



Universidade de Brasília

Instituto de Psicologia

Departamento de Processos Psicológicos Básicos

Pós-Graduação em Ciências do Comportamento

Efeitos da radiação ionizante sobre o comportamento operante:
um estudo de alguns parâmetros temporais das sessões de
irradiação e das sessões experimentais

Alessandra de Moura Brandão

Orientador: Prof. Lincoln da Silva Gimenes, Ph.D.

Brasília
Dezembro/2009



Universidade de Brasília

Instituto de Psicologia

Departamento de Processos Psicológicos Básicos

Pós-Graduação em Ciências do Comportamento

Efeitos da radiação ionizante sobre o comportamento operante:
um estudo de alguns parâmetros temporais das sessões de
irradiação e das sessões experimentais

Alessandra de Moura Brandão

Tese de doutoramento apresentada ao Departamento de Processos Psicológicos Básicos do Instituto de Psicologia Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Ciências do Comportamento (Análise do Comportamento).

Orientador: Prof. Lincoln da Silva Gimenes, Ph.D.

Brasília
Dezembro/2009

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Análise Experimental do Comportamento do Departamento de Processos Psicológicos Básicos, Instituto de Psicologia da Universidade de Brasília, com o apoio do CNPq.

Esta tese de doutoramento foi aprovada pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Lincoln da Silva Gimenes – presidente
Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. José Gualberto Tuga Martins Angerami – membro efetivo
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP

Prof. Dr. Cristiano Coelho – membro efetivo
Instituto de Educação Superior de Brasília - IESB

Profa. Dra. Laércia Abreu Vasconcelos – membro efetivo
Universidade de Brasília - UnB

Prof. Dr. Marcelo Frota Lobato Benvenuti – membro efetivo
Universidade de Brasília - UnB

Profa. Dra. Raquel Maria de Melo – membro suplente
Universidade de Brasília - UnB

“De tudo ficaram três coisas:
a certeza de que estamos sempre começando,
a certeza de que é preciso continuar,
e a certeza de que podemos ser interrompidos antes de terminar.
Fazer da interrupção um caminho novo,
da queda um passo de dança,
do medo uma escada,
do sonho uma ponte,
da procura um encontro.”

(Fernando Sabino – O Encontro Marcado)

Ao meu pai José Carlos (*in memoriam*),

... dói saber que além da distância, só vou lhe tocar na minha lembrança.
A sua falta é sol sem calor. Está aqui, mas já se foi.
Já não fala mais, mas escuto a sua voz.
Já não sente, mas sinto a sua emoção.
Hoje mais do que nunca, sinto a sua presença,
pois sou a continuidade do seu brilho,
e a minha saudade lhe traz de volta

(autor desconhecido)

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo e de todos, fonte infinita de sabedoria.

Aos meus pais e aos pais dos meus pais, meus maiores incentivadores, por me encaminharem na vida com sabedoria e valores. Especialmente ao meu pai José Carlos, por me ensinar a lutar e à minha mãe Graça, por me ensinar a nunca desistir e seguir o meu caminho sempre com o coração, paixão e persistência.

Aos meus tios Wanda e Brandão Júnior, pelo apoio constante em todo esse percurso, nas dificuldades e vitórias, durante os obstáculos encontrados com o passar do tempo. Vocês sempre estarão em meu coração, não apenas como tios, mas como novos pais que Deus colocou em meu caminho. Obrigada por me acolherem com tanto carinho, paciência e respeito. Obrigada por me ensinarem, corrigirem, incentivarem e acalmarem.

Às minhas “rimãs” Ana Carolina, Juliana e Tatiana, minhas maiores amigas, meus amores, minha inspiração. Obrigada por terem feito tudo o que estava ao alcance para me ajudar sempre. Vocês são imprescindíveis na minha vida!

À minha irmã Fernanda, meu cunhado Hideki e minha sobrinha Nina, que mesmo estando longe, sempre mantiveram um contato de apoio e amor que foi fundamental em todas as etapas deste trabalho, mesmo quando não estavam cientes disso, porque seu amor sempre me acompanha e é maior que a distância física.

Ao meu filho Fernando, meu amor, meu príncipe, meu tudo!

À amiga e “presente dos céus” Carminha, pela ajuda sem a qual esse trabalho não seria possível.

À Cíntia pela valiosa amizade e dedicação em toda a fase de coleta de dados.

A todos os meus amigos da Universidade de Brasília, em especial à Ana Amélia Baumann, amiga-irmã de todas as horas. À Thaís Andreozzi, Ana Beatriz Dupré, André Bravin, Carlos Bohm e Jackson Maia pelas longas conversas, discussões teóricas e momentos agradáveis.

Aos amigos sempre presentes, Alexandre Costa, Alexandre Alvarenga, Alexandre Moura, Fabiana de Cássia, Mariana Bragança, Tatiane Nunes, Salvador Melo, Luciane Castro pelos momentos de alegria e descontração.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Lincoln Gimenes, por acreditar em mim, por me incentivar a tentar mais uma vez e pela paciência em começar tudo de novo. Um exemplo de mestre, não apenas em conhecimento, mas em sabedoria. Não apenas na academia, mas mestre na vida.

À Profa. Dra. Laércia Abreu Vasconcelos, um modelo de profissional, pelas valiosas contribuições e pela participação fundamental em toda a minha trajetória acadêmica.

Ao físico Júlio Rodrigues pela cumplicidade e participação fundamental nos procedimentos de irradiação.

Ao Dr. Fernando Flexa Ribeiro Filho e ao Dr. Rodolfo Ernani Kameo, pelas horas de divagações extremamente valiosas na construção das diversas conexões médicas que permeiam este trabalho, pelas diversas sugestões feitas ao longo da escrita dessa tese e principalmente pela amizade.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

Aos funcionários e amigos do Laboratório de Análise Experimental do Comportamento Abadia, Ademar e Salete pelo apoio no cuidado dos animais e manutenção dos equipamentos.

ÍNDICE

	página
DEDICATÓRIA.....	ii
AGRADECIMENTOS.....	iii
ÍNDICE.....	v
LISTA DE TABELA.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xii
INTRODUÇÃO.....	1
Ritmos Circadianos:	1
Radiação Ionizante.....	8
Objetivos do Estudo.....	23
MÉTODO.....	25
Sujeitos	26
Equipamentos.....	27
Procedimento.....	29
RESULTADOS.....	34
DISCUSSÃO.....	60
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	76

LISTA DE TABELA

	página
Tabela 1 - Condições experimentais e número de sessões realizadas para cada sujeito.....	31
Tabela 2 – Sumário do desempenho dos sujeitos e do grupo na linha de base nos componentes FI e VI em função do horário da sessão experimental.....	38

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 - Desenho esquemático do painel de respostas	27
Figura 2 - Esquema do fantoma utilizado no procedimento de radiação.....	29
Figura 3 - Esquema representativo do acelerador linear.....	32
Figura 4 - Figura 4 - Esquema de um acelerador linear.....	33
Figura 5 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra na linha de base nos componentes FI e VI – Sessões Experimentais 8 h.....	36
Figura 6 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra na linha de base nos componentes FI e VI. – Sessões Experimentais 16 h.....	37
Figura 7 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra pós-irradiação nas quatro sessões pós-irradiação nos componentes FI e VI para as diferentes doses de irradiação – MD1 a MD3.....	40
Figura 8 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra pós-irradiação nas quatro sessões pós-irradiação nos componentes FI e VI para as diferentes doses de irradiação – MN1 a MN3.....	41
Figura 9 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra pós-irradiação nas quatro sessões pós-irradiação nos componentes FI e VI para as diferentes doses de irradiação – TD1 a TD3.....	43
Figura 10 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra pós-irradiação nas quatro sessões pós-irradiação nos componentes FI e VI para as diferentes doses de irradiação – TN1 a TN3.....	44
Figura 11 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra nos componentes FI	

e VI em função da dose de radiação nas quatro sessões pós-irradiação todos os sujeitos nas diferentes doses de radiação.....	46
Figura 12 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra nas quatro sessões pós-irradiação nos componentes FI e VI para todos os sujeitos nas diferentes doses de radiação e em função do horário da sessão experimental (8 h e 16 h).....	47
Figura 13 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra nas quatro sessões pós-irradiação nos componentes FI e VI para todos os sujeitos nas diferentes doses de radiação e em função do horário da sessão de irradiação (12 h e 0 h).....	49
Figura 14 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra nas quatro sessões pós-irradiação no componente FI para todos os sujeitos nas diferentes doses de radiação.....	50
Figura 15 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra nas quatro sessões pós-irradiação no componente VI para todos os sujeitos nas diferentes doses de radiação.....	52
Figura 16 - Taxa relativa de reforços pós-irradiação para as diferentes doses - Sessões Experimentais 8 h.....	53
Figura 17 - Taxa relativa de reforços pós-irradiação para as diferentes doses - Sessões Experimentais 16 h.....	54
Figura 18 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra nas quatro sessões pós-irradiação para todos os sujeitos nas diferentes doses de radiação e em função do horário da sessão experimental (8 h e 16 h).....	56
Figura 19 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra nas quatro sessões	

pós-irradiação para todos os sujeitos nas diferentes doses de radiação e em função do horário da sessão de irradiação (12 h e 0 h)..... 57

Figura 18 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra nas quatro sessões pós-irradiação para todos os sujeitos nas diferentes doses de radiação e em função do horário da sessão experimental (8h e 16h) e do horário da sessão de irradiação (12 h e 0 h)..... 59

RESUMO

Os efeitos da radiação ionizante sobre o comportamento mantido por contingências operantes são modulados por diferentes parâmetros, tanto da variável radiação (tipo de radiação, doses, fracionamento da dose e outros) quanto da variável comportamental (tipo de contingência, linha de base, complexidade da tarefa e outros). Do ponto de vista biológico, a variação circadiana também tem se mostrado um modulador dos efeitos da radiação. Entretanto, pouco se sabe sobre a interação de parâmetros temporais como moduladores de tais efeitos sobre o comportamento. Nesse sentido, o objetivo do presente trabalho consistiu em explorar o efeito de alguns parâmetros temporais como o horário da sessão experimental e o horário da irradiação como moduladores dos efeitos produzidos pela radiação ionizante sobre o comportamento mantido por contingências operantes. Doze ratos privados de alimento foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: (A) irradiação às 12h e sessão experimental às 8h; (B) irradiação à 0h e sessão experimental às 8h; (C) irradiação às 12h e sessão experimental às 16h; e (D) irradiação à 0h e sessão experimental às 16h. Após modelados para a resposta de pressão à barra, os sujeitos foram expostos a um esquema múltiplo de reforçamento em intervalo fixo de 60 segundos (FI 60 s) e intervalo variável de 60 segundos (VI 60 s). Posteriormente, os sujeitos foram expostos a doses de radiação ionizante de 4,5, 3,0 e 6,0 Gy com intervalo de cinco semanas entre as exposições, durante as quais foram mantidos sob o esquema múltiplo de reforçamento. Nas medidas taxa de respostas e reforços obtidos, os resultados mostraram uma relação dose-resposta, com maior redução quando da exposição à dose 6,0 Gy. Os resultados apontam para uma queda mais acentuada na taxa de respostas de

pressão à barra para os sujeitos cuja sessão experimental ocorreu às 16h principalmente nas sessões realizadas 24 e 48 horas após a irradiação. Além disso, os sujeitos irradiados à 0h apresentaram uma maior redução nas taxas de pressão à barra se comparados a aqueles expostos à irradiação ionizante às 12h principalmente para a dose de 6,0 Gy. Para os mesmo sujeitos, o retorno aos níveis de linha de base foi mais lento. No que se refere à interação dos parâmetros temporais manipulados, observou-se uma intensificação dos efeitos dose-dependentes da radiação ionizante sobre o comportamento operante para os sujeitos cuja irradiação ocorreu à 0h e a sessão experimental ocorreu às 16h. Tais efeitos se mostraram mais pronunciados na sessão realizada 48 horas após a irradiação podendo ser observado 96 horas após a exposição à radiação ionizante. Ritmicidade circadiana do tecido hematopoiético e do trato gastrointestinal com maior radiosensibilidade no período noturno podem ter contribuído para os resultados apresentados. Os resultados obtidos replicam dados existentes na literatura, em relação a comportamentos operantes, e ampliam o conhecimento acerca da modulação de parâmetros temporais dos efeitos da radiação ionizante.

ABSTRACT

The effects of ionizing radiation on behavior maintained by operant contingencies are modulated by different parameters of the radiation variables (type of radiation, dose, dose fractioning and others) as well the behavioral variable (type of contingency, baseline, task complexity and others). From a biological standpoint, the circadian variation has also shown a modulator role on the effects of radiation. However, little is known about the interaction of temporal parameters as modulators of such effects on behavior. Thus, the purpose of this study was to explore the effect of some parameters, such as the time of the experimental session and time of irradiation as a modulator of the effects produced by ionizing radiation on the behavior maintained by operant contingencies. Twelve rats food deprived were randomly divided into four groups: (A) irradiation at 12:00 p.m. and experimental session at 08:00 a.m., (B) irradiation at 12:00 a.m. and experimental session at 08:00 a.m., (C) irradiation at 12:00 p.m. and experimental session at 04:00 p.m., and (D) irradiation at 12:00 a.m. and experimental session at 04:00 p.m.. After being shapped for bar pressing, the subjects were exposed to a multiple schedule of reinforcement of fixed interval of 60 s (FI 60 s) and variable interval 60-second (VI 60 s). Then, the subjects received doses of ionizing radiation of 4.5, 3.0 and 6.0 Gy with an interval of five weeks between exposures, during which period they were under the multiple schedule of reinforcement. With the measures of response rate and reinforcements obtained, the results showed a dose-response relation, with greater reduction after exposure to the dose of 6.0 Gy. The results point to a sharper decrease in the rate of bar pressing responses for those subjects whose experimental session occurred at 04:00 p.m. mainly at the experimental sessions 24 and

48 hours after irradiation. In addition, the subjects irradiated at 12:00 a.m. showed a greater reduction in bar pressing rates when compared to those exposed to ionizing radiation at 12:00 p.m., primarily to the dose of 6.0 Gy. For the same subjects, the return to the baseline levels was slower. With regard to the interaction of the temporal parameters manipulated, there was an intensification of the dose-response effects for those subjects whose irradiation session occurred at 12:00 a.m. and the experimental session occurred at 04:00 p.m.. These effects were more pronounced at the experimental session occurring 48 hours after irradiation and could be observed at 96 hours after the exposure to ionizing radiation. Circadian rhythm of the hematopoietic tissue and of the gastrointestinal tract with greater radiosensitivity during the night may have contributed to the results presented. The results replicate data in the literature in relation to operant behaviors and extend the knowledge about the modulation of temporal parameters on the effects of ionizing radiation on behavior.

As funções fisiológicas e comportamentais dos seres vivos apresentam variações temporais periódicas conhecidas como ritmos biológicos (Edmonds & Adler, 1977). Entretanto, a aceitação dos conceitos de ritmos e relógios biológicos, só ocorreu por volta da metade do século XX, com o desenvolvimento da Cronobiologia (Reinberg & Smolensky, 1983)

A cronobiologia é uma área de conhecimento que estuda as características temporais dos organismos em todos os seus níveis de organização e a relação temporal desses organismos com o meio. Inclui o estudo dos ritmos biológicos, que são eventos biológicos que oscilam em função do tempo, sendo que essa oscilação se repete regularmente (Marques, Golombek & Moreno, 2003). Esta definição pressupõe que as modificações orgânicas e comportamentais estão presentes em todos os organismos vivos. Quando essas modificações se repetem da mesma maneira e com o mesmo intervalo de tempo, elas são chamadas de ritmos biológicos (Kuller, 2002). Em oposição, o conceito tradicional de homeostase considera que os sistemas fisiológicos buscam um estado constante de equilíbrio. Portanto, as variações em torno do valor de equilíbrio são explicadas como perturbações que devem ser corrigidas pelo sistema. Os ritmos biológicos têm um papel fundamental na sobrevivência dos organismos, tendo sido filogeneticamente incorporados, estando presentes em todos os níveis da organização dos seres vivos desde os organismos mais simples até aos seres evolutivamente mais complexos (Dunlap, 1999). Tanto os ritmos fisiológicos como os comportamentais não são apenas uma expressão reflexa dos eventos temporais do ambiente, visto que possuem caráter endógeno, determinado geneticamente (Afeche, 1988).

Os ritmos biológicos apresentam oscilações com múltiplos períodos, os quais podem ser em torno de 24 horas (ritmos circadianos), menores do que 20 horas (ritmos ultradianos) ou maiores do que 28 horas (ritmos infradianos) (Marques, Golombek & Moreno, 2003). A maioria dos ciclos nos organismos vivos tende a acompanhar os ciclos geofísicos, ou seja, a se repetirem a cada 24 h e são denominados circadianos. O ajuste a cada ciclo, que mantém a sincronização dos ritmos endógenos aos eventos ambientais, é chamado arrastamento. O fator cíclico ambiental que promove o arrastamento ou sincronização dos ritmos biológicos com o ambiente é denominado *zeitgeber* ou sincronizador externo. Para a maioria dos organismos, o *zeitgeber* mais importante dos ritmos circadianos é o ciclo claro/escuro. No entanto, outros fatores ambientais também são capazes de arrastar os ritmos endógenos como a temperatura, ciclos de disponibilidade de alimento e fatores sociais. Na ausência de ciclos ambientais ou de sincronizadores externos os ritmos endógenos tendem a desviar-se ligeiramente de 24 horas. Neste caso, diz-se que o ritmo está em livre-curso. Os ritmos biológicos, portanto, funcionam independentemente da exposição do organismo aos ciclos ambientais devido ao seu caráter endógeno, mas tendem a estarem sincronizados com eventos ambientais ou *zeitgeber* (Afeche, 1988).

A ritmicidade circadiana é mantida por mecanismos de temporização que, constituem em um conjunto de processos fisiológicos, produzidos por estruturas e sistemas diferentes de maneira integrada. Essas estruturas incluem algumas regiões do cérebro em insetos; os olhos em alguns invertebrados e vertebrados; e a glândula pineal, que está localizada no cérebro, em aves. Em mamíferos os ritmos circadianos são controlados por um relógio central, os Núcleos Supraquiasmáticos (NSQ) que estão localizados no hipotálamo, este relógio recebe sinais do ambiente principalmente por fotorrecepção pela

retina e transmite essas informações por vias eferentes neurais e humorais (Richter, Torres-Farfán, Rojas-García, Campino, Torrealba, & Serón-Ferré, 2004). Na década de 70 vários experimentos descobriram que lesões no núcleo supraquiasmático eliminavam não só a ritmicidade circadiana ao ciclo de iluminação ambiental, como também a ritmicidade circadiana de vários eventos fisiológicos e comportamentais: atividade e repouso, comportamento exploratório, comportamento de autolimpeza, comer, beber, sono e vigília (Afeche, 1988). Além disso, através do transplante do núcleo supraquiasmático de outro animal em animais lesionados Ralph, Foster, Davis e Menaker (1990) observaram o restabelecimento de alguns ritmos circadianos. Recentemente, pesquisadores têm notado que os ritmos circadianos persistem em tecidos isolados e que não estão somente sob controle dos núcleos supraquiasmáticos. Essas observações indicam que a maioria das células e tecidos é capaz de modular sua atividade em termos circadianos (Yamazaki, Numano & Abe, 2000).

As principais características dos ritmos circadianos são: (a) os ritmos circadianos são universais, isto é, podem ser observados em todas as classes eucarióticas incluindo organismos unicelulares; (b) são geneticamente determinados; (c) oscilações circadianas são precisas – variações no ciclo em roedores noturnos são menores que 3 minutos; (d) marcadores externos como ciclo claro/escuro, temperatura; disponibilidade de alimento, entre outros, são capazes de arrastar os ritmos circadianos. (Takahashi & Zatz, 1982).

Afeche (1988) observou que ratos albinos apresentam ritmos comportamentais de atividade e descanso que se repetem a cada 24 horas, sob um ciclo claro/escuro (L/D) 12:12 h. A atividade é predominante no período da noite enquanto que o repouso predomina no período do dia. Entretanto, quando mantidos em escuro constante, o ritmo de atividade

continua, mas com período diferente. Logo, na presença de um *zeitgeber* ambiental, transições claro/escuro, o ritmo da atividade permanece sincronizado e apresenta um período de 24 horas. Na ausência destas pistas ambientais, o ritmo da atividade apresenta o seu período natural, endógeno, ou em livre-curso (Takahashi & Zatz, 1982).

Muitos comportamentos apresentam ritmicidade circadiana e foram observados em laboratório em diversas espécies. A alimentação de ratos albinos, o comportamento agressivo em hamsters dourados bem como a auto-estimulação elétrica do cérebro em ratos apresentam ritmicidade circadiana com atividade predominante no período de escuro de um ciclo 12:12 h com dois picos distintos, um ao amanhecer e outro ao anoitecer (Landau, 1975; Spiteri, Prins, Keyser & Strubbe, 1982; Terman & Terman, 1975).

Landau (1975) observou ritmicidade circadiana do comportamento agressivo em hamsters dourados. Esses comportamentos ocorreram, sobretudo, no início do período da noite, semelhante ao pico de atividade locomotora e social para os roedores noturnos, e persistiu durante iluminação constante com completa sincronização após 2 a 4 semanas, caracterizando assim os comportamentos agressivos como possuidores de um ritmo endógeno.

Zucker e Stephan (1973) observaram que em hamsters, 99% da atividade na roda ocorre durante o período escuro de um ciclo L/D 12:12 h. Os consumos de água e alimento também foram predominantes no período escuro, embora tenham se diferenciado da atividade no que se refere à sua frequência. Diferenças circadianas relacionadas ao sexo também foram observadas na atividade na roda. Mantidos em um ciclo L/D 14:10 h fêmeas iniciaram a sua atividade antes de machos e de fêmeas castradas (Davis, Darrow & Menaker, 1983).

Morin (1978) observou ritmicidade circadiana para a atividade de roer em hamsters mantidos em um ciclo L/D 12:12 h, com livre acesso a água e alimento. A frequência da atividade de roer era semelhante à atividade na roda, com predominância durante o período escuro, registrada simultânea ou independentemente, sob várias condições de iluminação - ciclo L/D 12:12h, iluminação ou escuro constante ou ciclo D/L 12:12 h.

Terman e Terman (1975) observaram picos respostas durante o período escuro com auto-estimulação elétrica do cérebro utilizada como reforço em ratos pigmentados mantidos em ciclo L/D 12:12h, com água e alimento livremente disponíveis. Quando os sujeitos foram submetidos a variações de 180° do ciclo L/D, três a onze dias foram necessário para que os animais se adaptassem ao novo ciclo. Além disso, a taxa de sincronização foi proporcional a intensidade da iluminação durante os períodos de claro.

Rosenwasser, Raibert, Terman e Terman (1979) notaram ritmicidade circadiana para a sensibilidade visual em ratos pigmentados durante uma tarefa de detecção de sinal, com auto-estimulação elétrica utilizada como reforço. Os sujeitos permaneceram em escuro constante e sem dicas ambientais externas do ciclo L/D 12:12 h durante todo o experimento. Os dados obtidos sugerem que estímulos ambientais podem manter desempenhos discriminativos com relação aos diferentes períodos do dia.

Rosenwasser, Boulos e Terman (1981) observaram em ratos encapuzados a manutenção das características circadianas de um ciclo L/D 12:12 h e em livre-curso no que se refere à distribuição temporal do consumo de alimento e dos parâmetros de duração, quantidade e frequência do consumo. O padrão de alimentação declinava no início do período da luz, seguido por um aumento gradual durante o restante desse

segmento e por picos durante a noite, um ao amanhecer, um próximo ao fim da noite e um intermediário.

Melo (1991) observou interação entre o ritmo circadiano de ingestão de água e a taxa de beber registrada durante sessões de esquema de intervalo fixo, em ratos submetidos a diferentes esquemas de restrição de alimento. Registros em 24 horas mostraram que diferenças no padrão individual rítmico de beber foram reproduzidas tanto durante as condições de restrição de alimento como durante a exposição ao esquema de reforçamento.

Albers, Lydic e Moore-Ede (1982) observaram que macacos-de-cheiro, quando mantidos em um ciclo L/D 6:18h e expostos a três intensidades distintas de iluminação, apresentaram comportamento de beber circadiano e atraso de fase deste ritmo relacionados com a iluminação, ou seja, o aumento da intensidade da iluminação ambiental atrasou significativamente o comportamento de beber, mas não teve nenhum efeito na quantidade total diária de água consumida. Assim, os autores sugerem que o sincronismo diário do comportamento de beber do macaco-de-cheiro depende não somente dos mecanismos de arrastamento do ciclo circadiano ao ciclo do L/D, como também da habilidade do ciclo L/D de influenciar diretamente ou mascarar o comportamento.

Como já foi dito anteriormente, os organismos apresentam uma ritmicidade endógena e são, portanto, bioquímica e fisiologicamente diferentes ao longo do tempo. Assim torna-se evidente que os efeitos de uma droga ou agente tóxico podem variar em função da organização temporal dos seres vivos. Dessa forma, toda droga ou seus metabólitos, para produzir seus efeitos, deve atingir o local de ação em concentrações adequadas. Isso depende da forma farmacêutica, dose administrada, extensão e velocidade

de absorção, distribuição, ligação às proteínas plasmáticas, depósitos teciduais, biotransformação e excreção (Menna-Barreto & Fortunato, 1988).

Ikeda, Maehaa, Sadamoto, Harabuchi, Yamamura e Miyake (1981) avaliaram os efeitos de injeções de tolueno em ratos a uma concentração de 1000 ppm a cada 6 hora, 6 vezes por semana durante um mês. Foram observados distúrbios funcionais do ritmo circadiano na atividade espontânea após exposição repetida ao tolueno, apesar de uma única exposição sob as mesmas condições não ter produzido alterações no ritmo. O distúrbio observado foi caracterizado por um aumento considerável na distribuição da atividade durante o período claro, e uma significativa relação foi observada entre o número total de dias de exposição e a atividade durante o período claro.

O estanho trimetil (TMT) também produz alterações em vários padrões circadianos. Bushnell e Evans (1985) observaram os padrões de alimentação, beber, atividade locomotora em ratos duas semanas após uma dose única de clorido de estanho trimetil nas doses 0, 3, 5 ou 7 mg/kg e observaram que o TMT produziu uma queda no peso corporal relacionada tanto à dose como também com o período do dia em que esta foi administrada. Os padrões diurnos de beber foram alterados para todas as doses de TMT. Os resultados encontrados sugerem que a regulação do comer e da ingestão de água foram severamente comprometidos após uma alta dose de TMT e que os padrões circadianos do comportamento na gaiola viveiro dos animais foram sensíveis ao TMT mesmo para doses mais baixas que 3 mg/kg.

A farmacologia comportamental tem enfatizado o papel de variáveis circadianas como moduladoras dos efeitos que diferentes agentes tóxicos produzem sobre o comportamento. Apesar desses efeitos terem sido amplamente explorados na literatura, o

conhecimento da sua interação com os efeitos da radiação ionizante é bastante escasso. A utilização cada vez maior da energia nuclear torna necessário que estudos sejam realizados no sentido de identificar e analisar os efeitos biológicos e comportamentais de diferentes variáveis radiológicas, fornecendo à comunidade estratégias que possam diminuir os danos provocados pela exposição à radiação ionizante.

Radiação Ionizante

A menor unidade da matéria que preserva todas as suas características físicas e químicas é o átomo que por sua vez são constituídos de prótons e de nêutrons, localizados no núcleo, e de elétrons que orbitam em torno deste. Para um átomo eletricamente neutro, existe um próton no núcleo para cada elétron fora do núcleo. Os núcleos com o mesmo número de prótons e diferentes números de nêutrons são chamados de isótopos, que podem ser estáveis ou instáveis. Em geral os isótopos na natureza são estáveis, ou seja, existe um equilíbrio entre o número de nêutrons e o número de prótons no interior do núcleo. Entretanto, existem aqueles isótopos instáveis cujos núcleos não possuem um bom balanceamento na razão nêutrons/prótons, levando-os a mudar sua configuração para encontrar uma condição mais estável. Esse processo normalmente é acompanhado pela emissão de partículas alfa, beta ou radiação gama, altamente energéticas. A esse fenômeno dá-se o nome de desintegração nuclear ou decaimento radioativo. O processo de decaimento é probabilístico e característico de cada isótopo. Dessa forma, uma grandeza muito utilizada para determinar o nível de ativação de uma mostra é o tempo de meia-vida ($T_{1/2}$) definido como o tempo necessário para que metade dos átomos de uma amostra sofra

desintegração nuclear. As meias-vidas dos radioisótopos podem variar de frações de segundo, como o Paládio-221, a milhões de anos como o Urânio-238 (ATSDR, 1999, Biral, 2002; Soares & Lopes, 2003).

Assim, “radiação ionizante pode ser definida como uma forma de energia, emitida por uma fonte, capaz de remover elétrons dos átomos da matéria por ela atravessada.” (ATSDR, 1999 p. 81). Quando a desintegração nuclear é acompanhada pela emissão de partículas subatômicas (alfa, beta, prótons, nêutrons) ela é denominada corpuscular, enquanto que aquelas radiações constituídas por fótons são denominadas radiações eletromagnéticas. As radiações eletromagnéticas se propagam à velocidade da luz e não possuem massa de repouso. As ondas eletromagnéticas são caracterizadas pela frequência de oscilação dos campos elétricos e magnéticos sendo que, quanto maior for a frequência da onda, maior será a energia associada à radiação. Na interação da radiação com o material biológico o que ocorre em termos amplos é a transferência de energia da radiação para as biomoléculas das células. Nesse processo, ocorre a ionização e a excitação dos átomos da matéria viva com a absorção de energia da radiação. Na ionização, o elétron é ejetado do átomo e na excitação, o elétron ganha energia passando para uma camada orbital mais energética (ATSDR,1999).

Os principais tipos de emissão radioativa são alfa, beta, nêutrons, gama, e raios X. As partículas alfa possuem baixo poder de penetração, alta interatividade com o tecido biológico se comparado a outros tipos de radiação e são produzidas principalmente nos decaimentos de elementos pesados como urânio, tório, plutônio e usualmente são acompanhadas por emissão beta e gama. As partículas beta são mais penetrantes que as partículas alfa e quando a emissão nuclear é um elétron de carga positiva a denominamos

pósitron, por outro lado, quando a emissão for um elétron carregado negativamente a denominamos beta. Os nêutrons são partículas sem carga e não produzem ionização diretamente, mas o fazem indiretamente, transferindo outras partículas carregadas que podem produzir ionização. A radiação gama são ondas magnéticas extremamente penetrantes, com baixa interação com o tecido biológico, capazes de produzir pares íons. Os raios X, assim como a radiação gama são ondas eletromagnéticas, diferindo apenas quanto à origem, pois os raios gama se originam dentro do núcleo atômico, enquanto que os raios X, têm sua origem na desexcitação dos elétrons. Assim a radiação é chamada de ionizante quando, como acontece com a radiação gama, produz pares de íons ao atravessar o tecido biológico (ATSDR, 1999; Biral, 2002; Soares & Lopes, 2003).

Quando alguma forma de radiação ionizante, eletromagnética ou corpuscular, é absorvida por um material biológico, há a possibilidade que a radiação venha interagir diretamente com os alvos celulares, como o DNA. Esse processo é dominante para as radiações com alta transferência linear de energia (LET), tais como alfa e nêutrons. Por outro lado, a radiação ionizante poderá interagir primeiramente com outras moléculas, principalmente com as da água, produzindo radicais livres que são espécies químicas altamente reativas e que podem danificar moléculas orgânicas como DNA, proteína, lipídeos, carboidratos. Esse mecanismo é dominante para as radiações de baixa LET, como os raios X, beta e gama. Os efeitos biológicos da radiação resultam de danos ocorridos ao DNA que é considerado alvo preferencial de muitos agentes, tanto físicos como químicos (UNSCEAR, 1993).

Toda a vida, em nosso planeta, está exposta à radiação cósmica (partículas com grande energia proveniente do espaço) e à radiação proveniente de elementos naturais

radioativos existentes na terra como o potássio 40 e o carbono 14. Essa radiação é chamada de radiação natural ou radiação de fundo ("background") e é proveniente de várias fontes. Cerca de 40 % dessa radiação se deve aos raios cósmicos. Alguns materiais radioativos como os mencionados acima estão presentes em quantidades variáveis nos alimentos. Além disso, uma quantidade razoável de radiação vem do solo e de materiais de construção (Biral, 2002).

Em radiobiologia o termo “dose” refere-se à quantidade de energia depositada pela radiação em um órgão ou tecido na medida em que o atravessa. Quatro grandezas físicas são especialmente utilizadas para medir a radiação segundo o Sistema Internacional de Unidades e Medidas (SI): atividade, exposição, dose absorvida e dose equivalente. A atividade é utilizada para medir o processo de decaimento de uma amostra ou material radioativo e é definida como sendo o número de desintegrações dos núcleos de seus átomos por unidade de tempo, ou seja, é a velocidade de desintegração dos átomos. Até 1975 a unidade de atividade utilizada era o Curie (Ci), igual a $3,7 \times 10^{10}$ desintegrações por segundo, entretanto, em 1975, a Comissão Internacional de Unidades e Medidas Radiológicas (ICRU) recomendou o uso do becquerel (Bq) como unidade de medida de atividade. Assim, um becquerel é definido como uma desintegração por segundo (ATSDR, 1999; Biral, 2002; Soares & Lopes, 2003).

A exposição é uma grandeza que permite avaliar a radiação emitida por uma fonte específica a partir da sua capacidade de ionizar uma certa quantidade de matéria e refere-se exclusivamente a um feixe de fótons de alta energia. A unidade de medida de exposição no Sistema Internacional é o Coulomb por quilograma (C/kg). Uma outra unidade de

exposição muito utilizada, mas que não pertence ao SI é roentgen (R). Assim, um roentgen é igual a $2,58 \times 10^{-4}$ C/kg (ATSDR, 1999; Biral, 2002; Soares & Lopes, 2003).

A dose absorvida é definida como sendo a energia absorvida da radiação pela unidade de massa, sendo o Gray (Gy) a sua unidade no Sistema Internacional. Entretanto, uma outra unidade é utilizada em estudos passados foi o rad (*radiation absorbed dose*), sendo que um gray (Gy) corresponde a 100 rads (ATSDR, 1999; Biral, 2002; Soares & Lopes, 2003).

Os efeitos químicos e biológicos que ocorrem em um órgão ou tecido exposto à radiação dependem tanto da energia absorvida pelo meio como também do tipo de radiação incidente e a distribuição da energia absorvida. Para isso, foi introduzida a grandeza dose equivalente definida como o produto da dose absorvida pelo fator de ponderação da radiação. Os fatores de ponderação consideram que quanto maior o número de ionizações produzidas por unidade de comprimento, maior é o dano causado por elas ao órgão ou tecido. A unidade de medida utilizada no Sistema Internacional para a dose equivalente é o sievert (Sv) que veio substituir o rem (*roegten equivalent men*) utilizado até então. Assim, um Sv é igual a 100 rem (ATSDR, 1999; Biral, 2002; Soares & Lopes, 2003).

A toxicidade da dose absorvida de radiação depende da LET da radiação, ou seja, quanto maior a LET, mais tóxica é a radiação e menor é a dose necessária para produzir um determinado efeito biológico. Para se quantificar os efeitos da LET, radiobiólogos elaboraram o termo Eficácia Biológica Relativa (RBE). A RBE é um fator usado para comparar a efetividade biológica da dose absorvida de radiação para diferentes tipos de emissões radioativas. Mais especificamente, ela é experimentalmente determinada por meio da razão entre a dose absorvida de radiação uma determinada radiação pela dose

absorvida de uma radiação de referência necessária para produzir um mesmo efeito biológico em um organismo ou tecido específicos (ATSDR, 1999; ICRP 92, 2003).

A energia liberada para produzir ionização e excitação dos átomos e como consequência a formação de íons e radicais livres, podem causar efeitos danosos a diversos órgãos ou tecidos, fazendo com que alguns de seus constituintes sejam modificados ou destruídos, podendo levar à falência. No caso das moléculas afetadas pertencerem a um organismo vivo, esta pode sofrer danos, seja diretamente, caso a molécula seja essencial para o funcionamento celular, ou indiretamente provocando alterações químicas em moléculas adjacentes através da produção de radicais livres. Entre os diversos danos que a radiação pode provocar nas células, as alterações no DNA são as mais importantes. As modificações no DNA podem alterar tanto sobrevivência como reprodução da célula, sendo que essa modificação é frequentemente corrigida pela célula. No caso dessa correção não é ocorrer de forma correta, pode resultar em uma célula viável, mas modificada (ICRP 82, 2000).

Os efeitos danosos no organismo podem ser caracterizados em dois grupos: determinísticos e estocásticos. Os efeitos determinísticos são caracterizados pela imediata relação entre a exposição de um organismo a uma alta dose de radiação ionizante e os sintomas atribuídos à perda das funções de um tecido biológico e se manifestam por meio da exposição a altas doses de radiação, especialmente em tecidos nos quais as células estejam sendo substituídas a uma taxa elevada. Tecidos que necessitam de uma constante renovação celular, como o da mucosa intestinal, ou da medula óssea estão por esse motivo, entre os mais propensos à efeitos determinísticos da radiação ionizante. A severidade dos efeitos observados é função direta da dose absorvida, existindo um limiar de dose abaixo

do qual os danos ou perdas causados ao tecido são reversíveis e muitas vezes não são detectáveis. Além da perda celular acentuada, a radiação pode danificar tecidos de outras formas: interferindo em diversas funções como na regulação dos componentes celulares, provocando reações inflamatórias envolvendo modificações na permeabilidade das células ou tecidos, modificando a migração natural de células em órgãos em desenvolvimento, e através de efeitos funcionais indiretos como alterações na função endócrina em decorrência de irradiação da glândula pituitária. Alguns órgãos podem apresentar uma maior sensibilidade à radiação provocando assim um aumento dos efeitos determinísticos dependendo da dose aos quais foram expostos. As gônadas, o cristalino do olho e a medula óssea são alguns dos tecidos que apresentam uma maior radiosensibilidade (ICRP 60, 1990).

Os efeitos estocásticos são aqueles que possuem certa probabilidade sem que se possa definir um limiar de dose de radiação para sua ocorrência. Esses efeitos se encontram associados a mutações genéticas nas células, sendo que, quando essas mutações se dão nas células germinativas, trata-se de mudanças hereditárias. No entanto, caso essas mudanças ocorrerem nas células somáticas do corpo, um dos efeitos estocásticos mais importantes é a ocorrência de câncer radiogênico. A exposição à radiação pode provocar modificações em uma única célula podendo esta produzir clones modificados que ao se reproduzirem descontroladamente, propiciando o aparecimento de condições malignas. Apesar de não existir um limiar de dose para o aparecimento dos efeitos estocásticos, um aumento na dose de radiação provoca de forma semelhante um aumento no aparecimento de tais efeitos, ou seja, assim como os efeitos determinísticos estes também ocorrem em função da dose absorvida (ICRP 60, 1990).

Efeitos hereditários também podem aparecer em organismos expostos à radiação ionizante. Uma célula germinativa modificada nas gônadas de um organismo exposto, cuja função é a transmissão da informação genética aos descendentes, pode transmitir informação hereditária modificada o que pode ocasionar danos severos a alguns dos descendentes, causando morte do feto antes do nascimento ou produzindo deficiência física ou mental (ICRP 82, 2000)

Tendo em vista os danos biológicos causados nos organismos pela exposição à radiação, foram criados organismos nacionais e internacionais que estabelecem as grandezas de medida da radiação e suas unidades e estabelecem os limites máximos permissíveis de dose para os que trabalham diretamente com a radiação e para o público geral. A Comissão Internacional de Proteção Radiológica (ICRP) é o órgão internacional responsável pela avaliação periódica dos critérios utilizados na avaliação dos riscos da radiação. No Brasil, a Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN) é a responsável pela legislação do uso da radiação ionizante bem como pela elaboração de normas que regem o uso da radiação no país, enquanto que a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as inspetorias estaduais e municipais de saúde são responsáveis pela fiscalização e normatização da utilização da radiação (Biral, 2002; ICRP 60, 1990).

Na pesquisa com sujeitos infra-humanos a radiosensibilidade é expressa em termos de dose letal para 50% dos sujeitos em um período convencionalmente estabelecido de 30 dias após a exposição ($LD^{50/30}$) (Morgan & Turner, 1973). Estudos apontam que existe diferença de $LD^{50/30}$ para espécies de acordo com a sua posição na escala evolutiva. Microorganismos e vários invertebrados podem sobreviver a altas doses de radiação, enquanto que para mamíferos esse valor é em média 5,0 Gy (Morgan & Turner, 1973).

Mickley, Bogo, Landauer e Mele (1988) observaram que os humanos ($LD^{50/30} = 4,5$ Gy) são mais radiosensíveis que os macacos ($LD^{50/30} = 6,0$ Gy) e que estes são mais radiosensíveis que o rato ($LD^{50/30} = 7,5$ Gy) ou camundongos ($LD^{50/30} = 5,5 - 9,0$ Gy). Estes valores podem ainda sofrer a influência de diversas variáveis como condições ambientais e linhagem (Morgan & Turner, 1973). Mele, Franz e Harrison (1990) sugeriram um aumento no $LD^{50/30}$ para ratos, de 7,5 Gy para 9,0 Gy, que estaria relacionado principalmente a melhorias nas condições de higiene e cuidado dos animais após a exposição, reduzindo a probabilidade de ocorrência de infecções devido ao enfraquecimento do sistema imunológico causado pela radiação ionizante. Outra medida utilizada nesses estudos é a de dose média efetiva (ED^{50}), na qual metade dos sujeitos expostos à radiação exibirá um declínio significativo em vários tipos de desempenho ou tarefas comportamentais (Mickley, Bogo, Landauer & Mele, 1988).

Em uma revisão da literatura, Mickley, Bogo, Landauer e Mele (1988) observaram que diferentes atividades foram utilizadas para abordar a variedade de efeitos comportamentais provocados pela radiação. (1) comportamentos naturalísticos - são aqueles que ocorrem naturalmente nos animais de laboratório e que não necessitam de treinamento. Dentre estes comportamentos podemos destacar a atividade locomotora espontânea e o comportamento agressivo; (2) tarefas motoras que exigem esforço físico - são aquelas que necessitam de treino extensivo e até mesmo condicionamento físico de forma a estabelecer linha de base estável nos animais experimentais. Um exemplo desse tipo de tarefa é a utilização roda de atividade; (3) tarefas que não necessitam de esforço físico - essa categoria de tarefa requer movimentos físicos discretos e geralmente demandam certo período de tempo para se obter uma linha de base estável antes da

exposição à radiação ionizante. A tarefa dessa categoria mais utilizada em laboratório é a resposta de pressão à barra em ratos.

Uma série de estudos apresentados a seguir, tem apontado as diferenças nos efeitos biológicos e comportamentais da radiação em decorrência do período de exposição. Exposições realizadas no período pré-natal podem gerar efeitos diferenciados se comparados aos efeitos provocados pela exposição à radiação ionizante no período pós-natal.

Minamisawa, Hirokaga, Sasaki e Noda (1992) observaram o comportamento agressivo em ratos irradiados¹ com diferentes doses no décimo quarto dia de gestação. Os resultados demonstraram que ocorreu um aumento na frequência e intensidade de comportamentos agressivos para os grupos expostos à radiação se comparados ao grupo controle e que não foi encontrada diferença na duração do comportamento agressivo para os ratos expostos às diferentes doses de radiação. Além disso, o peso corporal dos ratos irradiados era significativamente inferior a aqueles do grupo controle. O mesmo resultado não foi observado quando a exposição à radiação ocorreu na idade adulta. Maier e Landauer (1989) realizaram um experimento onde ratos de aproximadamente três meses foram expostos a diversas doses de radiação gama (0, 3,0, 5,0 e 7,0 Gy). Os resultados apontaram para um decréscimo temporário no comportamento agressivo para as doses de 5,0 e 7,0 Gy enquanto nenhuma diferença significativa entre os sujeitos irradiados e grupo controle foi observada quando exposto a 3,0 Gy.

¹ Irradiação pode ser definida como a exposição à radiação emitida por átomos radioativos enquanto que contaminação se refere ao contato, ingestão ou inalação de radionuclídeos tornando o organismo ou material uma fonte radioativa (Okuno, 1988).

Tarefas de discriminação também sofrem efeitos diferenciados em função do período de exposição à radiação ionizante. Em estudo realizado com ratos submetidos a irradiação X (2,0 Gy) no período pré-natal não pode ser observada diferença significativa no desempenho na tarefa de discriminação claro-escuro entre o grupo exposto à radiação e o grupo controle (Tamaki & Inouye, 1976).

Outro conjunto de experimentos tem avaliado variáveis que podem interagir com os efeitos da radiação ionizante. Fatores como fracionamento da dose, qualidade da radiação, intervalo entre as exposições e temperatura ambiente, podem interagir de forma diferenciada com a exposição à radiação, levando a resultados diferentes (Lamson, Billings, Gambino & Bennet 1963; Mele, Franz & Harrinson, 1990; Mele, Franz & Harrinson, 1988; Winsauer & Mele, 1993).

Lamson, Billings, Gambino e Bennet (1963) observaram que um fracionamento da dose total em até seis exposições pode aumentar o período de sobrevivência dos animais. Mais recentemente, Mele, Franz e Harrinson (1990) observaram que uma dose única de 7,5 Gy produziu uma diminuição significativa no desempenho em uma tarefa de fuga programada sob esquema de razão fixa 20 (FR 20), enquanto que o mesmo não aconteceu quando a dose total de 7,5 Gy foi fracionada em cinco doses de 1,5 Gy apresentadas por cinco dias consecutivos. Nessa ocasião, não foram observadas modificações no desempenho por até oito semanas consecutivas de testes no período pós-irradiação. O fracionamento da dose permite ainda a exposição a doses de radiação superiores que os $LD^{50/30}$ sem que se observem mortes nos sujeitos experimentais. Mele, Franz e Harrinson (1988) realizaram três exposições a 4,5 Gy e não observaram ocorrência de efeito letal mesmo havendo superado o $LD^{50/30}$ para ratos que é de 9,5 Gy.

Outra variável que parece influenciar diretamente a taxa de sobrevivência de animais expostos a altas doses de radiação é o intervalo entre as exposições. Em um estudo sobre os efeitos da radiação sobre aquisição repetida em ratos, Winsauer e Mele (1993) sugerem um intervalo maior que quatro semanas entre as exposições quando são administradas doses entre 5,0 Gy e 8,0 Gy, o que ocasiona um aumento na taxa de sobrevivência dos animais.

A qualidade das radiações é outro fator que afeta a as medidas comportamentais. Bogo, Zeman e Dooley (1986), em Mickley, Bogo, Landauer e Mele, (1988) determinaram que diferentes radiações não produzem efeitos equivalentes. A radiação elétron produziu alterações no desempenho em doses menores se comparadas às radiações gama e nêutron. A radiação gama mostrou-se mais efetiva na produção de déficits no desempenho do que a radiação nêutron, enquanto que a radiação elétron provocou mudanças comportamentais em doses 30% menores que a radiação gama.

O nível de complexidade da tarefa também exerce uma forte influência nos danos provocados pela radiação ionizante. Bruner (1977) realizou um experimento onde macacos deveriam pegar um símbolo iluminado que correspondia a um modelo apresentado anteriormente (escolha de acordo com o modelo). Depois de submetidos à irradiação 3,5 Gy ($LD^{50/30} = 6,0$ Gy) os sujeitos apresentaram diminuição significativa no desempenho, sugerindo assim que a dose efetiva (ED) pode ser menor em função da complexidade da tarefa.

Outros comportamentos também foram considerados nos estudos sobre os efeitos da radiação ionizante. Desempenho em labirinto em T (Tsai & Chandler, 1971; Urmer & Brown, 1960) bem como o fenômeno da aversão condicionada (Carrol, Dinc, Levy &

Smith, 1975 Spector, Smith & Hollander, 1981; Smith, Hollander & Spector, 1981) foram amplamente estudados em animais infra-humanos e nos dois tipos de procedimento foi observado que as alterações comportamentais variaram em função do nível de exposição à radiação.

Alguns estudos têm apontado que a radiação ionizante pode afetar diferencialmente o desempenho operante dos animais em função do esquema de reforçamento, da dose utilizada bem como da taxa de respostas na linha de base (Gimenes & Vasconcelos, 1992; Gimenes, Vasconcelos & Goulart, 1991; Mele, Franz & Harrison, 1988; Vasconcelos, Gimenes, Brandão, Bezerra, Dacanal, Campos & Goulart, 1995; Vasconcelos, Gimenes, Magalhães, Santos, Macedo, Brandão & Goulart, 1993).

Mele, Franz e Harrison (1988) observaram ratos sob esquema de reforçamento de razão fixa 50 (FR 50) ou em intervalo fixo de 120 segundos (FI 120 s) e expostos a diferentes doses de radiação gama (0,5, 1,5 e 4,5 Gy). Após três exposições com intervalo de 43 dias entre elas, os sujeitos foram expostos a uma quarta dose de 6,5 Gy, 64 dias após a última exposição. Os resultados obtidos demonstram um efeito diferenciado para os diferentes esquemas de reforçamento (FI e FR) quando da exposição a 4,5 Gy, levando a um decréscimo na taxa de resposta e um aumento na pausa após o reforço no desempenho em FR. Entretanto, nenhuma alteração foi observada no desempenho em FI, levando os autores a sugerir que as alterações radiogênicas no desempenho operante ocorrem não só em função da dose de radiação a qual os animais foram expostos como também são dependentes do esquema de reforçamento em vigor (Mele, Franz & Harrison, 1988).

Vasconcelos e cols. (1995) utilizando ratos sob um esquema concorrente de reforçamento de intervalo variável de 30 e 120 segundos (VI 30s - VI 120 s) observaram

um efeito diferenciado na taxa e na distribuição de respostas quando expostos à dose de radiação ionizante de 4,5 Gy. A taxa de respostas sofreu um decréscimo substancial no esquema VI 120 s o que não foi observado com relação ao esquema VI 30s. Entretanto, uma exposição posterior dos animais a uma dose de 6,5 Gy levou a um decréscimo na taxa de respostas em ambos os esquemas de reforçamento.

O efeito da radiação ionizante sobre o desempenho operante também pode ser diferente em função da taxa de resposta na linha de base. Gimenes, Vascelos e Goulart (1991) observaram ratos sob um esquema de reforçamento intervalo variável (VI) e expostos a uma dose de 3,5 Gy. Redução na taxa de respostas foi observada somente para os sujeitos que respondiam com altas taxas de respostas enquanto que nenhuma modificação foi observada para os que apresentavam baixas taxas observadas na linha de base.

A recuperação dos efeitos no desempenho operante da radiação ionizante também vem sendo relatada sistematicamente por diversos autores. Mele e McDonough (1995), em experimentos utilizando ratos expostos a radiação gama de corpo inteiro com doses que variavam entre 2,0, 2,5 e 9,0 Gy sob esquemas múltiplo de reforçamento FI 120 s / FR 50 observaram que o tempo de recuperação variou em função da dose recebida, ou seja, animais expostos a doses menores de radiação levaram menos tempo para alcançar as taxas de respostas do período pré-irradiação (72 horas) do que aqueles expostos a altas doses (2 a 4 semanas). Resultados semelhantes foram obtidos por Mele, Franz e Harrison (1988).

A utilização de contingências complexas como a aquisição repetida também tem sido utilizada na avaliação dos efeitos da radiação ionizante. No estudo realizado por Winsauer e Mele (1993) uma cadeia diferente de três respostas mantidas sob esquema de

reforçamento de segunda-ordem em razão fixa 2 (FR 2), utilizando alimento como reforço, era ensinada a cada sessão. Atingidos os critérios de estabilidade os animais foram submetidos a três ou quatro doses de radiação ionizante (1,0, 3,0, 4,5, e 8,0 Gy). Os autores observaram uma redução dose-dependente na taxa de respostas acompanhada de um aumento na porcentagem de erros para as doses mais altas.

Vasconcelos (1999) avaliou os efeitos de diferentes doses de radiação (3,0, 4,5, 6,0 e 8,0 Gy) sobre os comportamentos mantidos em dois procedimentos de esquema múltiplo de aquisição repetida e desempenho. Para a tarefa de desempenho foi observado um aumento na porcentagem de erros em função da dose recebida, enquanto que na tarefa de aquisição o procedimento se mostrou menos sensível aos efeitos da radiação ionizante. A autora sugere que a dificuldade e a complexidade da tarefa são variáveis que apresentam diferentes radiosensibilidades e que a "aprendizagem de um novo comportamento é mais radorresistente aos efeitos de doses subletais de radiação ionizante do que o desempenho de um comportamento já bem estabelecido" (Vasconcelos, 1999).

Contingências complexas assim como esquemas simples de reforçamento têm permitido o acesso mais detalhado aos efeitos comportamentais de agentes toxicológicos em ratos. Entretanto, pouco se sabe da interação entre a radiação ionizante e os ritmos circadianos, ou como esses podem estar modulando os efeitos radiogênicos sobre o comportamento.

Objetivos Gerais do Estudo

Os estudos sobre os efeitos radiogênicos têm privilegiado aspectos naturalísticos do comportamento bem como alterações biológicas provocadas por esse tipo de radiação. Apesar do número restrito de pesquisas, os efeitos da radiação ionizante sobre comportamentos governados por contingências de reforçamento têm sido avaliados mais sistematicamente durante a última década. Por outro lado, variações circadianas não foram investigadas quanto a possíveis relações entre elas e os efeitos da radiação ionizante sobre o comportamento. Nesse sentido, o objetivo geral deste trabalho é realizar uma exploração inicial dessas relações entre variações circadiana e radiação ionizante.

Uma das medidas que tem se mostrado sensível aos efeitos da radiação ionizante é a taxa de resposta de pressão à barra. Mudanças na taxa de respostas podem ser obtidas mesmo com pequenas doses de radiação - 1,0 Gy (Mickley, Bogo, Landauer & Mele, 1988). Nesse sentido, o arranjo experimental proposto nesse estudo busca analisar o impacto de variações no ritmo circadiano sobre os efeitos da radiação ionizante no comportamento de pressão à barra governado por esquemas de reforçamento permitindo assim uma análise mais abrangente do fenômeno. A variável circadiana será representada pelos horários das sessões de irradiação bem como das sessões experimentais.

O uso de procedimentos de condicionamento operante tem enfatizado que variáveis que controlam o comportamento também influenciam o efeito de drogas sobre o mesmo. Assim uma farmacologia comportamental mais eficaz e sensível deve incluir tanto princípios comportamentais bem como farmacológicos e deve analisar as interações entre

as variáveis comportamentais e farmacológicas (Blackman & Pellon, 1993). Sendo assim, um dos objetivos do presente estudo é contribuir para uma maior compreensão das alterações comportamentais moduladas pela interação entre a ritmicidade circadiana e a exposição à radiação ionizante.

Além disso, a utilização cada vez maior da energia nuclear torna necessário que estudos sejam realizados no sentido de identificar e analisar os efeitos biológicos e comportamentais de diferentes variáveis radiológicas, fornecendo à comunidade estratégias que possam diminuir os danos provocados pela exposição à radiação ionizante. Assim, o estudo proposto pretende produzir conhecimento que poderá auxiliar na compreensão da modulação de parâmetros temporais como o horário da sessão experimental e o horário da irradiação sobre os efeitos comportamentais da radiação ionizante, tendo como objetivos específicos:

- a) verificar os efeitos de diferentes doses de radiação ionizante sobre o comportamento mantido por diferentes esquemas de comportamento;
- b) verificar os efeitos do horário das sessões experimentais sobre o desempenho nos esquemas de reforçamento, antes e após a exposição à radiação ionizante;
- c) verificar os efeitos dos horários das sessões de irradiação sobre o desempenho nos esquemas de reforçamento;
- d) verificar as interações entre doses de radiação e horários das sessões experimentais e sessões de irradiação; e

- e) verificar as interações entre os horários das sessões experimentais e os horários de irradiação e seus efeitos sobre o comportamento nos diferentes esquemas de reforçamento.

MÉTODOS

Sujeitos

Doze ratos albinos machos, experimentalmente ingênuos, com aproximadamente 90 dias de vida no início do experimento, provenientes do Biotério Central da Universidade de Brasília, foram utilizados como sujeitos experimentais. Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos e nomeados de forma que a primeira letra identifica o horário da sessão experimental – M – 8h e T – 16h a segunda letra o horário da irradiação - D – 12h (dia) e N – 0h (noite); e o número a sua posição no grupo. Dessa forma, os sujeitos foram denominados MD1, MD2, MD3, MN1, MN2, MN3, TD1, TD2, TD3, TN1, TN2 e TN3. Os sujeitos foram mantidos em gaiolas viveiro individuais de aço inoxidável a temperatura ambiente no biotério de ratos do Laboratório de Análise Experimental do Comportamento da Universidade de Brasília com ciclo de 12 horas de luz, com luz no período de 7h às 19h.

A água disponível livremente na gaiola viveiro foi fornecida por uma mesma fonte mineral, comercialmente disponível. O controle da qualidade da água teve por objetivo diminuir os efeitos de possíveis infecções oportunistas. Além disso, os animais receberam em média 12g de ração Labina / Purina® balanceada para ratos e camundongos ao término de cada sessão, além do alimento obtido nas sessões experimentais o que produzia uma privação média de 21 horas. Todos os animais foram mantidos segundo os princípios enunciados pelo *Guide for the Care and Use of Laboratory Animal Research* (National Research Council, 1996).

Equipamentos

Para a coleta de dados foram utilizadas três caixas de condicionamento operante construídas na oficina do Laboratório de Análise Experimental do Comportamento da Universidade de Brasília. O modelo utilizado para a construção das caixas experimentais foi a caixa modular para pequenos roedores modelo E10-10 da Coulburn Instruments.

O painel de respostas era constituído por uma barra de respostas medindo 4,0 x 2,0 centímetros localizada a 2,0 centímetros da parede lateral esquerda e a 8 centímetros do assoalho. A abertura do comedouro medindo 4,5 x 5,5 centímetros era localizada na parte central do painel. Uma lâmpada sinalizadora de 6 w com capa plástica amarela ficava 5 centímetros acima do comedouro. Uma outra lâmpada branca de 6 w, localizada no teto junto à parede oposta ao painel de respostas fornecia iluminação ambiente. A Figura 1 apresenta um desenho esquemático do painel de respostas.

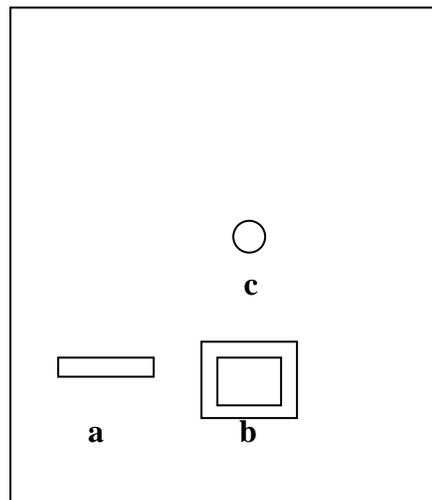


Figura 1. Desenho esquematizado do painel de respostas no qual as letras **a**, **b** e **c** correspondem respectivamente à Barra de Respostas, Comedouro e Luz Sinalizadora.

Foram utilizadas como reforço pelotas de alimento de 45 mg da marca Bioserv®. Durante o acionamento do comedouro, uma outra lâmpada de 6 w garantia a iluminação do mesmo. A caixa de condicionamento era mantida dentro de uma caixa atenuadora de luz e som, com um exaustor que fornecia ventilação e produzia um ruído ténue.

As sessões e os registros das respostas de pressão à barra foram programados por meio do programa Schedule Manager™ for Windows® produzidos por MED Associates Inc.. Um microcomputador AM5X86-P75, de 133 MHz e 12 MB de RAM executou a programação, acoplado a uma interface para controle de processos de fabricação MED Associates Inc. As sessões experimentais foram monitoradas diariamente através de uma câmera de vídeo ligada a um monitor situado em uma sala adjacente à de coleta, juntamente com o computador e a interface.

Os sujeitos foram irradiados por um acelerador linear (Varian, modelo 600/100) utilizado para tratamento médico radioterápico. O feixe de radiação foi calibrado com auxílio de um dosímetro clínico calibrado pelo Instituto de Radioproteção e Dosimetria da Comissão Nacional de Energia Nuclear (CNEN), seguindo as recomendações do protocolo da Agência Internacional para feixes de fótons e elétrons (IAEA, 1987).

O acelerador linear foi calibrado para água como meio espalhador, o que determinou a escolha de um fantoma de água que possibilitou melhor homogeneização na distribuição das curvas de mesma dose. Foi utilizado um fantoma de água em acrílico, medindo 15 x 17 x 37 cm, composto por quatro câmaras em PVC de 40 mm de diâmetro. Para as sessões de irradiação o fantoma foi preenchido com água e os animais foram colocados individualmente nas câmaras de PVC isoladas. A Figura 2 apresenta um esquema representativo do fantoma de água utilizado.

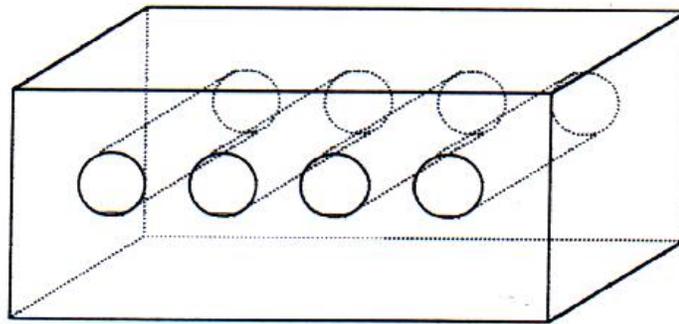


Figura 2 - Esquema representativo do fantoma utilizado no procedimento de irradiação dos ratos (Vasconcelos, 1999).

Procedimentos

Modelagem e fortalecimento da resposta de pressão à barra - Os sujeitos foram submetidos a um procedimento de modelagem da resposta de pressão à barra que teve duração de aproximadamente 3 sessões. Depois de estabelecida, a resposta de pressão à barra foi reforçada de acordo com o esquema de reforçamento contínuo (CRF) e posteriormente com cinco valores de esquema múltiplo FI 5s; 10 s; 20 s; 40s e 60s / VI 5 s; 10 s; 20 s; 40 s e 60 s. Durante o fortalecimento da resposta cada componente teve duração de 15 min e para esse procedimento foram programadas 5 sessões.

Esquema de reforçamento em Múltiplo - Após a aquisição e o fortalecimento da resposta de pressão à barra, os sujeitos foram submetidos a sessões sob o esquema múltiplo de intervalo fixo 60 s (FI 60 s) e intervalo variável 60 s (VI 60 s), com duração de 7,5 min em cada componente, durante o qual a resposta de pressão à barra foi reforçada por uma pelota de alimento acompanhada da iluminação do comedouro por 3 s, com a luz da caixa

apagando-se durante o período de reforçamento. O componente VI foi sinalizado por um a luz intermitente situada acima do comedouro o componente FI era sinalizado pela ausência dessa luz. As sessões tiveram duração de 30 min e foram realizadas diariamente sempre no mesmo horário programado.

Irradiação – Depois de alcançada a estabilidade (taxa de resposta para cada componente onde não foram observadas mudanças sistemáticas de sessão para sessão, por inspeção visual) na taxa de resposta, todos os animais foram submetidos a três doses de radiação ionizante de 4,5, 3,0 e 6,0 Gy, com intervalo de pelo menos cinco semanas entre as irradiações, de forma a permitir a recuperação dos efeitos comportamentais e fisiológicos bem como a coleta da linha de base antes da próxima radiação. Metade dos sujeitos foi irradiado às 12 h (meio dia), enquanto que a outra metade foi irradiada à 0 h (meia noite). As sessões de irradiação ocorreram sempre aos sábados na clínica radioterápica de um hospital particular de Brasília, DF. As sessões foram conduzidas por um físico nuclear especialista em radioterapia, devidamente credenciado pela Comissão Nacional de Energia Nuclear – CNEN.

A Tabela 1 apresenta um resumo das condições e do número de sessões às quais os sujeitos foram submetidos.

Tabela 1 – Condições experimentais e número de sessões para cada sujeito.

Sujeitos	Horário das Sessões	Modelagem Fortalecimento	Esquema Múltiplo		Irradiação		Esquema Múltiplo		Irradiação		Esquema Múltiplo	
			Sessões	Sessões	Dose	Horário	Sessões	Sessões	Dose	Horário	Sessões	Sessões
MD1-MD3	08-10	1 – 8	9 – 62	4,5	12:00	63 – 102	3,0	12:00	103 – 152	6,0	12:00	152 – 195
MN1-MN3	08-10	1 – 8	9 – 62	4,5	00:00	63 – 102	3,0	00:00	103 – 152	6,0	00:00	152 – 195
TD1-TD3	16-18	1 – 8	9 – 62	4,5	12:00	63 – 102	3,0	12:00	103 – 152	6,0	12:00	152 – 195
TN1-TN3	16-18	1 – 8	9 – 62	4,5	00:00	63 – 102	3,0	00:00	103 – 152	6,0	00:00	152 – 195

M – Manhã e T – Tarde / D – 12:00 (dia) e N – 00:00 (noite)

Protocolo de Irradiação - As exposições à radiação foram simuladas no PROWESS 1000, um programa de simulação e planejamento do tratamento médico radioterápico, no qual foram armazenados os parâmetros técnicos do Acelerador Linear, tais como fator de calibração, perfil do campo, fator de abertura do campo, percentual de dose profunda, e razão tecido-ar. Os parâmetros de entrada para simulação foram contornos dos alvos a serem irradiados, campo de irradiação, fatores modificadores e dose total. Assim, o programa simulava as curvas de mesma dose ou curvas de isodose dentro da área alvo, permitindo a escolha da curva de dose mais apropriada para irradiação. As Figuras 3 e 4 apresentam um desenho esquemático do Acelerador Linear.

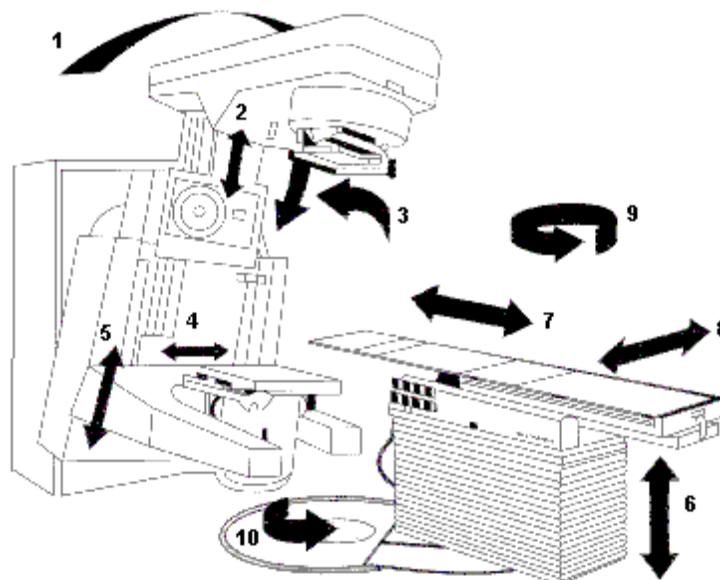


Figura 3 – Esquema representativo do acelerador linear. **1.** Rotação do braço. **2.** Distância foco-eixo. **3.** Rotação do colimador. **4 e 5.** Movimentos lateral e longitudinal do intensificador de imagem (somente simulador). **6, 7 e 8.** Movimentos vertical, longitudinal e lateral da mesa. **9.** Rotação da mesa no pedestal. **10.** Rotação da mesa no isocentro (Scaff, 1997).

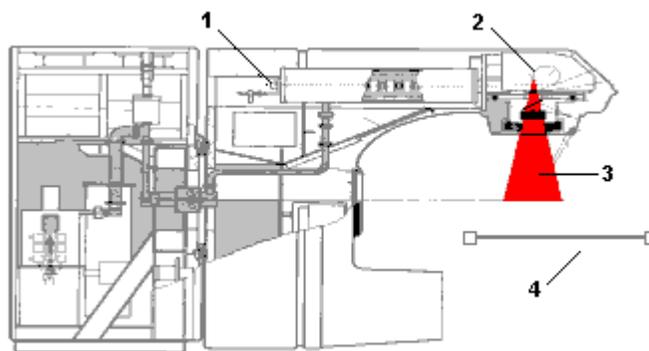


Figura 4 - Esquema de um acelerador linear. **1.** Fonte de elétrons. **2.** Alvo. **3.** Feixe de elétrons ou fótons. **4.** Mesa de tratamento (Scaff, 1997).

O acelerador linear apresentou uma taxa de Unidade Monitor de 200 UM/min; emissão de fótons com energia equivalente ao potencial de aceleração dos elétrons de 6 milhões de volts. Os fótons gerados são colimados em campos de irradiação retangulares com áreas que podem variar de $2 \times 2 \text{ cm}^2$ até $40 \times 40 \text{ cm}^2$, na distância fonte-superfície de 100 cm e com profundidade de máxima ionização na água dos fótons de 1,5 cm.

RESULTADOS

A interação entre os efeitos da radiação ionizante e as variações circadianas sobre o comportamento operante serão analisados sob quatro aspectos diferentes: (1) relação dose-resposta sobre o comportamento mantido por diferentes esquemas de reforçamento; (2) relação entre os parâmetros temporais manipulados (horário da sessão experimental e horário da sessão de irradiação) e os efeitos da irradiação sobre o comportamento nos diferentes esquemas de reforçamento; (3) relação entre dose de radiação e os horários das sessões experimentais e das sessões de irradiação; e (4) comparação entre os dois esquemas de reforçamento utilizados em função da interação entre os horários das sessões experimentais e das sessões de irradiação.

Os dados serão analisados nos dois componentes do esquema múltiplo com destaque para as variáveis acima citadas. As medidas de taxa de resposta (respostas/min) e taxa relativa de resposta (taxa de resposta em relação à linha de base) serão utilizadas comparando os efeitos da variação circadiana sobre o comportamento operante em períodos anteriores e posteriores, às exposições a radiação ionizante. A linha de base para a taxa relativa de resposta foi estabelecida pela mediana da taxa de resposta nas 10 sessões anteriores a cada exposição à radiação. Dessa forma, os resultados serão analisados no sentido de se identificar e explorar algumas das variáveis envolvidas, como dose e horário de irradiação e o horário das sessões experimentais, na modulação dos efeitos provocados por doses subletais de radiação ionizante sobre o comportamento operante.

As duas figuras apresentadas a seguir mostram a taxa de resposta de pressão à barra (respostas por minuto) na linha de base nos componentes FI 60 s e VI 60 s para todos os sujeitos. A linha de base corresponde às 10 sessões anteriores à primeira irradiação.

A Figura 5 apresenta a taxa de resposta de pressão à barra nos componentes FI e VI dos sujeitos para os quais as sessões experimentais foram realizadas às 8 h. Os sujeitos MD1, MD2 e MN1 apresentaram taxa de respostas ligeiramente mais altas quando comparada aos sujeitos MD3, MN2 e MN3. Além disso, nenhum dos sujeitos apresentou diferenças relevantes na taxa de respostas de pressão à barra para os dois componentes do múltiplo utilizados.

A taxa de resposta de pressão à barra na linha de base nos componentes FI e VI para os sujeitos cujas sessões experimentais eram realizadas às 16 h é apresentada na Figura 6. Para os sujeitos TD2, TD3, TN2 e TN3 as taxas no componente VI 60 s foram ligeiramente superiores que as apresentadas no componente FI 60 s. Os sujeitos TD1 e TN1 não mostraram diferenças relevantes no desempenho para os dois componentes. Apenas para o sujeito TD2 a taxa de resposta foi maior se comparada às taxas apresentadas pelos outros sujeitos.

A Tabela 2 mostra um resumo do desempenho de todos os sujeitos e do grupo na condição de linha de base em função do horário da sessão experimental. Os dados individuais representam a média aritmética da taxa de resposta nas 10 sessões de linha de base. Para todos os sujeitos, com exceção do MD1, o desempenho no componente VI mostrou-se superior ao desempenho no componente FI que por outro lado registrou desvios-padrão sistematicamente superiores se comparado aos desvios-padrão registrados no componente VI.

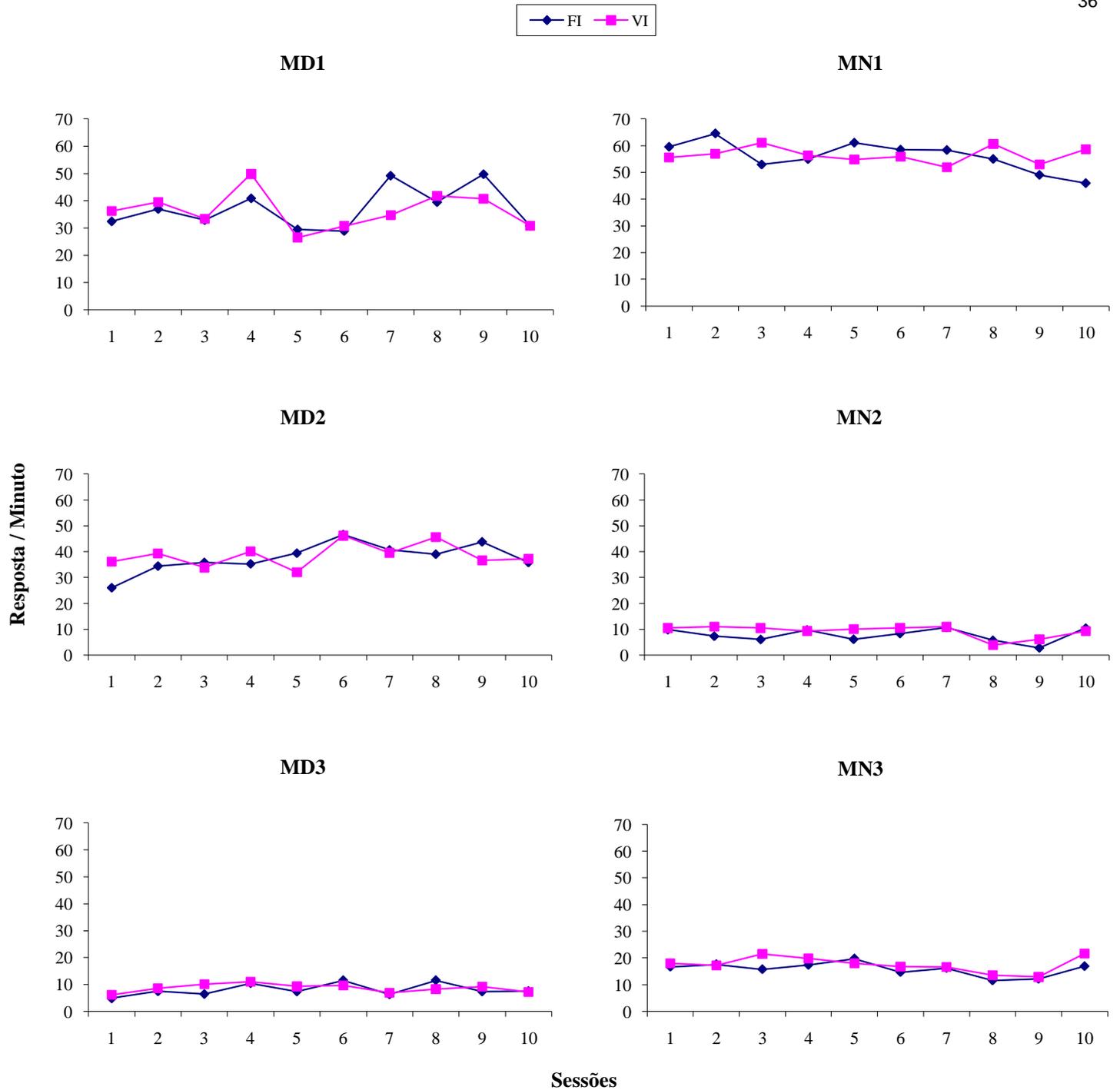


Figura 5 - Taxa de respostas (respostas de pressão a barra por tempo de sessão) para os sujeitos MDs e MNs durante a linha de base nos componentes FI e VI. MD corresponde os sujeitos cuja sessão experimental ocorreu às 8h e o horário da irradiação 12h e MN corresponde aos sujeitos cuja sessão experimental ocorreu às 8h e irradiação à 0h

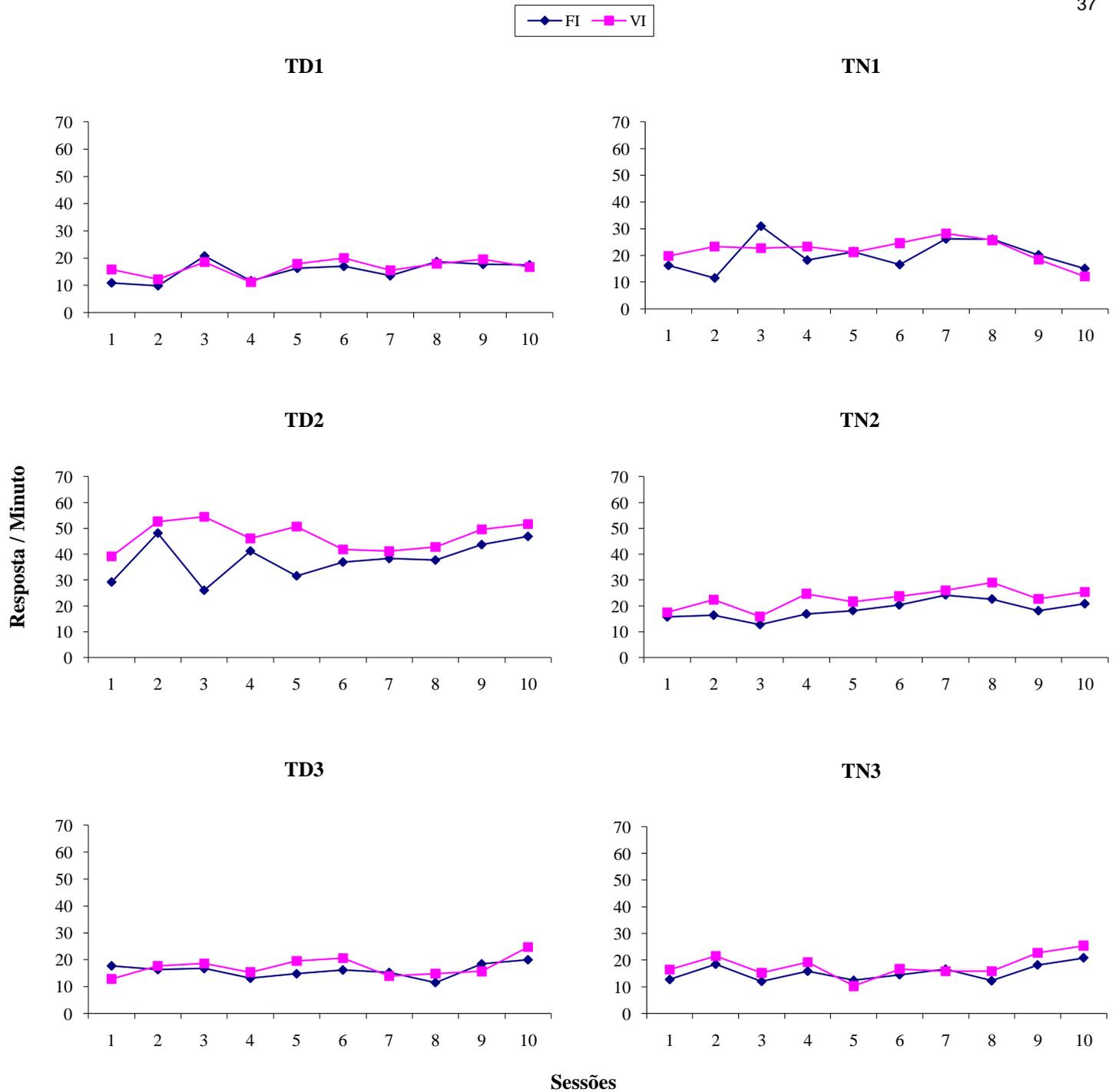


Figura 6 - Taxa de respostas (respostas de pressão a barra por tempo de sessão) para os sujeitos TDs e TNs durante a linha de base nos componentes FI e VI. TD corresponde aos sujeitos cuja sessão experimental ocorreu às 16h e irradiação às 12h e TN corresponde aos sujeitos cuja sessão experimental ocorreu às 16h e irradiação à 0h.

Os dados de grupo apresentados na tabela foram calculados através da média aritmética da taxa de resposta dos sujeitos em função do horário da sessão experimental. Os sujeitos em que a sessão experimental ocorria às 8 h apresentaram desempenho superior a aqueles em que as sessões eram realizadas às 16 h. Além disso, para os sujeitos cujas sessões ocorriam às 16 h houve diferença no desempenho do grupo em função do componente em vigor, podendo-se observar taxa de resposta maior no componente VI se comparado ao componente FI.

Tabela 2 – Desempenho dos sujeitos e do grupo na linha de base nos componentes FI e VI em função do horário da sessão experimental.

Taxa de Resposta (Respostas/Minuto)									
Horário da Sessão Experimental									
8 h					16 h				
Sujeitos	FI		VI		Sujeitos	FI		VI	
	Média	Desvio	Média	Desvio Padrão		Média	Desvio	Média	Desvio Padrão
MD1	37,06	7,69	36,42	6,41	TD1	15,41	3,68	16,52	2,93
MD2	37,67	5,68	38,66	4,28	TD2	37,99	7,39	47,02	5,50
MD3	8,10	2,29	8,63	1,67	TD3	16,02	2,49	17,35	3,58
MN1	55,99	5,60	56,48	2,85	TN1	20,20	5,95	21,90	4,46
MN2	7,73	2,57	9,21	2,18	TN2	18,61	3,42	22,91	3,90
MN3	15,85	2,50	17,58	2,47	TN3	15,37	3,07	17,91	4,37
Grupo	27,07	1,78	27,83	1,65	Grupo	20,60	1,93	23,94	1,53

As quatro figuras que serão apresentadas a seguir mostram a medida de taxa relativa de resposta (porcentagem de resposta em relação à linha de base) nos componentes FI 60 s e VI 60 s em função da dose de radiação aos quais os sujeitos foram expostos e ao tempo transcorrido após a irradiação. A linha no eixo da ordenada no valor de 100 % representa a linha de base. O valor da linha de base representa a mediana da taxa de resposta nas 10 sessões que antecederam cada sessão de irradiação.

A Figura 7 mostra a taxa relativa de resposta nos componentes FI e VI para os sujeitos em que as sessões experimentais ocorriam às 8 h e as sessões de irradiação foram realizadas às 12 h (meio-dia). Para a dose de 3,0 Gy pode-se observar queda na taxa relativa de resposta principalmente nas sessões realizadas 24 e 72 horas após a exposição com posterior recuperação aos níveis de linha de base na sessão realizada 96 horas pós-irradiação. Além disso, a queda na taxa relativa no componente FI 60 s foi relativamente superior que aquelas registradas no componente VI 60 s.

Para a dose de 4,5 Gy a queda mais acentuada na taxa relativa de resposta foi registrada na sessão realizada 48 horas após a irradiação. No componente FI apenas o sujeito MD1 não retornou à taxa apresentada na linha de base enquanto que no componente VI todos os sujeitos retornaram aos níveis de linha de base na sessão realizada 96 horas pós-irradiação.

O efeito da dose de 6,0 Gy na taxa relativa de resposta mostrou-se mais pronunciado na sessão realizada 72 horas pós-irradiação para os sujeitos MD1 e MD3 tanto no componente FI como no componente VI sendo que a queda foi mais acentuada no componente FI 60 s. Para o sujeito MD3, a dose de 6,0 Gy levou a um maior decréscimo no desempenho na sessão realizada 72 horas após a irradiação no componente FI e na sessão realizada 96 horas para o componente VI.

Os efeitos das diferentes doses de radiação (3,0, 4,5 e 6,0 Gy) sobre a taxa relativa de respostas nas 4 sessões pós-irradiação para os sujeitos cujas sessões ocorriam às 8 h da manhã e as sessões de irradiação à 0 h são apresentados na Figura 8.

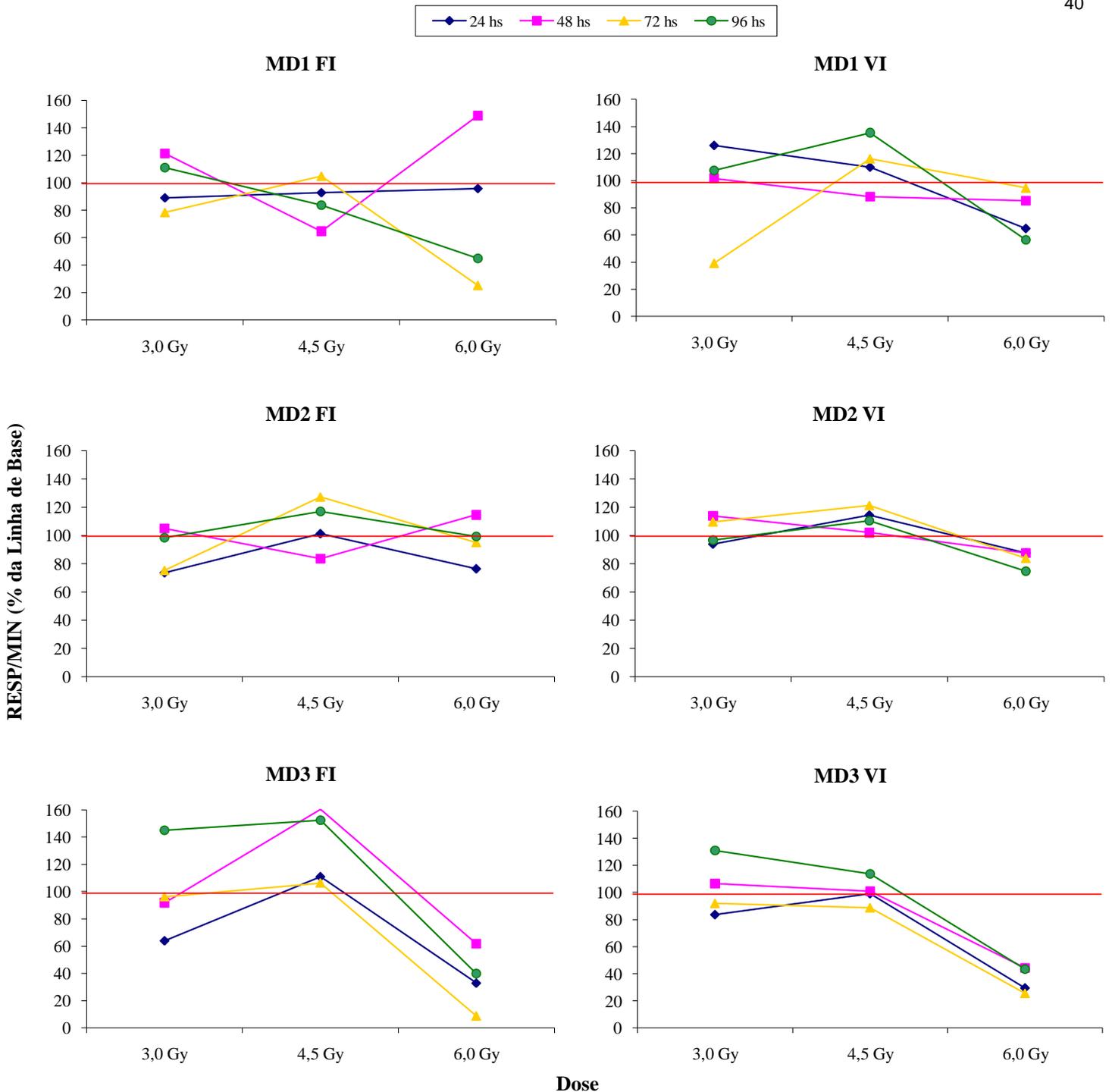


Figura 7 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra dos sujeitos MD1, MD2, MD3 em função da dose de radiação nos componentes FI e VI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

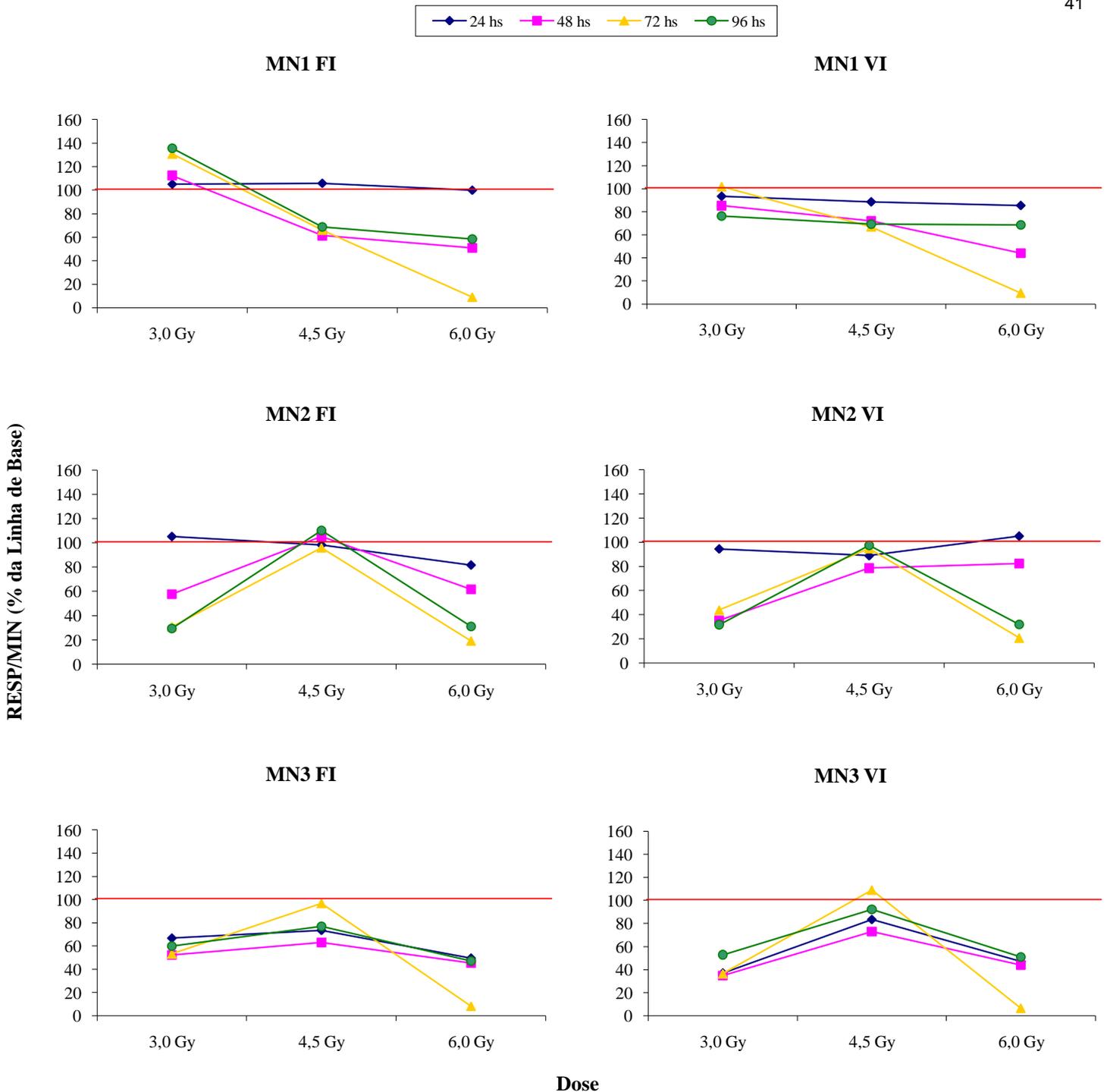


Figura 8 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra dos sujeitos MN1, MN2, MN3 em função da dose de radiação nos componentes FI e VI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

Com exceção do sujeito MN1 no componente FI, todos os outros sujeitos apresentaram diminuição na taxa relativa de resposta para a dose de 3,0 Gy. O mesmo pode ser observado para a dose 4,5 Gy com redução acentuada registrada na sessão realizada 48 horas após a irradiação. Para essa dose apenas o sujeito MN2 no componente FI não apresentou o mesmo efeito. A dose de 6,0 Gy provocou redução da taxa relativa de resposta para todos os sujeitos em ambos os componentes na sessão realizada 72 horas pós-irradiação com ligeira recuperação a linha de base 96 horas após a irradiação.

A Figura 9 apresenta a taxa relativa de resposta em função das diferentes doses de radiação nas quatro sessões pós-irradiação para os sujeitos cuja sessão experimental ocorreu às 16 h e as sessões de irradiação às 12 h (meio dia). Os sujeitos TD1 e TD3 mostraram maior redução no desempenho no componente FI 60 s 96 horas após a exposição à radiação para a dose de 3,0 Gy enquanto que para o sujeito TD2 o maior decréscimo foi registrado 24 horas pós-irradiação. Para o componente VI 60 s, apenas o sujeito TD1 mostrou recuperação da taxa relativa de resposta aos níveis de linha de base 96 horas após a exposição. Para a dose 4,5 Gy apenas o sujeito TD2 apresentou redução acentuada no desempenho, com efeito pronunciado na sessão realizada 48 horas após a exposição para ambos os componentes. O mesmo efeito pode ser observado para a dose 6,0 Gy.

A Figura 10 mostra a taxa relativa de resposta nos componentes FI e VI para o sujeitos em que as sessões experimentais ocorriam às 16 h e as sessões de irradiação foram realizadas à 0 h.

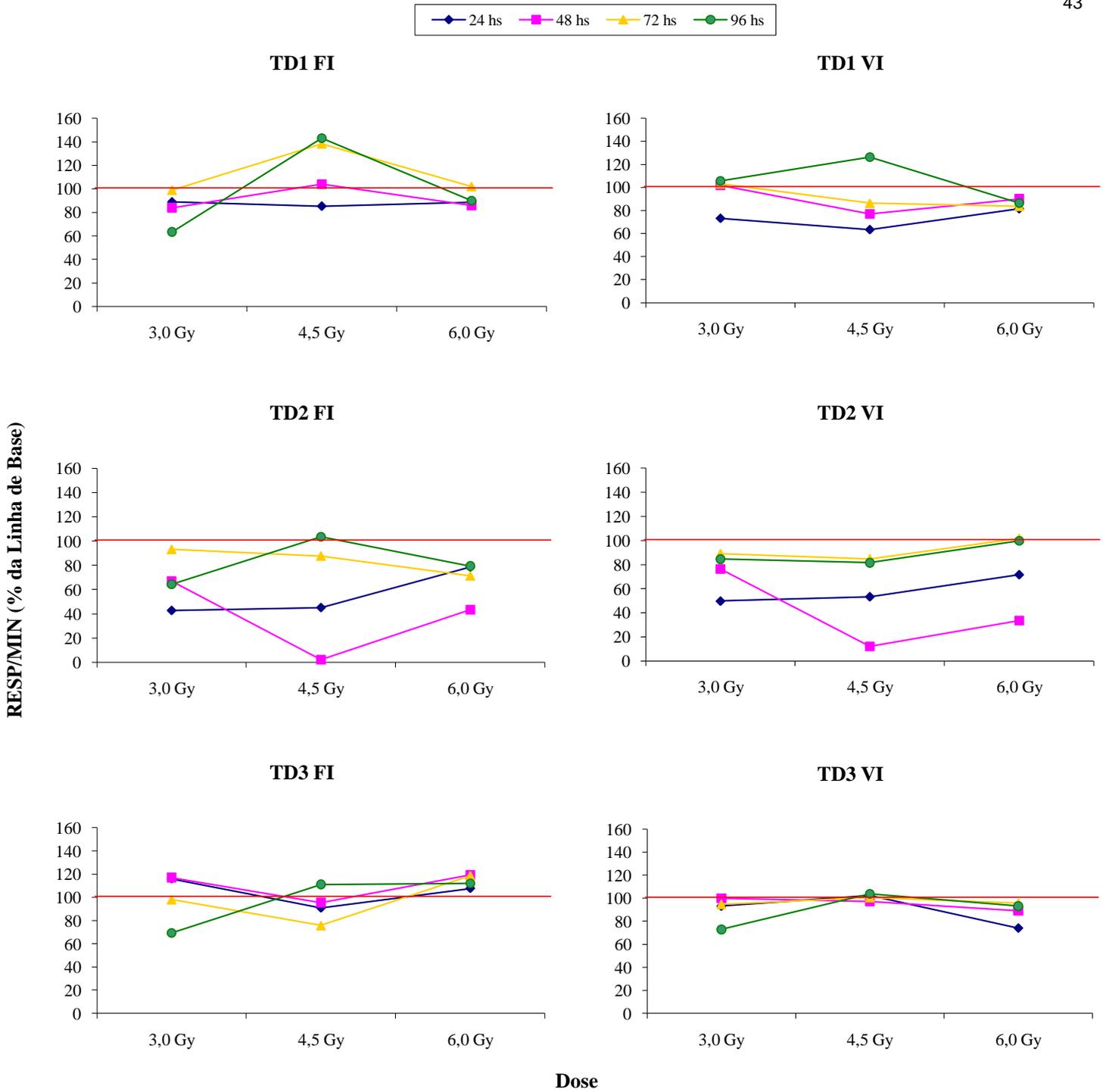


Figura 9 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra dos sujeitos TD1, TD2, TD3 em função da dose de radiação nos componentes FI e VI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

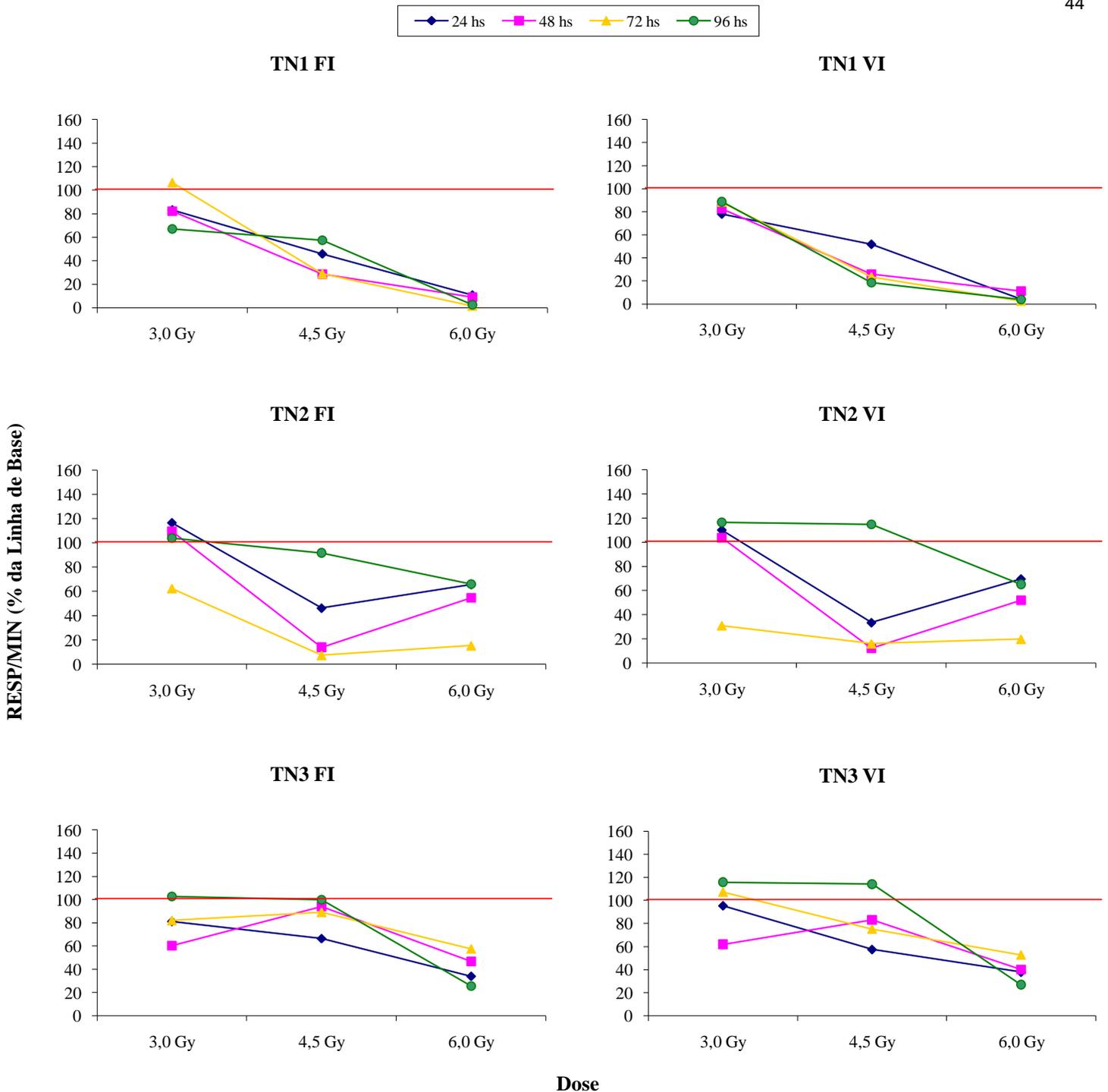


Figura 10 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra dos sujeitos TN1, TN2, TN3 em função da dose de radiação nos componentes FI e VI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

Em geral, para todos os sujeitos pode ser observada uma redução acentuada no desempenho na sessão realizada 72 horas após a exposição para a dose de 6,0 Gy em ambos os componentes. Reduções semelhantes também puderam ser observadas para as outras doses com efeitos dose-dependentes. O sujeito TN2 apresentou decréscimo na taxa relativa de resposta pronunciada na sessão 72 horas pós-irradiação para todas as doses em ambos os componentes.

A Figura 11 apresenta a taxa relativa de resposta de pressão à barra para todos os sujeitos em função da dose de radiação para cada componente do múltiplo FI/VI nas sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 horas após a irradiação, independente do horário do experimento e do horário da irradiação. A linha de base (100%) para cada dose representa a mediana da taxa de respostas nas 10 sessões anteriores a cada irradiação. Apesar de não ser possível verificar diferenças no que se refere aos componentes do esquema múltiplo utilizado, os dados apontam para um efeito dose-dependente para ambos os componentes do múltiplo com declínio mais pronunciado da taxa de resposta na sessão realizada 72 horas após a exposição à dose de 6,0 Gy.

Nas Figuras 12 e 13 os dados são apresentados para todos os sujeitos e para cada componente do esquema múltiplo de acordo com o horário do experimento e o horário da irradiação. Observa-se o efeito dose-dependente tanto para os sujeitos cujo experimento foi realizado pela manhã como para aqueles realizados no período da tarde com efeitos semelhantes tanto para o esquema de intervalo fixo quanto o de

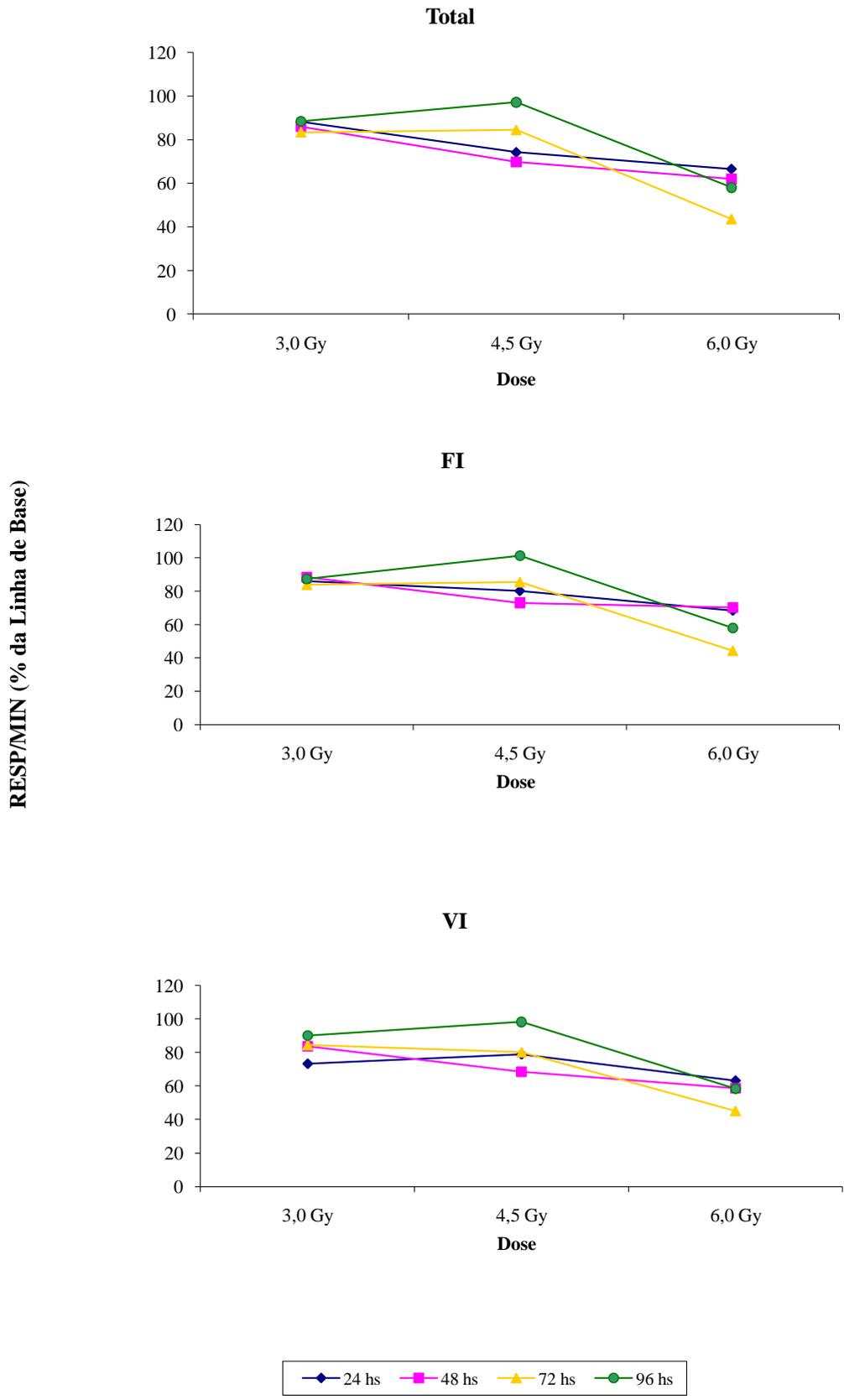


Figura 11 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra para todos os sujeitos em função da dose de radiação nos componentes FI e VI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa respondida nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

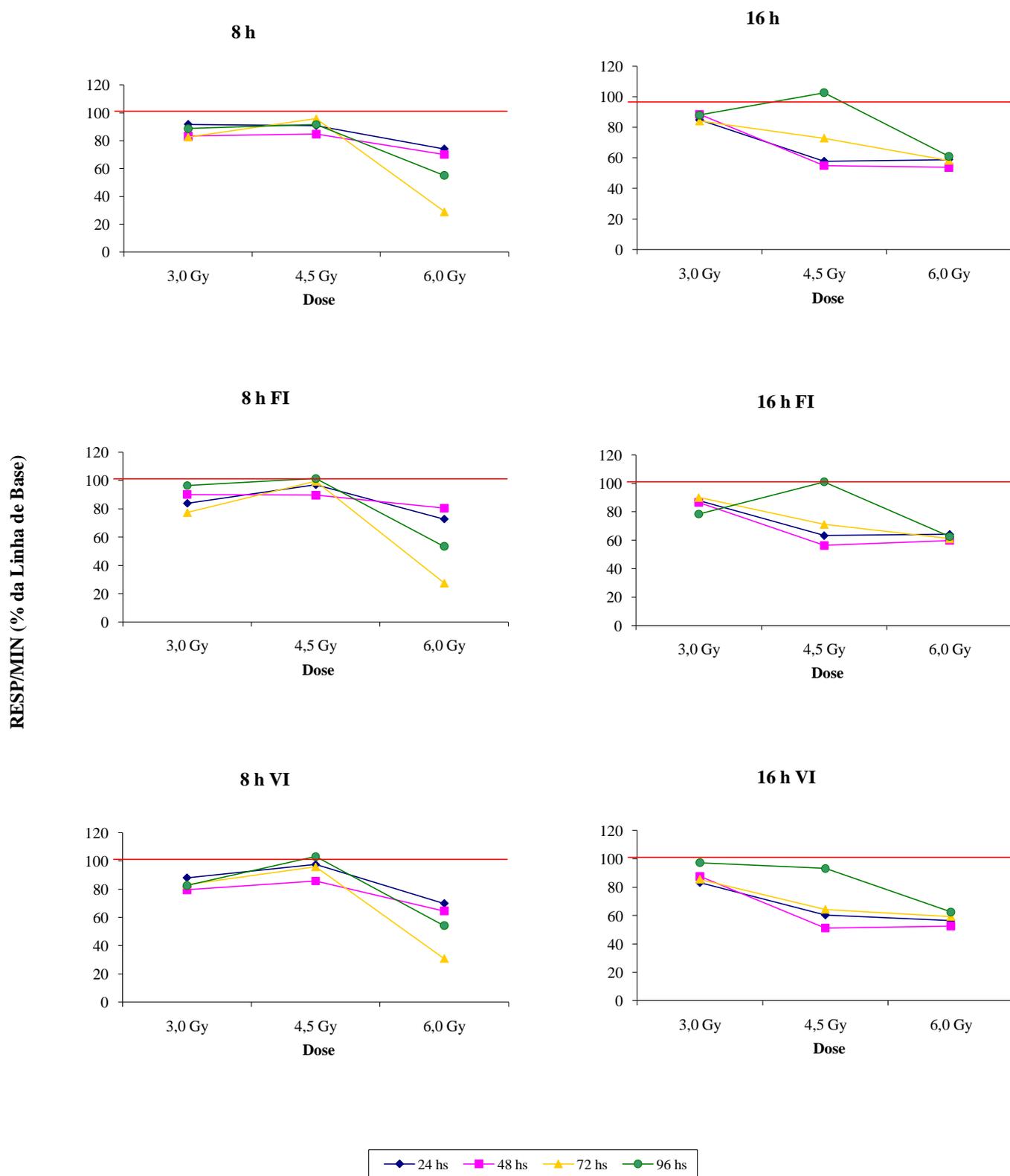


Figura 12 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra sujeitos cujas sessões experimentais ocorreram às 8 h (Manhã) e às 16 h (Tarde) em função da dose de radiação, nos componentes FI e VI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

intervalo variável sendo para os sujeitos cujo experimento foi realizado às 8 h, pode-se observar que a dose de 6,0 Gy produziu um maior declínio na taxa relativa de respostas. Em todos os casos, houve recuperação na sessão realizada 96 horas após a irradiação, após 4,5 Gy.

Na Figura 13 em que os dados são apresentados levando-se em conta o horário da irradiação, podemos observar um efeito mais pronunciado para os sujeitos irradiados à 0h para ambos os componentes do múltiplo. Para tais sujeitos, todas as doses produziram uma maior queda na taxa relativa de respostas se comparada com os sujeitos cuja irradiação ocorreu ao meio-dia, sendo tal efeito mais pronunciado no componente VI para a dose de 6,0 Gy. Além disso, para a dose de 4,5 Gy, pode-se observar recuperação aos níveis de linha de base nos sujeitos irradiados às 12 h na sessão realizada 96 horas após a irradiação. O mesmo não aconteceu para os sujeitos irradiados à 0 h para o componente VI.

A Figura 14 apresenta a taxa relativa de resposta de pressão à barra para todos os sujeitos em função da dose de radiação no componente FI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 horas após a exposição às diferentes doses de radiação (3,0, 4,5, 6,0 Gy). A distribuição dos pontos no gráfico é apresentada para os quatro grupos com variação da irradiação (I) e da sessão (s) em 24 horas aponta para uma redução maior no desempenho para aqueles sujeitos cujas irradiações ocorreram à 0 h principalmente para a dose de 6,0 Gy seguida por 4,5 Gy. Para a dose de 3,0 Gy, pode-se observar alguns pontos associados à irradiação ocorrendo às 12 h com recuperação aos níveis de linha de base no gráfico que mostra o efeito da exposição à radiação para a sessão realizada 48 horas após a exposição. Efeito semelhante pode ser observado nos gráficos das sessões realizadas 48 horas e 72 horas pós-irradiação. Diminuição mais acentuada no desempenho para os sujeitos

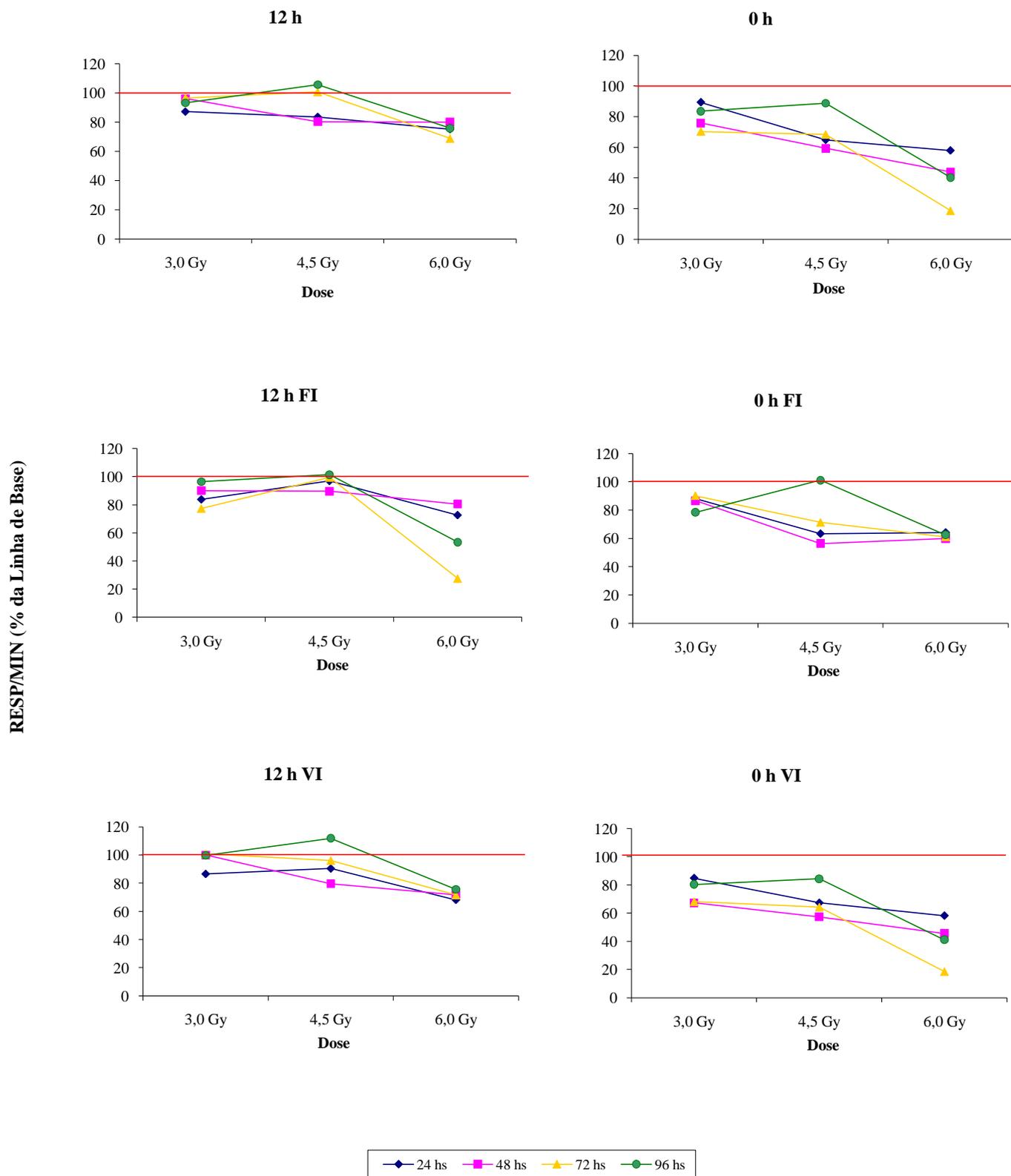


Figura 13 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra sujeitos cujas irradiações ocorreram às 12 h e às 0 h em função da dose de radiação, nos componentes FI e VI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

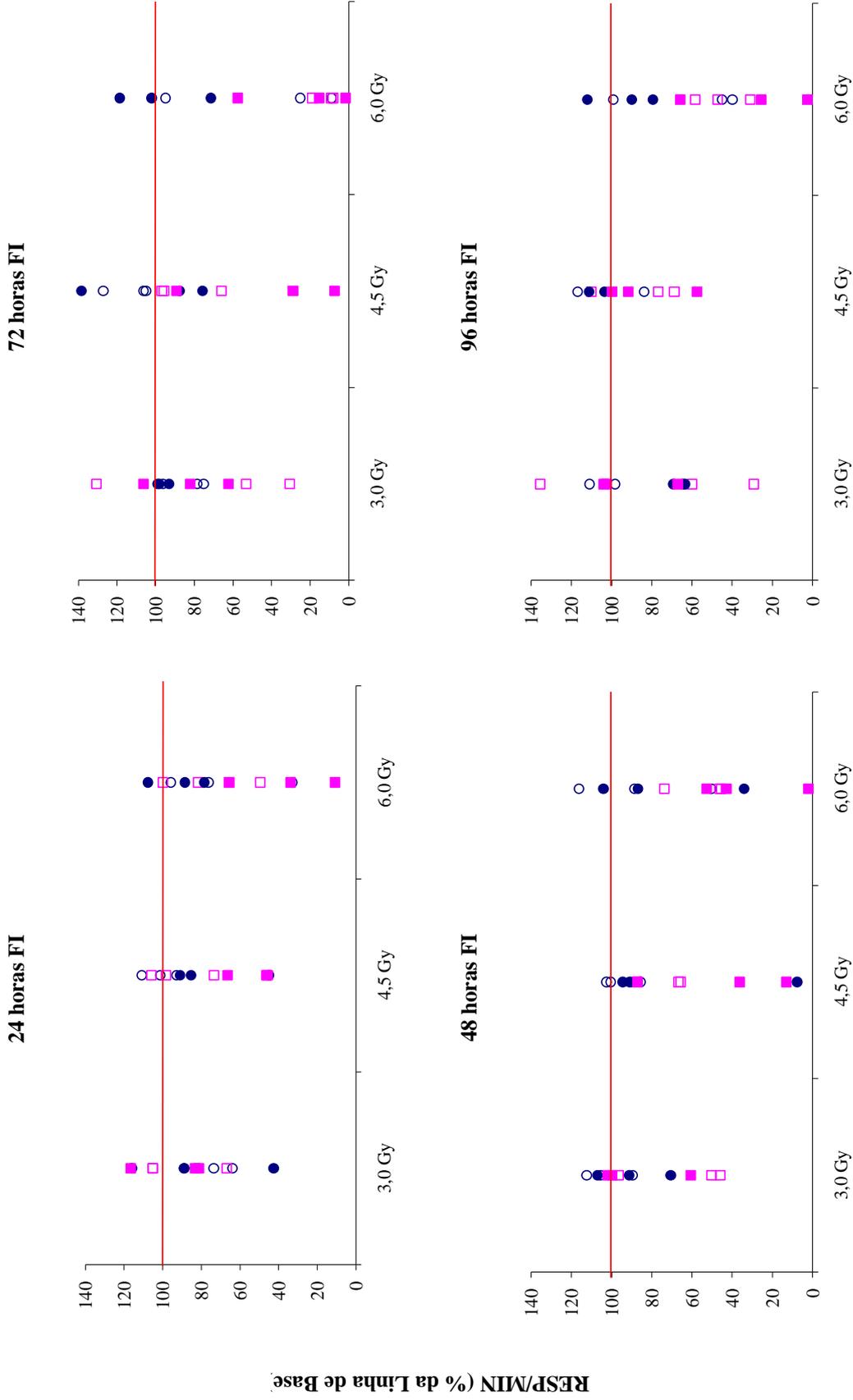


Figura 14 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra para todos os sujeitos em função da dose de radiação no componente FI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação. Na legenda "I" corresponde ao horário da irradiação e "E" corresponde ao horário da sessão experimental.

irradiados à 0 h principalmente 72 horas após a irradiação e uma maior recuperação aos níveis de linha de base no desempenho dos sujeitos irradiados às 12 h. Tal efeito também pode ser observado gráfico correspondente às sessões realizadas 96 horas pós-irradiação.

A Figura 15 mostra o mesmo efeito para o componente VI. Podemos notar a partir dos gráficos associados às sessões realizadas 24 e 48 horas após a irradiação que os efeitos das diferentes doses de radiação sobre o desempenho para esse componente foram mais pronunciados se comparados ao desempenho no componente FI. Tal redução é ainda maior se observarmos a distribuição dos pontos 72 horas pós-irradiação, com maior decréscimo para os sujeitos irradiados à 0 h na dose de 6,0 Gy. Da mesma forma, o retorno gradual do desempenho a linha de base ocorreu na sessão realizada 96 horas após a exposição à radiação ionizante principalmente para os sujeitos irradiados às 12 h.

A Figura 16 apresenta a porcentagem de reforços obtidos em relação à linha de base (taxa relativa de reforços), para os sujeitos cuja sessão experimental ocorreu às 8h para as diferentes doses de radiação (3,0, 4,5 e 6,0 Gy) nas sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 horas após a exposição à radiação. Os sujeitos MD1, MD2 e MD3 mostram uma pequena queda na taxa relativa de reforços na sessão realizada 24 horas pós-irradiação. Entretanto uma maior redução na porcentagem de reforços obtidos pode ser observada para os sujeitos irradiados à 0h (MN1, MN2 e MN3) 72 horas pós-irradiação para a dose de 6,0 Gy.

A Figura 17 mostra a taxa relativa de reforços para os sujeitos para os quais as sessões experimentais ocorreram às 16 h. Para os sujeitos irradiados ao meio dia (TD1, TD2 e TD3), apenas o sujeito TD2 apresentou perda na obtenção de reforços na sessão realizada

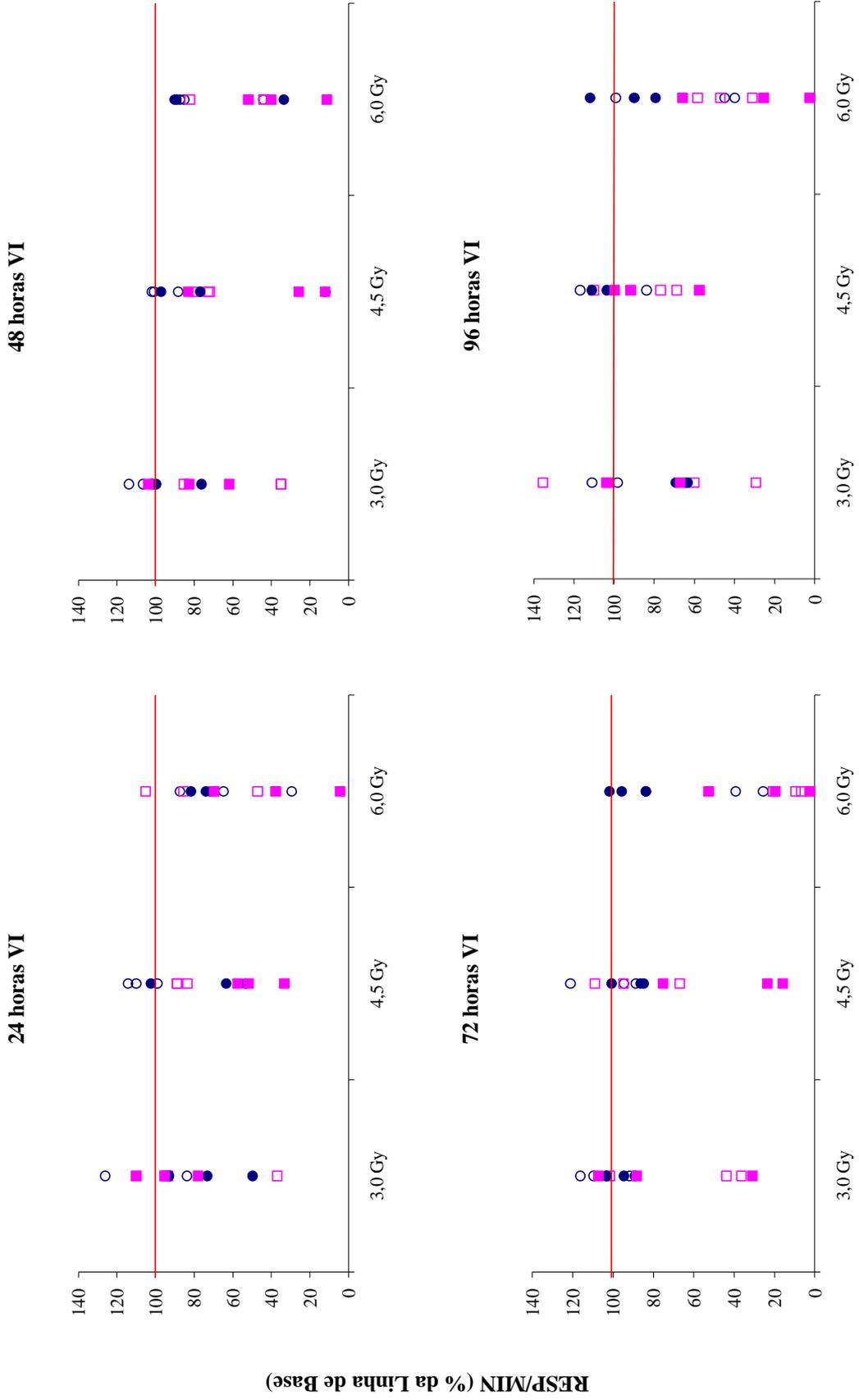


Figura 15 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra para todos os sujeitos em função da dose de radiação no componente VI para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação. Na legenda "I" corresponde ao horário da irradiação e "E" corresponde ao horário da sessão experimental.

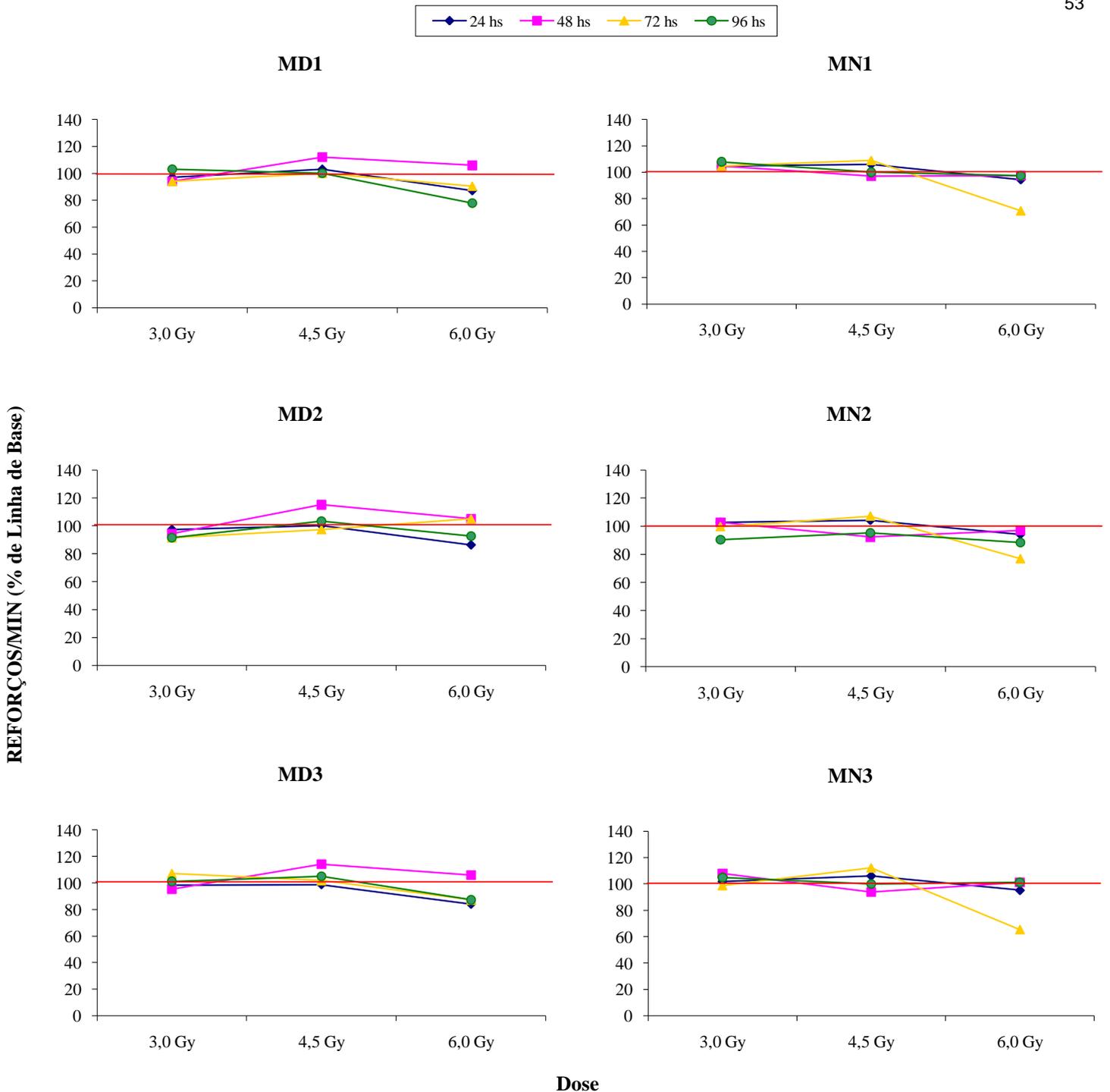


Figura 16 - Taxa relativa de reforços para os sujeitos MD1, MD2, MD3, MN1, MN2 e MN3 em função da dose da dose de radiação para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

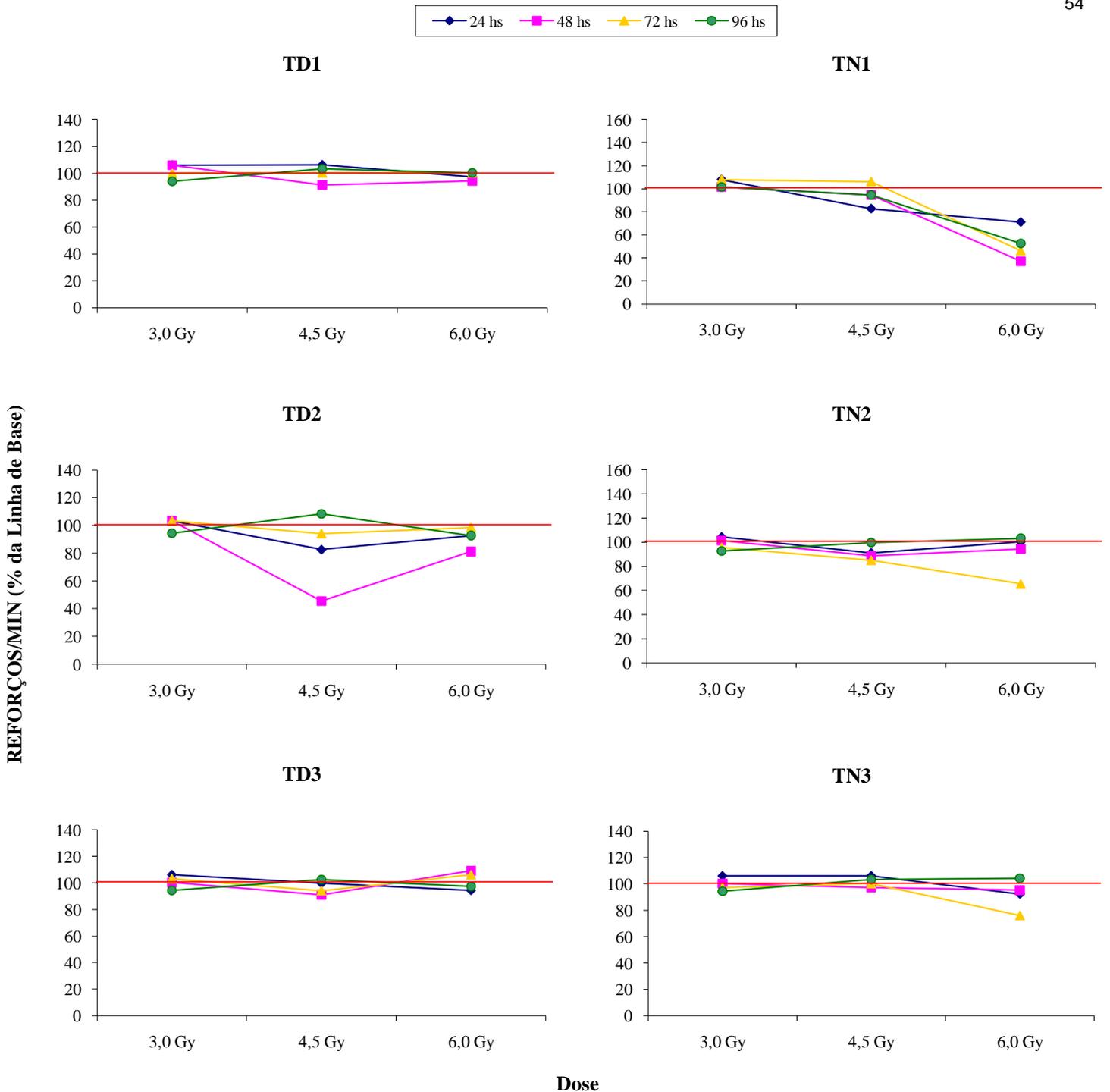


Figura 17 - Taxa relativa de reforços para os sujeitos TD1, TD2, TD3, TN1, TN2 e TN3 em função da dose da dose de radiação para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

48 horas após a exposição à radiação com dose de 4,5 Gy. Por outro lado, todos os sujeitos irradiados à 0 h apresentaram queda acentuada na porcentagem de reforços obtidos principalmente na sessão realizada 72 horas pós-irradiação para a dose de 6,0 Gy.

As figuras apresentadas a seguir mostram um resumo dos efeitos da radiação ionizante para as diferentes doses nas sessões realizadas 24, 48 e 72 e 96 horas após a irradiação, independente do componente do múltiplo. A Figura 18 apresenta a taxa relativa de resposta de pressão à barra em relação ao horário da sessão experimental (manhã e tarde) para todos os sujeitos. Uma análise dos dados obtidos mostra um efeito pronunciado da radiação para os sujeitos cuja sessão foi realizada às 16 h, principalmente na sessão realizada 48 horas após a irradiação onde a dose de 4,5 Gy produziu efeito semelhante à de 6,0 Gy para metade dos sujeitos irradiados. Além disso, os dados apresentados indicam ainda uma intensificação dos efeitos da radiação 72 horas após a exposição para ambos os grupos.

Tal efeito também pode ser observado quando da apresentação dos dados referentes ao horário da irradiação (12 h e 0 h) ilustrados na Figura 19. A intensificação dos efeitos dose-dependente da radiação também pode ser observada principalmente na sessão realizada 72 horas após a exposição. Os dados mostram ainda uma recuperação aos níveis de linha de base na sessão ocorrida 96 horas após a irradiação principalmente para os sujeitos irradiados às 12 h.

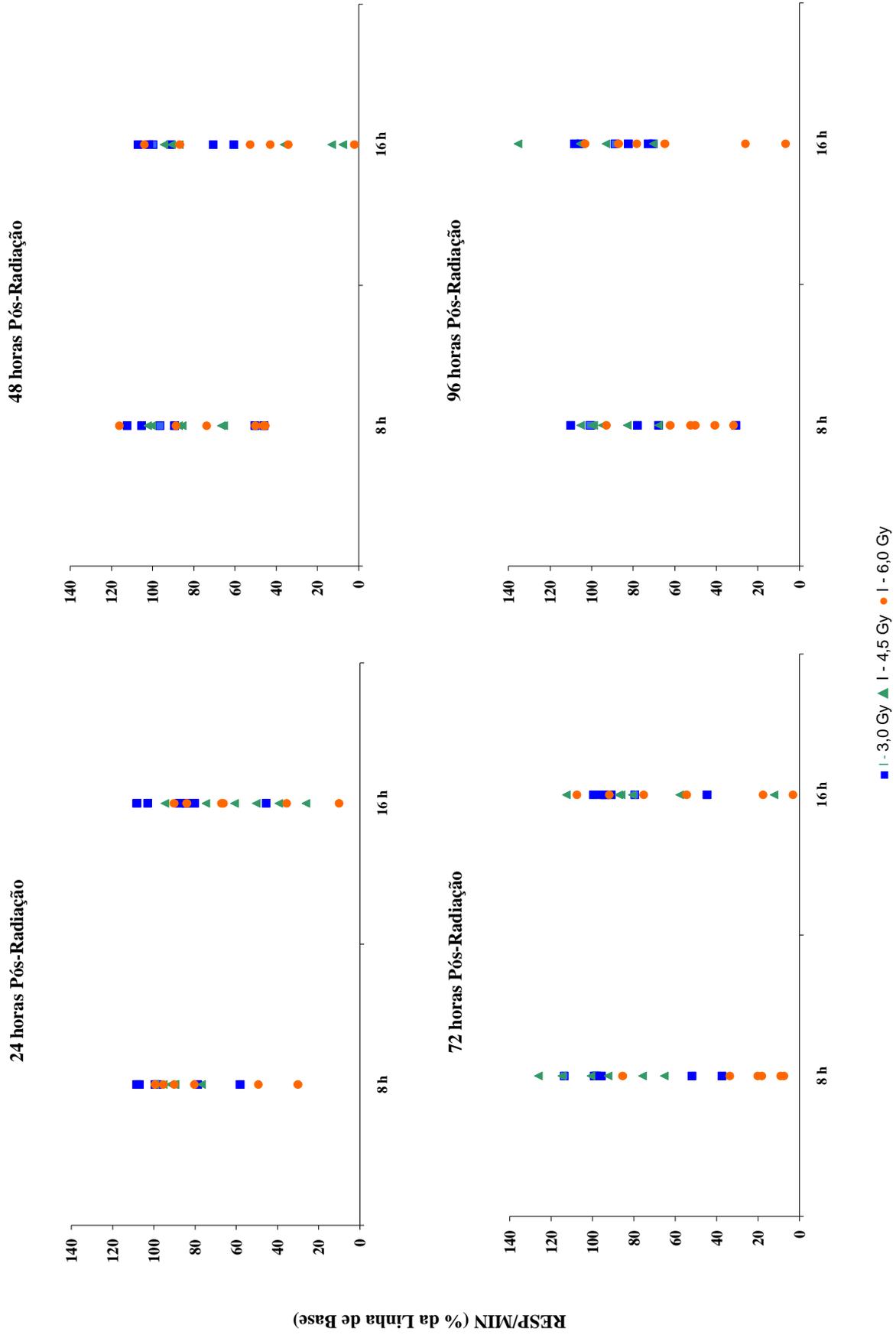


Figura 18 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra em relação ao horário da sessão experimental (8 h /16 h) em função da dose de radiação para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa de resosta nas 10 sessões anteriores à cada irradiação.

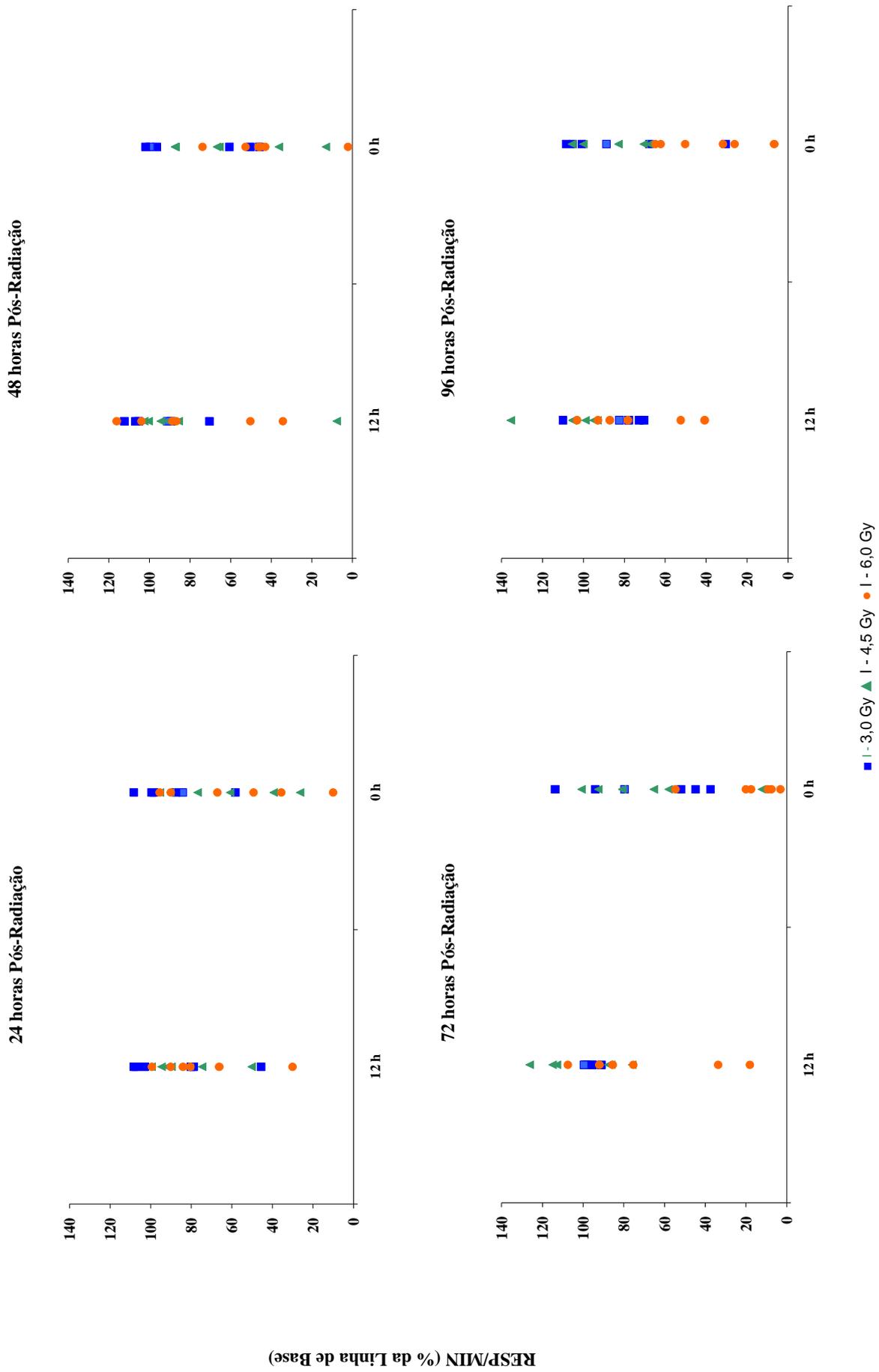


Figura 19 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra em relação ao horário da irradiação (12 h e 0 h) em função da dose de radiação para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa de resosta nas 10 sessões anteriores à cada irradiação.

Concluindo, a Figura 20 mostra os efeitos da radiação ionizante sobre a taxa relativa de respostas nos quatro grupos utilizados. De acordo com os dados coletados, pode-se observar um efeito seletivo da radiação sobre os sujeitos irradiados à 0 h se comparados com aqueles irradiados às 12 h. Tal efeito é visível já na sessão realizada 24 horas após a exposição com intensificação pronunciada na sessão realizada 72 horas após a irradiação. Além disso, pode-se observar que, para os sujeitos cuja irradiação ocorreu ao meio-dia, a recuperação aos níveis de linha de base ocorreu mais rapidamente principalmente nas sessões realizadas na parte da tarde. Para tais sujeitos, a recuperação ocorreu já na sessão realizada 72 horas após a exposição quando, de forma contrária, os sujeitos irradiados à meia-noite ainda mostram uma manutenção dos efeitos da radiação.

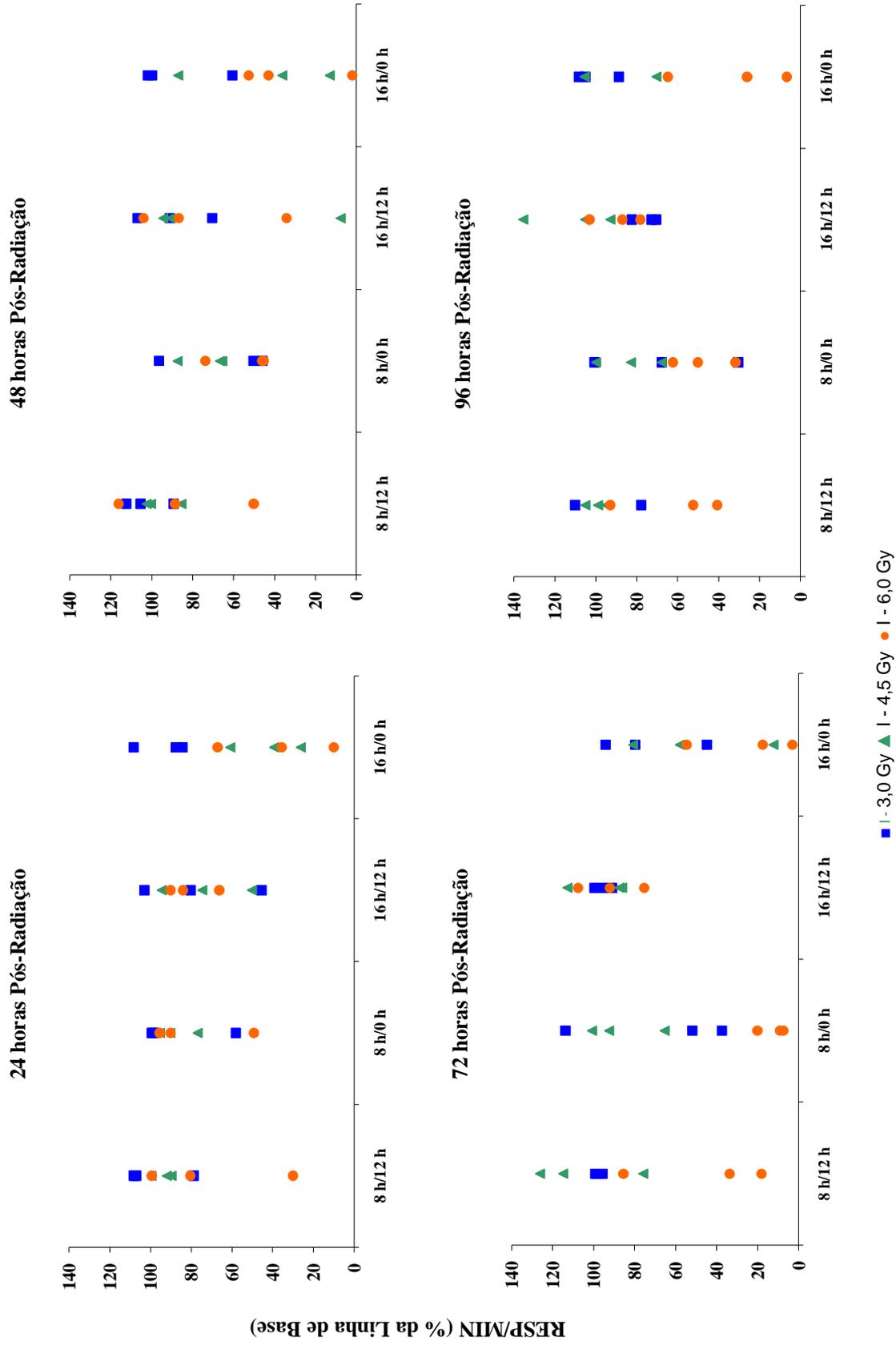


Figura 20 - Taxa relativa de respostas de pressão à barra em relação ao horário da sessão experimental (8 h / 16 h) e horário da irradiação (12 h / 0 h) em função da dose de irradiação para as sessões realizadas 24, 48, 72 e 96 h após a exposição. A linha de base (100%) para cada dose representa a média da taxa resposta nas 10 sessões anteriores a cada irradiação.

DISCUSSÃO

A farmacologia comportamental tem enfatizado o papel de variáveis comportamentais como moduladoras dos efeitos que algumas drogas produzem sobre o comportamento. Os efeitos comportamentais de diferentes agentes tóxicos podem depender também do esquema de reforçamento que controla o comportamento, da história comportamental do sujeito e do contexto em que o comportamento ocorre (Blackman & Pellón, 1993).

No caso dos efeitos da radiação ionizante sobre comportamento operante, variáveis exercem papel fundamental na determinação desses efeitos: as variáveis radiológicas, que incluem o tipo de radiação, qualidade da radiação, fracionamento da dose e história de exposição; e as variáveis comportamentais as quais incluem taxa de resposta na linha de base, esquema de reforçamento, tipo de reforço, dentre outras (Gimenes & Vasconcelos, 1997; Vasconcelos, 1999; Mickley, Bogo, Landauer & Mele, 1988). Da mesma forma, diferentes tarefas têm sido utilizadas no estudo dos efeitos comportamentais da radiação ionizante, como por exemplo, a discriminação visual simples em ratos e a aquisição repetida (Gimenes, Guimarães, Bastos, Rodrigues, Brandão & Caballero, 1998; Gimenes, Vasconcelos, Brandão, Tubino, Nogueira & Caballero, 1997; Vasconcelos & Gimenes, 1996; Vasconcelos, 1999). O presente trabalho teve como objetivo explorar as relações entre as variações circadianas e a radiação ionizante.

A resposta de pressão à barra tem sido alvo de diversos estudos por ter se mostrado particularmente sensível aos efeitos da radiação ionizante. A medida de taxa de resposta tem apresentado alterações mesmo utilizando-se doses baixas de radiação. Tais efeitos

podem ser observados em diversos procedimentos: em esquemas simples de intervalo fixo (Gimenes, Vasconcelos & Goulart, 1991), em esquemas simples de intervalo variável (Vasconcelos, Gimenes, Magalhães, Santos, Macedo, Brandão e Goulart, 1993), em esquemas concorrente de reforçamento (Vasconcelos, Gimenes, Brandão, Bezerra, Dacanal, Campos & Goulart, 1995), em esquemas múltiplos de razão fixa e intervalo fixo (Mele & McDounough, 1995), em aquisição repetida (Winsauer & Mele, 1993) e em esquema múltiplo de aquisição repetida e desempenho (Vasconcelos, 1999).

Apesar de muitos estudos terem explorado os efeitos da radiação ionizante sobre o comportamento mantido por contingências operantes, alguns parâmetros ainda necessitam de maior compreensão. O mundo em que vivemos oscila continuamente entre a luz e o escuro obedecendo ritmicidade cíclica. As principais funções comportamentais, fisiológicas e endócrinas estão habitualmente sincronizadas com as mudanças geofísicas periódicas. Nesse sentido, presente trabalho teve como objetivo explorar a interação de parâmetros temporais, como o horário da coleta de dados e o horário da irradiação, com efeitos da radiação ionizante sobre o comportamento operante. Para isso, foram utilizados ratos com sujeitos experimentais divididos aleatoriamente em quatro grupos de forma que permitisse a análise dos parâmetros acima descritos. Assim, para o primeiro grupo de sujeitos a sessão experimental ocorreu às 8 horas e a sessão de irradiação ao meio-dia. O segundo grupo, a sessão experimental ocorreu às 8 horas e a sessão de irradiação à meia-noite. Nos dois últimos grupos a sessão experimental ocorreu às 16 horas com exposição à radiação ocorrendo ao meio-dia para um grupo e à meia-noite para outro.

No que se refere ao esquema múltiplo de reforçamento FI 60 s e VI 60 s, os resultados obtidos no presente estudo apontam para uma diminuição mais pronunciada na

taxa de resposta de pressão à barra principalmente no esquema VI 60 s para as doses de 4,5 e 6,0 Gy. Esse efeito se mostrou intensificado nas sessões realizadas 48 horas e 72 horas após a exposição, com posterior recuperação da taxa de resposta, sem, entretanto alcançarem os níveis de linha de base para a dose de 6,0 Gy. Resultado semelhante foi encontrado por Gimenes e cols. (1991) que observaram efeitos sobre o desempenho em FI mesmo em doses mais baixas, de 3,5 Gy. Além disso, esses autores observaram um efeito seletivo no componente VI no que se refere às taxas de resposta na condição de linha de base. Sujeitos que responderam com uma taxa mais alta durante a linha de base, apresentaram uma maior redução na taxa de respostas após a irradiação. A dose de 6,0 Gy produziu queda acentuada na taxa de resposta para ambos os componentes do múltiplo.

O desempenho dos sujeitos MN1 e TD2 após a exposição à radiação ionizante com dose de 4,5 Gy no presente experimento demonstra esse efeito seletivo. Entretanto, no presente trabalho o efeito seletivo mostrou-se mais pronunciado no componente FI se comparado ao componente VI. Os sujeitos que responderam com taxas mais altas durante a condição de linha de base demonstraram uma maior queda do que aqueles que responderam com baixas taxas – MN2 e MD3. Para essa dose, a intensificação dos efeitos da radiação ionizante foi pronunciada na sessão realizada 72 horas após a exposição. Entretanto, observou-se recuperação de desempenho aos níveis de linha de base a partir da quarta sessão pós-irradiação. Esses resultados sugerem que assim como o esquema de reforçamento, a taxa de resposta na condição de linha de base desempenha papel fundamental na modulação dos efeitos da radiação ionizante. Resultados semelhantes foram obtidos por Mele e cols. (1988), utilizando esquema de razão fixa 50 (FR 50) e intervalo fixo 120 segundos (FI 120 s). As altas taxas produzidas pelo esquema FR 50

sofreram maior queda após a exposição de 6,5 Gy que aquelas produzidas pelo esquema de FI 120s. Além disso, observaram outro efeito no que tange ao padrão típico do esquema, ou seja, para o FI 120s a queda na taxa de resposta não foi acompanhada de uma alteração no padrão típico do esquema enquanto que para o esquema FR 50 a alteração foi marcante no que se refere às pausas pós-reforço. As reduções nas taxas de resposta foram acompanhadas por aumento das pausas pós-reforço. De forma geral os dados do presente experimento, em relação aos efeitos da radiação ionizante sobre a resposta de pressão à barra, replicam dados encontrados na literatura. Os padrões observados apresentaram redução nas taxas, principalmente durante o período de 24 a 72 horas após a irradiação e recuperação gradual das mesmas. Além disso, os efeitos foram dose-dependentes, com a maior dose produzindo um maior efeito, ou seja, produzindo uma redução mais intensa nas taxas de resposta.

As quedas nas taxas de resposta no presente estudo também foram acompanhadas de quedas nas taxas de reforço após a exposição à radiação ionizante. Embora tenha havido essa redução, a mesma não foi da mesma intensidade daquela observada para as taxas de respostas. Somente quando as taxas de resposta mostraram reduções mais acentuadas pode-se observar reduções marcantes nas taxas de reforços. Esses efeitos também foram dose-dependentes, ou seja, a taxa de reforços sofreu maior decréscimo quando da exposição à radiação com dose de 6,0 Gy se comparada às doses de 3,0 e 4,5 Gy. Essas observações também corroboram dados previamente apresentados por Vasconcelos e cols. (1995) em um experimento manipulando a distribuição de reforços utilizando ratos sob um esquema concorrente de reforçamento VI 30s e VI 120 s, onde foi observado um efeito diferenciado na taxa respostas e na distribuição de reforços quando da exposição às doses de radiação ionizante de 4,5 ou 6,0 Gy. A taxa de respostas sofreu um decréscimo substancial no

esquema VI 120 s o que não foi observado com relação ao esquema VI 30s. Além disso, a dose de 4,5 Gy não produziu diferenças substanciais na taxa de reforços em relação aos níveis de linha de base. Por outro lado, uma exposição posterior dos animais a uma dose de 6,5 Gy levou a um decréscimo tanto na taxa de respostas quanto na taxa de reforços em ambos os esquemas de reforçamento.

Uma explicação para a redução na taxa de respostas e na taxa de reforços após exposição à radiação foi proposta por Winsauer, Verrees, O'Halloran, Bixler e Mele (1994). Segundo os autores, os efeitos anoréxicos da radiação levariam a uma redução no consumo de alimento, sendo que a duração desse efeito está diretamente relacionada com a dose a qual o animal foi exposto, ou seja, quanto maior a dose, maior o efeito anoréxico provocado por ela, levando a uma redução na taxa de resposta. Além disso, uma letargia caracterizada por uma queda na atividade geral também parece determinar a queda observada na taxa de respostas, o que estaria diretamente associada à redução na taxa de reforços e conseqüente redução no consumo dos mesmos. Embora esses efeitos anoréxicos e letárgicos possam ser claramente observados em situação livre, isto é, nas gaiolas viveiro, por exemplo, os mesmos tendem a ser modulados por contingências operantes. Em trabalhos anteriores Vasconcelos e cols. (1995) e Vasconcelos (1999) demonstraram esse tipo de modulação, com diferentes tipos de contingências afetando taxas de respostas, mas não taxas de reforços obtidos ou consumo dos mesmos. A diferença entre os efeitos sobre as taxas de respostas e taxas de reforços obtidos no presente estudo também apontam para essa mediação das contingências operantes sobre os efeitos da radiação ionizante.

No que se refere à resposta biológica à radiação ionizante, a síndrome de radiação aguda deve ser mencionada já que é freqüentemente observada em organismos expostos a

radiação de corpo-inteiro e resulta em danos severos a diversos órgãos e células, além causar a morte, dependendo da dose à qual o organismo foi exposto. Após a exposição a altas doses de radiação entre 4,0 e 12 Gy (em humanos) morte pode ocorrer entre 10 a 20 dias pós-irradiação, como resultado a danos no tecido hematopoiético, necrose da mucosa gastrointestinal e subsequente bacteremia (Haus, 2002).

Muitos dos tecidos envolvidos na resposta biológica à radiação apresentam uma organização temporal com diversas frequências. A divisão celular de diversos tecidos dos mamíferos não ocorre aleatoriamente, mas apresentam ritmicidade circadiana, com características específicas para cada tecido. Os diferentes mecanismos de danos biológicos causados por diferentes doses de radiação e diferenças temporais nos ritmos de proliferação celular dos tecidos expostos podem ser uma explicação para os relatos de variações circadianas da radiosensibilidade em mamíferos. Sendo assim, inúmeros fatores como presença ou ausência de infecção, alojamento em gaiolas individuais ou coletivas, regime de luz e alimentação, duração dos períodos de claro/escuro bem como horário em que ocorreu à exposição à radiação ionizante podem alterar a sensibilidade circadiana à irradiação de corpo inteiro em animais (Cockerman, Walden, Dallas, Landauer & Mickley, 2001).

Em ratos mantidos sobre condições controladas de laboratório, alojados individualmente sob o regime de claro / escuro de LD 12h:12h e com comida e água disponíveis *ad libitum*, pode-se observar alterações rítmicas circadianas após uma única exposição de corpo inteiro a raios-x (Pizzarello, Wiftofski & Lyons, 1963). Nelson (1966) observou uma maior mortalidade nos animais expostos à radiação durante o período escuro e no início do período claro. Sheving, Tsai e Sheving (1983) utilizando dose fracionada de

raios-x de 2,26 Gy / dia por sete dias com exposição à radiação de corpo-inteiro, observou uma diferença na taxa de sobrevivência relacionada ao momento em que foi realizada a irradiação. Enquanto 90% dos ratos irradiados durante período claro sobreviveram, a mortalidade para os sujeitos irradiados no período escuro foi de 65%. Além disso, quando da diminuição da intensidade da iluminação durante o período claro, não foi observada alterações na radiosensibilidade relacionadas aos períodos em que foram realizadas as exposições. No presente estudo, apesar de não ter-se verificado mortalidade por um período de pelo menos quatro semanas pós-irradiação, verificou-se um decréscimo maior no desempenho para os sujeitos cuja exposição ocorreu à meia-noite se comparado com aqueles irradiados ao meio-dia.

Haus, Halberg, Loken e Kim (1974) utilizando ratos de aproximadamente 10 a 20 semanas, alojados em gaiolas individuais sob um regime de iluminação LD 12h:12h e comida e água disponíveis *ad libitum* estudaram variações no LD para irradiação de raios-x de corpo inteiro. Metade dos animais foram mantidos com iluminação das 06 horas às 18 horas, alternando com o período escuro das 18 horas às 6 horas. A outra metade dos sujeitos teve o regime de iluminação alterado em 12 horas 14 dias antes da exposição, quando o período de iluminação ocorria das 18 horas às 6 horas. Após exposição de subgrupos separados a 4,0, 4,5 ou 5,0 Gy em sete diferentes horários, o LD apresentou um alteração circadiana com um pico de letalidade durante a primeira metade do período claro (valores baixos no LD), um pico de radiosensibilidade (valores altos no LD) ao fim do período claro e radiosensibilidade intermediária (valores intermediários de LD) durante o período escuro. Além disso, os animais sob a inversão de 180° no regime de iluminação também apresentaram variação circadiana com alteração de fase. No mesmo estudo, os

autores verificaram variação circadiana com depressão das células da medula óssea com um pico de radiosensibilidade durante o período escuro.

De fato, a medula óssea é um dos tecidos com maior proliferação celular e com maior radiosensibilidade entre os mamíferos. Lesões na medula óssea causadas por exposição à irradiação de corpo inteiro podem levar à síndrome aguda da radiação que está relacionada à diminuição das células-tronco e seus derivados. Estudos têm demonstrado ritmicidade circadiana da radiosensibilidade da medula óssea de humanos e roedores.

Ueno (1968) observou variação circadiana no número de colônias endógenas no baço 10 dias após exposição à radiação em subgrupos de ratos em seis diferentes períodos do dia. Sob um regime de iluminação L/D 12:12h, as células formadoras da medula óssea se mostraram mais radiosensíveis durante a segunda metade do período escuro e mais radorresistente durante a primeira metade do mesmo período. Newsome-Tabatabai e Rushton (1984) expuseram animais mantidos L/D 12:12h à dose de 2 Gy de raios-x em dois momentos: na metade do período claro e na metade do período escuro (meio-dia e meia-noite) e observaram, através de secções histológicas da medula, uma maior diminuição da celularidade nos animais irradiados à meia-noite. Segundo os autores, a diferença no número de células remanescentes após a irradiação pode contribuir para a resistência circadiana após exposição de corpo inteiro. No momento de maior radorresistência, um número maior de células-tronco da medula óssea pode sobreviver à radiação e fornecer mais células viáveis para reconstrução do tecido hematopoiético.

De forma semelhante, o sistema gastrointestinal está diretamente ligado à síndrome aguda da radiação. A rápida proliferação celular do epitélio do trato gastrointestinal faz com que esse sistema possua uma alta radiosensibilidade. Danos causados pela radiação

nesse tecido podem levar a destruição da mucosa intestinal, úlcera e perda de barreiras funcionais levando a infecções e complicações.

A atividade de proliferação celular do epitélio intestinal varia em função do tempo. Em ratos, ritmicidade circadiana pode ser observada no epitélio da língua, esôfago, estômago, duodeno, íleo, cólon e reto. Existem diferenças de fase na proliferação celular entre esses órgãos, com acrofase da atividade proliferativa do epitélio da língua e do esôfago em animais mantidos sob regime de iluminação L/D 12:12h observada no durante o período escuro (Potten, 1990). Nos tratos intestinais normais, a integridade epitelial é mantida através do balanço da renovação celular e da morte celular com sua remoção através da apoptose. Apoptose é uma forma programada de morte celular com características morfológicas e bioquímicas particulares e é responsável pela remoção do excesso de células saudáveis bem como daquela que sofreram algum dano. Apoptose nas criptas intestinais dos ratos ocorre predominantemente na área das células-tronco (Potten, Booth & Prichard, 1997). Potten (1992) observou ocorrência de ritmicidade circadiana da apoptose no intestino de ratos não-irradiados, com maior número de células apoptóticas registradas na metade do período escuro.

Becciolini, Giaché, Scubla, e D'Abbondio (1987) estudaram os efeitos de irradiação ionizante na atividade enzimática da borda em escova das células epiteliais do intestino delgado após exposição de corpo inteiro a uma única dose de 3 Gy, administrada em quatro momentos diferentes do ciclo claro/escuro: 0h; 6h, 12h e 18h. As enzimas das bordas em escova, juntamente com as enzimas produzidas no pâncreas são responsáveis pela digestão de amidos e proteínas e apresentam oscilações circadianas com atividade máxima durante o período noturno e o mínimo durante o período de luz. A tendência após a irradiação nos

diversos grupos foi muito semelhante, mas foram observadas algumas diferenças circadianas especialmente relacionadas ao nível de atividade na enzima no momento da exposição. Segundo os autores, os dados apresentados demonstraram uma redução da atividade das enzimas para os animais irradiados às 18 h e à 0 h com relação aos outros grupos. Além disso, para os mesmos animais, o retorno aos níveis de controle foi mais lento, mostrando uma resposta diferencial dos efeitos radiação.

As diferenças circadianas dos efeitos provocados pela exposição à radiação ionizante nos diversos tecidos são relevantes para a compreensão dos dados obtidos no presente estudo tendo em vista as diferenças comportamentais encontradas nos parâmetros temporais manipulados. Alguns estudos na literatura exemplificam a relação entre os efeitos da radiação ionizante sobre determinados tecidos e a resposta comportamental relacionada. Maier, Laudauer, Davis e Walden (1989) observaram queda no comportamento agressivo e na atividade locomotora relacionada ao início da síndrome hematopoiética após irradiação de corpo inteiro com dose de 10 Gy. Segundo os autores, a síndrome hematopoiética após irradiação precede os déficits comportamentais observados nos animais tendo em vista as importantes conseqüências fisiológicas produzidas pela radiação ionizante como anemia progressiva, hemorragia, diminuição no consumo de alimentos e conseqüente perda de peso influenciando a capacidade dos animais para reagir normalmente aos estímulos ambientais. De forma semelhante, Maier e Landauer (1989) demonstraram que diferentes doses de radiação ionizante (0, 3, 5 e 7 Gy) produziram déficits dose-dependentes transitórios no comportamento agressivo em ratos, relacionados à depressão do tecido hematopoiético resultando em anemia e supressão comportamental.

Contribuições Metodológicas

Estudos sobre a modulação da radiação ionizante sobre o comportamento operante tem apontado que fatores como fracionamento da dose, qualidade da radiação, intervalo entre as exposições e temperatura do ambiente interagem de forma diferenciada com a exposição à radiação, levando a resultados diferentes. (Lamson, Billings, Gambino & Bennet 1963; Mele, Franz & Harrinson, 1990; Mele, Franz & Harrinson, 1988; Winsauer & Mele, 1993). Adicionalmente, os resultados do presente trabalho demonstram que o horário da irradiação bem como das sessões experimentais podem contribuir na modulação dos efeitos produzidos pela radiação ionizante. Entretanto, em nenhum dos trabalhos acima mencionados foi detalhado o horário das irradiações.

Lamson e cols. (1963) em um estudo no qual fracionamento da dose de radiação aumentou o período de sobrevivência dos animais descreve uma série de cuidados metodológicos tanto no que se refere às doses e aos intervalos entre as exposições como também do alojamento e cuidado com os animais. Segundo o relato dos autores, os sujeitos foram mantidos em gaiolas viveiro com quatro animais cada, a temperatura de 24° C. Além disso, os sujeitos receberam antibiótico antes da primeira sessão de irradiação e foram examinados mensalmente no sentido de se observar ocorrência de alguma doença. No que se refere ao protocolo de irradiação, os sujeitos foram divididos em diferentes grupos e receberam diferentes doses de radiação, podendo esta ser fracionada ou não em intervalos que variou entre 3,5 dias a 14 dias. Nenhuma informação adicional sobre o horário em que foram realizadas as exposições consta da descrição do método utilizado.

Winsauer e Mele (1993) em um estudo onde o intervalo entre as exposições à radiação produziu aumento na taxa de sobrevivência dos animais, descreveram em seu

protocolo experimental que utilizaram diferentes doses (1, 3, 4,5 e 8 Gy) nas irradiações de corpo-inteiro e que estas ocorreram às segundas-feiras com duração aproximada de 20 minutos, incluindo a irradiação e o tempo necessário para o transporte dos sujeitos até o local da exposição. Entretanto, os horários das irradiações para as diferentes doses utilizadas foram omitidos.

De forma semelhante, estudos acerca dos efeitos da radiação ionizante sobre comportamentos mantidos por contingências operantes tem privilegiado a descrição metodológica dos esquemas de reforçamento e a complexidade da tarefa utilizados, não fornecendo informações detalhadas sobre o horário das exposições à irradiação ionizante e de possíveis diferenças nos parâmetros temporais, como por exemplo o tempo de exposição, em função das doses utilizadas (Winsauer, Bixler & Mele, 1995).

Os resultados obtidos no presente trabalho apontam que parâmetros temporais como o horário das sessões experimentais bem como o horário das exposições à irradiação podem modular diferencialmente os efeitos da radiação ionizante sobre o comportamento operante. Sendo assim, a adoção de protocolos mais rígidos sobre os horários de irradiação bem como sua descrição detalhada são fatores essenciais não só para a compreensão dos efeitos comportamentais e biológicos como também para a replicação dos dados encontrados em diferentes estudos. Igualmente importante no protocolo é a descrição dos horários nos quais as observações do indicador dos efeitos da radiação são realizadas, isto é, o horário das sessões experimentais, como no nosso caso, ou o horário das observações em experimentos naturalísticos.

Contribuição para a Aplicação

A medicina tradicional baseia-se na concepção homeostática dos seres vivos e apenas recentemente passou a aceitar o princípio de que os organismos são sistemas essencialmente rítmicos. Este fato tem se constituído em uma importante influência para a medicina clínica, saúde pública e medicina preventiva, alterando o conceito de normalidade a anormalidade em saúde e doença (Cipolla-Neto, Marques & Menna-Barreto, 1988).

O estudo de parâmetros temporais rítmicos pode fornecer os meios para uma detecção precoce de doenças e uma especificação temporal precisa para um melhor tratamento clínico e farmacológico. A otimização temporal é particularmente importante para tratamentos com drogas com altos índices de efeitos colaterais como as anti-hipertensivas, antiasmáticas e mesmo quimioterápicas de forma geral (Levi, 2001).

Os parâmetros temporais podem também ajudar também na monitoração da saúde do trabalhador e na avaliação mais adequada do desempenho, seja nos esquemas de trabalho ou mesmo no planejamento escolar, objetivando um melhor rendimento nas atividades e no desempenho. Ao mesmo tempo pode ajudar na compreensão e prevenção da ocorrência de acidentes, melhor desempenho através da otimização de esquemas de trabalho temporalmente melhor organizados. É evidente que todos estes fatos são importantes tanto para a saúde dos trabalhadores, quanto para segurança e produtividade, sejam estes afetados em níveis médicos, econômicos ou sociais (Almondes, 2006).

A importância do estudo de parâmetros temporais pode ser ilustrada também pelo uso e administração de drogas tóxicas em diferentes horas do dia ou da noite. Dependendo da droga utilizada e do horário em que isto ocorre, pode significar a sobrevivência ou a

morte do organismo. Apesar da farmacocinética do agente tóxico variar em função do momento de sua administração, os ritmos celulares parecem ser o principal determinante dos efeitos cronofarmacológicos na medida em que eles controlam a geração e o metabolismo das substâncias citotóxicas intracelulares, levando à reparação dos danos ou à morte celular (Lévi, 2002). A cronoterapia tem por objetivo aplicar os princípios cronobiológicos no tratamento das doenças, desenvolvendo padrões rítmicos para a administração dos medicamentos de forma a melhorar a eficácia e reduzir os efeitos indesejáveis (Halberg., Nelson, Lévi, Culley, Bodgen & Taylor, 1980). Estudos em camundongos e ratos têm demonstrado que diferenças circadianas na administração das substâncias influenciam o grau de toxicidade em pelo menos 30 drogas quimioterápicas diferentes. Para todos esses medicamentos, a taxa de sobrevivência varia de 50% ou mais de acordo com o momento circadiano da administração de uma dose potencialmente letal. Essa grande diferença na tolerância à droga é observada independentemente da via de administração de drogas (Lévi, 2001).

Inúmeras são as aplicações das radiações nos mais variados campos. Dentre as mais importantes, podemos destacar as relacionadas à Biologia e à Medicina. Na Biologia, as aplicações são feitas em pesquisas básicas nos campos da Genética, da Fisiologia, da Botânica, entre outros. Na Medicina, por outro lado, as aplicações são feitas num campo genericamente designado radiologia que compreende a radioterapia, a radiologia diagnóstica e a medicina nuclear.

Apesar dos trabalhos extensivos sobre os efeitos biológicos e comportamentais produzidos pela radiação ionizante, poucos são os trabalhos que abordam a aplicação clínica da radioterapia realizada em função dos ritmos circadianos do organismo e seus tecidos

bem como das células tumorais. A literatura tem apontado que alterações nos ritmos circadianos podem levar a uma proliferação descontrolada de algumas células e, portanto ao desenvolvimento de tumores e neoplasias. Por outro lado, estudos também têm apontado que a eficácia do tratamento radioterápico pode ser alterada drasticamente quando administrado em diferentes fases do ciclo circadiano. Esta disparidade na eficácia é devida a diferenças na susceptibilidade do tumor à radiação e ao nível de radioresistência do organismo. O objetivo da modulação circadiana da radioterapia é encontrar o momento em que a exposição à radiação resulte em baixa toxicidade para o organismo e alta toxicidade para as células cancerígenas. De outra forma, os resultados obtidos no presente estudo podem contribuir para um refinamento dos protocolos radioterápicos visando adequação de doses e esquemas de sessões para minimizar os efeitos colaterais sobre o comportamento dos pacientes.

De forma geral, os dados produzidos no presente trabalho corroboram os estudos encontrados na literatura no que se refere aos efeitos da radiação sobre o comportamento operante, bem como também contribuem para a compreensão da modulação circadiana de tais efeitos. As diferenças dose-dependentes observadas entre os sujeitos irradiados no período da noite e aqueles irradiados no período do dia demonstram que tais variáveis tem um papel modulador sobre a resposta operante. A radiosensibilidade do tecido hematopoiético e de algumas porções do trato gastrointestinal no período escuro podem ter contribuído para uma maior supressão comportamental relacionada às conseqüências fisiológicas dos danos causados pela radiação nesse período. Diferentes parâmetros radiobiológicos, comportamentais e ambientais devem ainda ser estudados no sentido de ampliar o conhecimento acerca da modulação circadiana dos efeitos da radiação ionizante

sobre o comportamento, buscando aumentar a sua compreensão bem como ampliar as possibilidades de aplicação de tais conhecimentos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Afeche, S.C. (1988). Conceitos fundamentais da ritmicidade biológica. In Cippola-Netto, J.P., Marques, N. & Menna-Barreto, L.S. (Eds). *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone.
- Albers, H.E., Lydic, R. & Moore-Ede, M.C. (1982). Entrainment and masking of circadian drinking rhythms in primates: influence of light intensity. *Physiology and Behavior*, 28, 205-211.
- Almondes, K.M (2006). Tempo na Psicologia: Contribuição da visão cronobiológica à compreensão biopsicossocial da Saúde. *Psicologia: Ciência e Profissão* (26), 352-359.
- ATSDR (1999). *Toxicological Profile for Ionizing Radiation*. U.S. Department of Health and Human Services. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, GA.
- Becciolini, A., Giaché, V., Scubla, E. & D'Abbondio, D. (1987). Circadian phenomena and irradiation: modifications of enzyme activity in the small intestine alter sublethal exposure. *Acta Oncologica*, 26 (6), 477-481.
- Blackman, D.E., & Pellon, R. (1993). The contributions of B.F. Skinner to the interdisciplinary science of behavioral pharmacology. *British Journal of Psychology*, 84, 1-25.
- Biral, A. R. (2002). *Radiações Ionizantes para Médicos, Físicos e Leigos*. Florianópolis: Insular.

- Bruner, A (1977). Immediate dose-rate effects of Co60 on performance and blood pressure in monkeys. *Radiation Research*, 70, 378.
- Bushnell, P. J. & Evans, H.L. (1985). Effects of trimethyltin on homecage behavior of rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 79 (1), 134-42.
- Carroll, M. E., Dinc, H. I., Levy, C. J., & Smith, J. C. (1975). Demonstrations of neophobia and enhanced neophobia in the albino rat. *The Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 457-467.
- Cippola-Neto, J. P. (1988). Fisiologia do sistema de temporização circadiana. In Cippola-Netto, J. P., Marques, N. & Menna-Barreto, L. S. (Eds). *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone.
- Cockerman, L.G., Walden, Jr, T. L., Dallas, C. E., Landauer, M. R. & Mickley, Jr., A. (2001). Ionizing Radiation. In Hayes, A. W. *Principles and Methods of Toxicology*. Philadelphia: Taylor & Francis.
- Davis F. C., Darrow, J. M. & Menaker, M. (1983). Sex differences in the circadian control of hamster wheel-running activity. *American Journal of Physiology*. 244 (1), R93-105.
- Dunlap, J. C. (1999). Molecular bases for circadian clocks. *Cell*, 96 (2), 271-290.
- Edmonds, S. C. & Adler, N. T. (1977). The multiplicity of biological oscillators in the control of circadian running activity in the rat. *Physiology and Behavior*, 18, 921-930
- Gimenes, L. S. (1985). Padrões de comportamento induzidos por contingências. *Revista de Psicologia*, 3 (2), 79-85.

- Gimenes, L. S. (1987). Estudos de algumas variáveis de procedimento na defecação induzida por esquemas de reforçamento. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, 3 (2), 104-116.
- Gimenes, L. S., & Vasconcelos, L. A. (1992, outubro). *Radiação ionizante e contingências operantes*. Trabalho apresentado na XXII Reunião de Psicologia, da Sociedade Brasileira de Psicologia, Ribeirão Preto, São Paulo.
- Gimenes, L. S., Vasconcelos, L. A., & Goulart, F. B. (1991, May) *Effects of ionizing radiation on operant performance by rats under interval schedules of reinforcement*. Trabalho apresentado na XVII Annual Convention of the Association for Behavior Analysis, Atlanta, GA.
- Gimenes, L.S. & Vasconcelos, L. A. (1997, outubro). *Toxicologia comportamental: contribuições dos estudos com radiação ionizante*. Trabalho apresentado na XXVII Reunião de Psicologia, da Sociedade Brasileira de Psicologia, Ribeirão Preto, SP.
- Gimenes, L. S., Guimarães, A. E. R., Bastos, J. C. M., Rodrigues, A. V., Brandão, A. M., & Caballero, K. C. (1998, novembro). *Effects of ionizing radiation on simple visual discrimination in rats*. Trabalho apresentado no IV International Congress on Behaviorism and the Sciences of Behavior, Sevilha, Espanha.
- Halberg, F., Nelson, W., Lévi, F., Culley, D., Bodgen, A. & Taylor, D. J. (1980). Chronotherapy of mammary cancer in rats. *International Journal of Chronobiology*, 7 (2), 85-99.
- Haus, E. (2002). Chronobiology of the mammalian response to ionizing radiation potential applications in oncology. *Chronobiology International*, 19 (1), 77-100.

- Haus, E., Halberg, F., Loken, M. K. & Kim, Y. S. (1974). Circadian Rhythmometry of Mammalian Radiosensitivity. In Tobias, C. A. & Todd, P. (Eds). *Space Radiation Biology and Related Topics*. New York: Academi Press.
- ICRP 60 (1990). *1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Oxford: Pergamon Press.
- ICRP 82 (2000). *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Protection of the Public in Situations of Prolonged Radiation Exposure. Publication No. 82, Pergamon Press, Oxford, New York.
- ICRP 92 (2003). *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Relative Biological Effectiveness (Rbe), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (Wr). Pergamon Press, Oxford, New York.
- Ikeda, T., Maehaa, N., Sadamoto, T., Harabuchi, I., Yamamura, K., & Miyake, H. (1981). Effects of toluene exposure on the rest-activity cycle of rats. *Toxicology Letters*, 9 (3), 255-265.
- Kuller, R. (2002). The influence of light on circarhythms in humans. *Journal of Physiological Antropology and Applied Human Science*, 21 (2), 87-91.
- Lamson, B. G., Billings, M. S., Gambino, J. J., & Bennett, L. R. (1963). Effects of single and divided doses of X-irradiation on longevity in rats. *Radiation Research*, 18, 255-264.
- Landau, I. T. (1975). Light-dark rhythms in aggressive behavior of the male golden hamster. *Physiology and Behavior*, 14, 767-774.
- Lévi, F. (2001). Circadian chronotherapy for human cancers. *The Lancet Oncology*, 2, 307-315.

- Lévi, F. (2002). From circadian rhythms to cancer chronotherapeutics. *Chronobiology International*, 19 (1), 1-19.
- Maier, D. M., & Landauer, M. R. (1989). Effects of acute sublethal gamma radiation exposure on aggressive behavior in male mice: A dose-response study. *Aerospace Medical Association*, august, 774-778.
- Maier, D. M., Landauer, M. R., Davis, H. D. & Walden, T. L. (1989). Effects of electron radiation on aggressive behavior, activity and hematopoiesis in mouse. *Journal of Radiation Research*, 30 (3), 255-265.
- Marques, M.D., Golombek, D. & Moreno, C. (2003). Adaptação Temporal. In: Marques, N.; Menna-Barreto, L.S. (Orgs.). *Cronobiologia: Princípios e Aplicações*. São Paulo: Edusp.
- Mele, P. C., Franz, C. G., & Harrinson, J. R. (1988). Effects of sublethal doses of ionizing radiation on schedule-controlled performance in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 30, 1007-1014.
- Mele, P. C., Franz, C. G., & Harrinson, J. R. (1990). Effects of ionizing radiation on fixed-ratio escape performance in rats. *Neurotoxicology and Teratology*, 12, 367-373.
- Mele, P. C., McDonough, J. H. (1995). Gamma radiation-induced disruption in schedule-controlled performance in rats. *Neurotoxicology*, 16(3), 497-510.
- Melo, R. M. (1991). *Interações entre Polidipsia Induzida por Esquemas de Reforçamento e Ritmos Circadianos de Ingestão de Água*. Tese de Mestrado não publicada. Universidade de Brasília, Brasília.

- Menna-Barreto, L.S. & Fortunato, G. (1988). Introdução: O que é Cronobiologia. In Cippola-Netto, J.P., Marques, N. & Menna-Barreto, L.S. (Eds). *Introdução ao Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone.
- Mickley, G. A., Bogo, V., Landauer, M. R., & Mele, P. C. (1988). Current trends in behavioral radiobiology. In:McCormack, P. D., Swenberg, C. E. & Bucker, H. (Eds.) *Terrestrial Space Radiation and its Biological Effects* (pp. 517-536).
- Minamisawa, T., Hirokaga K., Sasaki, S., & Noda, Y. (1992). Effects of fetal exposure to gamma rays on aggressive behavior in adult male mice. *Journal of Radiation Research*, 33, 243-249.
- Morgan, K. Z., & Turner, J. E. (1973). *Principles of Radiation Protection: A Textbook of Health Physics*. New York: Wiley.
- Morin, L. P. (1978). Rhythmicity of hamster gnawing ease of measurement and similarity to running activity. *Physiology and Behavior*, 21, 317-320.
- Nelson, R.F. (1966) Variation in Radiosensitivity of Mice with Time of Day. *Acta Radiologica*, 64, 91-96.
- Newsome-Tabatabai, R., Rushton, P.S. (1984). Daily variations in radiosensitivity of Circulating Blood Cells and Bone Marrow Cellularity in Mice. *Comparative Biochemistry and Physiology*, 78A, 779-783.
- Nishio, T., Shiosaka, S., Nakagawa, H., Sakumoto, T. & Satoh, K. (1979). Circadian feeding rhythm after hypothalamic Knifecut isolating suprachiasmatic nucleus. *Physiology and Behavior*, 23, 763-769.
- Okuno, E. (1988). *Radiação: Efeitos, Riscos e Benefícios*. São Paulo: Harbra.

- Paludetti, L. A. (1988). A origem dos ritmos biológicos e seu papel na evolução e adaptação dos seres vivos. In Cippola-Netto, J.P., Marques, N. & Menna-Barreto, L.S. (Eds). *Introdução aos Estudo da Cronobiologia*. São Paulo: Ícone.
- Pizzarello, D. J., Witcofski, R. L. & Lyons, E. A. (1963). Variation in Survival Time After Whole-Body Radiation at Two Times of the Day. *Science*, *139*, 349-365.
- Potten, C. S. (1990). A comprehensive study the radiobiological response of the murine (BDF1) small intestine. *International Journal of Radiation Biology*, *58* (6), 925-973.
- Potten, C. S. (1992). The Significance of Spontaneous and Induced Apoptosis in the Gastrointestinal Tract of Mice. *Cancer Metastasis Review*, *11*, 179-195.
- Potten, C. S., Booth, C. & Prichard, D. M. (1997). The intestinal epithelial stem cells: the mucosal governor. *International Journal of Experimental Pathology*, *78* (4), 219-243.
- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., and Menaker, M. (1990) Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science*, *247*, 975-978
- Reinberg, A. & Halberg, F. (1971). Circadian chronopharmacology. *Annual Review of Pharmacology*, *11*, 455-492.
- Reinberg, A. & Smolensky, M. H. (1983). Introduction to chronobiology. In: Reinberg A, Smolensky MH (Eds.). *Biological rhythms and medicine. Cellular, metabolic, physiopathologic, and pharmacologic aspects*. New York: Springer-Verlag.
- Richter, H. G., Torres-Farfán, C., Rojas-García, P. P., Campino, C., Torrealba, F. & Serón-Ferré, M. (2004). The circadian timing system: making sense of day/night gene expression. *Biological Research*, *37* (1), 11-28.

- Rosenwasser, A. M., Boulos, Z. & Terman, M. (1981). Circadian organization of food intake and meal patterns in the rat. *Physiology and Behavior*, 27, 33-39.
- Rosenwasser, A. M., Raibert, M., Terman, J. S. & Terman, M. (1979). Circadian rhythm of luminance detectability in the rat. *Physiology and Behavior*, 23, 17-21.
- Scaff, L.A.M (1997) Bases Físicas da Radioterapia In: Salvajolli, J.V, et al. *Radioterapia em Oncologia*, Rio de Janeiro: Medsi.
- Scheving, L. E., Tsai, T. H. & Scheving, L. A. (1983). Chronobiology of the Intestinal Tract of the Mouse. *The American Journal of Anatomy*, 168, 433-465.
- Smith J. C., Hollander, G. R., & Spector, A. C. (1981). Taste aversions conditioned with partial body radiation exposures. *Physiology and Behavior*, 27, 903-913.
- Soares, F. A., P., & Lopes, H. B. M. (2003) *Radiodiagnóstico - Fundamentos Físicos*. Florianópolis: Insular .
- Spector, A. C., Smith, J. C., & Hollander, G. R. (1981). The effect of postconditioning CS experience on recovery from radiation-induced taste aversion. *Physiology and Behavior*, 30, 647-649.
- Spiteri, N. J., Prins, A. A., Keyser, J. & Strubbe, J. H. (1982). Circadian pacemaker control of feeding in the rat at dawn. *Physiology and Behavior*, 29, 1141-1145
- Tahata, L., & Almeida, E. S. (1984). *Radiações Nucleares*. Rio de Janeiro: Comissão Nacional de Energia Nuclear.
- Takahashi, J. S. & Zatz, M. (1982). Regulation of circadian rhythmicity. *Science*, 217, 1104-1111.
- Tamaki, Y. & Inouye, M. (1976). Brightness discrimination learning in a Skinner box in prenatally X-irradiated rats. *Physiology and Behavior*, 16, 343-348.

- Terman, M. & Terman, J. S. (1975) Control of the rat's circadian self stimulation rhythm by light-dark cycles. *Physiology and Behavior*, 18, 775-779.
- Terman, M. (1983). Behavioral analysis and circadian rhythms. In Reiler, M.D. & Harzen, P. *Advances in Analysis of Behavior*. New York: Wiley.
- Tsai, L. S., & Chandler, F. (1971). Effects of cranial X-irradiation upon one-trial reversal learning in white rats. *Psychological Reports*, 29, 1327-1334.
- Ueno, Y. (1968). Diurnal rhythmicity in the sensitivity of hematopoietic cells to whole-body irradiation of mice. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 14 (4), 307-312.
- Urner, A. H. & Brown, W. L. (1960). The effects of gamma radiation on the reorganization of a complex maze habit. *The Journal of Genetic Psychology*, 97, 67-76.
- Vasconcelos, L. A. (1999). *Radiação Ionizante: Efeitos sobre a Aquisição e o Desempenho do Comportamento Operante*. Tese de Doutorado não publicada. Universidade de Brasília, Brasília.
- Vasconcelos, L. A., & Gimenes, L. S. (1996, outubro). *Aquisição repetida: desempenho em esquema múltiplo aquisição-aquisição*. Trabalho apresentado na XXVI Reunião Anual de Psicologia, da Sociedade Brasileira de Psicologia. Ribeirão Preto, São Paulo.
- Vasconcelos, L. A., Gimenes, L. S., Brandão, A. M., Bezerra, A. C. A., Dacanal, J. N., Campos, L. M. & Goulart, F. B. (1995, outubro). *Irradiação ionizante e o desempenho de ratos sob esquema concorrente VI-VI*. Trabalho apresentado na XXV Reunião Anual de Psicologia, da Sociedade Brasileira de Psicologia, Ribeirão Preto, São Paulo.

- Vasconcelos, L. A., Gimenes, L. S., Magalhães, E. R., Santos, A. C. D., Macedo, J. L., Brandão, A., & Goulart, F. B. (1993, outubro). *Efeitos de doses subletais de irradiação ionizante sobre o desempenho em intervalo variável em ratos*. Trabalho apresentado na XXIII Reunião Anual de Psicologia, da Sociedade Brasileira de Psicologia, Ribeirão Preto, São Paulo.
- Wilson, J. F., & Cantor, M. B. (1987). An animal model of excessive eating: Schedule-induced hyperphagia in food-satiated rats. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 47 (3), 335-346.
- Winsauer, P. J., & Mele, P. C. (1993). Effects of sublethal doses of ionizing radiation on repeated acquisition in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 44, 809-814
- Winsauer, P. J., Verrees, J. F., O'Halloran, K. P., Bixler, M. A., & Mele, P. C. (1994). Effects of chlordizepoxide, 8-OH-DPAT and ondansetron on radiation-induced decreases in food intake in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 270, 142-149.
- Yamazaki, S., Numano, R., Abe, M., (2000). Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. *Science*, 288, 682-685.
- Zucker, I. & Stephan, F. K. (1973). Light-dark rhythms in hamster eating, drinking and locomotor behaviors. *Physiology and Behavior*, 11, 239-250.