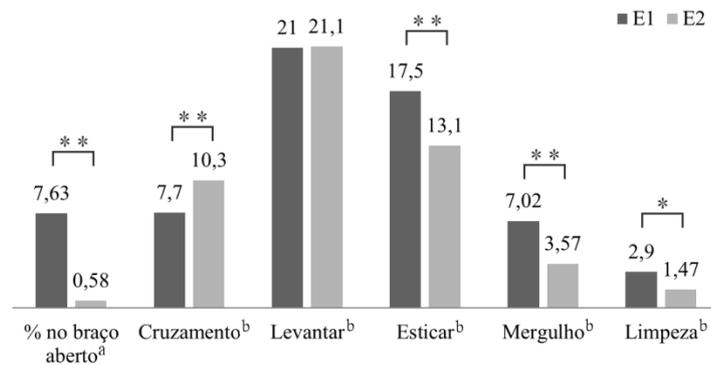


Figura 8. Gráfico ilustrando as variáveis do Labirinto em Cruz Elevado nos períodos de exposição E1 e E2. Nota. *. $p < 0,05$; **. $p < 0,01$; ^a. Permanência em porcentagem do tempo total; ^b. Frequência bruta

Não foram encontrados efeitos de interação entre grupo e a passagem do tempo entre E1 e E2.

Tabela 2

Avaliação do comportamento de risco e ansiedade através do Labirinto em Cruz Elevado nas duas exposições, com os animais com 62 DPN (E1) e com os animais com 162 DPN (E2)

Variável	2.1. Exposição 1 (E1)			
	Controle	A10	A30	Total
% no braço aberto	Média (DP) 5,04 (5,24)	Média (DP) 6,83 (7,32)	Média (DP) 10,19 (6,70)	Média (DP) 7,63 (6,71)
Cruzamento	6,25 (4,51)	7,66 (4,63)	8,81 (4,60)	7,70 (4,59)
Levantar	23,08 (10,94)	20,08 (4,42)	20,12 (6,47)	21,00 (7,57)
Esticar	16,83 (8,20)	17,25 (5,89)	18,18 (4,77)	17,50 (6,15)
Mergulho	5,91 (5,35)	7,08 (5,68)	7,81 (4,10)	7,02 (4,92)
Limpar	2,91 (2,84)	3,66 (3,77)	2,31 (2,18)	2,90 (2,90)
Variável	2.2. Exposição 2 (E2)			
	Controle	A10	A30	Total
% no braço aberto	Média (DP) 0,29 (0,98)	Média (DP) 0,61 (1,51)	Média (DP) 0,78 (0,21)	Média (DP) 0,58 (1,67)
Cruzamento	10,33 (6,30)	11,00 (6,80)	9,75 (4,18)	10,30 (5,59)
Levantar	24,16 (7,34)	21,83 (6,52)	18,25 (5,06)	21,10 (6,59)
Esticar	12,33 (3,08)	14,25 (5,17)	12,81 (3,58)	13,10 (3,97)
Mergulho	3,66 (2,93)	3,91 (2,15)	3,25 (2,64)	3,57 (2,55)
Limpar	1,66 (1,37)	1,33 (1,23)	1,43 (2,09)	1,47 (1,16)

Avaliação da Impulsividade (*Delay Discounting*)

De acordo com a linha de base utilizada, apenas 32 animais atingiram o critério (média total de 21,8 sessões), sem diferença significativa no número de animais fora do critério principal, em relação ao grupo ($\chi^2(2)=1,972$, $p=0,37$). O primeiro animal atingiu

linha de base na 13ª sessão (115 DPN), enquanto o último apenas na 37ª sessão (145 DPN). Até a 10ª sessão os animais apresentaram dificuldades em responder ao protocolo, de forma que todos os animais foram re-treinados durante quatro sessões no treinamento 2.

Os oito animais excluídos desta amostra apresentaram as variáveis relacionadas aos cinco blocos iguais (todas com razão de zero resposta no orifício relacionado à recompensa maior para o total de dez respostas possíveis), com $p > 0,05$, sem a presença da curva hiperbólica, embora todos os animais demonstrassem estabilidade entre as sessões ($p > 0,05$). Estes animais foram descartados apenas da análise da linha de base, mas não nas outras análises derivadas do protocolo (Tabela 5). Os dados obtidos a partir da linha de base são apresentados na tabela 3.

Tabela 3

Dados descritivos e estatística da análise de variância de uma via da tarefa Delay Discounting. As razões foram transformadas em porcentagem para melhor visualização

	Grupo (n)				Estatística ^b	
	Controle (n=10)	A10 (n=8)	A30 (n=14)	Total (n=32)	<i>F</i> (2,31)	<i>p</i>
Atraso	Média ^a (DP)	Média ^a (DP)	Média ^a (DP)	Média ^a (DP)		
0s	87,43 (13,90)	86,07 (14,84)	79,80 (20,40)	83,75 (17,12)	0,663	0,523
10s	21,87 (24,91)	29,27 (28,82)	16,41 (7,37)	21,33 (20,44)	1,014	0,375
20s	4,56 (10,96)	4,77 (9,28)	1,63 (2,43)	3,33 (7,69)	0,594	0,559
40s	2,53 (4,19)	1,61 (3,45)	0,92 (1,44)	1,59 (3,03)	0,817	0,452
60s	1,39 (3,88)	1,45 (3,55)	0,71 (0,93)	1,11 (2,78)	0,241	0,787

Nota. ^a. Valor em %; ^b. Análise de variância de uma via

Os dados obtidos a partir da linha de base não apresentaram diferença estatística na análise de variância para medidas repetidas ($\eta_p^2(2,29)=0,66$, $p=0,369$) (Tabela 4). Os grupos tiveram razões semelhantes em todos os tempos de atraso analisados. Conforme esperado, a análise gerou uma curva hiperbólica a partir das medidas repetidas (Figura 9), demonstrando a desvalorização pelo atraso homogênea entre os grupos, com declínio bloco após bloco ($\eta_p^2(2,058, 4)=0,921$, $p < 0,001$). Não houve interação entre grupo e a variável bloco ($\eta_p^2(4,115, 8)=0,046$, $p < 0,602$).

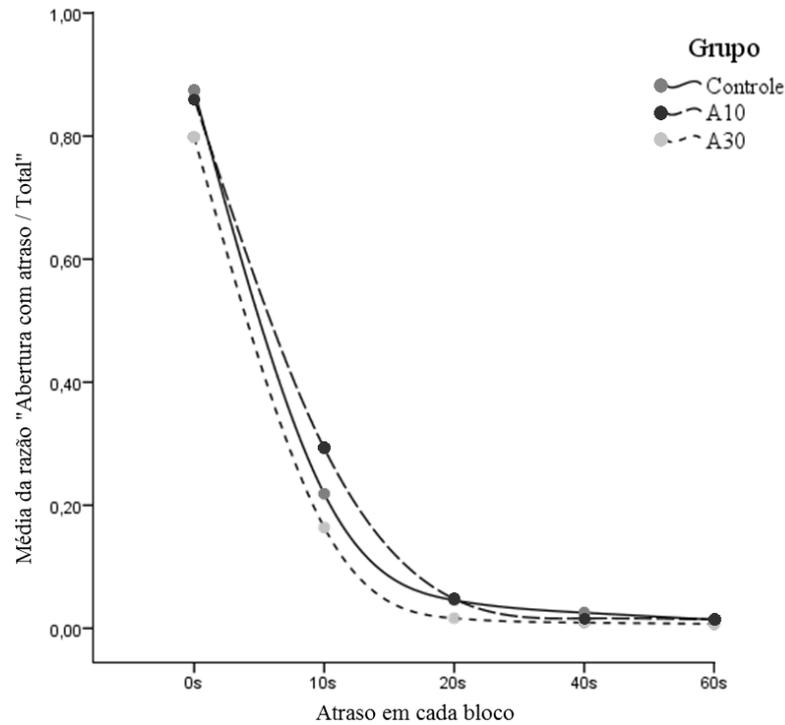


Figura 9. Curva hiperbólica resultante das médias da razão "abertura com atraso / total" a partir da linha de base

Foi efetuado um corte arbitrário na sessão em que o primeiro animal atingiu linha de base (115 DPN), e os dados foram analisados sem exclusão de casos, em função de todos os animais estarem em treinamento. Os dados, também apresentados na tabela 4, não indicaram diferença estatística ($\eta_p^2(2,37)=0,08, p=0,854$).

Tabela 4

Comparação das médias a partir da linha de base e do corte aos 115 DPN

Grupo 1	Grupo 2	Linha de base (n=32)		115 DPN (n=40)	
		Diferença da média - (G1-G2)	p^a	Diferença da média - 115 DPN (G1-G2)	p^a
Controle	A10	-0,010	1,000	0,010	1,000
	A30	0,036	0,876	0,029	1,000
A10	Controle	0,010	1,000	-0,010	1,000
	A30	0,047	0,614	0,019	1,000
A30	Controle	-0,036	0,876	-0,029	1,000
	A10	-0,047	0,614	-0,019	1,000

Nota. ^a. Análise de variância para medidas repetidas, com teste Bonferroni de *post hoc*

A análise das respostas durante o PET não demonstrou diferença entre os grupos, assim como a latência total de respostas, e total de omissões tanto entre os animais com sete sessões analisadas a partir do 115 DPN, quanto entre os mesmos animais com sete sessões a partir do 145 DPN (Tabela 5).

Tabela 5

Análise das omissões, latências e respostas durante o PET

Variável	Grupo (n)				Estatística	
	Controle (n=12)	A10 (n=12)	A30 (n=16)	Total (n=40)	<i>F</i> (2,39)	<i>p</i> ^a
	115 DPN					
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)		
Omissão	2,86 (3,85)	1,66 (3,53)	0,35 (0,49)	1,5 (2,98)	2,650	0,084
Latência (s)	1,48 (0,48)	1,38 (0,35)	1,19 (0,20)	1,34 (3,66)	2,350	0,109
Resp. PET	72,97 (54,51)	95,11 (84,64)	61,87 (35,52)	75,17 (59,50)	1,086	0,348
	145 DPN					
	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	Média (DP)	<i>F</i> (2,39)	<i>p</i> ^a
Omissão	3,44 (5,23)	1,80 (2,98)	0,37 (0,38)	1,72 (3,45)	2,979	0,063
Latência (s)	1,21 (0,30)	1,24 (0,28)	1,12 (0,17)	1,18 (2,55)	0,922	0,407
Resp. PET	96,05 (59,61)	110,47 (124,01)	52,27 (36,63)	82,86 (80,80)	2,123	0,134

Nota. ^a. Análise de variância de uma via

Foram analisadas as correlações entre as variáveis do *Delay Discounting* omissão, latência e resposta durante o PET e entre as variáveis do LCE permanência no braço aberto, cruzamento, esticar e mergulho. O corte feito na tarefa *Delay Discounting* foi feito aos 145 DPN, enquanto no LCE foi feito aos 167 DPN. Os dados (Tabela 6) indicaram correlação positiva fraca entre esticar e latência. O comportamento de esticar indica avaliação do ambiente, e a latência corresponde à demora em responder aos estímulos da tarefa.

Mergulho e esticar apresentaram correlação positiva moderada, indo de encontro à hipótese de que ambos os comportamentos podem indicar conduta de avaliação ao risco. A existência de correlações positivas moderadas entre omissão e respostas durante o PET e omissões, e fraca com latência pode indicar que as respostas no PET se deveram à demora do animal em responder. Este dado associado ao alto número de respostas durante o PET (tabela 5) pode indicar tanto respostas perseverativas, quanto algum tipo de resposta supersticiosa, quando os ratos respondiam para receber uma recompensa que era entregue independente das respostas do animal (Skinner, 1948).

Tabela 6

Correlações entre os testes Delay Discounting e LCE através do coeficiente de Pearson (r) aos 145 DPN

	Omissão $r(p)^a$	Latência $r(p)^a$	Resp. PET $r(p)^a$	% Braço aberto $r(p)^a$	Cruzamento $r(p)^a$	Esticar $r(p)^a$	Mergulho $r(p)^a$
Omissão	-	0,338 (0,33)	0,458 (0,003)**	0,036 (0,82)	0,037 (0,82)	0,210 (0,19)	-0,048 (0,76)
Latência		-	0,373 (0,018)*	0,097 (0,55)	-0,012 (0,94)	0,377 (0,016)*	0,165 (0,30)
Resp. PET			-	0,041 (0,8)	-0,058 (0,72)	0,231 (0,15)	0,081 (0,61)
% Braço aberto				-	0,292 (0,067)	-0,174 (0,28)	0,084 (0,6)
Cruzamento					-	-0,164 (0,31)	0,354 (0,025)*
Esticar						-	0,412 (0,008)**
Mergulho							-

Nota. ^a. n=40; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$.

Discussão

Os dados apresentados indicaram que neste protocolo a administração de álcool através da gavagem nas concentrações utilizadas durante a adolescência não alterou os comportamentos associados a impulsividade, ansiedade e exposição ao risco, em quaisquer idades estudadas. De acordo com os dados do LCE, houve uma redução de comportamentos de exposição e avaliação do risco e de tipo ansioso quando os animais eram mais velhos. Por fim, é possível hipotetizar que a correlação positiva fraca entre latência no *Delay Discounting* e esticar no LCE indica apenas que os comportamentos analisados eram apenas comportamentos de exploração do ambiente de teste.

Uma explicação para os achados é de que a administração de álcool pode ter sido insuficiente para gerar algum tipo de alteração fisiológica nos núcleos vinculados ao comportamento impulsivo, como o Córtex Pré-Frontal, e os núcleos do Estriado, em especial o Núcleo Accumbens (Casey & Jones, 2010). A administração intragástrica por gavagem gera menor biodisponibilidade do álcool em relação à administração por via intraperitoneal (IP) (Walker & Ehlers, 2009), de forma que menor quantidade de álcool atinge os sítios-alvo (Ogilvie, Lee, & Rivier, 1997). Diversos estudos encontraram efeitos crônicos do álcool na adolescência utilizando IP como forma de administração (Koss, Sadowski, Sherrill, Gulley, & Juraska, 2012; Ogilvie et al., 1997; Pascual et al., 2007; Przybycien-Szymanska, Mott, Paul, Gillespie, & Pak, 2011), enquanto outros estudos apresentaram efeitos agudos da administração intragástrica (Acevedo, Molina, Nizhnikov,

Spear, & Pautassi, 2010). Embora a administração de álcool por gavagem gere menor biodisponibilidade, ela é um dos métodos que melhor mimetiza a ingestão humana de álcool por via oral, de forma que ajustes devem ser feitos, caso este seja o protocolo utilizado.

Protocolos que utilizam tarefas operantes geralmente utilizam restrição alimentar e recompensas baseadas no peso dos animais (Sousa, Almeida, & Wotjak, 2006), no entanto o uso de IP pode gerar distorção do peso, em função do efeito desta via de administração sobre os ossos (Iwaniec & Turner, 2013). Protocolos associando efeitos crônicos do álcool e administração intragástrica deverão ser desenvolvidos, possibilitando a adequação no uso de tarefas operantes para avaliar efeitos crônicos do álcool. Estudos que utilizam gavagem devem ser adaptados para que os níveis séricos de álcool sejam capazes de gerar os efeitos crônicos percebidos através da injeção intraperitoneal (Walker & Ehlers, 2009).

A segunda possível explicação levantada é a de que a administração de álcool foi feita em um período em que talvez a droga não seja tão lesiva aos núcleos cerebrais vinculados à impulsividade, ansiedade e comportamentos de risco. A faixa etária geralmente apontada como correspondente à adolescência em ratos é a janela entre os 28 e os 42 DPN, embora alguns comportamentos prototípicos sigam até 55 DPN em machos (Spear & Varlinskaya, 2010), no entanto outros protocolos apresentam períodos diferentes (Lauing, Himes, Rachwalski, Strotman, & Callaci, 2008; Pascual et al., 2007; Przybycien-Szymanska et al., 2011). Análises comportamentais e químicas de tecidos cerebrais de animais expostos ao álcool em diferentes períodos de vida são sugeridas, de forma a elucidar possíveis especificidades neurodesenvolvimentais, favorecendo futuros protocolos sobre o tema.

Este protocolo utilizou intervalos entre-doses de um a dois dias, existindo a possibilidade de a frequência da administração de álcool ter sido baixa, em relação à via utilizada. Protocolos podem ser adaptados para serem mais intensivos, quando a gavagem for utilizada. No entanto, cuidados quanto à segurança dos animais devem ser levados em consideração, em função da hepatotoxicidade e outros efeitos paralelos do álcool (D'Souza El-Guindy et al., 2010; Ronis et al., 2011), que podem inclusive interferir em protocolos que utilizam recompensas também por via oral, como *pellets* de açúcar.

Em relação ao protocolo de *Delay Discounting* utilizado, o número de treinos talvez tenha sido insuficiente para os animais aprenderem eficazmente a tarefa, visto que existe uma diferença entre o treinamento 2 e o protocolo propriamente dito. Um novo treino com menores tempos de atraso (e.g. 1, 2, 4, 8 e 16 para um treino intermediário; e 2, 4, 8, 16, 32 para um treino final) pode ser incluído antes da tarefa final, de forma a escalonar a curva de aprendizagem dos animais (Foscue, Wood, & Schramm-Sapyta, 2012; Wilhelm &

Mitchell, 2012). A padronização dos critérios da linha de base da tarefa também é sugerida, em função de existirem diversas formas de avaliar a estabilidade da curva hiperbólica neste protocolo, o que pode dificultar a vinculação de diferentes estudos.

A redução da permanência nos braços abertos do teste LCE é um efeito esperado, quando animais adolescentes são comparados com adultos jovens (Doremus, Varlinskaya, & Spear, 2004), assim como os comportamentos associados ao risco, como esticar e mergulhar (Doremus, Varlinskaya, & Spear, 2006). O protocolo utilizado evidenciou que este fenômeno se manteve com relação à comparação entre adultos jovens e animais mais velhos, da mesma forma como ocorre em humanos (Casey & Jones, 2010; Spear, 2000). Os achados podem indicar que esta redução de comportamentos de exposição ao risco com a idade pode ser estudada de forma mais aprofundada através de estudos translacionais. Sugere-se que o LCE também seja utilizado juntamente com protocolos que avaliam o ato impulsivo, visto ser a faceta mais vinculada aos comportamentos de risco.

A perda de oito sujeitos que não atingiram linha de base, a diferença entre as datas de linha de base do primeiro e do último animal e a dificuldade inicial dos animais em responder podem indicar dificuldade no aprendizado da tarefa *Delay Discounting* a partir do modelo utilizado, indicando uma limitação desta pesquisa. A correlação encontrada entre respostas durante o PET e omissões e latência também pode indicar outra limitação do protocolo utilizado, pois indica uma resposta inadequada que não pode ser bem definida a partir dos achados, podendo ser tanto resposta perseverativa, quanto supersticiosa. A diferença de datas entre os cortes utilizados na correlação indicam outra limitação dos achados.

Conclusão

Este estudo evidenciou a necessidade de desenvolver protocolos tanto de administração de álcool, quanto de avaliação do comportamento impulsivo a partir da tarefa *Delay Discounting*.

A administração de álcool deve ser adaptada em futuros estudos, em relação à forma em que é administrada a bebida, período de exposição e frequência, visto que o protocolo utilizado não demonstrou a associação esperada entre exposição ao álcool, impulsividade, comportamentos de risco e ansiedade.

Estudos futuros com a tarefa *Delay Discounting* devem priorizar o desenvolvimento de uma padronização dos treinos e da linha de base. Este protocolo se mostrou válido ao avaliar a escolha impulsiva, embora não seja sensível ao avaliar o ato impulsivo. Desta forma é sugerido o acréscimo de eventos punitivos às respostas fora das tentativas, de forma que seja possível avaliar ambas as facetas da impulsividade.

Estes ajustes podem ajudar a elucidar quais as consequências do uso de álcool na adolescência em relação aos comportamentos estudados, assim como outros associados, tais como a agressividade, atenção e o ato impulsivo. Estudos fisiopatológicos podem facilitar a elucubração do fenômeno, da mesma forma que outras drogas podem ser testadas.

Referências

- Acevedo, M. B., Molina, J. C., Nizhnikov, M. E., Spear, N. E., & Pautassi, R. M. (2010). High ethanol dose during early adolescence induces locomotor activation and increases subsequent ethanol intake during late adolescence. *Developmental psychobiology*, *52*(5), 424–440. doi:10.1002/dev.20444
- Adriani, W., & Laviola, G. (2006). Delay aversion but preference for large and rare rewards in two choice tasks: implications for the measurement of self-control parameters. *BMC Neuroscience*, *7*, 11. doi:1471-2202-7-52 [pii]10.1186/1471-2202-7-52
- Alfonso-Loeches, S., & Guerri, C. (2011). Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, *48*(1), 19–47. doi:10.3109/10408363.2011.580567
- Ansari, T. L., & Derakshan, N. (2011). The neural correlates of impaired inhibitory control in anxiety. *Neuropsychologia*, *49*(5), 1146–1153. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.019
- Araújo, M. M., Malloy-Diniz, L. F., & Rocha, F. L. (2009). Impulsiveness and traffic accidents. *Revista de Psiquiatria Clínica*, *36*(2), 60–68. doi:10.1590/S0101-60832009000200004
- Aron, A. R., Behrens, T. E., Smith, S., Frank, M. J., & Poldrack, R. A. (2007). Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. *The Journal of Neuroscience*, *27*(14), 3743–52. doi:27/14/3743 [pii]10.1523/JNEUROSCI.0519-07.2007
- Blonigen, D. M., Timko, C., Moos, B. S., & Moos, R. H. (2011). Impulsivity Is an Independent Predictor of 15-Year Mortality Risk Among Individuals Seeking Help for Alcohol-Related Problems. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *35*(11), 11. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01560.x
- Broadwater, M., Varlinskaya, E. I., & Spear, L. P. (2011). Different chronic ethanol exposure regimens in adolescent and adult male rats: Effects on tolerance to ethanol-induced motor impairment. *Behavioural Brain Research*, *225*(1), 358–62. doi:S0166-4328(11)00529-8 [pii]10.1016/j.bbr.2011.07.013
- Cardinal, R. N., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). The effects of d-amphetamine, chlordiazepoxide, alpha-flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*, *152*(4), 362–75. doi:10.1007/s002130000536

- Carver, C. S. (2005). Impulse and constraint: perspectives from personality psychology, convergence with theory in other areas, and potential for integration. *Personality and Social Psychology Review*, 9(4), 312–33. doi:10.1207/s15327957pspr0904_2
- Casey, B. J., & Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the adolescent brain and behavior: implications for substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1189–201; quiz 1285. doi:S0890-8567(10)00670-2 [pii]10.1016/j.jaac.2010.08.017
- CEBRID. (2005). *II Levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país* (p. 468). Universidade Federal de São Paulo - Unifesp.
- Coppens, C. M., Siripornmongkolchai, T., Wibrand, K., Alme, M. N., Buwalda, B., de Boer, S. F., Koolhaas, J. M., et al. (2011). Social Defeat during Adolescence and Adulthood Differentially Induce BDNF-Regulated Immediate Early Genes. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5, 72. doi:10.3389/fnbeh.2011.00072
- Crews, F. T., & Boettiger, C. A. (2009). Impulsivity, frontal lobes and risk for addiction. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 93(3), 237–247. doi:10.1016/j.pbb.2009.04.018
- Cross, C. P., Copping, L. T., & Campbell, A. (2011). Sex differences in impulsivity: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 137(1), 97–130. doi:2011-00025-004 [pii]10.1037/a0021591
- D'Souza El-Guindy, N. B., Kovacs, E. J., De Witte, P., Spies, C., Littleton, J. M., de Villiers, W. J. S., Lott, A. J., et al. (2010). Laboratory models available to study alcohol-induced organ damage and immune variations; choosing the appropriate model. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 34(9), 1489–1511. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01234.x
- Doremus, T. L., Varlinskaya, E. I., & Spear, L. P. (2004). Age-related differences in elevated plus maze behavior between adolescent and adult rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 427–430. doi:10.1196/annals.1308.057
- Doremus, T. L., Varlinskaya, E. I., & Spear, L. P. (2006). Factor analysis of elevated plus-maze behavior in adolescent and adult rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 83(4), 570–577. doi:10.1016/j.pbb.2006.03.019
- Duann, J. R., Ide, J. S., Luo, X., & Li, C. S. (2009). Functional connectivity delineates distinct roles of the inferior frontal cortex and presupplementary motor area in stop signal inhibition. *The Journal of Neuroscience*, 29(32), 10171–9. doi:29/32/10171 [pii]10.1523/JNEUROSCI.1300-09.2009

- Foscue, E. P., Wood, K. N., & Schramm-Sapyta, N. L. (2012). Characterization of a Semi-Rapid Method for Assessing Delay Discounting in Rodents. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, *101*(2), 187–192. doi:10.1016/j.pbb.2012.01.006
- Hommer, D. W., Bjork, J. M., & Gilman, J. M. (2011). Imaging brain response to reward in addictive disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1216*, 50–61. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05898.x
- Humby, T., & Wilkinson, L. S. (2011). Assaying dissociable elements of behavioural inhibition and impulsivity: translational utility of animal models. *Current Opinion in Pharmacology*, *11*(5), 534–539. doi:10.1016/j.coph.2011.06.006
- Iwaniec, U. T., & Turner, R. T. (2013). Intraperitoneal Injection of Ethanol Results in Drastic Changes in Bone Metabolism Not Observed when Ethanol Is Administered by Oral Gavage. *Alcoholism, clinical and experimental research*. doi:10.1111/acer.12105
- Javdani, S., Sadeh, N., & Verona, E. (2011). Suicidality as a function of impulsivity, callous-unemotional traits, and depressive symptoms in youth. *Journal of Abnormal Psychology*, *120*(2), 400–413. doi:10.1037/a0021805
- Koss, W. A., Sadowski, R. N., Sherrill, L. K., Gulley, J. M., & Juraska, J. M. (2012). Effects of ethanol during adolescence on the number of neurons and glia in the medial prefrontal cortex and basolateral amygdala of adult male and female rats. *Brain research*, *1466*, 24–32. doi:10.1016/j.brainres.2012.05.023
- Lahat, A., Hong, M., & Fox, N. A. (2011). Behavioural inhibition: is it a risk factor for anxiety? *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *23*(3), 248–257. doi:10.3109/09540261.2011.590468
- Lauing, K., Himes, R., Rachwalski, M., Strotman, P., & Callaci, J. J. (2008). Binge alcohol treatment of adolescent rats followed by alcohol abstinence is associated with site-specific differences in bone loss and incomplete recovery of bone mass and strength. *Alcohol (Fayetteville, N.Y.)*, *42*(8), 649–656. doi:10.1016/j.alcohol.2008.08.005
- Laviola, G., Macrì, S., Morley-Fletcher, S., & Adriani, W. (2003). Risk-taking behavior in adolescent mice: psychobiological determinants and early epigenetic influence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *27*(1–2), 19–31. doi:10.1016/S0149-7634(03)00006-X
- Lee, G. P., Storr, C. L., Ialongo, N. S., & Martins, S. S. (2011). Compounded effect of early adolescence depressive symptoms and impulsivity on late adolescence

- gambling: a longitudinal study. *Journal of Adolescent Health*, 48(2), 164–9. doi:S1054-139X(10)00266-1 [pii]10.1016/j.jadohealth.2010.06.002
- Leeman, R. F., & Potenza, M. N. (2011). Similarities and differences between pathological gambling and substance use disorders: a focus on impulsivity and compulsivity. *Psychopharmacology*. doi:10.1007/s00213-011-2550-7
- Martins, R. A. M., Cruz, L. A. N. da, Teixeira, P. S., & Manzato, A. J. (2008). Padrão de consumo de álcool entre estudantes do ensino médio de uma cidade do interior do estado de São Paulo. *SMAD, Rev. eletrônica saúde mental alcool drog*, 4(1). Recuperado de <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=ADOLEC&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=506922&indexSearch=ID>
- McClain, J. A., Morris, S. A., Deeny, M. A., Marshall, S. A., Hayes, D. M., Kiser, Z. M., & Nixon, K. (2011). Adolescent binge alcohol exposure induces long-lasting partial activation of microglia. *Brain, Behavior, and Immunity*, 25 Suppl 1, S120–128. doi:10.1016/j.bbi.2011.01.006
- Moreno, M., Economidou, D., Mar, A. C., López-Granero, C., Caprioli, D., Theobald, D. E., Fernando, A., et al. (2013). Divergent effects of D(2/3) receptor activation in the nucleus accumbens core and shell on impulsivity and locomotor activity in high and low impulsive rats. *Psychopharmacology*. doi:10.1007/s00213-013-3010-3
- Odum, A. L. (2011). Delay discounting: trait variable? *Behavioural Processes*, 87(1), 1–9. doi:S0376-6357(11)00036-2 [pii]10.1016/j.beproc.2011.02.007
- Ogilvie, K., Lee, S., & Rivier, C. (1997). Effect of three different modes of alcohol administration on the activity of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Alcoholism, clinical and experimental research*, 21(3), 467–476.
- Padmanabhan, A., Geier, C. F., Ordaz, S. J., Teslovich, T., & Luna, B. (2011). Developmental changes in brain function underlying the influence of reward processing on inhibitory control. *Developmental Cognitive Neuroscience: A Journal for Cognitive, Affective and Social Developmental Neuroscience*, 1(4), 517–529. doi:10.1016/j.dcn.2011.06.004
- Pascual, M., Blanco, A. M., Cauli, O., Minarro, J., & Guerri, C. (2007). Intermittent ethanol exposure induces inflammatory brain damage and causes long-term behavioural alterations in adolescent rats. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 541–50. doi:EJN5298 [pii]10.1111/j.1460-9568.2006.05298.x
- Perry, J. L., & Carroll, M. E. (2008). The role of impulsive behavior in drug abuse. *Psychopharmacology (Berlin)*, 200(1), 1–26. doi:10.1007/s00213-008-1173-0

- Pickett, S. M., Bardeen, J. R., & Orcutt, H. K. (2011). Experiential avoidance as a moderator of the relationship between behavioral inhibition system sensitivity and posttraumatic stress symptoms. *Journal of Anxiety Disorders*, *25*(8), 1038–1045. doi:10.1016/j.janxdis.2011.06.013
- Przybycien-Szymanska, M. M., Mott, N. N., Paul, C. R., Gillespie, R. A., & Pak, T. R. (2011). Binge-Pattern Alcohol Exposure during Puberty Induces Long-Term Changes in HPA Axis Reactivity. *PLoS ONE*, *6*(4). doi:10.1371/journal.pone.0018350
- Pupe, S., Brys, I., Asherson, P. J. E., & Bizarro, L. (2011). Prenatal alcohol exposure did not affect impulsivity in rats that performed delay or probability discounting tasks. *Psychology & Neuroscience*, *4*(1), 123–130. doi:10.3922/j.psns.2011.1.014
- Puumala, T., & Sirvio, J. (1998). Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. *Neuroscience*, *83*(2), 489–99. doi:S0306452297003928 [pii]
- Robert, G., Drapier, D., Bentue-Ferrer, D., Renault, A., & Reymann, J. M. (2011). Acute and chronic anxiogenic-like response to fluoxetine in rats in the elevated plus-maze: modulation by stressful handling. *Behavioural Brain Research*, *220*(2), 344–8. doi:S0166-4328(11)00091-X [pii]10.1016/j.bbr.2011.01.051
- Romer, D., Betancourt, L. M., Brodsky, N. L., Giannetta, J. M., Yang, W., & Hurt, H. (2011). Does adolescent risk taking imply weak executive function? A prospective study of relations between working memory performance, impulsivity, and risk taking in early adolescence. *Developmental Science*, *14*(5), 1119–33. doi:10.1111/j.1467-7687.2011.01061.x
- Ronis, M. J. J., Hennings, L., Stewart, B., Basnakian, A. G., Apostolov, E. O., Albano, E., Badger, T. M., et al. (2011). Effects of long-term ethanol administration in a rat total enteral nutrition model of alcoholic liver disease. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, *300*(1), G109–G119. doi:10.1152/ajpgi.00145.2010
- Sanchez-Roige, S., Peña-Oliver, Y., & Stephens, D. (2012). Measuring impulsivity in mice: the five-choice serial reaction time task. *Psychopharmacology*, *219*(2), 253–270. doi:10.1007/s00213-011-2560-5
- Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2011). Sexual behavior in borderline personality: a review. *Innovations in Clinical Neuroscience*, *8*(2), 14–8.
- Shorey, R. C., Brasfield, H., Febres, J., & Stuart, G. L. (2010). The Association Between Impulsivity, Trait Anger, and the Perpetration of Intimate Partner and General

- Violence Among Women Arrested for Domestic Violence. *Journal of Interpersonal Violence*. doi:0886260510388289 [pii]10.1177/0886260510388289
- Skinner, B. F. (1948). Superstition in the pigeon. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 168–172.
- Sousa, N., Almeida, O. F. X., & Wotjak, C. T. (2006). A hitchhiker's guide to behavioral analysis in laboratory rodents. *Genes, brain, and behavior*, 5 Suppl 2, 5–24. doi:10.1111/j.1601-183X.2006.00228.x
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 24(4), 417–463.
- Spear, L. P., & Varlinskaya, E. I. (2010). Sensitivity to ethanol and other hedonic stimuli in an animal model of adolescence: implications for prevention science? *Developmental psychobiology*, 52(3), 236–243. doi:10.1002/dev.20457
- Squeglia, L. M., Schweinsburg, A. D., Pulido, C., & Tapert, S. F. (2011). Adolescent Binge Drinking Linked to Abnormal Spatial Working Memory Brain Activation: Differential Gender Effects. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01527.x
- Stautz, K., & Cooper, A. (2013). Impulsivity-related personality traits and adolescent alcohol use: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review*, 33(4), 574–592. doi:10.1016/j.cpr.2013.03.003
- Sturman, D. A., & Moghaddam, B. (2011). The neurobiology of adolescence: changes in brain architecture, functional dynamics, and behavioral tendencies. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 35(8), 1704–1712. doi:10.1016/j.neubiorev.2011.04.003
- Toledo-Rodriguez, M., & Sandi, C. (2011). Stress during Adolescence Increases Novelty Seeking and Risk-Taking Behavior in Male and Female Rats. *Frontiers in Behavioural Neuroscience*, 5, 17. doi:10.3389/fnbeh.2011.00017
- Townshend, J. M., & Duka, T. (2005). Binge drinking, cognitive performance and mood in a population of young social drinkers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 29(3), 317–325.
- Valencia-Torres, L., Olarte-Sánchez, C. M., da Costa Araújo, S., Body, S., Bradshaw, C. M., & Szabadi, E. (2012). Nucleus accumbens and delay discounting in rats: evidence from a new quantitative protocol for analysing inter-temporal choice. *Psychopharmacology*, 219(2), 271–283. doi:10.1007/s00213-011-2459-1

- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, *2*(2), 322–8. doi:nprot.2007.44 [pii]10.1038/nprot.2007.44
- Walker, B. M., & Ehlers, C. L. (2009). Age-related differences in the blood alcohol levels of Wistar rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *91*(4), 560–565. doi:10.1016/j.pbb.2008.09.017
- Wilhelm, C. J., & Mitchell, S. H. (2012). Acute Ethanol Does Not Always Affect Delay Discounting in Rats Selected to Prefer or Avoid Ethanol. *Alcohol and Alcoholism*, *47*(5), 518–524. doi:10.1093/alcalc/ags059
- Zeigler, D. W., Wang, C. C., Yoast, R. A., Dickinson, B. D., McCaffree, M. A., Robinowitz, C. B., & Sterling, M. L. (2005). The neurocognitive effects of alcohol on adolescents and college students. *Preventive Medicine*, *40*(1), 23–32. doi:10.1016/j.ypmed.2004.04.044

Anexo**Carta de aprovação no comitê de ética no uso de animais da UFRGS****Sistema Pesquisa - Pesquisador: Lisiane Bizarro Araujo****Projeto Nº: 21377****Título:** EFEITOS DA EXPOSICAO AO ETANOL NA ADOLESCENCIA SOBRE A ATENCAO, IMPULSIVIDADE E AGRESSIVIDADE DE RATOS WISTAR_LPNEC

COMISSAO DE ETICA NO USO DE ANIMAIS: Parecer

Parecer Reunião 15/08/2011

Projeto 21377 - EFEITOS DA EXPOSICAO AO ETANOL NA ADOLESCENCIA SOBRE A ATENCAO, IMPULSIVIDADE E AGRESSIVIDADE DE RATOS WISTAR_LPNEC

Projeto de pesquisa: "EFEITOS DA EXPOSIÇÃO AO ETANOL NA ADOLESCÊNCIA SOBRE A ATENÇÃO, IMPULSIVIDADE E AGRESSIVIDADE DE RATOS WISTAR"

Coordenador: Profa. Dra. Lisiane Bizarro Araujo.

As questões foram respondidas.

Ressalta-se que a empresa responsável pela coleta de rejeitos biológicos da UFRGS não é mais a Aborgama, portanto, substituir no projeto o nome da empresa por "empresa terceirizada licitada pela UFRGS para coleta dos resíduos biológicos".

O projeto está aprovado.

CEUA/UFRGS