



Título: ESTUDO EXPERIMENTAL DA DEPRESSÃO

Autor: Maria Helena Leite Hunziker

Instituição: Departamento de Psicologia Experimental, Instituto de Psicologia, USP

Endereço para correspondência: Av. Prof. Mello Moraes, 1721

Butantan

CEP 05508-900 São Paulo SP

e-mail: hunziker@usp.br

Nota: Apoio CNPq, processo no. 550987/2002-9

Em contraposição aos estudos desenvolvidos segundo pressupostos mentalistas – que atribuem as causas da depressão a processos mentais inferidos, baseados em classificações de sintomas – os estudos realizados sob o prisma da Análise do Comportamento consideram, prioritariamente, as relações funcionais existentes entre o indivíduo deprimido e o seu meio ambiente. Dessa perspectiva, as descrições topográficas dos comportamentos envolvidos são menos relevantes do que a identificação das relações de reforçamento/punição/extinção às quais o indivíduo deprimido está submetido. Também, dessa perspectiva, é igualmente desnecessária a caracterização da depressão como uma psicopatologia (uma “doença”) já que todo comportamento – independente se classificado como normal ou patológico – decorre das relações funcionais estabelecidas ao longo da história do indivíduo, somadas às contingências atuais. Portanto, o estudo da depressão, feito pelos analistas do comportamento, deixa de lado a concepção de doença e a elaboração de listas classificatórias de sintomas, para se ater às interações organismo/ambiente, atuais e históricas, do indivíduo em análise.

Ferster (1973) realizou um trabalho pioneiro de análise funcional da depressão, que ainda é referência na área. Segundo ele, a pessoa deprimida sofre basicamente de falta de reforçadores. Como a emissão de comportamento é mantida por reforçadores, a falta deles deve gerar, necessariamente, uma baixa comportamental que pode corresponder à baixa iniciativa (passividade), isolamento social, pouca ingestão de alimento, baixa atividade sexual, etc. No nível dos comportamentos encobertos, descreve-se tristeza ou infelicidade, pessimismo, entre outros comportamentos que chegam a público via verbalização do indivíduo deprimido. Essa enumeração de “sintomas”, contudo, não é o ponto central do estudo de Ferster, sendo crítico, para ele, que se compreendam os processos que levam o

sujeito a ter baixa frequência de reforçamento. Portanto, o estudo da depressão necessariamente deve abranger a identificação dos processos que reduzem o valor reforçador dos estímulos disponíveis no ambiente, ou das condições de vida que limitam o acesso do sujeito aos reforçadores. Tais estudos podem ser realizados clinicamente ou em laboratório, derivados de investigações básicas sobre o comportamento. É sobre esses últimos que trataremos a seguir.

O ESTUDO EXPERIMENTAL DA DEPRESSÃO

Segundo McKinney (1984), no laboratório “os modelos animais representam preparações experimentais desenvolvidas em uma espécie com o propósito de estudar os fenômenos que ocorrem em outra espécie. No caso dos modelos de psicopatologia humana, buscam-se desenvolver síndromes nos animais que de certo modo se assemelhem àquelas apresentadas pelos humanos, com o fim de estudar aspectos seletos da psicopatologia humana” (p.77). Assim, a escolha do modelo animal depende, basicamente, da caracterização dos comportamentos (da “psicopatologia”) que ele se propõe a investigar: se essa caracterização é topográfica, o modelo deverá mimetizar, em animais, comportamentos topograficamente semelhantes aos apresentados por humanos; se ela é funcional, como na análise da depressão feita por Ferster, o modelo adotado deverá criar no laboratório condições que gerem a menor frequência de reforçamento do indivíduo.

De acordo com Willner (1991), ao menos 18 modelos de depressão já foram descritos, sendo a maioria utilizada em estudos farmacológicos que testam drogas com potencial efeito antidepressivo. Grande parte desses modelos atende ao quesito topográfico classificatório da depressão, sem desenvolver qualquer análise dos processos de aprendizagem responsáveis pelo comportamento em estudo. A ausência dessa análise torna

tais modelos insuficientes para os objetivos da análise do comportamento, uma vez que o efeito de drogas só pode ser analisado dentro de uma relação de equilíbrio entre os dois componentes da relação organismo/ambiente (Blackman & Pellón, 1993), sem a qual o modelo se torna apenas uma técnica de laboratório (Hunziker & Pérez-Acosta, 2001). Aparentemente, apenas três modelos fazem a análise das relações funcionais supostamente envolvidas na depressão: (1) separação, (2) estresse moderado crônico (chronic mild stress-CMS), e (3) desamparo aprendido.

O modelo de separação (Harlow & Suomi, 1971; 1974) utiliza principalmente primatas como sujeitos, tendo por base a separação do filhote da sua mãe, ou de um macaco adulto separado do seu meio social, por um período prolongado (cerca de 30 dias). No caso do filhote, ele continua sendo alimentado e tendo as condições básicas de sobrevivência, mas não recebe outros reforçadores que eram providos anteriormente pela mãe, principalmente aqueles decorrentes do contato físico que é agudo nessa sua fase de desenvolvimento. O que se observa é que o filhote passa a apresentar redução generalizada dos seus comportamentos, caindo drasticamente sua interação com outros macacos e a ingestão de alimentos, podendo levá-lo à morte. No caso do macaco adulto, o isolamento social é feito em gaiolas verticais que não permitem muita mobilidade física: ao ser liberado para o convívio com outros macacos, o sujeito mostra acentuada redução de locomoção e de exploração do ambiente (comparativamente à linha de base obtida antes do tratamento), postura física de “fechamento em si próprio” (o macaco permanece “auto-abraçado”), além de aumento de comportamentos destrutivos (Colotla, 1979). Portanto, de uma maneira geral, esse modelo de separação mimetiza situações onde a falta de reforçadores se dá pela privação da fonte de reforçamento social (da mãe ou de outros membros da espécie).

Será que esse modelo poderia corresponder ao estudo da extinção operante, onde comportamentos que anteriormente produziam reforçadores deixam de fazê-lo? Na extinção operante, a interrupção da relação de reforçamento produz, inicialmente, o aumento da taxa de respostas anteriormente reforçadas, seguida por um aumento da taxa de outras respostas (maior variabilidade comportamental) e, depois, por uma baixa generalizada da taxa de respostas. No modelo de separação, a relação resposta/reforço cai drasticamente porque as respostas que anteriormente produziam os reforços não podem ser emitidas pela ausência do agente reforçador (a mãe ou outros macacos). No caso dos filhotes, o que se descreve é que eles inicialmente “protestam”, depois apresentam uma expressão facial “triste”, seguida de grande redução comportamental (passividade). Seria esse modelo equivalente ao rato, anteriormente reforçado a pressionar a barra, ser colocado na caixa experimental sem a barra? Provavelmente não, pois parece ser crítica a natureza social dos reforçadores subtraídos do sujeito. Assim, o modelo de separação mimetiza um tipo de depressão humana decorrente da privação de reforçadores sociais como, por exemplo, em casos de prisão, onde o sujeito é totalmente removido do seu meio reforçador, ou em casos de morte/separação de uma pessoa querida, em que o sujeito é privado dos reforçadores pela falta da pessoa que era a sua principal fonte de reforçamento. Se esse é o processo desencadeador da baixa comportamental, aparentemente a sua abordagem terapêutica deveria se dar na restauração das relações de reforçamento subtraídas, ou na sua substituição, no caso da impossibilidade dessa restauração. De qualquer modo, esse modelo aponta para o fato de que o problema não está no indivíduo (não é ele que não está sensível ao reforçamento), mas sim nas relações de reforçamento que foram impedidas de ocorrer.

Os outros modelos apontam na direção contrária, ou seja, para processos que tornam o sujeito menos “reforçável”. O modelo do CMS envolve, basicamente, a exposição crônica

do sujeito a estímulos estressores (aversivos) moderados, sendo seus efeitos analisados sobre a redução da função reforçadora de estímulos disponíveis ao sujeito. Na fase de tratamento (indução da depressão), ratos são expostos a um conjunto de condições que já foram demonstradas experimentalmente como geradoras de estresse em ratos, tais como luz estroboscópica, inclinação da gaiola viveiro, ruído intenso, odor estranho, inclusão de outro rato na sua gaiola viveiro, e outras. Essas alterações ficam presentes no biotério por períodos prolongados (algumas duram 24 h, alternando-se ao longo de 6 semanas). Com isso, ao terminar uma condição de estímulo estressor, outra é introduzida, gerando um contexto de “desconforto” crônico, embora as condições básicas de sobrevivência sejam mantidas, sem evidência de exposição a uma aversividade acentuada. A medida comportamental utilizada para avaliar os efeitos desse tratamento envolve uma condição de escolha entre ingerir água ou solução de sacarose, comparando-se o volume de ingestão da sacarose pós-tratamento com a obtida na fase de linha-de-base, antes de qualquer manipulação experimental. Os resultados mostram que, na linha-de-base, os ratos apresentam grande preferência pela sacarose, o que sugere ser essa substância um poderoso reforçador positivo. Contudo, após a exposição ao CMS, os mesmos animais mostram reduzido consumo de sacarose, sugerindo uma queda no valor reforçador dessa substância em função da exposição crônica aos estímulos aversivos “moderados”. Esse efeito é denominado “anedonia”, que corresponde à insensibilidade ao reforço ou “perda do prazer” (Willner, 1997; Willner, Muscat & Papp, 1992).

O modelo do CMS reproduz, portanto, um conjunto de relações que tem paralelo na vida cotidiana, onde episódios de aversividade moderada se alternam, mantendo uma cronicidade de desconforto. Por exemplo, ao sair de casa o indivíduo se defronta com o trânsito engarrafado, ao chegar ao trabalho constata que o computador não funciona, no

retorno ao lar o ônibus está lotado e, ao se deitar, o barulho da cidade dificulta seu sono. Nenhum desses eventos, isoladamente, seria muito aversivo para esse sujeito (daí sua classificação como “moderado”), mas a somatória contínua deles é que possivelmente potencia a função aversiva do conjunto, perturbando o seu comportamento.

A qualificação desses estímulos como aversivos “moderados” pode ser questionada uma vez que não são apresentadas medidas comportamentais que atestem o seu poder como reforçador negativo. Além disso, a cronicidade de exposição a eles dificulta a aferição da sua função aversiva, que pode ir se alterando ao longo do processo. Contudo, apesar dessa imprecisão, o modelo tem recebido grande aceitação, tanto entre os analistas do comportamento (Thomaz, 2005) como entre os psicofarmacologistas que, entre outras coisas, demonstraram efeitos seletivos de drogas antidepressivas na reversão dessa anedonia (Moreau, 1998). No que diz respeito à análise do comportamento, o CMS propicia o estudo dos efeitos de eventos aversivos aparentemente pouco intensos, porém crônicos, que podem reduzir a sensibilidade dos sujeitos a eventos naturalmente reforçadores. Ao reduzir a função reforçadora de estímulos disponíveis ao sujeito, esse modelo mimetiza, portanto, uma das condições básicas para o estudo da depressão.

O modelo de “desamparo aprendido” é o que mais abrangência tem mostrado em diversos níveis de investigação, quer comportamental, bioquímico ou farmacológico (Hunziker, 2003). Ele vem sendo estudado desde a década de 60, mostrando resultados sistemáticos em diversas espécies (Hunziker, 2005; Maier & Seligman, 1976; Peterson, Maier & Seligman, 1993; Seligman & Maier, 1967). Nos estudos com ratos, o sujeito é exposto a 60 choques elétricos de 1,0 mA, com duração máxima de 10 s cada, espaçados entre si de forma que ao final de 1 h de sessão o sujeito recebe um máximo de 10 min de exposição ao choque. Posteriormente (geralmente, após 24h), esses animais são submetidos

a uma contingência de fuga, onde novos choques são apresentados e podem ser desligados em função de uma determinada resposta do sujeito. A aprendizagem dessa resposta (fuga) é comparada com a de outros animais expostos previamente aos mesmos choques, porém controláveis, ou a nenhum choque. Os resultados mostram que apenas os sujeitos submetidos aos choques incontroláveis apresentam dificuldade de aprendizagem de fuga: alguns sujeitos apresentam baixa probabilidade de emitir a resposta, não experimentando o reforçamento negativo que está disponível; outros sujeitos, embora eventualmente emitam algumas respostas de fuga (e com isso experimentem que aquela resposta produz a remoção do estímulo aversivo), eles não têm seu comportamento modificado por essa experiência, ou seja, mantêm altas latências de fuga por toda a sessão ou deixam de emitir essa resposta. Tal dificuldade de aprendizagem, em função da exposição prévia a estímulos aversivos incontroláveis, é o efeito comportamental denominado “desamparo aprendido” (Maier & Seligman, 1976; Peterson & cols, 1993). Importante destacar que, nesses estudos, a aversividade dos choques é definida operacionalmente: ratos não expostos a qualquer tratamento prévio aprendem rapidamente a emitir uma resposta que os desliguem (fuga) ou evitem (esquiva). Portanto, do ponto de vista metodológico/conceitual, pode-se assegurar que esses estímulos são reforçadores negativos poderosos, se componentes de uma contingência de fuga/esquiva, ou meramente estímulos aversivos intensos, quando incontroláveis.

Segundo Seligman (1975), o arranjo experimental do desamparo aprendido possibilita mimetizar, no laboratório, condições que atingem o ser humano e que produzem neles comportamentos depressivos. No nível comportamental, o desamparo mimetiza histórias de vida que envolvem grande aversividade, e que, como consequência, reduzem a atuação do sujeito sobre seu meio ambiente (passividade). Essa passividade pode se dar

tanto pela baixa iniciativa comportamental, que o impede de entrar em contato com reforçadores disponíveis, como pela redução da função reforçadora dos estímulos disponíveis, os quais são normalmente reforçadores para a espécie ou para o próprio sujeito antes da experiência com a sua incontornabilidade. Ambos os efeitos levam à queda de reforçamento para o sujeito, condição característica da depressão. No nível bioquímico, são descritas alterações semelhantes às identificadas em pessoas deprimidas apenas nos animais submetidos aos choques incontornáveis (Peterson & cols., 1993; Willner, 1984).

Apesar de diferirem bastante quanto ao procedimento utilizado, os três modelos têm semelhanças funcionais. Em primeiro lugar, todos geram redução de reforçamento para o sujeito, quer pela redução dos reforçadores disponíveis (separação), quer pela redução da função reforçadora dos estímulos disponíveis (CMS e desamparo). Além disso, esses dois últimos modelos têm em comum dois aspectos: (1) a manipulação direta de estímulos aversivos, e (2) a incontornabilidade desses estímulos. Essa última característica dos estímulos, embora não seja objeto de análise e manipulação no CMS, não pode ser ignorada ao analisarmos esse modelo: os sucessivos “estímulos estressantes” não podem ser removidos por qualquer resposta do rato, o que lhes confere a classificação de incontornáveis. Em paralelo a essas semelhanças, há também diferenças importantes entre os modelos de desamparo e de CMS: eles diferem, basicamente, quanto à intensidade dos estímulos aversivos manipulados (intensos no desamparo, e moderados no CMS) e na sua forma de administração (aguda no desamparo, e crônica no CMS). Contudo, em ambos, o efeito é de relações funcionais equivalentes, ou seja, mudança da função dos estímulos disponíveis ao sujeito: reforçadores positivos (no CMS) e negativos (no desamparo).

Esses dados de laboratório parecem confirmar que diferentes processos podem levar à depressão: os efeitos foram obtidos tanto após exposição a estímulos aversivos agudos

como crônicos, intensos ou moderados, como pela subtração de fontes de reforçadores positivos sociais. Assim, para se compreender a depressão, mais relevante do que as características individuais das condições de estímulo é relevante que se analisem as relações estabelecidas entre o comportamento do sujeito e esses estímulos. Além disso, a diversidade de variáveis dependentes estudadas nesses modelos no laboratório (interação social, ingestão de substância reforçadora ou remoção de um choque) fortalece a concepção de que o crítico, no estudo da depressão, não são as similaridades topográficas dos comportamentos em estudo, mas sim as similaridades funcionais entre eles: em todos esses modelos, a baixa sensibilidade ao reforçamento (positivo e negativo) é o fator central da análise.

No nosso laboratório, os estudos sobre o modelo de desamparo aprendido, com ratos, têm permitido a investigação experimental de algumas questões teóricas que acabam por se relacionar, em algum nível, com questões possivelmente aplicadas à depressão humana (Hunziker, 2003). Por exemplo, uma questão teórica que nos mobilizou foi saber se o desamparo aprendido é um efeito comportamental que se dissipa com o tempo ou permanece após a passagem de um longo período desde a exposição à incontrolabilidade. A literatura apresenta dados conflitantes a esse respeito, sendo predominante a noção de que o desamparo se dissipa após cerca de 48h (Maier & Seligman, 1976; Glazer & Weiss, 1976). Essa suposta transitoriedade do efeito gerou dúvidas quanto à sua natureza “aprendida” uma vez que, sabidamente, a aprendizagem não é modificada pela mera passagem de tempo (Levis, 1976). Contudo, como os estudos que mostraram essa transitoriedade do desamparo eram passíveis de críticas metodológicas (conforme analisado por Hunziker, 2003), consideramos necessário fazer esse teste com procedimentos bem controlados experimentalmente. Para isso, foi analisada a aprendizagem de fuga de ratos adultos jovens

(90 dias de idade), que haviam sido anteriormente expostos a choques incontroláveis com diferentes intervalos entre tratamento e teste: um grupo recebeu os choques incontroláveis 60 dias antes do teste de fuga, e outro apenas um dia (24 h) antes do teste. Os animais que tiveram intervalo de 60 dias receberam o tratamento de incontrolabilidade no período equivalente ao da “primeira infância” (logo após o desmame, em torno do 30º dia de vida), enquanto os outros foram tratados já na idade adulta (com 89 dias de vida). Cada um desses grupos de ratos foi também comparado a outros que, com igual intervalo temporal, foram expostos inicialmente a choques controláveis, ou apenas colocados na caixa experimental, sem exposição a choques. Os resultados mostraram igual desamparo pelos animais expostos previamente aos choques incontroláveis, independentemente se esse tratamento se deu com 1 ou 60 dias de intervalo; os demais sujeitos, expostos aos choques controláveis ou a nenhum tratamento específico, aprenderam rapidamente a resposta de fuga (Mestre & Hunziker, 1996). Ou seja, com o procedimento utilizado nesse estudo, ficou demonstrado que o desamparo aprendido não foi alterado pela mera passagem de tempo, o que fortalece a sua natureza de comportamento aprendido. Além de responder uma questão teórica, os mesmos resultados também podem ser analisados pelo viés clínico: eles sugerem que a exposição a eventos aversivos incontroláveis na primeira infância pode ser determinante do insucesso do indivíduo adulto no enfrentamento de novas situações que envolvam controle aversivo (depressão na fase adulta em função de experiências na infância?).

Outra questão teórica que consideramos relevante diz respeito à sua prevenção. Sabe-se que a exposição ao reforçamento negativo (ou seja, experiência do sujeito com controle sobre estímulos aversivos) evita que o desamparo se desenvolva posteriormente (“efeito de imunização”). Será que o controle do sujeito sobre reforçadores positivos teria esse mesmo efeito preventivo contra o desamparo aprendido? Em um dos estudos, animais

que receberam poucos reforços positivos, liberados de forma contínua (40-100 reforços liberados em CRF), apresentaram o desamparo de forma equivalente a outros animais que não passaram por esse reforçamento, ou seja, não apresentaram o efeito de “imunização” (Mestre & Hunziker, 1996). Contudo, outro estudo demonstrou que o desamparo foi apresentado de forma menos intensa quando os animais foram previamente expostos a reforços positivos liberados em maior quantidade e de forma moderadamente crônica (cinco sessões com 200 reforços cada), sob contingências de reforçamento contínuo (CRF) ou moderadamente intermitente (FR 2, FR 4 e FR 6). Essa redução do grau de desamparo foi considerada, pelos autores, como uma “imunização parcial” produzida pelo reforçamento positivo (Hunziker & Lima, submetido). Por fim, experiência prolongada com reforçamento positivo (14 sessões de 200 reforços cada), sob contingências de reforçamento da variabilidade ou da repetição de seqüências de quatro respostas (que, pela sua complexidade, acarretavam alto grau de intermitência do reforçamento) produziu imunização total contra o desamparo aprendido (Hunziker, Manfré & Yamada, no prelo).

Em paralelo às informações teóricas fornecidas por esses estudos, eles podem sugerir que experiências prolongadas com reforçamento positivo - principalmente aquelas nas quais o reforço é intercalado com uma grande frequência de não reforçamento, condição denominada, no senso comum, como “frustração” -, podem facilitar que, futuramente, o indivíduo enfrente situações aversivas incontroláveis sem se deixar abater por elas. Por outro lado, o indivíduo “mimado” ou “super protegido”, que foi poupado da exposição a situações difíceis de serem solucionadas ou que geravam baixa densidade de reforçamento, pode, quando exposto futuramente a condições aversivas intensas e incontroláveis, ser mais propenso a desenvolver um quadro depressivo.

Evidentemente, essas generalizações do laboratório para a clínica são exercícios de extensão das informações obtidas em um nível experimental, onde se tem um controle relativamente alto das variáveis envolvidas, para outro, onde a complexidade de contingências em vigor extrapola qualquer arranjo experimental. Contudo, essa é apenas uma das etapas da inclusão das informações básicas para o uso aplicado, que precisa ser complementado com estudos fora do laboratório. Foi assim desde a demonstração básica de Skinner, obtida com ratos e pombos, de que o comportamento é controlado pelas suas conseqüências. Nos seus trabalhos iniciais, possivelmente nem o próprio Skinner deve ter imaginado o quanto essas demonstrações, aparentemente simples, poderiam modificar a forma de se pensar a psicologia e a complexidade do comportamento humano. No entanto, a evolução da análise do comportamento, nos diversos níveis de atividade humana (educação, indústria, propaganda, planejamento urbanístico, clínica, entre outros) veio provar que essa “simplicidade” do laboratório é aparente, e tem uma relação estreita com o comportamento complexo que se observa fora dele. Análises sofisticadas a respeito do comportamento complexo sendo fruto de processos simples e cumulativos corroboram a importância dos estudos de laboratório como uma estratégia indispensável para a ampliação do conhecimento sobre o comportamento humano (Donahoe & Palmer, 1994). No caso do estudo experimental da depressão, espera-se que a identificação das diversas condições ambientais que levam à redução da eficácia dos reforçadores possa ser útil, tanto para o seu tratamento como para a sua prevenção, ampliando a análise funcional iniciada por Ferster há mais de três décadas, mas que ainda precisa de estudos adicionais que aumentem sua abrangência científica e potencial de aplicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Blackman, D. E. & Pellón, R. (1993). The contributions of B.F. Skinner to the interdisciplinary science of behavioral pharmacology. British Journal of Psychology, 84, 1-25.

Colotla, V. A. (1979). Experimental depression in animals. Em J. D. Keehn (Org). Psychopathology in animals: Research and clinical implications (pp. 223-238). New York: Academic Press.

Donahoe, J.W. & Palmer, D.C. (1994). Learning and Complex Behavior. Boston: Allyn and Bacon.

Ferster, C. B. (1973). A functional analysis of depression. American Psychologist, 28, 857-870.

Glazer, H. I. & Weiss, J. M. (1976). Long term and transitory interference effects. Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes, 2, 191-201.

Harlow, H. F. & Suomi, S. J. (1971). Production of depressive behavior in young monkeys. Journal of Autism and Childhood Schizophrenia, 1, 246-255.

Harlow, H. F. & Suomi, S. J. (1974). Induced depression in monkeys. Behavioral Biology, 12, 273-296.

Hunziker, M. H. L. (2003). Desamparo aprendido. Tese de Livre-Docência, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Hunziker, M. H. L. (2005). O desamparo aprendido revisitado: estudos com animais. Psicologia: Teoria e Pesquisa, 21, 131-139.

Hunziker, M. H. L. & Lima, R. S. G. G (submetido). Efeito de imunização após reforçamento positivo em ratos. Interação em Psicologia.

Hunziker, M. H. L. , Manfré, F. N. & Yamada, M. T. (no prelo). Imunização ao desamparo após aprendizagem de variabilidade e repetição operantes. Revista Brasileira de Análise do Comportamento.

Hunziker, M. H. L. & Pérez-Acosta, A. M. (2001). Modelos animales en psicopatología: ¿Una contribución o una ilusión?. Avances en Psicología Clínica Latinoamericana, 19, 37-50

Levis, D.J. (1976). Learned helplessness: A reply and a alternative S-R interpretation. Journal of Experimental Psychology: General, 105, 47-65.

Maier, S.F. & Seligman, M.E.P. (1976). Learned helplessness: Theory and evidence. Journal of Experimental Psychology: General, 105, 3-46.

McKinney, W. T. (1984). Animal models in depression: An overview. Psychiatry Development, 2, 77-96.

Mestre, M. B. A. & Hunziker, M.H.L. (1996) O desamparo aprendido, em ratos adultos, como função de experiências aversivas incontroláveis na infância. Tuiuti: Ciência e Cultura, 6 (2), 25-47.

Moreau, J. L. (1998). Simulating depression in animals: Stress-induced anhedonia as a case study. Pharma division, pre-clinical CNS research, 72/141. F Hoffman La Roche Ltd. <http://www.pasteur.fr/applications/euroconf/depression/moreau.pdf>

Peterson, C., Maier, S. F. & Seligman, M. E. P. (1993) Learned Helplessness: A theory for the age of personal control. New York: Oxford University Press.

Seligman, M.E.P. (1975). Helplessness: On Depression, Development and Death. Freeman: San Francisco.

Seligman, M. E. P. & Maier, S. F. (1967). Failure to escape traumatic shock. Journal of Experimental Psychology, 74, 1-9.

Thomaz, C. (2005). O efeito da submissão a estressores crônicos e moderados. Editora Pucsp Educ. São Paulo.

Willner, P. (1984). The Validity of Animal Models of Depression. Psychopharmacology, 83, 1-16.

Willner, P. (1991). Behavioral models in psychopharmacology: Theoretical, industrial, and clinical perspectives. London: Cambridge University Press.

Willner, P. (1997). Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. Psychopharmacology;134, 319-329.

Willner, P., Muscat R., Papp, M (1992). Chronic mild stress-induced anhedonia: a realistic animal model of depression. Neuroscience Biobehavior Review;16, 525-34.