



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

GRAZIELLE NORO

**INTERAÇÃO COMPORTAMENTO E AMBIENTE:
ANÁLISE DO COMPORTAMENTO, NEUROCIÊNCIA E
EPIGENÉTICA**

Londrina
2013

GRAZIELLE NORO

**INTERAÇÃO COMPORTAMENTO E AMBIENTE:
ANÁLISE DO COMPORTAMENTO, NEUROCIÊNCIA E
EPIGENÉTICA**

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Análise do Comportamento.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Márcia Cristina Caserta Gon

Londrina
2013

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da
Universidade Estadual de Londrina**

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)

N852i Noro, Grazielle.

Interação comportamento e ambiente : análise do comportamento, neurociência e epigenética / Grazielle Noro. – Londrina, 2013.

106 f. : il.

Orientador: Márcia Cristina Caserta Gon.

Dissertação (Mestrado em Análise do Comportamento) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Análise do Comportamento, 2013.

Inclui bibliografia.

1. Comportamento – Análise – Teses. 2. Neurociências – Teses. 3. Epigenética – Teses. 4. Neurobiologia do desenvolvimento – Teses. 5. Diferenças individuais – Teses. I. Gon, Márcia Cristina Caserta. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Análise do Comportamento. III. Título.

CDU 159.9.019.43

GRAZIELLE NORO

**INTERAÇÃO COMPORTAMENTO E AMBIENTE:
ANÁLISE DO COMPORTAMENTO, NEUROCIÊNCIA E EPIGENÉTICA**

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Análise do Comportamento.

BANCA EXAMINADORA

Márcia Cristina Caserta Gon
UEL – Londrina - PR

Alex Eduardo Gallo
UEL – Londrina - PR

Eduardo Carvalho Neto
UEL – Londrina - PR

Londrina, 30 de setembro de 2013.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho é, para mim, o resultado de várias superações e a concretização de uma intensa curiosidade pela ciência. Gostaria de agradecer aqui as pessoas que participaram, como ambiente que me modificou, da construção desta curiosidade. Foram pessoas que fomentaram perguntas, instigaram a crítica e talvez sem saber, sempre me sinalizaram o rumo por onde seguir.

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha mãe e também professora, Carmen. Agradeço pelos seus esforços em cuidados e carinhos que hoje sei, confirmado por este trabalho, são essenciais para o um bom desenvolvimento. Agradeço por ter buscado conhecer o desenvolvimento de uma criança e ter feito todo o seu melhor para isto sempre. Agradeço pela paciência me instigando com perguntas e me direcionando com disciplina suficiente para buscar as respostas.

Aos meus professores durante o ensino fundamental: Hidely, Vilma e Carlão, que me apresentaram fundamentos da ciência de maneira a sempre fazer da escola um lugar curioso e divertido.

Ao Geraldo, Marcos, Nilo, Neusart – queridos professores do ensino médio. Obrigada por me ensinarem muito além do livros e de quanto o conhecimento, em todas as suas áreas, é o único caminho verdadeiro para a liberdade. Obrigada por me ensinarem o valor da ética, da persistência, da disciplina e trabalho árduo.

Às Prof^{as} Ma. Silvia Murari Prof^a Dra. Maura Gongora. Prof^a Ma. Silvia Murari: *“Silvia, obrigada pelas suas aulas encantadoras! Foram nestas aulas, preparadas com esmero, que conheci a Análise do Comportamento e comecei a responder alguns antigos questionamentos sobre o ser humano. Perguntas e respostas que trabalhadas ao longo dos anos de graduação, me levaram a este trabalho! Muito obrigada!”*. Prof^a Dra. Maura Gongora: *“Maura, obrigada pelo acompanhamento por três anos em iniciação científica. Aprendi com você, além de um pedacinho do seu grande conhecimento sobre o Behaviorismo Radical, também muito sobre o papel da ciência e o fazer do cientista. Te agradeço muito!”*

À Prof^a Dra. Mecca Chiesa que me ensinou, pelos seus escritos, mas especialmente pela coerência da ciência que faz com a vida que leva, como a Análise do Comportamento é para além dos livros, uma filosofia de vida, presente em tudo o que fazemos. Perceber isto, de uma forma tão humana, certamente mudou minha forma de ver o mundo. Também me ensinou o quanto ainda temos por fazer como analistas do comportamento. A estrada é longa, mas temos muito a contribuir! *“Dear Mecca, I am finally reaching my Master’s degree in Brazil and I would very much like to thank you for all your support and teaching while I was in*

England. You taught me not only the science Behavior Analysis, but Behavior Analysis as a philosophy of life. Most of that teaching was not from your classes, but from the coherence and humanity I saw in your own behavior. You also taught me that Behavior Analysis has a lot to contribute to the world and made me keep this goal. The first step of it has been achieved in this dissertation. Let's keep working! Thank you very much!"

Ao meu amigo Robson que sempre esteve ao meu lado, pesquisando, discutindo e trabalhando incansavelmente, mesmo com tantos compromissos e tarefas. Robson: *Muito obrigada por cada pesquisa, pelas trocas, pelos domingos à tarde trabalhando juntos! Você é um grande parceiro!*

Ao Arthur, que esteve presente no último ano do mestrado, apoiando-me de várias maneiras para a conclusão deste trabalho. Arthur: *"Amor, obrigada por ter lido tantos rascunhos e apontado esclarecimentos necessários, obrigada pela paciência e tranquilidade em providenciar para que eu pudesse estudar e produzir este trabalho. Obrigada por você ter sido tão dedicado e se interessado verdadeiramente sobre todos os tópicos e até discutindo-os comigo! Você foi um grande companheiro!"*

Ao Prof. Dr. Eduardo pelas discussões tão produtivas, e, principalmente, por me mostrar que a integração entre Neurociência e Análise do Comportamento é urgente e possível.

Finalmente, gostaria de agradecer imensamente à minha orientadora, Prof^a Dra. Márcia C. Caserta Gon. *"Márcia, primeiro devo te agradecer por suas aulas na graduação. Foi durante aquelas aulas que comecei a perceber a importância de vários aspectos neurobiológicos para a Análise do Comportamento. Você os apresentou quase como quem nadava contra a corrente, mas as sementes ficaram. Ao pensar em fazer o mestrado nesta área, eu não teria outra alternativa: tinha que ser com você. Admiro seu profundo conhecimento em Análise do Comportamento e esta capacidade de ver como a biologia se insere nesta nossa busca por conhecer o comportamento humano. Combinação rara. Era exatamente o que eu precisava. Entretanto, urante este período trabalhando juntas, aprendi muito mais como você: vi como é possível ter excelência no trabalho sendo a pessoa menos coercitiva possível! Agradeço toda a orientação, por me colocar na rota certa quando os caminhos eram tantos. Muito obrigada!"*

Agradeço a todos que fizeram parte desta história e que, de maneiras diferentes, me ajudaram a estar hoje aqui escrevendo estas linhas.

Muito obrigada!

“Os homens agem sobre o mundo, modificam-no e, por sua vez, são modificados pelas conseqüências de sua ação.”

(Skinner, 1957/1978, p.15).

NORO, Grazielle. **Interação comportamento e ambiente: análise do comportamento, neurociência e epigenética.** 2013. 106 f. Dissertação (Mestrado em Análise do Comportamento) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

RESUMO

A interação comportamento e ambiente tem sido extensivamente estudada pela Análise do Comportamento. O desenvolvimento das características individuais é explicado pela Análise do Comportamento por meio de tal interação, considerando-se obviamente uma herança genética com suscetibilidades específicas. Outras ciências, entre as quais a Neurociência e Epigenética, também têm conduzido pesquisas sobre este tópico e, mais recentemente, apresentado dados inéditos sobre os efeitos recíprocos desta interação especialmente em função dos avanços tecnológicos em métodos e instrumentos. Tais avanços, especialmente em neuroimagem e neurofarmacologia, possibilitaram analisar e estabelecer a relação entre a atividade cerebral em tempo real, as alterações na química cerebral e mudanças comportamentais. Além disso, tais avanços têm beneficiado a explicação de características individuais que permanecem ao longo da vida do indivíduo, ainda que as influências ambientais relacionadas a tais diferenças tenham ocorrido em idade significativamente anterior. Entretanto, o posicionamento da Análise do Comportamento a respeito da utilização de variáveis biológicas para a explicação do fenômeno comportamental foi e permanece cauteloso. Isso se deve especialmente pelo comprometimento de Skinner com a ciência do comportamento e, portanto, a cuidadosa eliminação de dados que propiciassem inferências sobre a explicação fenômeno comportamental, distanciando-se da explicação causal de seleção pelas consequências. Assim sendo, os objetivos deste trabalho foram: 1) Apresentar e descrever uma seleção de estudos clássicos em Neurociência que contemplam a explicação do fenômeno comportamental e apresentar também as restrições tradicionalmente difundidas da Análise do Comportamento sobre a explicação do episódio comportamental por meio de variáveis biológicas; e, 2) Avaliar estudos sobre a relação entre cuidados maternos e alterações epigenéticas no desenvolvimento da vulnerabilidade ao estresse da prole e as possíveis contribuições de tais pesquisas para a Análise do Comportamento. Para conduzir esta pesquisa, foram realizados um pré-estudo e quatro estudos. O pré-estudo teve como tema a explicação do comportamento, segundo textos skinnerianos, por meio de variáveis biológicas e do conceito skinneriano de organismo modificado. Os quatro estudos seguintes tiveram como foco, respectivamente: Estudo I – A atual relação entre Neurociência, Epigenética e Análise do Comportamento; Estudo II – Neurociência, Epigenética e o desenvolvimento das diferenças individuais; Estudo III – Neurociência e a explicação do comportamento de agressividade, memória e linguagem; e, Estudo IV – Cuidados maternos, vulnerabilidade ao estresse da prole e mecanismos epigenéticos. O resultado da pesquisa foi o desenvolvimento de dois artigos. Artigo I: Neurociência e Análise do Comportamento – A Utilização de Variáveis Biológicas na Explicação do Fenômeno Comportamental; e, Artigo 2: Mecanismos Epigenéticos e os Efeitos dos Cuidados Maternos Pós-Parto no Desenvolvimento da Vulnerabilidade aos Estresse. Conclui-se que as restrições de Skinner sobre a utilização de variáveis biológicas na explicação do comportamento ocorreram possivelmente em função da precariedade de métodos e instrumentos quando da constituição dos princípios comportamentais propostos pela Análise do Comportamento. Além disso, as novas descobertas da Neurociência e Epigenética não alteram os princípios comportamentais, conforme previsto por Skinner, e, possivelmente beneficiariam a intervenção psicoterapêutica e a prevenção do desenvolvimento de transtornos psiquiátricos.

Palavras-chave: Análise do comportamento. Neurociência. Epigenética. Diferenças individuais. Neurodesenvolvimento.

NORO, Grazielle. **Behavior and environment interaction:** behavior analysis, neuroscience and epigenetics. 2013. 106p. Dissertation (Master's Degree in Behavior Analysis) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

ABSTRACT

Behavior Analysis has extensively studied the interaction between behavior and environment. The development of the individual characteristics is explained by such interaction according to Behavior Analysis principles, considering the genetic inheritance to reinforcement susceptibilities. Other science fields, such as Neuroscience and Epigenetics, have also done researches about this topic and more recently, shown new facts about the reciprocal effects of this interaction specially due to the technological advances of their methods and instruments. Such advances, specially the ones in neuroimaging and neuropharmacology, have made it possible to investigate and establish the relationship between real-time brain activity, the alterations in the brain chemistry and the behavior. Furthermore, the explanation of the development of the individual differences has benefited from such advances. Early-life experiences that affect the behavioral profile in the adulthood determining individual differences have been explained by Neuroscience and Epigenetics. However, the use of biological variables to explain behavior has been taken by Behavior Analysis with caution. That is specially because of Skinner's commitment to making a science of behavior based on the scientific data available at the time. Therefore, Skinner carefully analysed and eliminated assumptions about the relationship between behavior and biological variables and kept the explanation based on selection by consequences. The aims of this study were: 1) To present and describe a selection of classical studies in Neuroscience that focus on the explanation of the behavioral phenomena and also show some of the restrictions traditionally exposed by Behavior Analysis about the explanation of the behavioral phenomena through biological variables; 2) Evaluate some studies about the relationship between maternal care and epigenetics alterations in the development of the offspring's stress vulnerability and the possible contribution of such researches to Behavior Analysis. This research was done through a pre-study and four studies. The topic of the pre-study was the explanation of the behavior, according to Skinner's texts, through biological variables and the Skinnerian concept of modified organism. The four studies had the following focuses, respectively: Study I – what the current relationship between Neuroscience, Epigenetics and Behavior Analysis is; Study II – Neuroscience, Epigenetics and the development of individual differences; Study III – Neuroscience and the explanation of the behavior of aggressiveness, memory and language; Study IV – Maternal care, offspring's vulnerability to stress and epigenetics mechanisms. The result of the research was the writing of two articles. Article 1 – Neuroscience, Epigenetics and Behavior Analysis; Article 2: Epigenetic Mechanisms and the Effects of Post-natal Maternal Care in the Development of the Offspring's maternal care. As a conclusion, it is possible to understand that Skinner's restrictions about the use of biological variables in the explanation of behavior were related to the precarity of methods and instruments when Behavior Analysis principles were firstly stated. Furthermore, the new discoveries researched by Neuroscience and Epigenetics do not change the principles of Behavior Analysis, following what was once predicted by Skinner. Finally, such researches may likely help the planning of effective psychotherapy interventions as well as the prevention of the development of psychiatric disorders.

Key-words: Behavior analysis. Neuroscience. Epigenetics. Individual differences. Neurodevelopment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 2.1 - Funcionamento do eixo HPA na resposta ao estresse.....	67
Figura 2.2 - Variação natural dos cuidados maternos.....	68
Figura 2.3 - Adoção cruzada entre parideiras com altas e baixas taxas de LG-ABN.....	70
Figura 2.4 - Regulação do gene e mecanismos epigenéticos.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das Palavras-chaves Utilizadas no Levantamento Bibliográfico do Estudo I	28
Tabela 2 - Resultados do Levantamento Bibliográfico Realizado para o Estudo I.....	28
Tabela 3 - Distribuição das Palavras-chaves Utilizadas no Levantamento Bibliográfico do Estudo II	29
Tabela 4 - Resultados do Levantamento Bibliográfico Realizado para o Estudo II.....	30
Tabela 5 - Distribuição das Palavras-chaves Utilizadas no Levantamento Bibliográfico do Estudo III.....	32
Tabela 6 - Resultados do Levantamento Bibliográfico Realizado para o Estudo III.	32
Tabela 7 - Distribuição das Palavras-chaves Utilizadas no Levantamento Bibliográfico do Estudo IV.....	33
Tabela 8 - Resultados do Levantamento Bibliográfico Realizado para o Estudo IV	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABN –	amamentação em posição com a coluna arqueada (<i>arched-back nursing</i>)
ACTH –	hormônio adrenocorticotrófico
CRF / CRH –	corticotrofina (hormônio)
DNA –	ácido desoxirribonucleico
EPT –	estresse pós-traumático
GCs –	glicocorticoides
GRs –	receptores de glicocorticoides
HPA	(eixo) – hipotálamo – pituitária – adrenal
LG –	licking and grooming (<i>lamber e tocar</i>)
mRNA –	RNA mensageiro (<i>messenger RNA</i>)
MS –	separação materna (<i>maternal separation</i>)
PFC –	córtex pré-frontal
REM –	movimento ocular rápido (<i>rapid eye movement</i>)
RNA –	ácido ribonucleico
SNA –	Sistema Nervo Autônomo
SWS –	Sono lento (<i>slow wave sleep</i>)

SUMÁRIO

Introdução	12
Neurociência, Epigenética e o Desenvolvimento de Diferenças Individuais	13
Análise do Comportamento e o Organismo Modificado	14
A Explicação do Comportamento pela Análise do Comportamento e as Variáveis Biológicas	17
Neurociência, Epigenética e Análise do Comportamento	21
Método	25
Resultados	35
Artigo 1 - NEUROCIÊNCIA E ANÁLISE DO COMPORTAMENTO – A UTILIZAÇÃO DE VARIÁVEIS BIOLÓGICAS NA EXPLICACAO DO FENÔMENO COMPORTAMENTAL	35
Artigo 2 - MECANISMOS EPIGENÉTICOS E OS EFEITOS DOS CUIDADOS MATERNAIS PÓS-PARTO NO DESENVOLVIMENTO DA VULNERABILIDADE AO ESTRESSE	61
Considerações Finais	88
Referências	91

Introdução

A relação entre comportamento e ambiente tem sido extensivamente apresentada pela Análise do Comportamento por meio de análises de relações funcionais. Tais relações incluem vários processos básicos como reforçamento positivo e negativo, classes de respostas, controle de estímulos, equivalência de estímulos entre outros. Assim, a explicação do comportamento humano bem como a aplicação de conhecimentos tem sido amplamente beneficiada pelos avanços da Análise do Comportamento. Igualmente importantes têm sido os avanços ocorridos em outras duas áreas relacionadas à psicologia humana: Neurociência e Genética (Kennedy, Thompson, & Caruso, 2001).

As pesquisas em Neurociência, a grosso modo, no que se refere ao comportamento, têm se ocupado em determinar a relação entre o sistema nervoso e determinadas respostas comportamentais, ou seja, como certas secções do cérebro, redes neuronais e vias de neurotransmissores estão relacionadas a determinadas respostas comportamentais. A área de Neurociência Molecular, que inclui a Genética e mais recentemente, a Epigenética, tem se ocupado em determinar a relação entre genes específicos relacionados à formação de redes neuronais e vias de neurotransmissores e estes, por sua vez, a certos comportamentos ou classes de respostas típicas de transtornos psiquiátricos, por exemplo. Desta maneira, tem sido possível traçar a relação entre perfis neurogenéticos e perfis comportamentais. Por meio de imagens de ressonância magnética, os estudos em Neurociência têm apresentado, por exemplo, diferenças individuais específicas e detalhadas na formação cerebral de indivíduos com baixas e altas taxas de comportamentos de empatia (Banissi, Kanai, Walsh, & Rees, 2012), assim como outros estudos têm mostrado as regiões cerebrais relacionadas aos comportamentos de inibição e impulsividade (Bary & Robbins, 2013). Os estudos em Genética, por sua vez, têm apresentado resultados de grande interesse para o estudo do comportamento como, por exemplo, a determinação de variações gênicas no receptor de vasopressina e sua relação com comportamentos monogâmicos em ratos, chimpanzés e humanos (Barrett et al., 2013); ou ainda a relação entre genes, cérebro e cognição por meio da análise dos efeitos do gene COMT (catecol-O-metiltransferase) na atividade do córtex pré-frontal e, conseqüentemente, no controle cognitivo e níveis de quociente intelectual (IQ) (Green, Kraemer, DeYoung, Fossella, & Gray, 2012). Outros estudos estabelecem a relação entre os genes que controlam a expressão do gene do receptor de oxitocina (OXTR), estresse e o comportamento social (Kumsta & Heinrichs, 2013). Polimorfismos genéticos recentemente relacionados à explicação das diferenças

individuais da capacidade de memória emocional são outro exemplo de pesquisas sobre comportamento e genes (Todd, Palombo, Levine, & Anderson, 2011).

O interesse pela relação entre comportamento, cérebro e genes pode ser evidenciado pelo significativo número de associações e periódicos especializados fundados nas últimas décadas. Entre as associações, pode-se citar: *International Brain Research Organization* (1960); *Society for Neuroscience* (1969); Sociedade Brasileira de Neurociências e Comportamento (1976); e, a Sociedade Portuguesa de Neurociências (1992). Alguns dos periódicos especializados são: *Neuropsychologia* (1963); *Cortex* (1964); *Neuroscience and Behavioral Reviews* (1997); *Neurobiology of aging* (1980); *Neuron* (1988); *Cerebral Cortex* (1991); *Genes, Brain and Behavior* (2002).

Neurociência, Epigenética e o Desenvolvimento de Diferenças Individuais

A partir da década de 90, o crescente desenvolvimento ocorrido em Neurociência, especialmente em neuroimagem e neurofarmacologia possibilitou analisar e estabelecer a relação entre a atividade cerebral em tempo real, as alterações na química cerebral e as mudanças comportamentais (Kennedy et al., 2001). A integração de pesquisas em genética, neurobiologia e comportamento tem possibilitado a emergência de novas áreas de estudo como, por exemplo, a Psicofarmacogenética, cujo objetivo é estudar as interações entre a química cerebral, influências genéticas e ambientais e assim, compreender como alterações no perfil genético que predizem o efeito de um fármaco (Cook, 1999; Vallada Filho, 1999) ou a Neuropsicologia, ciência que estuda a relação entre o cérebro e o comportamento humano (Luria, 1981). De maneira similar, a determinação do genoma humano permitiu a observação das relações entre alterações genéticas e mudanças no responder e na sensibilidade do comportamento à estimulação ambiental. Na sequência, outras subáreas de estudo emergiram como, por exemplo, a Neurogenética – disciplina que une estudos em Neurociência e Genética e estuda o papel da genética no desenvolvimento e função do sistema nervoso. Está baseada especialmente no pressuposto de que o sistema nervoso dos indivíduos, mesmo pertencendo a uma mesma espécie, pode não ser idêntico. Outra área emergente que reúne conhecimento sobre o sistema nervoso e genes é a Epigenética, que estuda como alterações moleculares no DNA em si ou nas proteínas às quais o DNA está estreitamente ligado podem ser induzidas por eventos ambientais (Gusdnuk & Champagne, 2011).

Uma das contribuições dos recentes avanços em Neurociência que pode beneficiar em especial a Psicologia e a Análise do Comportamento parece ser a determinação de

como características individuais de comportamento se desenvolvem ao longo da vida do indivíduo, tendo uma relação direta com experiências ambientais progressas. Este questionamento – de como experiências no início da vida influenciam o comportamento adulto – é antigo (Hyman, 2009) e tem direcionado estudos sobre como sistemas celulares são alterados em interação com o ambiente de maneira que adquiram e mantenham características específicas que atuem na fisiologia de uma determinada classe de respostas comportamentais ao longo da vida do indivíduo (Gapp, Woldemichael, Bohacek, & Mansuy, 2013).

Os resultados de recentes pesquisas nas áreas citadas acima têm mostrado, em especial, como as diferenças individuais de comportamento e personalidade entre membros de uma mesma espécie se desenvolvem no decorrer da vida do indivíduo e são observadas fisiologicamente, ou seja, são relacionadas a correlatos fisiológicos como diferentes circuitos neuronais, diferentes funcionamentos cerebrais e, inclusive, diferentes epigenomas. Entre as diferenças individuais já pesquisadas, há resultados sobre a relação entre o nível de plasticidade cortical em adultos e experiências de vida (Blake, Heiser, Caywood, & Merzenich, 2006). Pesquisas recentes indicam que o ambiente contribui para o desenvolvimento de doenças autoimunes por meio da modificação da expressão gênica que ocorre com a atuação de mecanismos epigenéticos (Hewagama & Richardson, 2009). Outros estudos consideram as modificações epigenéticas em função de drogadição ou ainda nos genes participantes da formação de memórias de longo prazo em função de condicionamento do medo, extinção de medo aprendido (Sweatt, 2009). Ramsøy e Skov (2010) relatam novas descobertas em Neurociência que mostram a relação entre a variação individual do comportamento de tomar decisões e a interação entre genes e ambiente. Algumas pesquisas têm apresentado o desenvolvimento de diferenças individuais da vulnerabilidade ao abuso de substâncias e transtornos afetivos em função de experiências ambientais precoces (Koehl et al., 2002). O desenvolvimento da regulação da emoção é amplamente pesquisado por neurocientistas, focando as influências da genética, estrutura e função cerebral, além da plasticidade em função da experiência (Goldsmith, Pollak, & Davidson, 2008). De maneira geral, o avanço em Neurociência tem sido rápido, volumoso e tem respondido a questões específicas de partes do fenômeno comportamental.

Análise do Comportamento e o Organismo Modificado

A Análise do Comportamento, Experimental ou Aplicada, apresentou significativa produção científica nas últimas décadas, evidenciada especialmente pelo

proeminente número de artigos no *Journal of Experimental Behavior Analysis (JEAB)* e *Journal of Applied Behavior Analysis (JABA)*. O avanço da Análise do Comportamento ocorre especialmente pela sua entrada em novas áreas como esportes, políticas públicas e o manejo clínico de diferentes transtornos psiquiátricos. Metodologicamente, este avanço está embasado na melhoria da observação da frequência do comportamento e o consequente estabelecimento de uma relação funcional que o mantém.

Sendo uma ciência natural, a Análise do Comportamento explica o fenômeno comportamental por meio de princípios que fazem parte de seu arcabouço teórico, cuja base filosófica está no Behaviorismo Radical. A causalidade, para a ciência do comportamento, distancia-se da explicação mecanicista de causa e efeito. A noção de *causa* é substituída pela de *função* e a explicação pela descrição (Matos, 1999). Esta definição de causalidade segue o pressuposto do físico alemão Ernst Mach de que “os fenômenos sempre ocorrem em variadas relações de interdependência uns em relação aos outros” (Matos, 1999, p. 18). Assim, o processo comportamental é explicado, na Análise do Comportamento, por meio da descrição das relações do indivíduo e seu ambiente. Tais relações foram selecionadas pelas consequências em três níveis de análise: filogenético, ontogenético e cultural. Comportamentos selecionados filogeneticamente fazem parte do repertório comportamental de uma determinada espécie enquanto que um comportamento selecionado ontogeneticamente faz parte do repertório de um determinado indivíduo por manter uma relação de funcionalidade com reforçadores específicos. No terceiro nível de seleção, a cultura, práticas culturais são selecionadas ao passarem de geração a geração por propiciarem benefícios ao grupo.

A explicação do fenômeno comportamental pela Análise do Comportamento, entretanto, permanece pautada exclusivamente nos princípios comportamentais incluindo reforçamento positivo e negativo, classes de respostas, controle de estímulos, equivalência de estímulos, operação estabelecadora entre outros apesar de lacunas explicativas que foram referenciadas pelo próprio B. F. Skinner. Entre as explicações que parecem requerer maior profundidade estão o desenvolvimento das diferenças individuais. Apesar dos princípios comportamentais explicarem a seleção e manutenção de quaisquer possíveis comportamentos, há diferenças entre os indivíduos de uma mesma espécie, por exemplo, no que se refere a níveis de suscetibilidade ao reforço ou diferente vulnerabilidade à drogadição. Estas diferenças são explicadas pela Análise do Comportamento entendendo-se que o organismo foi modificado pelas experiências vividas, muito embora o detalhamento das alterações fisiológicas não participe da explicação, por pertencerem a um domínio diferente daquele proposto para a pesquisa pela Análise do Comportamento.

Os efeitos da história comportamental do indivíduo em sua Fisiologia o tornam um *organismo modificado*, de acordo com a Análise do Comportamento. Como tal, o que se passa com este indivíduo fisiologicamente é diferente do que se passava antes de tais modificações. Ainda que a relação funcional entre organismo e ambiente seja mantida, os ambientes tanto externo quanto aquele sob a pele podem ser diferentes daqueles que existiam em um outro momento de sua história. Tourinho (2011) exemplifica a questão do organismo modificado ao citar o que ocorre com o indivíduo fisiologicamente:

A condição fisiológica que estiver correlacionada com o evento público, por seu turno, pode, inclusive variar substancialmente de uma pessoa para outra, e para um mesmo indivíduo ao longo de sua vida; sua funcionalidade é dada pela relação com o evento público. O que se passa com um indivíduo, do ponto de vista fisiológico, quando está feliz, é muito diferente do que se passa com qualquer outro organismo, até por força da particularidade da constituição anátomo-fisiológica de cada um; é diferente, ainda, do que se passava com ele mesmo, quando ficava feliz alguns anos atrás, também porque desde então se tornou um organismo modificado (p. 192).

Donahoe e Palmer (1994) sugerem de que maneira o organismo é modificado fisiologicamente:

Os efeitos seletivos dos ambientes ancestral e individual modificam essa biologia em termos de conexões entre neurônios. Algumas dessas mudanças são retidas; isto é, elas são aprendidas. Tais mudanças ocorridas nas conexões neurais perduram no sistema nervoso e [então], ambientes subsequentes exercem seus efeitos seletivos sobre um organismo modificado (p.23).

Assim sendo, a definição de organismo modificado pressupõe alterações na fisiologia do indivíduo, porém o detalhamento de como tal organismo é alterado e de que maneira isto está relacionado com o comportamento é uma tarefa que a Análise do Comportamento não realizou. Embora a Neurociência e a Genética tenham caminhado na direção da determinação das diferenças individuais ocorridas ao longo da vida do indivíduo corroborando os efeitos da experiência no organismo, os dados decorrentes destas pesquisas não têm sido uma fonte utilizada para embasar a explicação do comportamento ou a aplicação de princípios em Análise do Comportamento.

A Explicação do Comportamento pela Análise do Comportamento e as Variáveis Biológicas

As restrições de Skinner a respeito da utilização de dados da Fisiologia para a explicação do comportamento e organismo modificado referem-se especialmente à precariedade de métodos e instrumentos para a investigação científica da relação entre comportamento e variáveis biológicas que fossem adequados e disponíveis no momento histórico em que os princípios comportamentais foram pesquisados por Skinner; e, à amplitude do fenômeno comportamental, evitando-se o reducionismo a variáveis biológicas e buscando a determinação de variáveis acessíveis por seus métodos e instrumentos, ou seja, as ambientais.

Desta maneira, a cuidadosa determinação das variáveis ambientais das quais o comportamento é função pressupõe a refutação de causas internas, não acessíveis ao analista do comportamento, incluindo-se, portanto, as variáveis biológicas. As *causas neurais*, ou seja, a atribuição de causas ao sistema nervoso, são citadas por Skinner (1953/2003) como frequentemente utilizadas para a explicação do comportamento. Historicamente, os primeiros trabalhos da Neurologia e Fisiologia restringiam-se a descrever apenas os processos químicos e elétricos no tecido nervoso, contribuindo com dados fisiológicos para a compreensão inicial do funcionamento do sistema nervoso. Entretanto, afirma o autor, “inferências a respeito de suas relações com comportamentos foram consagradas como teorias científicas” (Skinner, 1953/2003, p. 29). Estas inferências tornaram-se, por conseguinte, as *causas neurais* para a explicação do comportamento e assim como outras explicações causais internas limitam a pesquisa das reais variáveis das quais o comportamento é função.

Embora na década de 1920 Pavlov tenha revolucionado o estudo do comportamento com o condicionamento pavloviano clássico ao estabelecer as bases para uma análise científica do comportamento utilizando instrumentos da Fisiologia, Skinner (1953/2003; 1974/2005) procurou tratar os dados fisiológicos com cautela, especialmente no que se refere à atribuição de causas do comportamento. Assim, refutou as explicações causais do fenômeno comportamental descritas pela Biologia, Fisiologia, Neurologia, etc. referindo-se às teorias que, de alguma maneira, explicam eventos comportamentais a partir de eventos fisiológicos, caso estas explicações incluam constructos hipotéticos com a função de criar um elo entre o dado empírico e um determinado processo comportamental: “Evidentemente, o organismo não é vazio e não pode ser adequadamente tratado como uma caixa preta; devemos, porém, distinguir cuidadosamente entre aquilo que sabemos acerca de seu interior e aquilo que é apenas inferido” (Skinner, 1974/2005, p. 180).

Portanto, as descrições fisiológicas que têm por base a observação direta não são refutadas pela Análise do Comportamento, mas as inferências feitas a partir de tais descrições o são. Segundo Chiesa (2006): “Com referência às questões envolvidas que remetem à filosofia da ciência, as descrições fisiológicas baseadas na observação direta do sistema nervoso não apresentam nenhum problema para o sistema teórico skinneriano” (p. 141). Avaliando-se esta afirmação nos dias de hoje significa dizer que os dados que são obtidos a partir de exames neurológicos não são refutados pela Análise do Comportamento, apesar de não serem tratados como a causa do comportamento. Um exemplo seria afirmar que uma lesão no córtex pré-frontal interfere e está correlacionada com comportamentos de julgamento e planejamento. O que Skinner combateu, sobretudo, foi a inserção de constructos teóricos para a explicação do comportamento como, por exemplo, afirmar que determinado sujeito não é capaz de julgar ou planejar porque teve um “ego” mal formado e responde somente a seu “*id*”.

A criação de constructos teóricos para a explicação do comportamento pode, acima de tudo, prejudicar uma ciência permanentemente em sua condição de ciência. Deve haver uma clara definição do objeto de estudo e consciência dos métodos de pesquisa (inclusive de suas limitações) no sentido de garantir que determinada ciência produza princípios que expliquem o fenômeno estudado em toda sua extensão e garanta, dessa maneira, seu *status* de ciência. Haveria prejuízo do compromisso com a verdade que todo cientista deve ter caso recorra-se a uma ciência para suprir as lacunas de outra, sem a correta e minuciosa avaliação de como estes dados devem ser analisados.

Por considerar que a Análise do Comportamento e a Fisiologia tratam de partes diferentes do episódio comportamental, os analistas do comportamento não desconsideram os eventos fisiológicos relacionados ao mesmo, mas delegam aos fisiólogos esta tarefa, pois estes têm os métodos e instrumentos apropriados para tal investigação, conforme o que Skinner (1989) afirmou:

Cada uma dessas ciências possui instrumentos e métodos apropriados à parte de um episódio comportamental. Falhas são inevitáveis em um relato comportamental. Por exemplo, o estímulo e a resposta são separados temporal e espacialmente, e assim o reforçamento ocorre num dia e o comportamento mais forte no outro. As falhas só podem ser preenchidas com os instrumentos e métodos da Fisiologia (p. 89).

À Ciência do Comportamento cabe a avaliação da parte do episódio comportamental que é acessível ao analista do comportamento por meio de seu próprio método de investigação: a análise funcional. Porém, ao delegar a tarefa de explicar fisiologicamente o

que ocorre sob a pele ao fisiólogo, a Análise do Comportamento recebeu críticas de estudiosos por “tratar o organismo como vazio”, considerando apenas eventos externos como seu exclusivo objeto de estudo (Silva, Gonçalves, & Garcia-Mijares, 2007). Skinner (1953/2003) sustenta a noção de que não há organismo vazio, mas que as lacunas na explicação do processo comportamental não devem ser preenchidas inadvertidamente através da Fisiologia.

Não acredito realmente no ‘organismo vazio’. Essa expressão não é minha. Espero, quanto a este particular, que alguma coisa seja investigada, tão rápido quanto for possível. Ao mesmo tempo, não quero pedir apoio da Fisiologia quando minha formulação falhar. Se não posso dar uma definição clara da relação entre o comportamento e as variáveis antecedentes, não traz nenhuma ajuda para mim a especulação sobre alguma coisa que esteja dentro do organismo e que venha de processos fisiológicos, seja como local de atividades mentais. Nós começamos com um organismo como um produto genético. Ele adquire uma história muito rapidamente e nós, estudiosos do comportamento, devemos lidar com ele como um organismo com uma história (p. 116).

Em outra citação, Skinner (1950) alerta para o fato de que aquilo que se refere às variáveis biológicas está em outro domínio e nível de observação, que não o da Análise do Comportamento, ou seja, o ambiente. Além disso, caso o fizesse, o comportamento seria descrito em diferentes termos e medido em diferentes dimensões do que a função e frequência.

Nenhuma afirmação empírica é completamente atórica neste sentido porque a evidência nunca é completa, como também nenhuma predição provavelmente é feita completamente sem evidências. O termo teoria não se referirá aqui às afirmações deste tipo mas sim a qualquer explicação de um fato observado que apele para eventos que ocorram em algum outro domínio, em algum outro nível de observação, descrito em diferentes termos e medido, se for, em diferentes dimensões (p. 63).

Os comportamentos que ocorrem além do ambiente que visualizamos, no mundo sob a pele, não são negligenciados pela Análise do Comportamento. São nomeados como comportamentos privados ou encobertos e não recebem tratamento diferenciado ou especial. Ao contrário, estão sujeitos aos mesmos princípios comportamentais que explicam o comportamento público. Portanto, as causas (funções) dos comportamentos, inclusive dos comportamentos encobertos, são as relações funcionais estabelecidas entre o comportamento e as variáveis ambientais (Matos, 1999). Ao propor a causalidade para fora da pele, Skinner (1974/2005) ratificou a existência de duas ciências – a Análise do Comportamento e a Fisiologia – e de dois objetos de estudo distintos – o comportamento e o organismo. Em um de seus últimos artigos, Skinner (1990) escreveu sobre as diferenças e similaridades entre as duas disciplinas:

Duas ciências estabelecidas, cada uma com seu objeto de estudo claramente definido, têm uma relação com o comportamento humano. Uma delas é uma Fisiologia do *body-cum-brain* uma questão de órgãos, tecidos e células, e as alterações elétricas e químicas que ocorrem dentro deles. A outra é um grupo de três ciências lidando com a variação e a seleção que determina a condição do *body-cum-brain* em qualquer momento: a seleção natural do comportamento das espécies (etologia); o condicionamento operante do indivíduo (análise do comportamento) e a evolução dos ambientes sociais que prepara o comportamento operante e grandemente expande seu alcance (uma parte da antropologia). As três estariam relacionadas desta maneira: Fisiologia estuda o produto do qual as ciências da variação e seleção estudam a produção. O corpo funcional como ele faz por causa das leis da física e da química; ele faz o que ele faz por causa da sua exposição às contingências de variação e seleção. A Fisiologia nos diz como o corpo funciona; as ciências da variação e seleção nos dizem por que ele é um corpo que trabalha desta maneira (p. 1208).

A explicação do comportamento por meio de causas neurais tem sido, mais recentemente, atribuída por fisiólogos a um órgão específico: o cérebro. Contudo, Skinner (1974/2005) fez uma crítica quanto a este tipo de explicação ao analisar, por exemplo, a relação entre o cérebro e o comportamento denominado de “conhecer”. O autor argumenta que há carência de estruturas sensoriais no cérebro e, portanto, o mesmo não nos fornece dados analisáveis, apesar de ser um órgão que desempenha importante papel no comportamento. Ainda na mesma citação, Skinner (1974/2005) conclui que a introspecção possivelmente usada como método científico para investigar a relação entre o cérebro e o comportamento de conhecer não é adequada, mas que instrumentos especiais viriam a ser desenvolvidos para tal finalidade.

O cérebro é particularmente carente de órgãos sensoriais (suas respostas à estimulação não são realmente sentir); ele desempenha um papel extraordinário no comportamento, mas não como o objeto daquele comportamento especial chamado conhecer. Nunca poderemos conhecer por meio da introspecção aquilo que o fisiólogo eventualmente descobrirá com seus instrumentos especiais (p. 184).

O posicionamento de Skinner quanto à proximidade da Análise do Comportamento e Fisiologia (ou mesmo a ciência do cérebro) na produção de conhecimento científico para a compreensão do comportamento acontece no período entre 1950 a 1990. Desde então, tanto a Análise do Comportamento quanto a Fisiologia avançaram na investigação de seu objeto de estudo, contudo estes dois campos de conhecimento parecem caminhar mais em paralelo do que em colaboração, mostrando-se ainda distantes.

Neurociência, Epigenética e Análise do Comportamento

A integração do conhecimento advindo das pesquisas em Neurociência e Genética com aquele desenvolvido pela Análise do Comportamento parece indispensável para a compreensão do desenvolvimento das diferenças individuais.

Entretanto, a aproximação entre Neurociência e Análise do Comportamento foi finalmente evidenciada apenas em 2005, com a publicação de uma edição especial do *Journal of Experimental Behavior Analysis* (JEAB, Vol. 84(3), 2005), embora permaneça tímida. Essa aproximação pode ser considerada “como uma consequência surgida da nossa *zeitgeist* atual”, segundo Elcoro (2008, p. 254). Ainda assim, a produção de ambas as ciências diferem em proporção. A Neurociência tem apresentado atividade científica significativamente maior nas últimas décadas. Em números, segundo Timberlake, Schaal e Steinmetz (2005), os neurocientistas representados pelos membros da Sociedade de Neurociência, somavam aproximadamente 37.500 enquanto os analistas do comportamento representados pela Associação de Análise do Comportamento eram 4.700. Segundo Elcoro (2008), uma vastidão de novos dados fisiológicos tem sido produzida especialmente pela Neurociência desde a década de 90, sendo que parte significativa desses dados relaciona-se com o estudo do comportamento.

Os estudos são realizados por fisiólogos em geral (neurocientistas, neurologistas, neurofisiólogos, neuropsicólogos, biólogos, etc.) com o objetivo de explicar o comportamento humano, não necessariamente por meio dos princípios da Análise do Comportamento. O movimento contrário, a busca de analistas do comportamento por dados fisiológicos que acrescentem explicações sobre o fenômeno comportamental é ainda menos expressiva – o que pode ser compreendido em função das restrições da Análise do Comportamento à utilização de variáveis biológicas para a explicação do fenômeno comportamental, conforme apresentada anteriormente.

Em seu artigo sobre Neurociência e Análise do Comportamento, Elcoro (2008) define que a relação entre estas disciplinas será conduzida através da inclusão de dados fisiológicos na Análise do Comportamento. Esta inclusão implica no preenchimento da lacuna entre dados fisiológicos obtidos nos resultados e as respostas comportamentais. Há a distinção entre os pesquisadores da Análise do Comportamento que são interessados em preencher a lacuna e os que consideram isto desnecessário e, portanto, dados fisiológicos não são incluídos nas suas análises do comportamento (Schaal, 2003).

Entre os argumentos não favoráveis para a integração entre a Neurociência e a Análise do Comportamento estão os fundamentos filosóficos. A Neurociência, conforme

mencionado em parágrafos anteriores, tem antecedentes filosóficos no pensamento Aristotélico e dualismo Cartesiano. Assim, o posicionamento filosófico da Neurociência contrapõe-se àquele da Análise do Comportamento que, através do Behaviorismo Radical, rejeita a dualidade corpo – mente e a relação mecanicista de causa e efeito, embora revisões recentes argumentem por uma estrutura conceitual não clara em Neurociência (Bennet & Hacker, 2003). Essa ausência de clareza na estrutura conceitual colocaria em questionamento se há, de fato, uma contraposição entre os fundamentos filosóficos da Neurociência e Análise do Comportamento.

Schaal (2003) apresentou argumentos pela inclusão dos dados fisiológicos na Análise do Comportamento chamando-os de *efeitos positivos da Neurociência na Análise do Comportamento*. Entre tais efeitos estão: a identificação de retenção de mecanismos do condicionamento operante e a utilização da Fisiologia para dar explicações quando as descrições não são suficientes.

Identificar a retenção de mecanismos do condicionamento operante significa admitir que a seleção operante ocorre em dois níveis: comportamental e neural, e direcionar pesquisas e ações aplicadas em Análise do Comportamento em prol de mudanças na atividade neural (Hull, Langman, & Glenn, 2001). Este redirecionamento das pesquisas deveria ser de vantagem a longo prazo para a Análise do Comportamento (Schaal, 2003). Considerando-se o fundamento pragmático do Behaviorismo Radical, este efeito da Neurociência sobre a Análise do Comportamento seria realmente positivo, conforme considerado pelo autor.

A Genética, e mais recentemente, a Epigenética, por sua vez, parecem também apresentar significativa contribuição para a compreensão do desenvolvimento das diferenças individuais na suscetibilidade ao reforço ou o valor reforçador de determinadas consequências. A compreensão deste desenvolvimento parece ter evoluído nas últimas décadas dos avanços em genética, especialmente em subáreas como a neurogenética e epigenética.

Um exemplo de alterações no valor reforçador de certos eventos pode ser observado quando procedimentos ou situações de privação ocorrem. Em seu livro “O comportamento dos organismos”, Skinner (1938) observou que uma das importantes propriedades da privação de comida era o aumento no valor reforçador da mesma. Outros exemplos de procedimentos que alteram o valor reforçador de eventos incluem: a) a ingestão de solução de sal para aumentar o valor reforçador da água (Fregly, Rowland, & Cade, 1993; Scobie & Jensen, 1973); b) a ingestão de antagonistas opióides em um sujeito ópio-dependente para aumentar o valor reforçador da morfina (antagonista opióide) (Thompson & Schuster, 1964); e, c) a privação social para aumentar o valor reforçador da atenção do adulto para com crianças (Gewirtz & Baer, 1958). Segundo Catania (1993), estas operações estabelecedoras têm

forte base genética e são determinadas por meio de mecanismos neurofisiológicos no repertório comportamental de um animal.

Outro exemplo do papel da genética na determinação de relações específicas entre comportamento e ambiente é o rato hipertensivo. Estudos com esta raça são de interesse particular aos pesquisadores de Análise do Comportamento Aplicada porque espelham os comportamentos observados em indivíduos com TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade). Tais indivíduos são mais ativos, menos responsivos às situações novas e têm um tempo de resposta de paralização mais curto se comparado a outras raças de ratos (McCarty & Kopin, 1979). Além disso, estes ratos requerem mais tentativas para aprender várias tarefas e apresentam linha de base mais ampla em variabilidade, independentemente desta variabilidade ser reforçada (Hunziker, Saldana, & Neuringer, 1996).

Em humanos, algumas síndromes são de especial interesse por terem uma base genética que determina uma suscetibilidade diferenciada a reforçadores e, conseqüentemente, o valor reforçador dos eventos relacionados a tais suscetibilidades também é diferenciado nestes grupos. Esta condição, por sua vez, determinará alterações nos procedimentos de operações estabelecidas como privação e saciação. Entre as síndromes cujos indivíduos acometidos apresentam tais características estão a síndrome de Down, síndrome do X Frágil e síndrome de Prader-Willi. Esta última, por exemplo, é uma deficiência genética no desenvolvimento caracterizada por um grupo específico de características comportamentais, entre as quais o apetite insaciável é a de manejo mais complicado. O transtorno alimentar relacionado a esta síndrome pode ser uma ameaça à vida, incluindo ruptura estomacal e morte (Kennedy et al., 2001). Quaisquer intervenções que pudessem beneficiar tais indivíduos deveriam levar em consideração a determinação genética do valor reforçador da comida, o que, neste caso, claramente não está unicamente vinculado a operações estabelecidas como a privação ou saciação.

Skinner (1989) menciona o papel da genética na explicação do fenômeno comportamental, ressaltando que no momento em que escrevia, a Genética não poderia mudar o comportamento mudando os genes, mas sim apenas explicar o comportamento pela seleção natural:

Dizer que há um gene para cada tipo de comportamento ou que o comportamento é “derivado dos genes” não significa, no presente estado da genética, que podemos mudar o comportamento mudando os genes. Significa que, quer um organismo responda quer não responda à geração seletiva, a história de variação e seleção pode explicá-lo (p. 71).

Esta afirmação de Skinner parece coerente para o momento em que foi escrita – quando o estudo de diferenças individuais ainda estava por vir e o foco da pesquisa genética era a determinação do genoma da espécie. Entretanto, nas décadas seguintes, o avanço da Genética permitiu observar diferenças significativas entre os genes de indivíduos de uma mesma espécie.

Exemplos como os citados anteriormente mostram a importância do genoma de um organismo em influenciar as características comportamentais e responsividade ao ambiente. Entretanto, uma subárea da genética tem apresentado estudos que parecem ser de especial interesse para a Análise do Comportamento: a Epigenética. Holliday (1990) definiu Epigenética como o estudo dos mecanismos de controle temporal e espacial da atividade do gene durante o desenvolvimento de organismos complexos. Segundo Franklin, Saab e Mansuy (2012), alterações epigenéticas são processos que induzem mudanças na expressão do gene e que são herdadas sem alterar a sequência das bases nitrogenadas do DNA (ácido desoxirribonucleico).

Um exemplo de alterações epigenéticas relacionadas a eventos ambientais é o desenvolvimento da vulnerabilidade ao estresse como efeito de cuidados maternos. Tem-se considerado que este efeito ocorre, pelo menos em parte, mediado pelas influências dos comportamentos de cuidados maternos no desenvolvimento dos sistemas neurais subjacentes a respostas ao estresse, sejam respostas comportamentais ou endócrinas (Beery & Francis, 2011; Caldji, Diorio, & Meaney, 2000; Champagne, 2008; Champagne, 2011; Darnaudéry & Maccari, 2008; Feng et al., 2011; Franklin et al., 2012; Ros-Simó & Valverde, 2012). Estudos com ratos (Franklin et al., 2012; Holmes et al., 2005; Weiss, Pryce, Jongen-Relo, Nanz-Bahr, & Feldon, 2004) mostram que cuidados maternos pobres (baixas taxas de respostas de lambar e tocar os filhotes) assim como eventos de separação previsíveis ou não e ocorridos cronicamente influenciaram alterações epigenéticas nos filhotes. Tais alterações constituem a base neurofisiológica da resiliência ou vulnerabilidade a eventos estressores, que podem evoluir para processos como a depressão, ansiedade social.

Skinner (1989) conjectura sobre o futuro da relação entre a Genética e a Análise do Comportamento afirmando que o condicionamento operante influencia o estado do cérebro. Além disso, também afirma que os genes que se relacionam com o comportamento operante são responsáveis pelas suscetibilidades ao reforçamento.

O estado do cérebro devido ao reforçamento parece substituir o estado devido à seleção natural (os comportamentos observados podem ser indistinguíveis); porém um é devido ao gene, no sentido de ser explicado pela seleção natural, enquanto o outro é devido ao reforçamento ocorrido durante a vida do indivíduo; assim, também pode, em parte, ser devido aos genes responsáveis pelo condicionamento operante. Os genes responsáveis pelos comportamentos não executados, dos quais os operantes são extraídos, e pelas suscetibilidades para o reforçamento, as quais constroem consequências fortalecedoras, também precisam ser identificados. (O papel do condicionamento operante também é importante para ser simplesmente rejeitado como “epigênese”). (p. 73).

Determinar a natureza e combinação destes fatores é essencial para entender a relação entre atividade genética e comportamento (Franklin et al., 2012). Descobertas como estas citadas como uma apresentação do “estado da arte” entre Neurociência, Epigenética e Análise do Comportamento possivelmente levariam a uma integração mais próxima da genética e a seleção de intervenções farmacológicas, comportamental ou ambas – o que aumentaria a eficácia do tratamento. Além disso, descobertas de como a relação entre o comportamento e o ambiente mudam em função de alterações biológicas proporcionarão uma descrição mais completa da psicologia humana (Kennedy et al., 2001).

O problema de pesquisa apresentado neste trabalho refere-se à necessidade de esclarecimento das restrições da Análise do Comportamento à utilização de variáveis biológicas na explicação do fenômeno comportamental em um momento significativamente posterior a quando tais restrições foram avaliadas, e quando há a possibilidade de utilização de novos métodos e instrumentos que possam determinar variáveis biológicas, sendo estes resultado de observação direta e não partes de construtos teóricos que serviriam como elo medidor para a explicação do fenômeno comportamental. Assim sendo, os objetivos deste trabalho foram: 1) Apresentar e descrever alguns focos de pesquisa em Neurociência que contemplam a explicação do fenômeno comportamental e apresentar também as restrições tradicionalmente difundidas da Análise do Comportamento sobre a explicação do episódio comportamental por meio de variáveis biológicas; 2) Avaliar estudos sobre a relação entre cuidados maternos e alterações epigenéticas no desenvolvimento da vulnerabilidade ao estresse da prole e as possíveis contribuições de tais pesquisas para a Análise do Comportamento.

Método

A pesquisa aqui apresentada foi constituída por um pré-estudo e quatro estudos: Pré-Estudo – Levantamento, descrição e análise de textos skinnerianos sobre a

explicação do comportamento por meio de variáveis biológicas e organismo modificado; Estudo I – Levantamento, seleção, análise e leitura de estudos sobre Neurociência, Epigenética e Análise do Comportamento; Estudo II – Levantamento, seleção, análise e leitura de estudos e pesquisas em Neurociência, Epigenética sobre o desenvolvimento de diferenças individuais; Estudo III – Levantamento, seleção, análise, leitura e descrição de estudos de caso e pesquisas em Neurociência sobre agressividade, memória e linguagem; Estudo IV – Levantamento, seleção, análise leitura e descrição de pesquisas sobre a relação entre cuidados maternos, vulnerabilidade ao estresse da prole e mecanismos epigenéticos.

Os quatro estudos incluíram quatro etapas: Etapa A – levantamento de artigos científicos, livros ou capítulos de livros. O levantamento de artigos foi realizado nas bases de dados do Portal de Periódicos da CAPES, sem restrição de datas, utilizando-se o cruzamento de palavras-chave em inglês, definidas para cada um dos estudos e do pré-estudo. As bases de dados selecionadas foram PsycINFO (por conter grande número de periódicos no campo da Análise do Comportamento), *Web of Science* e *Scopus* (por possibilitarem o levantamento de trabalhos desenvolvidos em áreas afins). O levantamento de livros ou capítulos de livros foi feito via referências bibliográficas encontradas nos artigos ou por indicações do orientador; Etapa B – primeira seleção dos textos através do título e leitura dos resumos da seleção; Etapa C – segunda seleção dos textos através dos resumos, leitura dos textos selecionados e análise dos dados; e, finalmente, Etapa D – descrição dos estudos de caso, pesquisas ou posicionamentos teóricos sobre o tópico do estudo. A exceção a este procedimento ocorreu somente no Pré-Estudo, em que os textos não passaram por uma seleção nas bases de dados, e posteriormente, por uma segunda seleção.

Pré-Estudo – Levantamento, Leitura e Análise de Textos Skinnerianos Sobre a Explicação do Comportamento por Meio de Variáveis Biológicas e Organismo Modificado

Etapa A – Levantamento e seleção de livros, capítulos de livro ou artigos científicos.

Este levantamento foi realizado especificamente com as obras skinnerianas. Os textos avaliados foram selecionados por tratarem da explicação do comportamento por meio de variáveis biológicas. Seguem os títulos das obras utilizadas:

Skinner, B. F. (1938). *The behavior of organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.

Skinner, B. F. (1950). Are theories of learning necessary? *Psychological Review*, 57, 193-216.

doi: 10.1037/h0054367

Skinner, B. F. (1984). Selection by consequences. *The Behavioral and Brain Sciences*, 7, 477-481. (Original publicado em 1981)

Skinner, B. F. (1989). *Questões recentes na análise do comportamento*. Campinas: Papirus.

Skinner, B. F. (1990). Can psychology be a science of mind? *American Psychologist*, 45, 1206-10. doi: 10.1037/0003-066X.45.11.1206

Skinner, B. F. (2003). *Ciência e Comportamento Humano* (J. C. Todorov, & R. Azzi, Trad., 11ª ed.). São Paulo: Martins fontes (Obra original publicada em 1953).

Skinner, B. F. (2005). *Sobre o Behaviorismo* (M. P. Villalobos, Trad., 10ª ed.). São Paulo: Cultrix (Obra original publicada em 1974).

Etapa B – Leitura dos textos selecionados e análise dos dados.

Após a leitura desse material, foi realizado o registro das informações encontradas a respeito da Fisiologia, da inclusão de dados fisiológicos, da explicação de Skinner sobre a relação entre o comportamento e o sistema nervoso ou sobre genes e o comportamento operante.

Etapa C – Descrição do posicionamento de Skinner sobre o tópico do estudo.

As restrições de Skinner sobre a explicação do comportamento por meio de variáveis biológicas foram descritas e contextualizadas.

Estudo I – Levantamento, Seleção, Análise e Leitura de Estudos sobre Neurociência, Epigenética e Análise do Comportamento

Este estudo teve o objetivo de avaliar o estado atual da relação entre Neurociência, Epigenética e Análise do Comportamento.

Etapa A – Levantamento de artigos científicos, livros ou capítulos de livros.

As palavras-chave utilizadas neste Pré-Estudo estão apresentadas na Tabela 1. Este levantamento foi realizado algumas vezes durante os anos de 2011 a 2013. Entretanto, a última data de realização foi 20/01/2013.

Tabela 1 - Distribuição das Palavras-chaves Utilizadas no Levantamento Bibliográfico do Estudo I

Filtro primário	Filtro secundário	Filtro terciário
epigenetics neuroscience	behavior analysis	Skinner

Nota: Palavras utilizadas no levantamento bibliográfico do Estudo I realizado seguindo seis diferentes combinações de entrada: *epigenetics*; *epigenetics* e *Behavior Analysis*; *epigenetics*, *Behavior Analysis* e *Skinner*; *neuroscience*; *neuroscience* e *Behavior Analysis*; *neuroscience*, *Behavior Analysis* e *Skinner*.

Os resultados do levantamento nas bases de dados selecionadas encontram-se na Tabela 2.

Etapa B – Primeira seleção dos textos através do título e leitura dos resumos da seleção.

Foram selecionados somente os textos em que a palavra-chave *Skinner* foi incluída, uma vez que o segundo filtro *Behavior Analysis* comumente referia-se ao comportamento de elementos químicos e físicos, etc., totalizando apenas 11 artigos.

Tabela 2 - Resultados do Levantamento Bibliográfico Realizado para o Estudo I

Filtros de busca			Bases de dados		
Filtro primário	Filtro secundário	Filtro terciário	PsycINFO	Scopus	Web of Science
epigenetics			17	25.404	7.654
epigenetics	Behavior Analysis		0	455	64
epigenetics	Behavior Analysis	Skinner	0	3	0
neuroscience			7.775	41.981	22.042
neuroscience	Behavior Analysis		258	2.390	678
neuroscience	Behavior Analysis	Skinner	0	8	0

Nota: Resultados obtidos para cada combinação de palavras proposta para o Estudo I em cada uma das seguintes bases de dados: *PsycINFO*, *Scopus*, *Web of Science*, acessadas pelo portal CAPES – UEL.

Etapa C – Segunda seleção dos textos através dos resumos, leitura dos textos selecionados e análise dos dados.

Entre os 11 artigos selecionados apenas dois foram selecionados, sendo o único a tratar da relação com a ciência do comportamento. A partir das referências bibliográficas deste texto, outro artigo foi selecionado, totalizando três textos.

Etapa D – Descrição dos estudos de caso, pesquisas ou posicionamentos teóricos sobre o tópico de estudo.

Foi realizada uma descrição dos principais apontamentos sobre a relação entre Neurociência e Análise do Comportamento e Fisiologia e Análise do Comportamento. Nenhum apontamento foi feito especificamente sobre a relação Epigenética e Análise do Comportamento, pois não foram encontrados artigos sobre este tópico.

Estudo II – Levantamento, seleção, análise e leitura de estudos e pesquisas em Neurociência, Epigenética sobre o desenvolvimento de diferenças individuais

Etapa A – Levantamento de artigos científicos, livros ou capítulos de livros.

As palavras-chave utilizadas neste estudo estão apresentadas na Tabela 3. A data deste levantamento foi 20/01/2013.

Tabela 3 - Distribuição das Palavras-chaves Utilizadas no Levantamento Bibliográfico do Estudo II

Filtro primário	Filtro secundário	Filtro terciário
epigenetics neuroscience	individual differences	behavior

Nota: Palavras utilizadas no levantamento bibliográfico do Estudo II realizado seguindo seis diferentes combinações de entrada: *epigenetics*; *epigenetics* e *individual differences*; *epigenetics*, *individual differences* e *behavior*; *neuroscience*; *neuroscience* e *individual differences*; *neuroscience*, *individual differences* e *behavior*.

Os resultados do levantamento nas bases de dados selecionadas encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4 - Resultados do Levantamento Bibliográfico Realizado para o Estudo II

Filtros de busca			Bases de dados		
Filtro primário	Filtro secundário	Filtro terciário	PsycINFO	Scopus	Web of Science
epigenetics	individual differences		1	395	158
epigenetics	individual differences	behavior	0	77	35
neuroscience	individual differences		205	696	732
neuroscience	individual differences	behavior	85	263	216

Nota: Resultados obtidos para cada combinação de palavras proposta para o Estudo II, em cada uma das seguintes bases de dados: PsycINFO, *Scopus*, *Web of Science*, acessadas pelo portal CAPES – UEL.

Etapa B – Primeira seleção dos textos através do título e leitura dos resumos dos textos selecionados.

Após o levantamento, foram totalizados 112 como resultado do cruzamento das palavras *epigenetics*, *individual differences* e *behavior* e 564 como resultado do cruzamento das palavras *neuroscience*, *individual differences* e *behavior*. O total de artigos foi 676. A primeira seleção utilizou o critério de manter apenas os artigos que tratassem *behavior* como comportamento humano ou infra-humano, mas utilizado no estudo por ser análogo a um comportamento humano. Após esta seleção, restaram 261 artigos.

Etapa C – Segunda seleção dos textos através dos resumos, leitura dos textos selecionados e análise dos dados.

Uma segunda seleção foi realizada com os 261 artigos restantes. Foram mantidos três artigos, entre os selecionados previamente, cujo tópico referisse cada um dos seguintes comportamentos: comportamentos de empatia, inibição ou impulsividade, cognição, vinculação social, lembrar, drogadição, tomar decisões, estresse; ou transtornos que envolvem alterações comportamentais: TDAH, síndrome de Prader-Willi e doenças autoimunes. Assim

sendo, foram mantidos 33 artigos nesta seleção. Após a leitura dos mesmos, foram reunidos os dados sobre cada um dos comportamentos ou transtornos que envolvem comportamentos.

Etapa D – Descrição dos estudos de caso, pesquisas ou posicionamentos teóricos sobre o tópico de estudo.

Foram descritas as diferenças individuais na base neurobiológica sobre cada um dos comportamentos ou transtornos que envolvem comportamentos citados no item acima.

Estudo III – Levantamento, seleção, análise, leitura e descrição de estudos de caso e pesquisas em Neurociência sobre agressividade, memória e linguagem

Etapa A – Levantamento de artigos científicos, livros ou capítulos de livro.

As palavras-chave utilizadas neste estudo estão apresentadas na Tabela 5. Este levantamento foi realizado em 15/03/2013.

Os resultados deste levantamento encontram-se na Tabela 6.

Etapa B – Primeira seleção dos textos através do título e leitura dos resumos dos textos selecionados.

Após o levantamento, foram totalizados 32 artigos como resultado do cruzamento das palavras *aggressive*, *behavior* e *development*; 759 como resultado do cruzamento das palavras *memory*, *neurobiology* e *development*; e, 287 do cruzamento das palavras *language*, *neurobiology* e *development*. Foram selecionados três artigos, especialmente observando-se os clássicos da literatura pertinente, sobre cada tópico: agressividade, memória e linguagem.

Tabela 5 - Distribuição das Palavras-chaves Utilizadas no Levantamento Bibliográfico do Estudo III

Filtro primário	Filtro secundário	Filtro terciário
aggressive	behavior	development
aggressiveness	neurobiology	
memory		
language		

Nota: Palavras utilizadas no levantamento bibliográfico do Estudo III realizado seguindo seis diferentes combinações de entrada: *aggressive e behavior*; *aggressive, behavior e development*; *aggressiveness e neurobiology*; *aggressiveness, neurobiology e development*; *memory e neurobiology*; *memory, neurobiology e development*; *language e neurobiology*; *language, neurobiology e development*.

Tabela 6 - Resultados do Levantamento Bibliográfico Realizado para o Estudo III

Filtros de busca			Bases de dados		
Filtro primário	Filtro secundário	Filtro terciário	PsycINFO	Scopus	Web of Science
aggressive	behavior		4	198	108
aggressive	behavior	development	2	21	9
aggressiveness	neurobiology		0	1	0
aggressiveness	neurobiology	development	0	0	0
memory	neurobiology		135	2.122	1.015
memory	neurobiology	development	12	545	202
language	neurobiology		10	594	256
language	neurobiology	development	1	227	59

Nota: Resultados obtidos para cada combinação de palavras proposta para o Estudo III, em cada uma das seguintes bases de dados: *PsycINFO*, *Scopus*, *Web of Science*, acessadas pelo portal CAPES – UEL.

Etapa C – Segunda seleção dos textos através dos resumos, leitura dos textos selecionados e análise dos dados.

Após a leitura desses textos inicialmente selecionados, foram procurados outros textos relevantes referenciados na bibliografia de tais artigos. Após a leitura desse segundo grupo de textos, foi realizado o registro das informações encontradas.

Etapa D – Descrição dos estudos de caso, pesquisas ou posicionamentos teóricos sobre o tópico de estudo.

Os estudos de caso e pesquisas foram categorizados em estudos sobre a) Agressividade: para esta categoria, foram descritas pesquisas sobre agressão defensiva e predatória; derrota condicionada; agressividade em psicopatas; e, agressividade e a relação com

serotonina e vasopressina; b) Memória: sono e memória; e, privação de cuidados maternos e a memória de reconhecimento; c) Linguagem: pesquisas sobre dificuldades no processamento e armazenamento de relações letra-som e representações parciais da palavra.

Estudo IV – Levantamento, seleção, análise, leitura e descrição de pesquisas sobre a relação entre cuidados maternos, vulnerabilidade ao estresse da prole e mecanismos epigenéticos

Etapa A – Levantamento de artigos científicos, livros ou capítulos de livros.

As palavras-chave utilizadas neste estudo estão apresentadas na Tabela 7. Este levantamento foi realizado em 15/03/2013.

Tabela 7 - Distribuição das Palavras-chaves Utilizadas no Levantamento Bibliográfico do Estudo IV

Filtro primário	Filtro secundário	Filtro terciário
epigenetics	stress	maternal care

Nota: Palavras utilizadas no levantamento bibliográfico do Estudo IV realizado seguindo seis diferentes combinações de entrada: *epigenetics*, *stress* e *maternal care*.

Os resultados deste levantamento encontram-se na Tabela 8.

Tabela 8 - Resultado do Levantamento Bibliográfico Realizado para o Estudo IV

Filtros de busca			Bases de dados		
Filtro primário	Filtro secundário	Filtro terciário	PsycINFO	Scopus	Web of Science
epigenetics	stress		4	2.143	620
epigenetics	stress	maternal care	0	90	39

Nota: Resultados obtidos para cada combinação de palavras proposta para o Estudo IV, em cada uma das seguintes bases de dados: PsycINFO, *Scopus*, *Web of Science*, acessadas pelo portal CAPES – UEL.

Etapa B – Primeira seleção dos textos através do título e leitura dos resumos dos textos selecionados.

O critério de exclusão dos textos encontrados foi a observação de que textos selecionados tratassem de cuidados maternos pós-natais, haja visto que cuidados maternos pré-

natais também estão relacionados com o desenvolvimento da vulnerabilidade ao estresse da prole. Assim, o número total de artigos foi reduzido de 129 para 72.

Etapa C – Segunda seleção dos textos através dos resumos, leitura dos textos selecionados e análise dos dados.

Após a leitura desses textos inicialmente selecionados, foram procurados outros textos relevantes referenciados na bibliografia de tais artigos. Após a leitura desse segundo grupo de textos, foi realizado o registro das informações encontradas.

Etapa D – Descrição dos estudos de caso, pesquisas ou posicionamentos teóricos sobre o tópico de estudo.

Após a leitura de todos os textos, foi realizado o registro das diferenças dos comportamentos maternos que caracterizavam *cuidados maternos*, os mecanismos epigenéticos atuantes na prole e os efeitos no funcionamento do eixo HPA.

Resultados

Artigo 1

NEUROCIÊNCIA E ANÁLISE DO COMPORTAMENTO – A UTILIZAÇÃO DE VARIÁVEIS BIOLÓGICAS NA EXPLICACAO DO FENÔMENO COMPORTAMENTAL

NEUROSCIENCE AND BEHAVIOR ANALYSIS – THE USE OF BIOLOGICAL VARIABLES FOR THE EXPLANATION OF THE BEHAVIORAL PHENOMENA

Grazielle Noro¹; Márcia Cristina Caserta Gon²

Resumo: A Análise do Comportamento, cujo principal estudioso foi B. F. Skinner, explica o comportamento como a interação entre o sujeito e seu ambiente. As variáveis das quais o comportamento é função estão no ambiente sendo determinadas por meio de uma análise funcional. Recentemente, a Neurociência, cujo objeto de estudo é o sistema nervoso, também tem estudado o comportamento humano utilizando métodos e instrumentos de alta tecnologia e explicando-o por meio de mecanismos neurofisiológicos que ocorrem no organismo. O objetivo do presente trabalho é apresentara relação atual entre Neurociência e Análise do Comportamento e discutir se as duas ciências possivelmente poderiam se complementar contribuindo para seu avanço científico. Para este fim, foram apresentados estudos em Neurociência e sua explicação sobre o comportamento baseada em variáveis biológicas como também as reais restrições de Skinner sobre tais explicações. Tais restrições fundamentam-se nas diferenças de domínio de cada ciência e, especialmente na impossibilidade de se determinar, por meio da tecnologia conhecida por até então (década de 80), quais processos estariam ocorrendo sob a pele do indivíduo. Esta limitação tem possibilidades de ser superada pela tecnologia atual capaz de fornecer dados precisos sobre a neurobiologia do comportamento, sem que isto invalide os princípios da Análise do Comportamento.

Palavras-chave: Análise do comportamento. Fisiologia. Neurociência. Neuroplasticidade. Sistema nervoso.

Abstract: Behavior Analysis, which main researcher was B. F. Skinner, explains behavior through the interaction between the subject and its environment. The variables that control behavior are in the environment and are determined through a functional analysis. Recently, Neuroscience, which object of study is the nervous system, has also aimed at the study of human behavior through its high-technological instruments and methods. It explains behavior through the clarification of neurophysiological mechanisms that occur within the organism. The objective of this study is to show the current relation between Neuroscience and Behavior Analysis and discuss whether these two sciences may complement each other and contribute to the scientific advance in general. Some studies in Neuroscience were presented, its explanation

¹ Universidade Estadual de Londrina.

² Universidade Estadual de Londrina.

about the behavioral process based on biological variables and Skinner's objections to such explanations. These objections are based on the different realm of each science and, mainly, on the impossibility of determining through the technology that was known until the 80s which processes were occurring under the skin. Such limitation may be overcome through the new current technology that can show precise data about the neurobiology of behavior, without invalidating the principles of Behavior Analysis.

Key-words: Behavior Analysis, Physiology, Neuroscience, neuroplasticity, nervous system.

Desde os primórdios da história, o ser humano busca compreender o próprio comportamento relatando-o e sugerindo causas para sua ocorrência. Este interesse pode ser explicado, sobretudo, por ser o comportamento algo comum e familiar às pessoas. Segundo Skinner (1974/2005), “o comportamento humano é o traço mais familiar do mundo em que as pessoas vivem, e deve ter-se dito mais sobre ele do que sobre qualquer outra coisa” (p.7). Ciências antigas como a Filosofia e a Teologia ocuparam-se em conjecturar a respeito do comportamento humano como afirmam Schultz e Schultz (2009): “Sempre tivemos fascínio pelo nosso próprio comportamento, e especulações acerca da natureza e conduta humanas são o tópico de muitas obras filosóficas e teológicas” (p. 17).

Mesmo sendo objeto de especulações há centenas anos, o comportamento estudado como uma disciplina científica é algo recente. Esta investigação nos moldes científicos e não apenas especulativos ocorreu há pouco mais de cem anos. A Psicologia, disciplina científica que estuda o comportamento humano, teve seu início oficial apenas no ano de 1879 (Schultz & Schultz, 2009). A dificuldade de estudar o comportamento justifica-se pela sua complexidade, conforme afirma Skinner (1953/2003). Os métodos e instrumentos científicos conhecidos até então são descritos como insuficientes para estudar o comportamento em toda sua complexidade. A este respeito, Skinner escreveu:

O comportamento é uma matéria difícil, não porque seja inacessível, mas porque é extremamente complexo. Desde que é um processo, e não uma coisa, não pode ser facilmente imobilizado para observação. É imutável, fluído e evanescente, e, por esta razão, faz grandes exigências técnicas da engenhosidade e energia do cientista. Contudo, não há nada essencialmente insolúvel nos problemas que surgem deste fato (p. 16).

Ao final da citação apresentada, Skinner (1953/2003) afirma que os problemas surgidos da questão metodológica não são insolúveis. Portanto, uma ciência do comportamento é possível, mas faz-se necessário tratar a questão metodológica com rigor científico. Firmemente pautada na observação da questão metodológica, a Análise do Comportamento tem apresentado

avanços na explicação do comportamento, o que pode ser evidenciado pela contínua e extensa produção científica nos periódicos especializados: *Journal of Experimental Analysis* (JEAB) e *Journal of Applied Behavior Analysis* (JABA). Igualmente importantes têm sido os avanços ocorridos em outras áreas relacionadas à psicologia humana, entre as quais se pode citar a Neurociência (Kennedy et al., 2001).

A Análise do Comportamento e a Neurociência têm respondido à comunidade científica e leiga no intuito de explicar o comportamento humano. As respostas e propostas ofertadas por ambas as ciências também são de grande impacto e importância, pois ao estabelecerem a natureza da interação entre indivíduo e ambiente propiciam maior previsibilidade e controle do comportamento. Com isto, indivíduos podem prever e controlar variáveis ontogenéticas, alterando o curso de suas vidas. Também mudanças e alterações de contingências podem ser legitimadas como políticas públicas modificando sociedades inteiras.

Há um objetivo em comum que nutre a produção científica e a aplicabilidade da Neurociência e Análise do Comportamento. Por tratarem de um tópico em comum, espera-se que haja um ponto de encontro entre ambas. Todavia, suas respostas e pressupostos a respeito do comportamento humano são distintos.

A recente aproximação da Análise do Comportamento e da Neurociência foi evidenciada com a publicação de uma edição especial do *Journal of Experimental Behavior Analysis* (JEAB, Vol. 84(3), 2005) cujo objetivo foi a publicação de pesquisas que possam estabelecer a relação entre as duas ciências. Essa aproximação pode ser considerada “como uma consequência surgida da nossa *zeitgeist* atual”, segundo Elcoro (2008, p. 254). Ainda assim, a produção de ambas as ciências diferem em proporção. A Neurociência tem apresentado atividade científica significativamente maior nas últimas décadas. Em números, segundo Timberlake et al. (2005), os neurocientistas representados pelos membros da Sociedade pela Neurociência, somavam aproximadamente 37.500 enquanto os analistas do comportamento representados pela Associação de Análise do Comportamento eram 4.700.

Segundo Elcoro (2008, p. 254), “a ocupação da Neurociência na área da análise do comportamento, particularmente hoje em dia, é inevitável”. A autora afirma que o movimento contrário também ocorre no sentido de promover terminologia e tecnologia do comportamento operante para a Neurociência. Ela ainda pontua um interesse crescente dos analistas do comportamento pelas variáveis fisiológicas para compreender o comportamento, tal qual Skinner (1974/2005) já havia mencionado ao discutir que novos instrumentos de medida seriam futuramente desenvolvidos e permitiriam ao fisiólogo responder questões sobre o que realmente ocorre dentro do organismo. Este movimento contrário tem proporções

consideravelmente menores – o que pode ser compreendido em função da interpretação dos dados fisiológicos que cada uma destas ciências propõe-se a fazer.

Assim, o presente trabalho também se justifica pelo pequeno número de publicações sobre a intersecção das ciências Neurociência e Análise do Comportamento na atualidade e pela necessidade de esclarecimento de como recentes dados fisiológicos obtidos nas pesquisas em Neurociência podem ser incluídos na explicação do processo comportamental, de acordo com os analistas do comportamento acreditam que esta inclusão seja necessária. Quando cientificamente comprovada, a inclusão de dados fisiológicos na explicação do processo comportamental possibilita aumentar previsão e controle do comportamento. Ao mesmo tempo, de acordo com Schaal (2003), estaria em conformidade com o objetivo pragmático da Análise do Comportamento no que se refere à melhora na qualidade de vida do indivíduo.

Em seu artigo sobre Neurociência e Análise do Comportamento, Elcoro (2008) define que esta relação será conduzida através da inclusão de dados fisiológicos na Análise do Comportamento. Esta inclusão implica no preenchimento da lacuna entre dados fisiológicos obtidos nos resultados e as respostas comportamentais. Há a distinção entre os pesquisadores da Análise do Comportamento que são interessados em preencher a lacuna e os que consideram isto desnecessário e, portanto, dados fisiológicos não são incluídos nas suas análises comportamentais (Schaal, 2003).

Entre os argumentos não favoráveis para a integração entre a Neurociência e a Análise do Comportamento estão os fundamentos filosóficos. A Neurociência, conforme mencionado em parágrafos anteriores, tem antecedentes filosóficos no pensamento Aristotélico e dualismo Cartesiano. Assim, o posicionamento filosófico da Neurociência contrapõe-se àquele da Análise do Comportamento que, por meio do Behaviorismo Radical, rejeita a dualidade corpo – mente e a relação mecanicista de causa e efeito, embora revisões recentes argumentem por uma estrutura conceitual não clara em Neurociência (Bennet & Hacker, 2003). Tal deficiência na estrutura conceitual colocaria em dúvida esta sólida contraposição entre os fundamentos filosóficos da Neurociência e Análise do Comportamento.

Schaal (2003) apresentou argumentos pela inclusão dos dados fisiológicos na Análise do Comportamento chamando-os de *efeitos positivos da Neurociência na Análise do Comportamento*. Entre tais efeitos estão: a identificação de retenção de mecanismos do condicionamento operante e a utilização da Fisiologia para dar explicações quando as descrições não são suficientes.

Identificar a retenção de mecanismos do condicionamento operante significa admitir que a seleção operante ocorre em dois níveis: comportamental e neural, e direcionar

pesquisas e ações aplicadas em Análise do Comportamento em prol de mudanças na atividade neural (Hull et al., 2001). Este redirecionamento das pesquisas deveria ser de vantagem a longo prazo para a Análise do Comportamento (Schaal, 2003). Considerando-se o fundamento pragmático do Behaviorismo Radical, este efeito da Neurociência sobre a Análise do Comportamento seria realmente positivo, conforme considerado pelo autor.

A utilização da Fisiologia para dar explicações quando as descrições não são suficientes é um argumento que levanta a questão do que é uma explicação para a Análise do Comportamento. De acordo com Reese (1996) e Matos (1999), uma explicação na Análise do Comportamento é a descrição de uma análise funcional de um fenômeno. Uma descrição do comportamento, conforme a definição anterior, deveria ser suficiente e a inclusão de dados fisiológicos não deveria ser necessária. Skinner (1938) afirmou que os conceitos envolvidos na descrição do comportamento deveriam permanecer dentro do domínio do comportamento. Esta estipulação de uma ciência descritiva elimina a possibilidade de incluir dados fisiológicos porque ela inclui conceitos de um domínio diferente do domínio do comportamento (Elcoro, 2008). Entretanto, Reese (1996) levanta a questão que tal estipulação pode ser violada se a inclusão de conceitos de um domínio diferente do domínio do comportamento melhora a predição e o controle do comportamento.

É argumentado que a inclusão de dados fisiológicos na explicação do fenômeno comportamental implique num reducionismo do mesmo (Reese, 1996), no sentido que o comportamento seja reduzido aos seus constituintes fisiológicos, porém, isso não implica na eliminação do estudo do comportamento como uma função de contingências ambientais (Elcoro, 2008). Os princípios comportamentais estabelecidos pela Análise do Comportamento não podem ser substituídos por conceitos neurofisiológicos, conforme afirma Schaal (2003) ao utilizar o exemplo da resposta operante:

... até mesmo um conceito elementar em Análise do Comportamento, e.g., o operante discriminado, é composto de uma coleção de processos neurofisiológicos, conhecimento que pode ajudar a compreender como o cérebro participa neste comportamento. Mas o operante discriminado tem uma identidade, um caráter funcional que não é compartilhado com nenhum conceito neurofisiológico específico (p. 85, *tradução nossa*).

A relação entre Neurociência e Análise do Comportamento será tratada neste trabalho como a inclusão de dados fisiológicos na Análise do Comportamento e com a perspectiva de que essa inclusão pode ter efeitos positivos sobre a Análise do Comportamento, mas não implica na substituição da explicação do fenômeno comportamental através da

Fisiologia. Essa inclusão deve ser avaliada por analistas do comportamento considerando-se as análises e objeções já descritas por Skinner e outros analistas do comportamento até o presente.

O objetivo deste trabalho é avaliar estudos clássicos em Neurociência e como os dados fisiológicos de tais estudos possivelmente contribuiriam para o avanço da Análise do Comportamento, considerando-se as restrições do mesmo sobre a explicação do episódio comportamental por meio de variáveis biológicas. Para a condução deste propósito, apresentar-se-á brevemente a Ciência do Comportamento e sua explicação para o fenômeno comportamental. Na sequência, será apresentada a Neurociência, suas subáreas e também sua explicação para o fenômeno comportamental com a apresentação de alguns estudos de caso e pesquisas de importância significativa para uma visão geral de como esta ciência compreende o comportamento e em que dados está apoiada. A seção seguinte apresentará como as variáveis biológicas são compreendidas pela a Análise do Comportamento, identificando quais as restrições de Skinner a este respeito. Também será apresentada uma perspectiva de como a Fisiologia poderia contribuir para a Análise do Comportamento e uma visão do organismo modificado, por ser um conceito que teria benefícios em sua explicação com o preenchimento de lacunas pela Fisiologia e, mais especificamente neste momento, pela Neurociência. Finalmente, será apresentada uma conclusão em que há a sugestão de áreas de intersecção para a Neurociência e Análise do Comportamento.

A Ciência do Comportamento

A partir de sua preocupação quanto ao rigor científico e metodológico sob os quais a investigação do comportamento deveria ser conduzida, Skinner apresentou uma proposta para estudá-lo, a Análise do Comportamento. Construída nos moldes de uma ciência natural, a Análise do Comportamento tem como objeto de estudo o comportamento e base filosófica o Behaviorismo Radical.

Fazer do estudo de uma determinada matéria uma verdadeira ciência requer comprometimento do cientista. Com a ciência do comportamento não foi diferente. Skinner (1953/2003) atentou para o fato de que a ciência é, antes de tudo, um conjunto de atitudes que pressupõe a disposição de se tratar com os fatos e não com o que possa ser dito sobre eles. Este comprometimento do autor com o *fazer ciência* na ciência do comportamento explica sua constante e criteriosa análise dos fatos, refutando explicações mentalistas sobre o comportamento. As críticas de Skinner referem-se, portanto, às explicações causais do comportamento que introduzem constructos hipotéticos criados como um *elo do meio* entre o

indivíduo e seu comportamento (Chiesa, 2006) e a quaisquer teorias que tratam o comportamento como um acessório ou expressão de algo a mais. As objeções de Skinner (1950) a certas teorias são claramente expostas quando ele define a que tipo de teorias se refere:

Nenhuma afirmação empírica é completamente atórica neste sentido porque a evidência nunca é completa, como também nenhuma predição provavelmente é feita completamente sem evidências. O termo teoria não se referirá aqui às afirmações deste tipo mas sim a qualquer explicação de um fato observado que apele para eventos que ocorram em algum outro domínio, em algum outro nível de observação, descrito em diferentes termos e medido, se for, em diferentes dimensões (p. 63).

Portanto, a explicação das causas do comportamento na Análise do Comportamento é central e refuta teorias que se enquadrem nas características acima resumidas por Skinner (1950). De acordo com o Behaviorismo Radical, a etiologia do comportamento é o modelo de seleção pelas consequências, que será abordado na seção a seguir.

O Comportamento para a Análise do Comportamento

A causalidade, para a ciência do comportamento, distancia-se da explicação mecanicista de causa e efeito. A noção de *causa* é substituída pela de *função* e a explicação pela descrição (Matos, 1999). Esta definição de causalidade segue o pressuposto do físico alemão Ernst Mach de que “os fenômenos sempre ocorrem em variadas relações de interdependência uns em relação aos outros” (Matos, 1999, p. 18). Assim também o processo comportamental é explicado, na Análise do Comportamento, por meio da descrição das relações do indivíduo e seu ambiente. Tais relações foram selecionadas pelas consequências em três níveis de análise: filogenético, ontogenético e cultural.

Comportamentos selecionados filogeneticamente fazem parte do repertório comportamental de uma determinada espécie enquanto que um comportamento selecionado ontogeneticamente faz parte do repertório de um determinado indivíduo por manter uma relação de funcionalidade com reforçadores específicos. No terceiro nível de seleção, a cultura, práticas culturais são selecionadas ao passarem de geração a geração por propiciarem benefícios ao grupo.

Ao explicar o comportamento, o analista do comportamento faz uma análise funcional. Segundo Matos (1999), “fazer uma análise funcional é identificar a função, isto é, o valor de sobrevivência de um determinado comportamento” (p.11). A prática do analista do

comportamento, portanto, é pesquisar as variáveis das quais o comportamento é função. Ainda segundo a autora, é justamente esta insistência sobre as pesquisas de tais variáveis que distingue a prática do analista do comportamento de outras práticas em Psicologia. Ao identificá-las, este estudioso está determinando as causas do comportamento.

Diferentemente da Análise do Comportamento, outras disciplinas buscam explicar o comportamento humano relacionando-o a processos no interior do organismo. Entre elas, encontra-se a Neurociência, particularmente a Neurociência Comportamental e Cognitiva.

Neurociência

A Neurociência é definida como o estudo do sistema nervoso (Herculano-Houzel, 2005). A definição da autora, entretanto, especifica o que é estudado a respeito do sistema nervoso: “Neurociência é o estudo do sistema nervoso: sua estrutura, seu desenvolvimento, funcionamento, evolução, relação com o comportamento e a mente, e também suas alterações” (Herculano-Houzel, 2005).

Os antecedentes filosóficos que deram origem à Neurociência foram, primeiramente o pensamento Aristotélico, tempos depois convertido para o dualismo Cartesiano (Bennet & Hacker, 2003). Trata-se de uma ciência impregnada pelo dualismo Cartesiano, mesmo com avaliações recentes que mostram que a identificação da Neurociência com uma estrutura conceitual definida não está clara como observado nos estudos de Bennet e Hacker (Elcoro, 2008).

A "ciência do cérebro" citada por Skinner (1989) provavelmente possa ser compreendida como a Neurociência da atualidade. Trata-se de uma ciência recente, com contínuo e crescente destaque na comunidade científica. A década de 90 foi especialmente importante para a Neurociência, pois foi considerada a “década do cérebro” pelo então presidente dos Estados Unidos, George Bush. Em julho de 1990, Bush assinou uma proclamação declarando os anos 90 “a década do cérebro”. A proclamação foi o resultado de uma lei, proposta a partir de uma recomendação da comunidade neurocientífica. O argumento que a sustentava baseava-se no impacto econômico negativo das diversas doenças e afecções do cérebro que estariam acometendo a população americana (Russo & Ponciano, 2002).

Coincidentemente, B. F. Skinner faleceu em 18 de agosto de 1990, um dia após terminar um artigo intitulado “A Psicologia pode ser uma ciência do cérebro?” e, portanto, pouco tempo após a proclamação de G. W. Bush sobre a década do cérebro. No referido artigo,

Skinner (1990) cita várias vezes o “cérebro” e a “ciência do cérebro”, bem como as possíveis contribuições que esta ciência poderia vir a oferecer ao estudo do comportamento.

As Neurociências dentro da Neurociência

A disciplina Neurociência está subdividida em cinco níveis de análise: (a) Neurociência molecular, (b) Neurociência celular, (c) Neurociência sistêmica, (d) Neurociência comportamental e (e) Neurociência cognitiva. Por esta razão, Lent (2001) afirma que “o que chamamos simplificadamente de Neurociência é, na verdade, Neurociências. No plural” (p. 4).

A Neurociência molecular ocupa-se em estudar a matéria encefálica. Composta de vários diferentes tipos de moléculas, os tecidos que compõe o sistema nervoso são a base de toda sua organização. Tais moléculas são diferentes entre si e tem distintas funções como levar mensagens que permitam aos neurônios comunicarem-se uns com os outros, controlar a entrada ou saída de materiais da célula, guiar o crescimento neuronal ou arquivar experiências passadas.

A Neurociência celular, o próximo nível de análise, está fundamentalmente preocupada em determinar como se dá interação entre as unidades funcionais básicas do encéfalo – os neurônios – enquanto o próximo nível de análise, a Neurociência de sistemas, estuda os “circuitos de neurônios”, ou seja, a reunião organizada de milhões de neurônios para a execução de uma determinada função, como o “sistema visual” ou o “sistema motor”.

A Neurociência comportamental constitui o próximo nível de análise e ocupa-se do estudo do trabalho integrado dos sistemas neurais para produzirem comportamentos integrados como dormir, comer, lembrar, sonhar, etc. Por fim, a Neurociência cognitiva estuda os mecanismos neurais responsáveis pelas “atividades mentais superiores” como a consciência, a linguagem e a imaginação.

O futuro da Neurociência atual resume-se em dois grandes desafios: um aplicado e outro conceitual. O desafio pragmático concentra-se em aliviar o sofrimento causado pelo desarranjo de algum sistema nervoso, já o conceitual, constitui uma compreensão extremamente ampla sobre os níveis mais altos de desenvolvimento no decorrer da evolução humana, conforme afirmam Britto e Baldo (2007):

De um lado, pragmático e aplicado, há pressa em se arquitetarem recursos terapêuticos que curem ou amenizem o sofrimento daqueles, talvez todos nós, que padecem de alguma disfunção do sistema nervoso (de uma cegueira congênita a um traumatismo na juventude, a alterações de humor na maturidade, às degenerações da velhice). De outro lado, conceitual e indissociável da ciência básica, jaz o desafio de compreendermos o sistema

nervoso em sua plenitude (seu passado evolutivo, sua presente complexidade funcional, e a natureza do processo consciente que dele parece surgir tão misteriosamente) (p. 41).

Neurociência e a Explicação do Comportamento Humano

O comportamento humano é explicado, em Neurociência, em última instância, por meio dos eventos neurais que ocorrem sob a pele. O estudo do comportamento em Neurociência é especialmente conduzido pela Neurociência Comportamental e Cognitiva e refere-se à determinação dos eventos neurais relacionados com um determinado comportamento. Assim, os eventos ambientais externos são parte de uma rede de acontecimentos relacionadas a uma resposta comportamental, sendo que a explicação não se limita à determinação das variáveis ambientais, mas também propõem-se a investigar quais alterações ocorrem no sistema nervoso quando tal resposta comportamental é emitida (Bear, Connors, & Paradiso, 2002).

As análises de observações, estudos de caso ou estudos controlados em Neurociência Comportamental e Cognitiva são geralmente reunidas em torno de um tema que se envolve comportamentos públicos ou privados não patológicos (e.g., sexo, vinculação social, agressividade, memória, dor) ou em torno de uma patologia, síndrome, distúrbio ou transtorno (e.g., depressão, doença de Alzheimer, esquizofrenia) como os exemplos apresentados a seguir. Estes estudos sobre agressividade, memória e linguagem foram selecionados por serem tradicionalmente apresentados em textos de Neurociência ou por complementarem informações sobre o tema por meio da demonstração de algumas evidências de possíveis relações entre estruturas cerebrais, processos neurofisiológicos e respostas comportamentais. Os casos e estudos a seguir serão descritos com o objetivo de exemplificar a explicação da Neurociência sobre alguns fenômenos comportamentais.

Estudos sobre agressividade

Um exemplo de explicação do fenômeno comportamental em Neurociência é a respeito da “agressividade”. De acordo com esta explicação, um ato agressivo ocorre quando há uma ativação do hipotálamo e / ou prejuízos no funcionamento do córtex frontal (Higgins & George, 2010). Isto foi o que ocorreu em um dos casos clássicos na história da Neurociência, o caso *Phineas Gage* – um operário de ferrovia que após um acidente com uma barra de ferro que perfurou seu córtex pré-frontal, apresentou alterações comportamentais, que de acordo com relatos, transformaram uma personalidade amigável e pacífica em agressivo e inadequado

(Damasio, Grabowski, Frank, Galaburda & Damasio, 1994). Os estudos sobre agressividade mostraram resultados que relacionam outras estruturas cerebrais como a amígdala, assim como neurotransmissores e hormônios específicos como a serotonina e vasopressina. Os tópicos apresentados a seguir elucidam alguns focos de estudo relacionados com a neurobiologia do comportamento agressivo.

Agressão defensiva e predatória

Um estudo sobre agressividade realizado por Flynn (1967), na Universidade de Yale, e outro realizado por Siegel (1975), na University of Medicine and Dentistry of New Jersey, identificou dois tipos de comportamento agressivo, ambos relacionados à estimulação do hipotálamo, porém em diferentes áreas. Os pesquisadores utilizaram gatos como sujeitos de seu experimento, colocando-os com ratos em uma gaiola. Os gatos não exibiram quaisquer comportamentos de morder antes do procedimento. A região do *hipotálamo lateral e medial* foi estimulada eletricamente em momentos distintos. O gato emitiu o comportamento de andar em círculos silenciosa e furtivamente em torno do roedor e, então, morder atrás do pescoço do rato. Esta classe de comportamentos emitidos pelo gato foi classificada como *agressão predatória*.

Num segundo momento do experimento, os gatos tiveram o *hipotálamo medial* estimulado eletricamente exibindo alterações corporais (tônus simpático alto, taxa cardíaca aumentada, pupilas dilatadas) e respostas comportamentais como sibilar (e.g., rosnar, arquear as costas, eriçar os pelos). Esta classe de comportamentos e alterações corporais foi classificada como *agressão defensiva*.

Derrota condicionada

A Neurociência também estuda o que um comportamento observável pode “produzir” no cérebro, além de observar o que alterações ou estimulações cerebrais “produzem” como comportamento conforme relatado no Estudo 1. No caso da agressividade, como a emissão de frequentes comportamentos agressivos alteram a estrutura do cérebro. Um grupo na Itália, em 2004, examinou os efeitos de vencer ou perder sobre fatores de crescimento em camundongos. Observou-se que várias emissões de comportamentos agressivos como lutar, seguidas de “vitória”, foram responsáveis pelo aumento nos níveis de BDNF (fator neurotrópico derivado do cérebro) bem como diminuição dos níveis de NGF (fator de crescimento do nervo) nos cérebros “perdedores” (Higgins & George, 2010). Estas observações sugeriram que houve uma mudança

na estrutura cerebral que foi correlacionada ao desenvolvimento de personalidades agressivas ou submissas corroborando a teoria sobre o estabelecimento de uma síndrome chamada *derrota condicionada* (Higgins & George, 2010). Certamente, a relação funcional entre o comportamento e o ambiente externo ao indivíduo é considerada, mas a explicação final está no funcionamento do sistema nervoso antes, durante e depois do episódio comportamental.

Agressividade em Psicopatas

Alguns estudos recentes têm demonstrado uma disfunção da amígdala em psicopatas criminosos. Um estudo realizado na Finlândia mostrou redução do volume desta área em um grupo de psicopatas (Higgins & George, 2010). Outro estudo demonstrou que psicopatas apresentavam menos atividade na amígdala e giro cingulado quando lembravam palavras afetivas negativas, comparados a controles (Kiehl, Smith & Hare, 2001). O aumento da atividade hipotalâmica em psicopatas está diretamente correlacionada à frequência de respostas punitivas que os mesmos apresentam frente à estímulos coercitivos de um oponente (Veit et al., 2010). Esta correlação não foi estabelecida em um estudo com indivíduos saudáveis, segundo um estudo realizado pelos mesmos autores e utilizando-se os mesmos métodos e instrumentos de pesquisa (Lotze, Veit, Anders, & Birbaumer, 2007) – o que corrobora o fato de que indivíduos considerados psicopatas em função de seus comportamentos apresentam um funcionamento cerebral alterado quando comparado a indivíduos que não apresentam tais comportamentos. Segundo Damasio et al. (2000), a aplicação de punições severas correlacionam-se correlacionam-se com o aumento da atividade hipotalâmica em “psicopatas irritados”, mas não em “sujeitos saudáveis irritados” – o que demonstra que a raiva *per se* não induz ativação hipotalâmica.

Agressividade e a relação com serotonina e vasopressina

A relação entre agressividade e o neurotransmissor serotonina tem sido recentemente estudada em Neurociência. Em alguns dos estudos sobre agressividade realizados com ratos, foi observado que a densidade dos receptores serotoninérgicos diminui na área do hipotálamo médio-basal nos sujeitos que apresentavam ataques agressivos (Bibancos, Jardim, Aneas, & Chiavegatto, 2007; Grimes & Melloni, 2002, 2005; Ricci, Rasakham, Grimes, & Melloni, 2006; Veenema, Blume, Niederle, Buwalda, & Neumann, 2006).

Estudos sobre o hormônio vasopressina e agressão demonstraram que, em geral, a atuação deste hormônio é correlata ao aumento das taxas de comportamento agressivo (Haller, 2013)

Estudos sobre memória

Na história da Neurociência, um dos primeiros casos que evidenciaram o papel do hipocampo na formação de memórias foi o caso H.M., entre os anos de 1940 e 1950 (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2006). A partir do caso H.M., foi possível direcionar pesquisas sobre o papel do hipocampo no “lembrar” e identificar como alterações em tal região do cérebro alteram tal comportamento. A Neurociência tem investigado e coletado dados detalhados e surpreendentes sobre a formação de memórias, os tipos de memória e as estruturas cerebrais relacionadas assim como o esquecimento. Os tópicos apresentados a seguir mostram algumas recentes descobertas da Neurociência sobre memória.

Sono e memória

Por mais de um século, as pesquisas sobre memória têm mostrado a importância do sono na “consolidação de memórias” (Rasch & Born, 2013). Um estudo de imagem funcional realizado na Bélgica avaliou o desempenho dos participantes em uma tarefa que envolvia movimentar-se por uma cidade virtual complicada e, após uma noite de sono, efetuar a tarefa novamente. Os resultados mostraram que regiões do hipocampo que estavam ativas durante a tarefa foram reativadas durante o sono não REM (*Rapid Eye Movement*) subsequente. Todos os participantes apresentaram melhoras na tarefa durante o dia seguinte. Entretanto, aqueles com maior atividade expressa durante o “sono lento” ou SWS (*Slow Wave Sleep*) apresentaram a maior melhora na navegação pela cidade virtual no dia seguinte (Peigneux et al., 2004). Atualmente, a pesquisa sobre memória e sua relação com o sono tem mostrado resultados de estudos que corroboram a formação de memórias imunológicas de longo prazo. Segundo Rasch & Born (2013), é somente durante o sono que as informações extraídas de um antígeno são armazenadas nas células T, propiciando assim a resposta imunológica adequada.

Privação de cuidados maternos e a memória de reconhecimento

Um estudo realizado na Espanha avaliou os efeitos da privação de cuidados maternos na memória de reconhecimento de ratos. Os resultados mostraram que a privação de cuidados maternos, no período entre 24 horas e 9 dias após o nascimento, estavam relacionados com um aumento na expressão da proteína acídica fibrilar da glia hipocampal e uma redução nas taxas do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), nos níveis de densidade pós-sinápticos, na sinaptofisina (proteína presente nos neurônios cerebrais e da medula espinhal) do córtex frontal e também uma diminuição da adesão entre moléculas presentes nos neurônios no hipocampo. A união destes achados biológicos reflete uma redução na plasticidade cerebral e na memória de reconhecimento dos sujeitos avaliados (Marco et al., 2013).

Estudos sobre linguagem

Outro exemplo de explicação do fenômeno comportamental em Neurociência é a respeito da linguagem. Em Neurociência, estudos realizados na área da linguagem, por exemplo, geralmente explicam o fenômeno comportamental verbal através de modelos teóricos psicolinguísticos (Gazzaniga et al., 2006). Estes modelos geralmente propõem constructos hipotéticos que unem os eventos ocorridos no ambiente público e privado (i.e., fora e sob a pele) do indivíduo, conforme observado na análise dos resultados do estudo descrito a seguir.

Dificuldades no processamento e armazenamento de relações letra-som e representações parciais da palavra.

Ehri e Saltmarsh (1995) realizaram um estudo que comparou as estratégias que crianças com dificuldade de leitura e crianças com desenvolvimento típico (definido como desenvolvimento observado na maior parte das crianças em uma determinada idade) utilizaram para aprender a ler palavras em inglês. O estudo envolveu três grupos de crianças consideradas leitores iniciantes avançados, iniciantes novatos e crianças com dificuldades de aprendizagem. Os leitores iniciantes cursavam a 1ª série, enquanto os leitores com dificuldades estavam matriculados em classes da 2ª, 3ª e 4ª séries do ensino fundamental. Os participantes aprenderam a ler uma série de grafias simplificadas (e.g., *perfum* para perfume, *dusen* para *dozen* – dúzia, *latrn* para lanterna – lanterna) e, na sequência, foram solicitados a ler palavras contendo alterações em uma letra na sua grafia. As alterações podiam ocorrer no início, no meio ou no

final das palavras. Os resultados sugeriram que as crianças com dificuldade de leitura não aprenderam a ler as grafias simplificadas por meio do *processamento e do armazenamento* de todas as relações letra-som nas palavras. Enquanto que os leitores iniciantes, sobretudo os avançados, notaram as alterações independentemente de sua posição. Uma avaliação dos erros de leitura também sugeriu que as crianças com dificuldade haviam armazenado *representações parciais da grafia das palavras na memória*.

A explicação do comportamento de ler, descrita no estudo relatado acima, exemplifica uma explicação da Neurociência sobre o comportamento verbal de ler – o que inclui a introdução de estruturas cerebrais conceituais nas quais ocorrem o *processamento e armazenamento de relações letra-som ou de representações parciais da grafia das palavras*. Segundo a Neurociência cognitiva, o ser humano emite comportamento verbal porque seu cérebro é capaz de armazenar palavras, recuperando-as da memória e atribuindo às mesmas informações semânticas e sintáticas, além de lembrar como são produzidos os sons representados pelos grafemas correlacionados aos seus fonemas. Neste caso, a explicação do comportamento conta com a inserção de um constructo hipotético responsável pelo armazenamento das palavras e seu significado chamado *léxico mental*. De acordo com Gazzaniga et al. (2006):

Um dos conceitos centrais para a representação das palavras é o de léxico mental – um estoque mental de informações sobre as palavras que inclui informação *semântica* (o significado da palavra), *sintática* (como as palavras são combinadas para formar uma sentença) e os detalhes das formas *das palavras* (como são pronunciadas e qual seu padrão de som) (p.370).

Constructos hipotéticos em Neurociência como o léxico mental, parecem ser encontrados especialmente no nível de análise Neurociência Cognitiva. De acordo com (Bear et al., 2002), é neste nível de análise que encontram-se também os maiores desafios conceituais da Neurociência. Possivelmente, tais constructos sejam introduzidos na explicação do fenômeno comportamental porque há lacunas entre os dados fisiológicos obtidos nos resultados e as respostas comportamentais observáveis.

A Análise do Comportamento e a Utilização de Dados Fisiológicos na Explicação do Comportamento

A cuidadosa determinação das variáveis ambientais das quais o comportamento é função pressupõe a refutação de causas internas para sua explicação. O comportamento é frequentemente explicado por leigos ou mesmo outras abordagens psicológicas através de *causas internas psíquicas, causas interiores conceituais ou causas neurais*. As *causas internas psíquicas* recorrem a um agente interior, sem dimensões físicas, chamado “mental” ou “psíquico”, podendo ser um “deus interior”, uma “mente” ou “personalidade” ou mesmo um “homúnculo” que conduz as ações externas do homem. As *causas interiores conceituais* não tem dimensão de espécie alguma, nem neurológica, nem psíquica mas por meio de um conceito (uma definição que refere-se ao que foi interiorizado na pessoa e passou a provocar seus comportamentos), como por exemplo “ele fuma porque tem o *vício* do fumo” ou briga por causa de seu *instinto* de luta. Skinner (1953/2003) alertou para o perigo de explicar uma afirmação em termos de outra porque há isto sugere que não é mais necessário pesquisar.

As *causas neurais*, ou seja, a atribuição de causas ao sistema nervoso, também são frequentemente utilizadas para a explicação do comportamento. Skinner (1953/2003) escreveu que os primeiros trabalhos da Neurologia e Fisiologia restringiam-se a descrever apenas os processos químicos e elétricos no tecido nervoso, contribuindo com dados fisiológicos para a compreensão inicial do funcionamento do sistema nervoso. Entretanto, afirma o autor, “inferências a respeito de suas relações com comportamentos foram consagradas como teorias científicas” (p. 29). Estas inferências tornaram-se, por conseguinte, as “causas neurais” para a explicação do comportamento e assim como outras explicações causais internas limitam a pesquisa das reais variáveis das quais o comportamento é função. Embora na década de 1920, Pavlov tenha revolucionado o estudo do comportamento com o condicionamento pavloviano clássico ao estabelecer as bases para uma análise científica do comportamento utilizando instrumentos da Fisiologia, Skinner (1953/2003; 1974/2005) procurou tratar os dados fisiológicos com cautela especialmente no que se refere à atribuição de causas do comportamento. Assim, refutou as explicações causais do fenômeno comportamental descritas pela Biologia, Fisiologia, Neurologia, etc. referindo-se às teorias que, de alguma maneira, explicam eventos comportamentais a partir de eventos fisiológicos, caso estas explicações incluam constructos hipotéticos com a função de criar um elo entre o dado empírico e um determinado processo comportamental: “Evidentemente, o organismo não é vazio e não pode ser adequadamente tratado como uma caixa preta; devemos, porém, distinguir cuidadosamente entre

aquilo que sabemos acerca de seu interior e aquilo que é apenas inferido” (Skinner, 1974/2005, p. 180).

Portanto, as descrições fisiológicas que têm por base a observação direta não são refutadas pela Análise do Comportamento, mas sim as inferências feitas a partir de tais descrições. Segundo Chiesa (2006): “Com referência às questões envolvidas que remetem a filosofia da ciência, as descrições fisiológicas baseadas na observação direta do sistema nervoso não apresentam nenhum problema para o sistema teórico skinneriano”. (p.141)

Uma crítica à criação de constructos teóricos para a explicação do comportamento pode, acima de tudo, prejudicar uma ciência permanentemente em sua condição de ciência. Deve haver uma clara definição do objeto de estudo e consciência dos métodos de pesquisa (inclusive de suas limitações) no sentido de garantir que determinada ciência produza princípios que expliquem o fenômeno estudado em toda sua extensão e garanta, dessa maneira, seu *status* de ciência. Haveria prejuízo do compromisso com a verdade que todo cientista deve ter caso recorra-se a uma ciência para suprir as lacunas de outra, sem a correta e minuciosa avaliação de como estes dados devem ser analisados.

Por considerar que a Análise do Comportamento e a Fisiologia tratam de partes diferentes do episódio comportamental, os analistas do comportamento não desconsideram os eventos fisiológicos relacionados ao mesmo, mas delegam aos fisiólogos esta tarefa, pois estes têm os métodos e instrumentos apropriados para tal investigação, conforme o que Skinner (1989) afirmou:

Cada uma dessas ciências possui instrumentos e métodos apropriados à parte de um episódio comportamental. Falhas são inevitáveis em um relato comportamental. Por exemplo, o estímulo e a resposta são separados temporal e espacialmente, e assim o reforçamento ocorre num dia e o comportamento mais forte no outro. As falhas só podem ser preenchidas com os instrumentos e métodos da Fisiologia (p. 89).

À Ciência do Comportamento cabe a avaliação da parte do episódio comportamental que é acessível ao analista do comportamento por meio de seu próprio método de investigação: a análise funcional. Porém, ao delegar a tarefa de explicar fisiologicamente o que ocorre sob a pele ao fisiólogo, a Análise do Comportamento recebeu críticas de estudiosos por “tratar o organismo como vazio”, considerando apenas eventos externos como seu exclusivo objeto de estudo (Silva, Gonçalves, & Garcia-Mijares, 2007). Skinner (1953/2003) sustenta a noção de que não há organismo vazio, mas que as lacunas na explicação do processo comportamental não devem ser preenchidas inadvertidamente através da Fisiologia.

Não acredito realmente no ‘organismo vazio’. Essa expressão não é minha. Espero, quanto a este particular, que alguma coisa seja investigada, tão rápido quanto for possível. Ao mesmo tempo, não quero pedir apoio da Fisiologia quando minha formulação falhar. Se não posso dar uma definição clara da relação entre o comportamento e as variáveis antecedentes, não traz nenhuma ajuda para mim a especulação sobre alguma coisa que esteja dentro do organismo e que venha de processos fisiológicos, seja como local de atividades mentais. Nós começamos com um organismo como um produto genético. Ele adquire uma história muito rapidamente e nós, estudiosos do comportamento, devemos lidar com ele como um organismo com uma história (p. 116).

Os comportamentos que ocorrem além do ambiente que visualizamos, no mundo sob a pele, não são negligenciados pela Análise do Comportamento. São nomeados como comportamentos privados ou encobertos e não recebem tratamento diferenciado ou especial. Ao contrário, estão sujeitos aos mesmos princípios comportamentais que explicam o comportamento público. Portanto, as causas (funções) dos comportamentos, inclusive dos comportamentos encobertos, são as relações funcionais estabelecidas entre o comportamento e as variáveis ambientais (Matos, 1999). Ao propor a causalidade para fora da pele, Skinner (1974/2005) ratificou a existência de duas ciências – a Análise do Comportamento e a Fisiologia – e de dois objetos de estudo distintos – o comportamento e o organismo. Em um de seus últimos artigos, Skinner (1990) escreveu sobre as diferenças e similaridades entre as duas disciplinas:

Duas ciências estabelecidas, cada uma com seu objeto de estudo claramente definido, têm uma relação com o comportamento humano. Uma delas é uma Fisiologia do *body-cum-brain* uma questão de órgãos, tecidos e células, e as alterações elétricas e químicas que ocorrem dentro deles. A outra é um grupo de três ciências lidando com a variação e a seleção que determina a condição do *body-cum-brain* em qualquer momento: a seleção natural do comportamento das espécies (etologia); o condicionamento operante do indivíduo (análise do comportamento) e a evolução dos ambientes sociais que prepara o comportamento operante e grandemente expande seu alcance (uma parte da antropologia). As três estariam relacionadas desta maneira: Fisiologia estuda o produto do qual as ciências da variação e seleção estudam a produção. O corpo funcional como ele faz por causa das leis da física e da química; ele faz o que ele faz por causa da sua exposição às contingências de variação e seleção. A Fisiologia nos diz como o corpo funciona; as ciências da variação e seleção nos dizem por que ele é um corpo que trabalha desta maneira (p. 1208).

A explicação do comportamento por meio de causas neurais tem sido, mais recentemente, atribuída por fisiólogos a um órgão específico: o cérebro. Contudo, Skinner (1974/2005) fez uma crítica quanto a este tipo de explicação ao analisar, por exemplo, a relação entre o cérebro e o comportamento denominado de “conhecer”. O autor argumenta que há carência de estruturas sensoriais no cérebro e, portanto, não nos fornece dados analisáveis,

apesar de apesar de ser um órgão que desempenha importante papel no comportamento. Ainda na mesma citação, Skinner (1974/2005) conclui que a introspecção possivelmente usada como método científico para investigar a relação entre o cérebro e o comportamento de conhecer não é adequada, mas que instrumentos especiais viriam a ser desenvolvidos para tal finalidade.

O cérebro é particularmente carente de órgãos sensoriais (suas respostas a estimulação não são realmente sentir); ele desempenha um papel extraordinário no comportamento, mas não como o objeto daquele comportamento especial chamado conhecer. Nunca poderemos conhecer por meio da introspecção aquilo que o fisiólogo eventualmente descobrirá com seus instrumentos especiais (p. 184).

O posicionamento de Skinner quanto à proximidade da Análise do Comportamento e Fisiologia (ou mesmo a ciência do cérebro) na produção de conhecimento científico para a compreensão do comportamento acontece no período entre 1950 a 1990. Desde então, tanto a Análise do Comportamento quanto a Fisiologia avançaram na investigação de seu objeto de estudo, contudo estes dois campos de conhecimento parecem caminhar mais em paralelo do que em colaboração, mostrando-se ainda distantes.

Segundo Elcoro (2008), uma vastidão de novos dados fisiológicos tem sido produzida especialmente pela Neurociência desde a década de 90, sendo que parte significativa desses dados relaciona-se com o estudo do comportamento. Os estudos são realizados por fisiólogos em geral (neurocientistas, neurologistas, neurofisiólogos, neuropsicólogos, biólogos, etc.) com o objetivo de explicar o comportamento humano, não necessariamente por meio dos princípios da Análise do Comportamento. O movimento contrário, a busca de analistas do comportamento por dados fisiológicos que acrescentem explicações sobre o fenômeno comportamental é ainda menos expressiva.

O Futuro da Análise do Comportamento e a Utilização de Dados Fisiológicos

Avançar em uma ciência pode ser compreendido como tentar preencher lacunas que interligam seus princípios. Entretanto, não as preencher não significa não *evoluir*. Ao contrário, pode significar restringir-se a construir teorias falhas que garantam nada mais do que passos para trás no processo de determinação de princípios científicos.

A Análise do Comportamento limitou-se a responder as questões sobre o comportamento refutando cuidadosamente inferências sobre processos que os instrumentos de investigação disponíveis não pudessem confirmar. Futuramente, Skinner (1974/2005) afirmou

que, com novos instrumentos e métodos, a Fisiologia poderia esclarecer esta etapa faltante, mas que isto não invalidaria os princípios da Análise do Comportamento:

Novos instrumentos e métodos continuarão a ser ideados e eventualmente chegaremos a saber mais acerca das espécies de processos fisiológicos, químicos ou elétricos que ocorrem quando uma pessoa age. O fisiólogo do futuro nos dirá tudo quanto pode ser conhecido acerca do que está ocorrendo no interior do organismo em ação. Sua descrição constituirá um progresso importante em relação a uma análise comportamental, porque esta é necessariamente ‘histórica’ – quer dizer, está limitada às relações funcionais que revelam lacunas temporais. Faz-se hoje algo que virá a afetar amanhã o comportamento de um organismo. Não importa quão claramente se possa estabelecer esse fato, falta uma etapa, e devemos esperar que o fisiólogo a estabeleça. Ele é capaz de mostrar como um organismo se modifica quando é exposto às contingências de reforço e por que então o organismo se modifica quanto e exposto às contingências de reforço e por que então o organismo modificado se comporta diferente, em data possivelmente muito posterior. O que ele descobrir não pode invalidar as leis de uma ciência do comportamento, mas tornará o quadro da ação humana mais completo (p. 183).

O comportamento humano não pode ser explicado olhando-se apenas para uma direção seja esta somente a genética, etologia, antropologia ou a Neurociência (a ciência do cérebro). Entretanto, a ação conjunta destas ciências o fará. A este respeito, Skinner (1989), em uma das suas últimas obras, "Questões Recentes na Análise do Comportamento" afirmou: “O comportamento humano eventualmente será explicado, e só poderá ser explicado através da ação conjunta da etologia, da ciência do cérebro e da análise do comportamento” (p. 41).

Neste mesmo texto, Skinner alerta para o fato de que a “ciência do cérebro” pode descobrir outros tipos de variáveis que afetam o comportamento, mas terá de recorrer ao analista comportamental para uma explicação mais clara de seus efeitos.

O Organismo Modificado para a Análise do Comportamento

Os efeitos da história comportamental do indivíduo em sua Fisiologia o tornam um *organismo modificado*. Como tal, o que se passa com este indivíduo fisiologicamente é diferente do que se passava antes de tais modificações. Ainda que a relação funcional entre organismo e ambiente seja mantida, os ambientes tanto externo quanto aquele sob a pele podem ser diferentes daqueles que existiam em um outro momento de sua história. Tourinho (2011) exemplifica a questão do organismo modificado ao citar o que ocorre com o indivíduo fisiologicamente:

A condição fisiológica que estiver correlacionada com o evento público, por seu turno, pode, inclusive variar substancialmente de uma pessoa para outra, e para um mesmo indivíduo ao longo de sua vida; sua funcionalidade é dada pela relação com o evento público. O que se passa com um indivíduo, do ponto de vista fisiológico, quando está feliz, é muito diferente do que se passa com qualquer outro organismo, até por força da particularidade da constituição anátomo-fisiológica de cada um; é diferente, ainda, do que se passava com ele mesmo, quando ficava feliz alguns anos atrás, também porque desde então se tornou um organismo modificado (p. 192).

Donahoe, Burgos e Palmer (1993) sugerem de que maneira o organismo é modificado fisiologicamente:

Os efeitos seletivos dos ambientes ancestral e individual modificam essa biologia em termos de conexões entre neurônios. Algumas dessas mudanças são retidas; isto é, elas são aprendidas. Tais mudanças ocorridas nas conexões neurais perduram no sistema nervoso e [então], ambientes subsequentes exercem seus efeitos seletivos sobre um organismo modificado. (p.23)

Assim sendo, o detalhamento de como o organismo modificado é realmente alterado parece ter sido postergado pela Análise do Comportamento para um futuro em que fosse possível obter informações a respeito. Novos métodos e instrumentos foram e têm sido desenvolvidos e aperfeiçoados especialmente durante as duas últimas décadas e podem servir à Análise do Comportamento na obtenção de novos dados fisiológicos que expliquem o organismo modificado.

Conclusão

Entre as várias áreas de estudo da Neurociência Comportamental e Cognitiva, encontram-se os trabalhos sobre neurodesenvolvimento e neuroplasticidade. Em geral, uma das afirmações encontradas nestes trabalhos (sejam como resultado do estudo em si ou como parte da explicação da análise dos resultados) é a de que, ao longo da vida, as interações com o ambiente alteram o desenvolvimento estrutural e fisiológico do sistema nervoso. Há várias pesquisas que descrevem como mudanças nas variáveis ambientais alteram a estrutura cerebral, e embora tais alterações fisiológicas sejam mais significativas durante os primeiros anos de vida, ocorrem durante a vida toda (Higgins & George, 2010).

Alterações no neurodesenvolvimento infantil são, por exemplo, um campo de estudo de significativa importância para a Análise do Comportamento, pois são a base neurobiológica da resposta comportamental. Dado que o comportamento é determinado (Chiesa,

2006; Skinner, 1981/1984), compreender as diferenças individuais da base neurofisiológica da resposta comportamental aumenta a probabilidade de previsão e controle do comportamento, que é um dos objetivos da Análise do Comportamento, além da explicação do fenômeno.

Assim, parece razoável afirmar que estudos em Neurociência e outras áreas da Fisiologia podem passar a ser considerados pela Análise do Comportamento como uma importante fonte de dados para a explicação do comportamento assim como para a definição de parâmetros para a intervenção.

Referências

- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2002). *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. Porto Alegre: Artmed.
- Bennet, M. R., & Hacker, P. M. S. (2003). *Philosophical foundations of neuroscience*. Malden: Blackwell.
- Bibancos, T., Jardim, D.L., Aneas, I., & Chiavegatto, S. (2007). Social isolation and expression of serotonergic neurotransmission-related genes in several brain areas of male mice. *Genes, Brain and Behavior*, 6, 529-539.
- Britto, L. R. G., & Baldo, M. V. C. (2007). Pensando o futuro da Neurociência. *Revista USP*, 75, 32-41.
- Chiesa, M. (2006). *Behaviorismo Radical: a filosofia e a ciência*. Brasília: Celeiro.
- Damasio H., Grabowski T., Frank R., Galaburda, A.M., & Damasio, A.R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264, 1102-1105.
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L. Parvizi, J., & Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3, 1049-1056.
- Donahoe, J. W., Burgos, J. E., & Palmer, D. C. (1993). A Selectionist Approach to Reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60, 17-40.

- Ehri, L., & Saltmarsh, J. (1995). Beginning readers outperform older disabled readers in learning to read words by sight. *Reading and Writing: an Interdisciplinary Journal*, 7, 295-326.
- Elroco, M. (2008). Incluindo dados fisiológicos na ciência do comportamento: uma análise crítica. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 10, 253-261.
- Flynn, J. P. (1967). The neural basis of aggression in cats. Em D. C. Glass (Ed.) *Neurophysiology and emotion*. New York: Rockefeller University Press.
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Magun, G. R. (2006). *Neurociência cognitiva: a biologia da mente*. Porto Alegre: Artmed.
- Grimes, J.M., & Melloni Jr., R.H. (2002). Serotonin modulates offensive attack in adolescent anabolic steroid-treated hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 73, 713-721.
- Grimes, J.M., & Melloni Jr., R.H., 2005. Serotonin-1B receptor activity and expression modulate the aggression-stimulating effects of adolescent anabolic steroid exposure in hamsters. *Behavioral Neuroscience*, 119, 1184-1194.
- Haller, J. (2013). The neurobiology of abnormal manifestations of aggression – A review of hypothalamic mechanisms in cats, rodents, and humans. *Brain Reserach Bulletin*, 93, 97-109.
- Herculano-Houzel, S. (2005). *O cérebro em transformação*. Rio de Janeiro: Objetiva.
- Higgins, E. S., & George, S. M. (2010). *Neurociências para psiquiatria clínica*. Porto Alegre: Artmed.
- Hull, D. L., Langman, R. E., & Glenn, S. S. (2001). A general account of selection: biology, immunology, and behaviour. *Behavioral & Brain Sciences*, 24, 511-528.
- Kennedy, C. H., Thompson, T. & Caruso, M. (2001). Experimental Analyses of Gene-Brain-Behavior Relations. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 34, 539-549.

- Kiehl, K. A., Smith A. M., & Hare, R. D. et al. (2001). Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 50, 677-685.
- Lent, R. (2001). *Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de Neurociência* (2ª ed.). São Paulo: Atheneu.
- Lotze, M., Veit, R., Anders, S., & Birbaumer, N. (2007). Evidence for a diferente role of the ventral and dorsal medial pre-frontal cortex for social reactive aggression: na interactive fMRI study. *Neuroimage*, 34, 470-478.
- Marco, E. M., Manuel, V., Serna, O. de la, Aisa, B., Borcel, E., Ramirez, M. J. & Viveros, M-P. (2013). Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*, 68, 223-231.
- Matos, M. A. (1999). Análise funcional do comportamento. *Estudos de Psicologia*, 16, 8-18.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collete, F., Perrin, F., Reggers, J., ..., Maquet, P. (2004). Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*, 44, 535-545.
- Rasch, B. & Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev*, 93, 681-766. Doi: 10.1152/physrev.00032.2012.
- Reese, H. W. (1996). How is physiology relevant to behaviour analysis? *The Behavior Analyst*, 19, 61-70.
- Ricci, L.A., Rasakham, K., Grimes, J.M., & Melloni Jr., R.H. (2006). Serotonin-1A receptor activity and expression modulate adolescent anabolic/androgenic steroidinduced aggression in hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 85, 1-11.
- Russo, J. A., & Ponciano, E. T. (2002). O sujeito da Neurociência: da naturalização do homem ao reencantamento do mundo. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 12(2), 345-373.

- Schaal, D. W. (2003). Explanatory reductionism in behaviour analysis. Em K. A. Lattal, & P. N. Chase (Eds.), *Behavior theory and philosophy* (pp. 83-102). New York: Kluwer/Plenum.
- Schultz, D. P., & Schultz, S. E. (2009). *História da psicologia moderna*. São Paulo: Cengage Learning.
- Siegel, A., Edinger, H. & Dotto, M. (1975). Effects of electrical stimulation of the lateral aspect of the pré-frontal córtex upon attack behavior in cats. *Brain Research.*, 93, 473-484.
- Silva, M. T. A., Gonçalves, F. L., & Garcia-Mijares, M. (2007). Neural events in the reinforcement contingency. *Behavior Analyst*, 30, 17-30.
- Skinner, B. F. (1938). *The behaviour of organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1950). Are theories of learning necessary? *Psychological Review*, 57, 193-216.
doi: 10.1037/h0054367.
- Skinner, B. F. (1984). Selection by consequences. *The Behavioral and Brain Sciences*, 7, 477-481. (Original publicado em 1981).
- Skinner, B. F. (1989). *Questões recentes na análise comportamental*. Campinas: Papirus.
- Skinner, B. F. (1990). Can psychology be a science of mind? *American Psychologist*, 45, 1206-10. doi: 10.1037/0003-066X.45.11.1206.
- Skinner, B. F. (2003). *Ciência e Comportamento Humano* (J. C. Todorov, & R. Azzi, Trad., 11^a ed.). São Paulo: Martins Fontes (Obra original publicada em 1953).
- Skinner, B. F. (2005). *Sobre o Behaviorismo* (M. P. Villalobos, Trad., 10^a ed.). São Paulo: Cultrix (Obra original publicada em 1974).
- Timberlake, W., Schaal, D. W., & Steinmetz, J. E. (2005). Relating behavior and neuroscience: introduction and synopsis. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 84, 305-311. doi: 10.1901/jeab.2005.99-05.
- Tourinho, E. Z. (2011). Notas sobre o Behaviorismo de ontem e de hoje. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 24(1).

- Veenema, A.H., Blume, A., Niederle, D., Buwalda, B., & Neumann, I.D. (2006). Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. *European Journal of Neuroscience*, *24*, 1711–1720.
- Veit, R., Lotze, M. Sewing, S., Missenhardt, H. Gaber, T., & Birbaumer, N. (2010). Aberrant social and cerebral responding in a competitive reaction time paradigm in criminal psychopaths. *Neuroimage*, *49*, 3365-3372.

Artigo 2

MECANISMOS EPIGENÉTICOS E OS EFEITOS DOS CUIDADOS MATERNAIS PÓS-PARTO NO DESENVOLVIMENTO DA VULNERABILIDADE AO ESTRESSE

EPIGENETIC MECHANISMS AND THE EFFECTS OF POST-NATAL MATERNAL CARE IN THE DEVELOPMENT OF THE OFFSPRING'S STRESS VULNERABILITY.

Grazielle Noro¹; Márcia Cristina Caserta Gon²

Resumo: Experiências no início da vida têm sido relacionadas com alterações na expressão gênica por meio de mecanismos epigenéticos como a metilação do DNA ou a modificação de suas histonas. O presente trabalho objetiva investigar os efeitos de cuidados maternos sobre a vulnerabilidade ao estresse da prole por meio de alterações epigenéticas e sua relação com a Análise do Comportamento. As respostas de lambar, tocar a cria (LG) e amamentar com a coluna arqueada (ABN) estão relacionadas com mecanismos epigenéticos atuantes no funcionamento do eixo HPA. Filhotes de mães com altas taxas de respostas de LG-ABN apresentaram baixa vulnerabilidade ao estresse evidenciada por baixas taxas de receptores de hormônio corticotrófico (CRF) e, portanto, hipotativação do eixo HPA; altas taxas de respostas de exploração de novos ambientes; e, baixas taxas de metilação do DNA, altas taxas de deacetilação de histonas e baixas taxas de transcrição do RNA dos genes promotores de receptores de glicocorticóides e de receptores de GABA e benzodiazepínicos. Tais efeitos evidenciam a importância dos cuidados maternos pós-parto e corroboram as afirmações de B. F. Skinner sobre possíveis efeitos fisiológicos do condicionamento operante e sinalizam alternativas para intervenções baseadas na plasticidade da formação do epigenoma.

Palavras-chave: Cuidados maternos. Epigenética. Vulnerabilidade ao estresse. Neurodesenvolvimento. Análise do comportamento.

Abstract: Early life experiences have been consistently related to alterations in the genetic expression through epigenetic mechanisms such as DNA methylation or DNA histone modification. The present study aims to investigate the effects of the maternal care on the development of the stress vulnerability on the infant through epigenetic alterations and its relation as well as the relation of other studies on neurodevelopment, to Behavior Analysis. Dam's behavioral responses of licking, grooming and arched-back nursing their offspring have been related to epigenetic mechanisms that regulate stress reactivity through alterations in the HPA axis function. Offspring of high rates LG-ABN dams showed low vulnerability to stress because of the hypoactivation of the HPA axis mediated by low rates of corticotrophin hormone (CRF), high rates of novelty seeking, low rates of DNA methylation and high rates of DNA deacetylation of glucocorticoids receptor gene promoters as well as GABA and benzodiazepinic receptor gene promoters. The epigenetic mechanisms that operate on the offspring show the importance of post-natal maternal care and also relate to B. F. Skinner's

¹ Universidade Estadual de Londrina.

² Universidade Estadual de Londrina.

statement about the possible physiological alterations related to the operant conditioning and signalize to effective intervention based on the plasticity of the epigenome formation.

Key-words: Maternal care. Epigenetic. Stress vulnerability. Neurodevelopment. Behavior analysis.

O questionamento de como experiências no início da vida influenciam o comportamento adulto é antigo e tem direcionado estudos sobre como sistemas celulares são alterados em interação com o ambiente de maneira que adquiram e mantenham características específicas que atuem na fisiologia de uma determinada classe de respostas comportamentais ao longo da vida do indivíduo. Nas últimas décadas, com o avanço da Genética, cientistas têm questionado como células de um determinado organismo, com o mesmo conteúdo genético, podem desenvolver-se de maneira distinta e realizar funções também distintas (Gapp, Woldemichael, Bohacek, & Mansuy, 2013).

McWen (2008) afirma que experiências desde a concepção do indivíduo têm profunda influência na duração e na qualidade de vida que o mesmo irá ter. O autor também enfatiza o estabelecimento do objetivo científico de se identificar intervenções que sejam mais efetivas no início do desenvolvimento infantil em função das alterações fisiológicas que ocorrem neste período e suas consequências para a saúde física e emocional além do desenvolvimento cognitivo. Hyman (2009) também menciona que o estudo de como as experiências do início da vida influenciam o comportamento humano faz-se necessário não somente para o autoconhecimento, mas também para o desenvolvimento de intervenções mais efetivas para o tratamento e possivelmente até a prevenção de transtornos neuropsiquiátricos que produzem significativa carga de sofrimento e incapacitação.

Um número crescente de estudos (e.g. Champagne, 2008; Fagiolini, Jensen, & Champagne, 2009; Franklin et al., 2012; Holmes et al., 2005; Muhammad & Kolb, 2011; Yang et al., 2013), tem mostrado que determinados eventos ambientais, especialmente aqueles ocorridos nos primeiros anos de vida, estão consistentemente relacionadas com alterações epigenéticas e podem ser transmitidos para a geração seguinte. Os mecanismos epigenéticos foram definidos por Gusdnuk & Champagne (2011) como alterações moleculares no DNA em si ou nas proteínas as quais o DNA está estreitamente ligado e podem ser induzidas por eventos ambientais. Tais mecanismos são altamente dinâmicos e podem ser influenciados por fatores ambientais tais como dieta, ambientes sociais incluindo-se os ambientes familiares e estresse. A desregulação destes mecanismos tem implicado em distúrbios de neurodesenvolvimento e comportamentos que participam da etiologia de diversas psicopatologias. Determinar a natureza

e combinação destes fatores é essencial para entender a relação entre atividade genética e comportamento (Franklin et al., 2012). Descobertas como estas levariam a uma integração mais próxima da genética e a seleção de intervenções farmacológicas, comportamental ou ambas – o que aumentaria a eficácia do tratamento. Além disso, descobertas de como a relação entre o comportamento e o ambiente mudam em função de alterações biológicas proporcionará uma descrição mais completa da psicologia humana (Kennedy et al., 2001).

Entre as experiências às quais o indivíduo está exposto, em especial nos primeiros anos de vida, estão os cuidados maternos. Estes influenciam de modo persistente alterações epigenéticas e têm sido considerados como importantes determinantes da resistência ou vulnerabilidade da prole a eventos estressores (Beery & Francis, 2011; Caldji et al., 2000; Champagne, 2008; Champagne, 2011; Darnaudéry & Maccari, 2008; Feng et al., 2011; Franklin et al., 2012; Ros-Simó & Valverde, 2012). Assim, diferenças em cuidados maternos estão relacionadas com a saúde de seus filhos. Tem-se considerado que este efeito ocorre, pelo menos em parte, mediado pelas influências dos comportamentos de cuidados maternos no desenvolvimento dos sistemas neurais subjacentes a respostas ao estresse³, sejam respostas comportamentais ou endócrinas (Caldji et al., 2000; Coplan et al., 1996; De Bellis et al., 1994; Francis & Meaney, 1999; Franklin et al., 2012; Higley, Haseer, Suomi, & Linnoila, 1991; Holmes et al., 2005; Kraemer, Ebert, Schmidt, & McKinney, 1989; Meaney et al., 1996; Seckl & Meaney, 1994; Weiss et al., 2004).

Por exemplo, estudos (Holmes et al., 2005; Franklin et al., 2012; Weiss et al., 2004;) com ratos mostram que cuidados maternos pobres (baixas taxas de respostas de lambar e tocar os filhotes) assim como eventos de separação previsíveis ou não e ocorridos cronicamente influenciaram alterações epigenéticas nos filhotes. Tais alterações constituem a base neurofisiológica da resiliência ou vulnerabilidade a eventos estressores, que podem evoluir para processos como a depressão, ansiedade social.

O objetivo deste trabalho é o de apresentar uma investigação teórica sobre cuidados maternos enquanto evento ambiental que pode produzir alterações epigenéticas que atuam sobre a composição da vulnerabilidade ao estresse. Para a condução desta investigação será inicialmente apresentado nesse projeto como se dá a resposta neurofisiológica de estresse; a definição de vulnerabilidade ao estresse; cuidados maternos e alterações na vulnerabilidade ao estresse da prole; o que é Epigenética e como atuam seus mecanismos bem como quais os

³ A palavra estresse é utilizada para referir-se tanto a ativação da resposta de estresse, ao estímulo estressor em si, as consequências de uma experiência estressora (Franklin et al., 2012; Lazarus & Lazarus, 1994). Nesse trabalho, usar-se-á a palavra estresse para referir-se à resposta do organismo a situação estressora, que, por sua vez, será referenciada como evento estressor.

mecanismos especificamente mediadores de alterações na vulnerabilidade ao estresse e decorrentes de cuidados maternos pós-parto; e, finalmente, uma considerações sobre epigenética, plasticidade e intervenções comportamentais.

Estresse como Resposta Neurofisiológica

Uma definição de estresse diretamente relacionadas à fisiologia foi proposta por Hans Selye no século XIX. De acordo com essa definição, estresse como uma síndrome produzida por vários agentes aversivos. Selye também se referiu ao estresse como uma quebra na homeostase do organismo como também uma resposta comportamental criada por tal desequilíbrio. Herman & Cullinan (1997) referem-se à experiência do estresse como a imposição ou percepção de uma mudança física ou ambiental, podendo ser negativa ou positiva, que elicia um espectro de mudanças fisiológicas que podem ser interpretadas como adaptativas para o organismo. Atualmente, o termo oferece dificuldades de compreensão geradas por sua polivalência, sendo utilizado tanto para designar uma condição, causa ou estímulo desencadeante de uma reação quanto para descrever seu efeito (Jewell & Mylander, 1988). Neste artigo, usar-se-á a palavra estresse como a resposta neurofisiológica do organismo a eventos estressores, seja ela aguda ou crônica.

A resposta neurofisiológica inicial, em fase aguda, envolve a preparação do organismo para a resposta comportamental de luta-fuga. Com a prolongação ou repetição de eventos estressores, a resposta neurofisiológica é um conjunto de eventos orgânicos que têm como objetivo o reestabelecimento da homeostase⁴.

A quebra da homeostase do organismo é um processo que envolve o eixo neuroendócrino hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) com a produção de hormônios e catecolaminas e pode ocorrer por meio de duas vias neuronais. A primeira, denominada via sistêmica, é estimulada na presença de agentes estressores que podem causar danos fisiológicos sem que haja a necessidade de discriminação deste estímulo como, por exemplo, hipóxia e estímulos cardiovasculares ou imunes. Neste caso, não há estimulação das estruturas centrais superiores (córtex sensoriais, frontal, etc.), mas sim a estimulação direta do núcleo

⁴ Homeostase foi o termo sugerido por Cannon (1939) para designar o esforço dos processos fisiológicos para manterem um estado de equilíbrio interno no organismo. A quebra deste equilíbrio deflagra respostas imediatas e também a longo prazo para promover sua recuperação. As respostas moleculares e comportamentais rápidas que ocorrem por meio de mudanças na função e expressão gênica neuronal constituem uma característica evolutiva importante para o ser humano uma vez que possibilitam o reestabelecimento da homeostasia quando alterações físicas ou ambientais desestruturam este equilíbrio (De Kloet, 2000).

paraventricular do hipotálamo. A partir desse desencadeamento, o processo é o mesmo que ocorre pela via límbica.

A segunda via, conhecida como via límbica, quando estimulada prepara o organismo para a reação de luta e fuga frente a um estímulo estressor conforme apresentado na Figura 2.1. Primeiramente, o hipocampo é ativado por meio de neurotransmissores provenientes dos córtex sensoriais e frontal, na presença de um estímulo discriminativo aversivo (esta qualidade aversiva do estímulo é aprendida). O hipocampo ativado produz o hormônio corticotrofina (CRH) que estimula a glândula pituitária (hipófise) a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (CRTH). Esse último estimula a glândula adrenal (medula e córtex) a produzir as catecolaminas (epinefrina e noraepinefrina) e glicocorticóides (GCs) (cortisol, corticosterona e cortisona) (Levine, 2000). As catecolaminas atuam primariamente no Sistema Nervoso Autônomo (SNA) Simpático. Alterações como a dilatação das pupilas, aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, dilatação dos brônquios, contração do baço e sudorese são respostas comportamentais que ocorrem para facilitar a reação de luta e fuga (Herman & Cullinan, 1997).

Durante a resposta de estresse crônica, o organismo, por meio de vários neurotransmissores e hormônios, procura reestabelecer a homeostase do corpo após as tentativas de luta-fuga. Para esta função, os glicocorticóides são produzidos pela medula da glândula suprarrenal.

Os glicocorticóides (GCs) atuam especialmente no SNA Simpático. Segundo Salposky (2000), os GCs influenciam no metabolismo celular e geram uma mobilização de substratos energéticos necessários para a produção de respostas fisiológicas adaptativas à presença dos agentes estressores. Os GCs estimulam a síntese de proteínas e glicogênio (gliconeogênese), ativam a lipólise e exercem também várias funções sobre o SNC.

Eventos estressores, quando ocorrem repetidamente, também estão relacionados a mudança nos receptores pós-sinápticos normais de ácido gama-aminobutírico (GABA) principal neurotransmissor inibidor do SNC, levando a superestimulação de neurônios e resultando em irritabilidade do sistema límbico. A presença de GABA diminui a excitabilidade elétrica dos neurônios ao permitir um fluxo maior de íons cloro. A perda de uma das subunidades-chave do receptor GABA prejudica sua capacidade de moderar a atividade neuronal.

Durante o período de estresse crônico, há grande utilização de energia na busca pelo equilíbrio, o que pode gerar uma sensação fisiológica de desgaste generalizado sem causa aparente. Caso o organismo consiga proceder a uma adaptação completa e resistir ao estressor

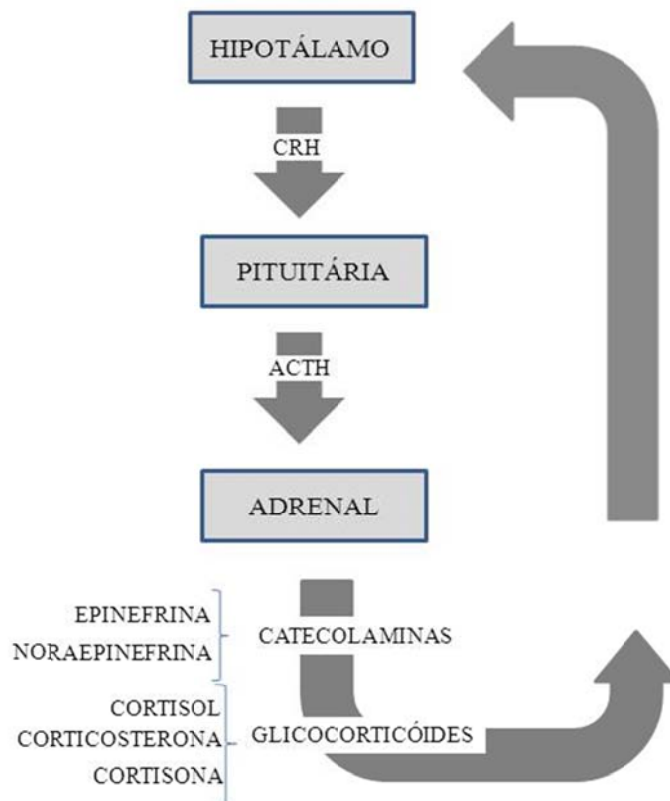
adequadamente, o processo de estresse se interrompe sem sequelas. Entretanto, o uso completo das reservas de energias adaptativas leva a um aumento das estruturas linfáticas e exaustão física na forma de doenças (McEwen, 2000).

Os efeitos do estresse crônico citados na literatura são inúmeros. Entre eles, há as doenças cardiovasculares (aterosclerose, hipertensão arterial, arritmias cardíacas) (Newlin & Levenson, 1982), asma (Von, 2002); doenças dermatológicas (Fried, 2002), doenças bucais (Breivik, Thrane, Murison, & Gejmo, 1996); (Hugoson, Ljunquist, & Brevik, 2002), redução da libido (Rabin et al., 1990); doenças gástricas (Brasio, 2000); influência como precipitantes de crises epilépticas (Souza, 1996); alterações das secreções de cortisol; supressão do sistema imune (Blalock, 1985); precipitante de crises do transtorno de personalidade bipolar (Frank, Hlastala, & Ritenour, 1997), transtorno do pânico e do estresse pós-traumático (EPT) (Carvajal, 1995), especialmente, o desamparo aprendido.

Vulnerabilidade ao Estresse

Apesar da ocorrência aleatória de eventos estressores durante a vida de todos os seres humanos, a vulnerabilidade da pessoa a tais eventos foi definida por Jewell e Mylander (1988) como uma tendência a reagir de modo intenso, por meio de reações psicológicas e físicas, a situações estressantes, com etiologia multifatorial e desenvolve-se diferentemente em cada indivíduo. A vulnerabilidade ao estresse como resposta neurofisiológica pode ser compreendida, portanto, como um determinado funcionamento orgânico em que as estruturas, hormônios e neurotransmissores apresentam-se hiperativadas ou mais rapidamente ativadas quando comparado ao funcionamento orgânico de indivíduos considerados não vulneráveis, ou seja, resilientes ao estresse. Entre os fatores que influenciam a composição da vulnerabilidade ao estresse, encontra-se o gênero sexual (Calais, Andrade, & Lipp, 2003); estresse maternal pré-natal (Lee, Brady, Shapiro, Dorsa, & Koenig, 2007); as práticas parentais (Luthar & Ziegler, 1991); as cognições (Rangé, 2001). Estudos recentes têm adicionado fatores contribuintes da composição da vulnerabilidade ao estresse ao mostrar que cuidados maternos pós-parto alteram as bases neurofisiológicas da resposta a eventos estressores por meio de alterações epigenéticas, conforme citado anteriormente.

Figura 2.1 - Funcionamento do eixo HPA na resposta ao estresse.



Nota: CRH – hormônio liberador de corticotrofina; ACTH – hormônio Elaborado pelo autor.

Cuidados Maternais e Alterações na Vulnerabilidade ao Estresse da Prole

Com roedores, assim como com a maioria dos mamíferos, o período pós-parto é caracterizado por comportamentos de cuidados da mãe com a cria. Os estudos realizados nessa área têm avaliado as diferenças naturais de cuidados maternos especialmente com ratos *Long Evans* (Meaney, 2001). Durante a primeira semana pós-parto, as ratas mães emitem respostas de “lamber” (*licking*) e “tocar” (*grooming*) (LG) especialmente durante os períodos de amamentação em posição com a coluna arqueada (*arched back nursing*) (ABN) (Champagne, 2008; Francis & Meaney, 1999). Tais respostas comportamentais podem ser mensuradas em frequência e compõem o que se conhece como cuidados maternos. Servem para estimular os filhotes, modificar a temperatura do corpo e cérebro e induzem a produção de água e sal para atender as necessidades fisiológicas da lactação (Gubernick & Alberts, 1983). Ratas parideiras apresentam variações naturais de comportamentos maternos, conforme observado na Figura 2.2.

As ratas parideiras observadas durante os dias um e seis pós-parto são classificadas quanto às taxas de LG-ABN em altas, médias e baixas (Champagne, 2008; Franklin et al., 2012; Holmes et al., 2005). “Mães boas” (Figura 2.2 à esquerda) apresentam altos níveis de cuidados maternos ativos como lambar e tocar (LG), amamentação com a coluna arqueada e construção do ninho. “Mães deficientes” (Figura 2.2 à direita) apresentam baixos níveis dos comportamentos descritos. Os comportamentos maternos são fundamentais para a vulnerabilidade ou resiliência ao estresse durante a vida adulta.

Neurobiologia dos Cuidados Maternais

A ocorrência de cuidados maternos está relacionada com a ativação de áreas cerebrais como o núcleo do leito da estria terminal (*bed nucleus of the stria terminalis*) (BNST), septo lateral (*lateral septum*) (LS) e área préptica medial (*medial preoptic area*) (MPOA) (Numan, 2006; Numan & Sheehan, 1997). Evidências neuroanatômicas e hormonais têm mostrado, em especial, a ativação da MPOA durante a ocorrência de cuidados maternos. Ratas que apresentam baixas taxas de LG também apresentam baixas taxas de receptores de ocitocina (OTR) nessa região cerebral (Champagne, 2008). Há também evidências que apontam para o papel da dopamina mesolímbica como correlata das respostas de LG (Champagne et al., 2004). Um constante aumento das taxas de dopamina foi observado no núcleo acumbens (*nucleus accumbens*) de ratas parideiras que apresentavam altas taxas de LG em momentos que antecediam o início de tais respostas. A magnitude dessas taxas predizia o tempo de permanência da rata emitindo as respostas de LG (Champagne, 2008).

Figura 2.2 - Variação natural dos cuidados maternos. Adaptada de "Neural Mechanisms of Stress Resilience and Vulnerability", de T.B Franklin, B.J. Saab e I.M. Mansuy, 2012, *Neuron*, 75, p. 749.



Efeitos Neurofisiológicos na Resposta de Estresse na Prole de Ratas que Apresentavam Altas e Baixas Taxas de LG-ABN

Os estudos para a avaliação dos efeitos neurofisiológica na prole de ratas que apresentam altas e baixas taxas de LG-ABN utilizam paradigmas como a manipulação precoce; a separação ou privação maternal previsível ou não previsível; e, a observação comparativa entre ratas parideiras que apresentam baixas e altas taxas de LG-ABN. Neste último paradigma, os filhotes são separados de suas mães biológicas e reunidos a mães adotivas. Para prevenir alterações no comportamento maternal por mudanças na prole, somente dois entre os 10 filhotes da cada mãe são adotados. Quatro grupos experimentais são formados: H-H⁰ (mãe com altas taxas de LG recebe filhos de outra mãe com altas taxas de LG); L-L⁰ (mãe com baixas taxas de LG recebe filhos de outra mãe com baixas taxas de LG); L-H (mãe com baixas taxas de LG recebe filhos de mãe com altas taxas de LG); H-L (mãe com alta LG recebe filhos de mãe com baixa LG). Filhotes cuidados por mães com altas taxas de LG apresentam menor vulnerabilidade ao estresse em testes neurofisiológicos e comportamentais, ainda que nascidos de mães com baixas taxas de LG (Caldji et al., 2000).

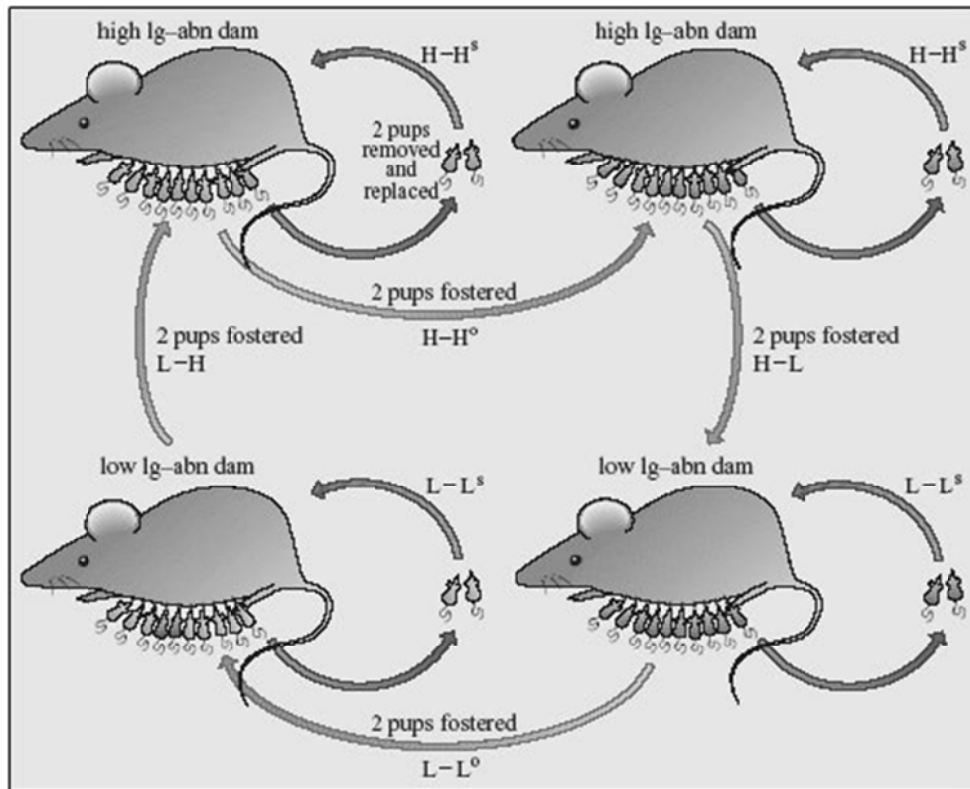
Em alguns estudos, os experimentos foram continuados com as gerações seguintes. Os resultados mostraram que ratas fêmeas filhas de mães biológicas com baixas taxas de LG e cuidadas por parideiras com altas taxas de LG apresentaram altas taxas de LG no período pós-natal de seus próprios filhos (Caldji et al., 2000), o que confirma não só a alteração genômica ocorrida com os sujeitos adotados, mas também sua transmissão para a geração vindoura.

Os efeitos neurofisiológicos de tais experimentos mostram alterações na atividade do eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal) servindo assim como correlatos para as respostas comportamentais a eventos estressores. Para elucidar as mudanças neurais subjacentes aos efeitos de cuidados maternos pós-parto, pesquisadores avaliam os níveis de fator liberador de corticotrofina (CRF) relacionado com a mediação da emoção e dos distúrbios relacionados ao estresse, assim como os níveis de corticosterona, receptores de GRs e receptores de GABA. Os efeitos descritos a seguir estão direta ou indiretamente relacionados com a hipo ou hiperativação do eixo HPA.

O CRF é liberado a partir do núcleo paraventricular hipotalâmico controla a ativação do eixo HPA. Um estudo realizado por Caldji et al. (2000) mostrou que os filhotes das ratas com altas taxas de LG apresentaram taxas plasmáticas reduzidas de hormônio corticotrópico e corticosterona como respostas a eventos estressores e níveis reduzidos de CRF

hipotalâmica (Caldji et al., 2000). Portanto, a atividade do eixo HPA foi mais modesta nos filhos de ratas com altas taxas de LG. Há consistente evidência de que há o aumento de transmissões de CRF em ratos submetidos a experiências de trauma ou negligência nos primeiros anos de vida (Holmes et al., 2005; Lyons, Yang, Mobley, Nickerson, & Schatzberg, 2000; Lyons et al., 2010).

Figura 2.3 - Adoção cruzada entre parideiras com altas e baixas taxas de LG-ABN.



Fonte: Disponível em <http://labspace.open.ac.uk/mod/resource/view.php?id=285206>. Acesso em 25/04/2013.

Outra alteração neurofisiológica observada nos filhotes de ratas com altas taxas de LG foi o funcionamento do sistema GABAérgico no neurodesenvolvimento de seu córtex frontal. Houve aumento das taxas de receptores de GABA, especialmente nos neurônios da amígdala e *locus coeruleus* (Caldji et al., 2000). O ácido amino-butírico é um neurotransmissor inibitório que age no sistema nervoso central, e quando ligado a seus receptores específicos, provoca a abertura de um canal por onde entram íons cloreto na célula neuronal, fazendo com que a célula fique hiperpolarizada e assim, dificultando a despolarização. Como consequência, dá-se a diminuição da condução neuronal, provocando a inibição do SNC. Os estudos também mostraram altas taxas de ativadores de receptores GABA como e de receptores benzodiazepínicos, o que auxilia na hipoativação do eixo HPA, ou seja, facilitando assim o

reequilíbrio orgânico pela homeostase (Caldji et al., 2000). Assim, a resposta de estresse apresenta-se atenuada, ou seja, mais resiliente conforme corroborado no mesmo estudo por meio dos testes comportamentais, cujos resultados foram taxas mais baixas de “respostas de medo” frente a eventos estressores (exploração de novos ambientes) se comparados a quaisquer uns dos grupos controle (Caldji et al., 2000).

Outros experimentos avaliam os efeitos da separação maternal (MS) nos filhotes. Ratos filhotes expostos a MS ou criados por mães que apresentavam baixas taxas de LG-ABN exibiram, em sua fase adulta, aumento de transmissões de CRF especificamente em regiões cerebrais relacionadas à emoção, como o hipotálamo e a amígdala. (Barna et al., 2003; Francis et al., 2002; Huot, Gonzalez, Ladd, Thivikraman, & Plotsky, 2004; Ladd, Owens & Nemeroff, 1996; Maciag et al., 2002; Patchev et al., 1997; Plotsky & Meaney, 1993; Rots, et al., 1996; Vazquez, Eskandari, Phelka, & Lopez, 2003; Wigger & Neumann, 1999).

As ações do CRF são reguladas por receptores de glicocorticóides (GRs) localizados no hipocampo. Também se observou que os níveis de mensageiros receptores hipocampais de glicocorticóides aumentaram em filhotes de ratas com altas taxas de LG-ABN, como também a sensibilidade para feedback negativo para glicocorticóides (Caldji et al., 2000; Champagne, 2008). Há evidências que mostram que os GRs do hipocampo em filhotes de ratas com baixas taxas de LG-ABN são incapazes de regular o eixo HPA em função de sua expressão reduzida (Huot et al., 2004; Ladd et al., 2004). Estudos mostraram que a manipulação precoce favorece o rápido retorno a linha de base de GCs (Meaney et al., 1996). Tal resposta, por ser rápida, minimiza o risco de prejuízo ao sistema nervoso devido a exposição prolongada a glicocorticóides.

Os resultados de análises nos cérebros de ninhadas de mães com baixas taxas de LG-ABN mostraram taxas elevadas de receptores de CRF – o que contribui para a ativação do eixo HPA. Os receptores benzodiazepínicos – potencializadores dos efeitos inibidores do neurotransmissor GABA, como também os receptores de GABA na amígdala e *locus coeruleus* foram avaliados com taxas reduzidas nas mesmas ninhadas (Caldji et al., 2000). Este efeito contribui para evitar a inibição do eixo HPA.

Em outros estudos, foram encontradas, nas análises com filhotes de ratas com baixas taxas de LG-ABN, taxas elevadas de ácido ribonucleico (RNA) mensageiro (mRNA) para a produção de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) na região hipocampal e taxas igualmente elevadas de mRNA para a produção de CRF na amígdala. Neurônios liberadores de CRF projetam-se do núcleo central da amígdala e liberam noradrenalina para regiões como o *locus coeruleus*, iniciando a ativação neuronal nesta região (Caldji et al., 2000; Gray & Bingaman

1996; Koegler-Muly, Owens, Ervin, Kilts, & Nemeroff 1993; Lavicky & Dunn 1993; Valentino, Curtis, Page, Paycovich, & Florin-Lechner, 1998)

Outras evidências dos efeitos de baixas taxas de LG-ABN em ratos durante o período pós-natal são taxas reduzidas de sobrevivência e elevadas taxas de apoptose neuronal no hipocampo; taxas reduzidas de fator de crescimento de fibroblastos; alterações na liberação de dopamina associada a resposta de estresse; e anormalidades neuronais no córtex pré-frontal (PFC) (Caldji et al., 2000).

Epigenética

A experiência de cuidados maternos pós-parto têm, claramente, efeitos duradouros na neurobiologia e comportamento. Entretanto, permanece o questionamento de como estas experiências ocorridas na infância têm efeitos a longo prazo, ou seja, durante a vida adulta, sendo inclusive transmitidas para gerações seguintes. Esta pergunta tem sido respondida através da elucidação dos mecanismos epigenéticos observados em recentes estudos.

A Epigenética⁵ foi inicialmente definida por Waddington (1942) como um ramo da Biologia que estuda as interações causais entre genes e seus produtos, os quais trazem o fenótipo à existência. Holliday (1990) definiu epigenética como o estudo dos mecanismos de controle temporal e espacial da atividade do gene durante o desenvolvimento de organismos complexos. Segundo Franklin et al. (2012), alterações epigenéticas são processos que induzem mudanças na expressão do gene e que são herdadas sem alterar a sequência das bases nitrogenadas do DNA (ácido desoxirribonucleico). A Epigenética constitui, portanto, uma área de conhecimento que tem os objetivos de investigar e responder questões sobre como modificações químicas (por exemplo, metilação, acetilação, fosforilação, entre outras) nos nucleotídeos e histonas do DNA que constitui os genes ocorrem ao longo do tempo em função de experiências ambientais e são transmitidas para gerações seguintes.

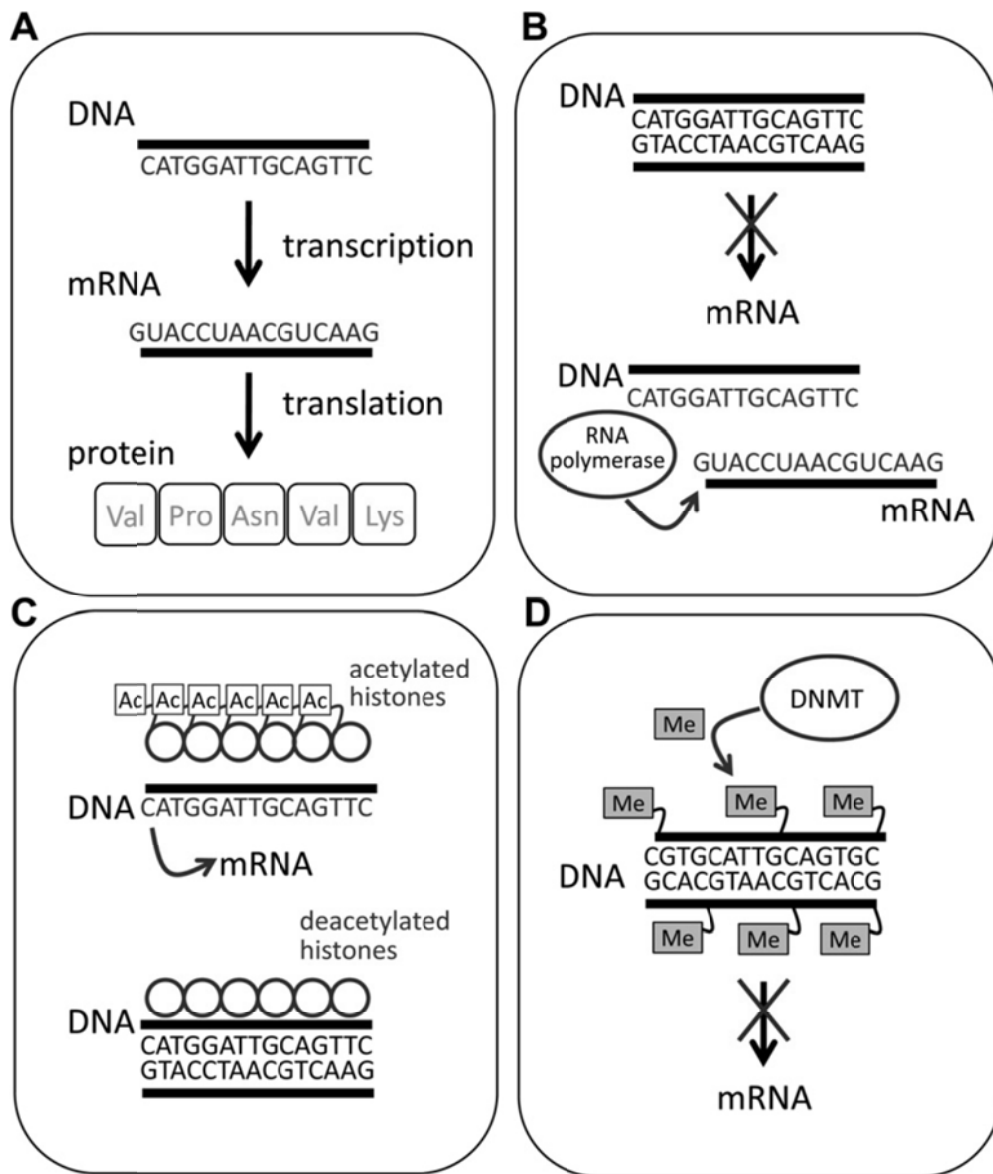
O DNA está estocado no núcleo celular de forma altamente compacta. Para que os genes tenham impacto biológico, os mesmos devem ser expressados. A expressão gênica envolve a transcrição do DNA para um RNA mensageiro e então, a tradução deste para a formação de uma proteína (Figura 2.4A). A transcrição do DNA é um processo muito elegante, e o tempo e nível de expressão do gene são fundamentais para o processo normal de desenvolvimento (Gudsnuk & Champagne, 2011). A atividade do gene é determinada pelo nível

⁵ Do grego, *epi*= sobre, *genoma* = código genético inicial, contido em todas as células procariontes e eucariontes de genes presente nos núcleos celulares de todos os seres vivos.

de transcrição do DNA para o RNA mensageiro (RNAm), conforme apresentado na Figura 2.4A . O processo de tradução envolve o uso de RNAm para gerar uma proteína, que consiste em uma sucessão de aminoácidos. Na figura 2.4B, o DNA está compactado (acima), e assim, há uma supressão da expressão do gene (ou seja, o RNA não é produzido). Quando o DNA está menos compacto (abaixo), enzimas como a RNA polimerase podem ligar-se ao DNA e iniciar o processo de transcrição.

Dentro do núcleo celular, o DNA está envolto por proteínas histonas, que permitem a compactação do material genético. Para que a ativação ou expressão dos genes seja possível, o DNA deve ser liberado desta estrutura densa e tornar-se acessível a fatores de transcrição e outras enzimas, como a RNA polimerase, que inicia o processo de transcrição (Figura 2.4B). Uma maneira de atingir este resultado é modificar as proteínas histonas de maneira que elas tornem-se menos atraídas pelo DNA. As modificações epigenéticas ocorrem nas partes “caudais” de duas histonas interligadas e podem ocorrer por acetilação – adição do grupo acetil (-CH₃CO); deacetilação – remoção do grupo acetil (Figura 2.4C), metilação – adição do grupo metil (-CH₃); fosforilação – adição do grupo fosfato (-PO₄); ou ainda, ubiquitinação – marcação da histona por uma proteína chamada ubiquitina para que tal proteína seja degradada. A adição ou remoção de estruturas químicas as partes caudais das histonas alteram sua interação com o DNA. Por exemplo, a acetilação de histonas, ou seja, a adição de um grupo acetil (Ac) às proteínas histonas esquematizada na Figura 2.4C, pode relaxar a interação (acima) entre histonas e DNA e assim, aumentar o nível de transcrição gênica – processo que resulta em aumentada expressão do gene em função de uma interação fraca, mais solta entre histonas e DNA. Ao contrário, a remoção do grupo acetil das partes caudais da histona (deacetilação) – Figura 2.4D permitirá que as mesmas tornem-se firmemente ligadas ao DNA. Assim, expressão do gene (abaixo) é reduzida devido a esta interação mais forte e intensa entre DNA e histona, o que por sua vez, dificulta o acesso da enzima RNA polimerase.

Figura 2.4 - Regulação do gene e mecanismos epigenéticos.



Fonte: Retirado de "Epigenetic effects of maternal care", de K.M.A. Gudsruk, K. M. A. e F.A. Champagne, 2011, *Clinics in Perinatology*, 38, p.705.

Outro mecanismo epigenético de significativa importância é a metilação – processo químico que constitui na adição do grupo metil (-CH₃) à base nitrogenada citosina (participante da região regulatória da expressão gênica) do DNA resultando em um composto chamado 5-metilcitosina (Turner, 2001; Razin, 1998) (Figura 2.4D). Esta ligação entre o grupo metil e a citosina é uma alteração estável e duradoura, mas reversível (Champagne, 2008).

Como no caso da modificação de histonas, a adição de grupos metis ao DNA torna o mesmo altamente compacto e, portanto, menos acessível para a transcrição pela mRNA por meio da enzima RNA polimerase. Esta alteração resulta na inibição ou em uma atividade

genética aumentada do DNA (Dudley, Li, Kobor, Kippin, & Bredy, 2011). Baixos níveis de metilação resultam na ativação aumentada do DNA, e assim com a ativação de genes que promovem o crescimento celular, a instabilidade cromossômica, e a perda de *imprinting*-fenômeno no qual certos genes são expressos apenas por um alelo, enquanto o outro é metilado (inativado). Altos níveis de metilação, por outro lado, promovem a inibição do DNA, o que resulta em baixo crescimento celular, reparação do DNA danificado e iniciação do processo de apoptose (morte celular). As metilações do DNA são mantidas após a divisão celular e então, passadas da célula mãe para a célula filha, sendo esta de modificação epigenética que determinará a diferenciação celular (Jones & Taylor, 1980).

Mecanismos Epigenéticos Mediadores de Alterações na Vulnerabilidade ao Estresse Decorrentes de Cuidados Maternais Pós-parto

Modificações nos genes promotores de GRs.

Altas taxas de metilação do DNA, modificação de histonas e não codificação de RNAs nos genes promotores de GRs foram encontradas nos filhotes de parideiras com baixas taxas de LG-ABN (Champagne, 2008; Gusdnik & Champagne, 2011; Holmes et al., 2005; Hyman, 2009; McEwen, 2008). Conforme exposto anteriormente, devido à presença do grupo metil no DNA, o acesso ao mesmo para o processo de transcrição a partir do RNA é reduzido e assim, não há decodificação do mesmo. Desta maneira, há o “silenciamento” do gene NR3C1 (regulador da produção de GRs) (Hyman, 2009). Filhotes de parideiras com baixas taxas de LG-ABN também apresentaram altas taxas de modificação de histonas no DNA dos genes promotores de GRs por meio de processos de acetilação (Champagne, 2008; Holmes et al., 2005; Weaver et al., 2004). Como os GRs não são produzidos, há um aumento na transmissão de CRF e conseqüente aumento na ativação do eixo HPA.

Modificações nos Genes Promotores de Receptores de GABA e Receptores Benzodiazepínicos.

No hipocampo de filhotes de parideiras com baixas taxas de LG-ABN foram encontrados níveis reduzidos de ácido glutâmico e descarboxilase (GAD1), enzima sintetizadora de GABA. Análises da região do gene promotora de GAD1 sugerem que o comportamento LG-

ABN das mães induz uma redução na metilação do DNA e também um aumento na acetilação de histonas nesta região (Gudsnuk & Champagne, 2011).

Resultados similares foram encontrados no hipocampo de vítimas de suicídio que apresentavam histórico de abuso infantil. Foram encontrados baixos níveis de mRNA nos receptores de glicocorticóides, assim como um aumento na metilação da citosina em um promotor de receptores de um determinado glicocorticóide – o NR3C1 (McGowan et al., 2009).

Epigenética, Plasticidade e Análise do Comportamento Aplicada: Implicações para Intervenções

Skinner (1981) afirma que o que determina o comportamento é o ambiente, a partir da interação que o organismo humano tem com ele: na história da espécie, na história do próprio indivíduo e na história das práticas culturais. As contribuições da Epigenética reforçam não só o princípio da determinação do comportamento como a importância de intervenções que promovam alterações ambientais saudáveis, pela durabilidade e profundidade de seus efeitos. Ainda que a aprendizagem (ontogênica e cultural) possa ensinar o indivíduo a lidar com eventos estressores de maneira adequada, há componentes neurobiológicos que são alterados pela experiência e são a base para as respostas comportamentais. A influência do ambiente no neurodesenvolvimento é de significativa importância para humanos, pois, como visto, estabelece o epigenoma, que como tal, é participante do processo comportamental da resposta de estresse.

A respeito da possível influência do ambiente no estado dos genes, Skinner (1989) afirmou:

O estado do cérebro devido ao reforçamento parece substituir o estado devido à seleção natural (os comportamentos observados podem ser indistinguíveis); porém um é devido ao gene, no sentido de ser explicado pela seleção natural, enquanto o outro é devido ao reforçamento ocorrido durante a vida do indivíduo; assim, também pode, em parte, ser devido aos genes responsáveis pelo condicionamento operante. Os genes responsáveis pelos comportamentos não executados, dos quais os operantes são extraídos, e pelas suscetibilidades para o reforçamento, as quais constroem consequências fortalecedoras, também precisam ser identificados. (O papel do condicionamento operante também é importante para ser simplesmente rejeitado como “epigênese”) (p. 73).

A afirmação de Skinner que o condicionamento operante influencia o estado do cérebro tem sido corroborada pelas pesquisas em Neurociência especialmente por meio dos estudos sobre neuroplasticidade. Um exemplo é a alteração ocorrida na circuitaria cerebral do

sistema de recompensa após condicionamento operante da resposta obtenção de comida conforme apresentada na pesquisa de Guegan et al. (2013). Outro exemplo é o efeito do comportamento de se exercitar sobre o fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal e no aumento do hipocampo. (McEwen & Getz, 2013). Além disso, Skinner (1989) também afirma que os genes que se relacionam com o comportamento operante são responsáveis pelas suscetibilidades ao reforçamento. Os estudos sobre cuidados maternos e o desenvolvimento da vulnerabilidade ao estresse apresentados neste trabalho corroboram as afirmações de Skinner (1989) ao confirmar que alterações no funcionamento do sistema nervoso do adulto podem ser sido moldadas em sua infância. McEwen & Getz (2013) e Getz, Kirkengen & Ulvestad (2011) afirmam que modificações estruturais no cérebro têm sido associadas com a psicoterapia bem-sucedida. Neste sentido, Stahl (2012) argumenta que a psicoterapia pode ser considerada uma “intervenção epigenética”, juntamente com a terapia farmacológica. Observa-se, portanto, que Skinner (1989) parece ter visualizado o papel do operante sob a pele, conforme os estudos em Epigenética parecem corroborar.

Desta maneira, intervenções que incluem o condicionamento operante podem ser consideradas como variáveis relacionadas com um impacto significativo em nossa biologia. O enriquecimento ambiental é um exemplo de foco terapêutico que apresenta implicações diretas no desenvolvimento neurobiológico (Li & Tang, 2005). Outro exemplo de foco terapêutico poderia ser a sensibilização parental a sinais emitidos pela criança assim como um aumento no contato entre cuidador e criança (Kaplan, Evans & Monk, 2008). Além disso, estudos mostram que crianças severamente negligenciadas apresentam melhoras no funcionamento geral quando adotadas (McLaughlin, Nelson, Zeanah, & Fox, 2012). Segundo Gusdnuk & Champagne (2011), a plasticidade epigenética não está limitada a intervenção farmacológica e as mudanças em perfis epigenéticos ao longo do tempo e em resposta a experiências ao longo da vida são de grande interesse em estudos com humanos e animais.

Práticas preventivas também se beneficiam das descobertas em Epigenética a respeito da vulnerabilidade ao estresse, por alertar e direcionar indivíduos para a construção de ambientes que promovam o neurodesenvolvimento da criança resiliente ao estresse.

Urge a necessidade de unir o conhecimento produzido em Epigenética com os princípios da Análise do Comportamento para um melhor entendimento do neurodesenvolvimento infantil bem como o adequado planejamento de intervenções efetivas com mães e filhos.

Referências

- Barna, I., Balint, E., Baranyi, J., Bakos, N., Makara, G.B., & Haller, J. (2003). Gender-specific effect of maternal deprivation on anxiety and corticotropin-releasing hormone mRNA expression in rats. *Brain Research Bulletin*, *62*, 85–91.
- Beery, A. K., & Francis, D. D. (2011). Adaptive significance of natural variations in maternal care in rats: a translational perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*, 1552-1561.
- Blalock, J. E., Bost, K. L., & Smith, E. M. (1985). Neuroendocrine peptide hormones and their receptor in the immune system: Production, processing and action. *Journal of Neuroimmunology*, *10*(1), 31-40.
- Brasio, K. M. (2000). *Eficácia do treino de controle de stress na retocoliteulcerativa inespecífica*. (Tese de Doutorado). Pontifícia Universidade Católica, Campinas.
- Breivik, T., Thrane, P. S., Murison, R., & Gemo, P. (1996). Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *European Journal of Oral Sciences*, *104*, 327-334.
- Calais, S. L., Andrade, L. M. B., & Lipp, M. E. N. (2003). Diferenças de sexo e escolaridade na manifestação de stress em adultos jovens. *Psicologia: Reflexão & Crítica*, *16*(2), pp. 257-263.
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal care regulate the development of stress reactivity. *Biological Psychiatry*, *48*, 1164-1174.
- Cannon, W. B. (1939). *The wisdom of the body*. New York: Norton.
- Carvajal, A. C. (1995). Mecanismos psicogênicos y biológicos do stress agudo y crônico. *Revista Psiquiátrica Clínica de Santiago do Chile*, *32*(12), 37-48.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*, 386-397.

- Champagne, F. A. (2011). Maternal imprints and the origins of variation. *Hormones and Behavior*, 60, 4-11.
- Champagne, F. A., Chretien P., Stevenson, C. W., Zhang, T. Y., Gratton, A., & Meaney, M. J. (2004). Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat, *The Journal of Neuroscience*, 24, 4113-4123.
- Coplan J. D., Andrews M. W., Rosenblum L. A., Owens M. J., Friedman S., Gorman J. M., & Nemeroff C. B. (1996). Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: Implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93(4), 1619-1623 .
- Darnaudéry, M., & Maccari, S. (2008). Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Research Reviews*, 57, 571-585.
- De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Helmers, K., Kling, M. A, ... Putnam, F.W. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(2), 249-255.
- De Kloet, E. R. (2000). Stress in the Brain. *European Journal of Pharmacology*, 405, 87-198.
- Dudley, K. J., Li, X., Kobor, M. S., Kippin, T.E., & Bredy, T. W. (2011). Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1544-1551.
- Fagiolini, M., Jensen, C. L. & Champagne, F. A. (2009). Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, 19, 207-212.
- Feng, X., Wang, L. Shangchuan, Y., Dongdong, Q., Wang, J., Chunlu, L.,...Xintian, H. (2011). Maternal separation produces lasting changes in cortisol and behavior in rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(34), 14312-14317.

- Francis, D. D., Young, L. J., Meaney, M. J., & Insel, T. R. (2002). Naturally occurring differences in maternal care are associated with the expression of oxytocin and vasopressin (V1a) receptors: gender differences. *Journal of Neuroendocrinology*, *14*, 349-353.
- Francis, D.D., & Meaney, M. J. (1999). Maternal care and the development of stress responses. *Current Opinion in Neurobiology*, *9*, 128-134.
- Frank, E., Hlastala, S., & Ritenour, A. (1997). Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biological Psychiatry*, *42*(12), 1165-1173.
- Franklin, T. B., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron*, *75*, 747-761.
- Fried, R. G. (2002). Nonpharmacologic treatments in psychodermatology. *Dermatologic Clinics*, *20*(1), 177-185.
- Gapp, K., Woldemichael, B. T., Bohacek, J., & Mansuy, I. M. (2013). Epigenetic regulation in neurodevelopment and neurodegenerative diseases. *Neuroscience*. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.040.
- Getz, L., Kirkengen A. L. & Ulvestad, E (2011). The human biology - saturated with experience. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21494303>. Tidsskr Nor Laegeforen. *Journal of The Norwegian Medical Assoc.*, *131*(7), 683-7 [Original in Norwegian, English fulltext translation: http://tidsskriftet.no/article/48374/en_GB/].
- Gray, T. S. & Bingaman, E. W. (1996). The amygdala: corticotropin-releasingfactor, steroids, and stress. *Critical Reviews in Neurobiology*, *10*(2), 155-168.
- Gubernick, D. J., & Alberts, J. R. (1983). Maternal licking of young: resource exchange and proximate controls, *Physiology & Behavior*, *31*, 593-601.
- Gudsnuk, K. M. A., & Champagne, F. A. (2011). Epigenetic effects of maternal care. *Clinics in Perinatology*, *38*, 703-717.

- Guegan, T., Cutando, L., Ayuso, E., Santini, E., Fisone, G., Bosch, F., Martinez, A., Valjent, E., Maldonado, R. & Martin, M. (2013). Operant behavior to obtain palatable food modifies neuronal plasticity in the brain reward circuit. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 146-159.
- Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neuroscience*, 20, 297-310.
- Higley, J., Haser, M. F., Suomi, S. J., & Linnoila, M. (1991). Non primate model of alcohol abuse: effects of early experience, personality, and stress on alcohol consumption. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 88, 7261-7265.
- Holliday, R. (1990). Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biological Reviews of Cambridge Philosophical Society*, 65(4), 431-471.
- Holmes, A., Guisquet, A. M., Vogel, E., Millstein, R. A., Leman, S., & Belzung, C. (2005). Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1335-1346.
- Hugoson, A., Ljunquist, B., & Brevik, T. (2002). The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in adult Swedish population 50 to 80 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 247-253.
- Huot, R. L., Gonzalez, M. E., Ladd, C. O., Thirvikraman, K. V., & Plotsky, P. M. (2004). Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 279-289.
- Hyman, S. E. (2009). How adversity gets under the skin. *Nature Neuroscience*, 25(3), 241-244.
- Jewell, D. S., & Mylander, M. (1988). The psychology of stress: Run silent, run deep. In G.P. Chrousos, D. L. Loriaux & P. W. Gold (Eds). *Mechanisms of Physical and Emotional Stress* (pp. 489-505). New York: Plenum.

- Jones P. A., & Taylor S. M. (1980). Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell*, 20(1), 85-93.
- Kaplan, L. A., Evans, L. & Monk, C. (2008). Effects of mothers' prenatal psychiatric status and postnatal caregiving on infant biobehavioral regulation: can prenatal programming be modified? *Early Human Development*, 84(4), 249-256.
- Kennedy, C. H., Thompson, T. & Caruso, M. (2001). Experimental Analyses of Gene-Brain-Behavior Relations. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 34, 539-549.
- Koegler-Muly, S. M., Owens, M. J., Ervin, G. N., Kilts, C. D., & Nemeroff, C. B. (1993). Potential corticotropin-releasing factor pathways in the rat brain as determined by bilateral electrolytic lesions of the central amygdaloid nucleus and paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology*, 5, 95-98.
- Kraemer, G. W., Ebert, M. H., Schmidt, D. E. & McKinney, W. T. (1989). A longitudinal study of the effect of different social rearing conditions on cerebrospinal fluid norepinephrine and biogenic amine metabolites in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 2, 175-189.
- Ladd, C. O., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1996). Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology*, 137, 1212-1218.
- Lavicky, J., & Dunn, A. J. (1993). Corticotropin-releasing factor stimulates catecholamine release in hypothalamus and pre-frontal cortex in freely moving rats as assessed by microdialysis. *Journal of Neurochemistry*, 60, 602-612.
- Lazarus, R. S., & Lazarus, B. N. (1994). *Passion and Reason*. New York: Oxford University Press.
- Lee, P. R., Brady, D. L., Shapiro, R. A., Dorsa, D. M., & Koenig, J. L. (2007). Prenatal stress generates deficits in rat social behavior. *Brain Research*, 1156, 152-167.

- Levine, S. (2000). Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *European Journal of Pharmacology*, 405, 149-160.
- Li, L. & Tang, B. L. (2005). Environmental enrichment and neurodegenerative diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 334, 293-297.
- Luthar, S., & Ziegler, E. (1991). Vulnerability and competency: a review of research on resilience and childhood. *The American Journal of Orthopsychiatry*, 61, 6-22.
- Lyons, D. M., Buckmaster, P. S., Lee, A. G., Wu, C., Mitra, R., Duffey, L. M., ... Schatzberg, A. F. (2010). Stress coping stimulates hippocampal neurogenesis in adult monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 107, 14823-14827.
- Lyons, D. M., Yang, C., Mobley, B. W., Nickerson, J. T. & Schatzberg, A. F. (2000). Early environmental regulation of glucocorticoid feedback sensitivity in young adult monkeys. *Journal of Neuroendocrinology*, 12, 723-728.
- Maciag, C. M., Dent, G., Gilligan, P., He, L., Dowling, K., Ko, T., Levine, S. & Smith, M. A. (2002). Effects of a non-peptide CRF antagonist (DMP696) on the behavioral and endocrine sequelae of maternal separation. *Neuropsychopharmacology* 26, 574-582.
- McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, 886, 172-198.
- McEwen, B. S. (2008). Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism Clinical and Experimental*, 57(2), 11-15.
- McEwen, B. S. & Getz, L. (2013). Lifetime experiences, the brain and personalized medicine: An integrative perspective. *Metabolism Clinical and Experimental*, 62, S20-S26.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., Alessio, A. C. D., Dymov, S., Labonté, B. Szyf, M., ... Meaney, M. (2009). *Nature Neuroscience*, 12, 342-349.

- McLaughlin, K. A., Nelson, C. A., Fox, N. A., & Zeanah, C. H. (2012). Attachment security as a mechanism linking foster care placement with improved mental health outcomes in previously institutionalized children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *53*, 46-55.
- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, *24*, 1161-1192.
- Meaney M. J., Diorio J., Widdowson J., LaPlante P., Caldji C., Seckl, J. R., & Plotsky P.M. (1996). Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Seminars in Neuroscience*, *18*, 49 -72.
- Muhammad, A., & Kolb, B. (2011) Maternal separation altered behavior and neuronal spine density. *Behavioral Brain Research*, *223*, 7-16.
- Newlin, D. B., & Levenson, R. W. (1982). Cardiovascular responses of individual with type a behavior pattern and parental coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research*, *26*, 393-402.
- Numan, M. (2006). Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, *5*, 163-190.
- Numan, M., & Sheehan, T. P. (1997). Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior. *Annals of the N.Y. Academy of Science*, *807*, 101-125.
- Patchev, V. K., Montkowski, A., Rouskova, D., Koranyi, L., Holsboer, F., & Almeida, O. F. (1997). Neonatal treatment of rats with the neuroactive steroid tetrahydrodeoxycorticosterone (THDOC) abolishes the behavioral and neuroendocrine consequences of adverse early life events. *Journal of Clinical Investigation*, *99*, 962-966.
- Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Research, Molecular Brain Research*, *18*, 195-200.

- Rabin, D. S., Schmidt, P. J., Campbell, G., Gold, P. W., Jensvold, M., & Rubinow, D. R. (1990). Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *71*, 1158-62.
- Rangé, B. (2001). *Psicoterapias cognitivo-comportamentais: um diálogo com a psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed.
- Razin, A. (1998). CpG methylation chromatin structure and gene silencing: a three-way connection. *EMBO J.*, *17*, 4905-4908.
- Ros-Simó, C. & Valverde, O. (2012). Early-life social experiences in mice affect emotional behaviour and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *102*, 434-441.
- Rots, N. Y., de Jong, J., Workel, J. O., Levine, S., Cools, A. R., & De Kloet, E. R. (1996). Neonatal maternally deprived rats have as adults elevated basal pituitary-adrenal activity and enhanced susceptibility to apomorphine. *Journal of Neuroendocrinology*, *8*, 501-506.
- Salposky, R. M. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocrine Reviews*, *21*, 55-89.
- Seckl, J. R., & Meaney, M. J. (1994). Early life events and later development of ischaemic heart disease. *The Lancet*, *342*, 1236.
- Skinner, B. F. (1984). Selection by consequences. *The Behavioral and Brain Sciences*, *7*, 477-481. (Original publicado em 1981).
- Skinner, B. F. (1989). *Questões recentes na análise comportamental*. Campinas: Papirus.
- Souza, E. A. P. (1996). Incidência de stress no período pré-menstrual em mulheres com epilepsia. Em M. Lipp (Ed). *Pesquisas sobre stress no Brasil* (pp. 109-128). Campinas. Papirus Editora.

- Stahl, S. M. (2012) Psychotherapy as an epigenetic 'drug': psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 37(3), 249–53. [Epub 2012/05/19].
- Turner, B. (2001). *Chromatin and Gene Regulation*. Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Valentino, R. J., Curtis, A. L., Page, M. E., Pavcovich, L.A., & Florin-Lechner, S.M. (1998). Activation of the locus ceruleus brain noradrenergic system during stress: Circuitry, consequences, and regulation. *Advances in Pharmacology*, 42, 781-784.
- Vazquez, D. M., Eskandari, R., Phelka, A., & Lopez, J. F. (2003). Impact of maternal deprivation on brain corticotropin-releasing hormone circuits: prevention of CRH receptor 2 mRNA changes by desipramine treatment. *Neuropsychopharmacology*, 28, 898-909.
- Von, H. L. C. (2002). Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system implications for the development of asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(6), 923-928.
- Waddington, C.H.(1942). The epigenotype. *Endeavour*, 1, 18-20.
- Weaver I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D'Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., ...,Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior, *Nature Neuroscience*, 7, 847-854.
- Weiss, I. C., Pryce, C. R., Jongen-Relo, A. L., Nanz-Bahr, N. I., & Feldon, J. (2004). Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat, *Behavioral Brain Research*, 152, 279-295.
- Wigger, A. & Neumann, I. D. (1999). Periodic maternal deprivation induces gender dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiology and Behavior*, 66, 293-302.

Yang, B., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F.,...

Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(2), 101-107.

Considerações Finais

O objetivo deste trabalho foi apresentar e descrever avanços em duas ciências, Neurociência e Epigenética, e discutir se tais avanços poderiam apresentar dados fisiológicos que possivelmente contribuíssem para a Análise do Comportamento, tendo em vista o posicionamento de Skinner a respeito da explicação do desenvolvimento das diferenças individuais, utilizando-se variáveis biológicas. Para este fim, o Artigo 1 apresentou sete tópicos em contemplando três áreas de interesse comportamental – Agressividade, Memória e Linguagem – como exemplos da explicação do processo comportamental de acordo com a Neurociência. Foram feitos, então, apontamentos sobre quais partes da explicação poderia oferecer restrições à explicação da Análise do Comportamento. O Artigo 2, na sequência, como um exemplo de possível contribuição de como dados fisiológicos podem ser acrescentados na explicação do fenômeno comportamental, mostrou que variáveis ambientais podem alterar a fisiologia do indivíduo por meio da formação de um epigenoma, descrevendo mecanismos epigenéticos relacionados a cuidados maternos e a vulnerabilidade ao estresse da prole.

Conforme discutido no Artigo 1, os estudos sobre o sistema nervoso progrediram significativamente desde meados do século XIX (Elcoro, 2008; Timberlake et al., 2005), sendo que o conhecimento coletado sobre o assunto reuniu várias áreas da biologia e culminou em uma ciência conhecida como Neurociência. Atualmente esta disciplina conta com métodos e instrumentos de alta tecnologia que permitem, cada vez mais, a observação direta do sistema nervoso. Um dos focos mais recentes de estudo da Neurociência é o desenvolvimento das características fisiológicas individuais em indivíduos de uma mesma espécie.

A Análise do comportamento explica as características individuais como explica o comportamento, ou seja, pelo modelo causal de seleção pelas consequências. Neste caso, a seleção ontogênica seria a mais relevante para o desenvolvimento destas características. Há alterações fisiológicas no organismo conhecido como “organismo modificado” (Donahoe et al., 1993; Tourinho, 2011), entretanto, segundo ele, não caberia à Análise do Comportamento detalhar tais alterações. A justificativa para este posicionamento repousa no fato de que cada uma destas ciências tem seu próprio objeto de estudo, trabalham em diferentes domínios (Skinner, 1990) e isto poderia facilmente ser um reducionismo da explicação do comportamento à variáveis biológicas (Reese, 1996). Além disso, as explicações dadas pela Fisiologia tendiam a pautar-se na utilização de constructos teóricos, não observáveis, que se tornavam os elos de ligação entre as variáveis do sistema nervoso e o comportamento (Skinner, 1974/2005).

Ao concluir o Artigo 1, procurou-se mostrar que possivelmente as restrições de Skinner à utilização de variáveis biológicas para a explicação de parte do fenômeno comportamental devem ser revistas e criteriosamente avaliadas. Justificou-se esta sugestão pelo avanço dos métodos e instrumentos utilizados pela Neurociência atualmente, o que permite observações diretas do funcionamento do sistema nervoso (Skinner, 1974/2005; 1989) e, assim, a cuidadosa refutação de constructos teóricos para a explicação da neurobiologia do comportamento. Outra razão para tal sugestão é a determinação de características fisiológicas individuais que podem facilitar o planejamento de intervenções ou de contingências preventivas que possam para o indivíduo, estando assim em conformidade com a proposta de Skinner para a Análise do Comportamento para aumentar previsibilidade e controle do comportamento (Schaal, 2003).

O Artigo 2 apresentou um exemplo de como variáveis ambientais podem contribuir para alterações em variáveis fisiológicas, determinando diferenças individuais em tempo significativamente posterior na vida do indivíduo. Nesse artigo, foram mostrados resultados estudos em que filhotes que recebiam baixas taxas de lambar, tocar e serem amamentadas com a colona arqueada por suas mães apresentavam alta vulnerabilidade ao estresse (Caldji et al., 2000; Champagne, 2008; Darnaudéry & Maccari, 2008; Beery & Francis, 2011; Champagne, 2011; Feng et al., 2011; Franklin et al., 2012; Ros-Simó & Valverde, 2012). Apresentou-se neste artigo um exemplo de como variáveis ambientais alteram a fisiologia do indivíduo, mostrando-se, como um “organismo modificado” torna-se, de fato, modificado. Skinner (1989), ao escrever sobre genes e comportamento, sugeriu que o condicionamento operante não deveria ser rejeitado como epigênese e desta maneira, parece ter sinalizado para uma investigação sobre mecanismos epigenéticos, apesar de que o termo não lhe era conhecido em sua época, nem tão pouco o avanço científico até aquele momento permitiria uma investigação direta sobre esta hipótese.

Novamente, o Artigo 2 sugere que provavelmente a tecnologia atual desenvolvida neste caso por outra área da Biologia, a Genética, possa propiciar uma compreensão mais ampla do fenômeno comportamental. Além disso, as intervenções comportamentais podem se beneficiar destes estudos para o planejamento de contingências que objetivem a neuroplasticidade, uma vez que está corroborado que o ambiente atua neste desenvolvimento (Gusdnuk & Champagne, 2011).

A busca pela compreensão de mecanismos e sistemas neuroquímicos que formam a neurobiologia do comportamento podem contribuir para a explicação do fenômeno comportamental, para a determinação de períodos críticos de desenvolvimento, para a

determinação de características individuais, para a compreensão de como um organismo modificado passa a sê-lo. E, portanto, também para melhorar a atuação do Analista do Comportamento através de ações preventivas ou terapêuticas.

Referências

- Banissi, M. J., Kanai, R., Walsh, V., & Rees, G. (2012). Inter-individual differences in empathy are reflected in human brain structure. *Neuroimage*, *62*, 2034-2039.
- Barna, I., Balint, E., Baranyi, J., Bakos, N., Makara, G.B., & Haller, J. (2003). Gender-specific effect of maternal deprivation on anxiety and corticotropin-releasing hormone mRNA expression in rats. *Brain Research Bulletin*. *62*, 85–91.
- Barrett, C. E., Keebaugh, A. C., Ahern, T. H., Bass, C. E., Terwilliger, E. F., & Young, L. J. (2013). Variation in vasopressin receptor (Avpr1a) expression creates diversity in behaviors related to monogamy in prairie voles. *Hormones and Behavior*, *63*, 518-526.
- Bary, A. & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and Impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2002). *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. Porto Alegre: Artmed.
- Beery, A. K., & Francis, D. D. (2011). Adaptive significance of natural variations in maternal care in rats: a translational perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*, 1552-1561.
- Bennet, M. R., & Hacker, P. M. S. (2003). *Philosophical foundations of neuroscience*. Malden: Blackwell.
- Bibancos, T., Jardim, D.L., Aneas, I., Chiavegatto, S. (2007). Social isolation and expression of serotonergic neurotransmission-related genes in several brain areas of male mice. *Genes, Brain and Behavior*, *6*, 529-539.
- Blake, D., Heiser, M. A., Caywood, M., & Merzenich, M. M. (2006). Experience-dependent adult cortical plasticity requires cognitive association between sensation and reward. *Neuron*, *52*, 371-381.

- Blalock, J. E., Bost, K. L., & Smith, E. M. (1985). Neuroendocrine peptide hormones and their receptor in the immune system: Production, processing and action. *Journal of Neuroimmunology*, *10*(1), 31-40.
- Brasio, K. M. (2000). *Eficácia do treino de controle de stress na retocoliteulcerativa inespecífica*. (Tese de Doutorado). Pontifícia Universidade Católica, Campinas.
- Breivik, T., Thrane, P. S., Murison, R., & Gemo, P. (1996). Emotional stress effects on immunity, gingivitis and periodontitis. *European Journal of Oral Sciences*, *104*, 327-334.
- Britto, L. R. G., & Baldo, M. V. C. (2007). Pensando o futuro da Neurociência. *Revista USP*, *75*, 32-41.
- Calais, S. L., Andrade, L. M. B., & Lipp, M. E. N. (2003). Diferenças de sexo e escolaridade na manifestação de stress em adultos jovens. *Psicologia: Reflexão & Crítica*, *16*(2), pp. 257-263.
- Caldji, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2000). Variations in maternal care regulate the development of stress reactivity. *Biological Psychiatry*, *48*, 1164-1174.
- Cannon, W. B. (1939). *The wisdom of the body*. New York: Norton.
- Carvajal, A. C. (1995). Mecanismos psicogênicos y biológicos do *stress* agudo y crônico. *Revista Psiquiátria Clínica de Santiago do Chile*, *32*(12), 37-48.
- Catania, A. C. (1993). Coming to terms with establishing operations. *The Behavior Analyst*, *16*, 219-224.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*, 386-397.
- Champagne, F. A. (2011). Maternal imprints and the origins of variation. *Hormones and Behavior*, *60*, 4-11.

- Champagne, F. A., Chretien P., Stevenson, C. W., Zhang, T. Y., Gratton, A., & Meaney, M. J. (2004). Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat, *The Journal of Neuroscience*, 24, 4113-4123.
- Chiesa, M. (2006). *Behaviorismo Radical: a filosofia e a ciência*. Brasília: Celeiro.
- Cook, E. H. (1999). The early development of child psychopharmacogenetics. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38, 1478-1481.
- Coplan J. D., Andrews M. W., Rosenblum L. A., Owens M. J., Friedman S., Gorman J. M., & Nemeroff C. B. (1996). Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors: Implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 93(4), 1619-1623 .
- Damasio, A. R., Grabowski, T. J., Bechara, A., Damasio, H., Ponto, L.L. Parvizi, J., Hichwa, R. D. (2000). Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature Neuroscience*, 3, 1049-1056.
- Damasio H., Grabowski T.J., Frank R., Galaburda, A.M., & Damasio, A.R. (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264, 1102-1105.
- Darnaudéry, M., & Maccari, S. (2008). Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Research Reviews*, 57, 571-585.
- De Bellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke, L., Helmers, K., Kling, M. A, ... Putnam, F.W. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78(2), 249-255
- De Kloet, E. R. (2000). Stress in the Brain. *European Journal of Pharmacology*, 405, 87-198.
- Donahoe, J. W., Burgos, J. E., & Palmer, D. C. (1993). A selectionist approach to reinforcement. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 60, 17-40.

- Dudley, K. J., Li, X., Kobor, M. S., Kippin, T.E., & Bredy, T. W. (2011). Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1544-1551.
- Ehri, L., & Saltmarsh, J. (1995). Beginning readers outperform older disabled readers in learning to read words by sight. *Reading and Writing: an Interdisciplinary Journal*, 7, 295-326.
- Elroco, M. (2008). Incluindo dados fisiológicos na ciência do comportamento: uma análise crítica. *Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva*, 10, 253-261.
- Fagiolini, M., Jensen, C. L. & Champagne, F. A. (2009). Epigenetic influences on brain development and plasticity. *Current Opinion in Neurobiology*, 19, 207-212.
- Feng, X., Wang, L. Shangchuan, Y., Dongdong, Q., Wang, J., Chunlu, L.,...Xintian, H. (2011). Maternal separation produces lasting changes in cortisol and behavior in rhesus monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(34), 14312-14317.
- Flynn, J. P. (1967). The neural basis of aggression in cats. Em D. C. Glass (Ed.) *Neurophysiology and emotion*. New York: Rockefeller University Press.
- Francis, D.D., & Meaney, M. J. (1999). Maternal care and the development of stress responses. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 128-134.
- Francis, D. D., Young, L. J., Meaney, M. J., & Insel, T. R. (2002). Naturally occurring differences in maternal care are associated with the expression of oxytocin and vasopressin (V1a) receptors: gender differences. *Journal of Neuroendocrinology*, 14, 349-353.
- Frank, E., Hlastala, S., & Ritenour, A. (1997). Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biological Psychiatry*, 42(12), 1165-1173.

- Franklin, T. B., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron*, *75*, 747-761.
- Fregly, M. J., Rowland, N. E., & Cade, J. R. (1993). Induction of hyperhydration in rats by IP loading with graded concentrations of NaCl solution. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *45*, 451-454.
- Fried, R. G. (2002). Nonpharmacologic treatments in psychodermatology. *Dermatologic Clinics*, *20*(1), 177-185.
- Gapp, K., Woldemichael, B. T., Bohacek, J., & Mansuy, I. M. (2013). Epigenetic regulation in neurodevelopment and neurodegenerative diseases. *Neuroscience*. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.11.040
- Gazzaniga, M. S., Ivry, R. B., & Magun, G. R. (2006). *Neurociência cognitiva: a biologia da mente*. Porto Alegre: Artmed.
- Getz, L., Kirkengen A. L. & Ulvestad, E (2011). The human biology - saturated with experience. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21494303>. Tidsskr Nor Laegeforen. *Journal of The Norwegian Medical Assoc.*, *131*(7), 683-7 [Original in Norwegian, English fulltext translation: http://tidsskriftet.no/article/48374/en_GB/].
- Gewirtz, J. L. & Baer, D. M. (1958). Deprivation and satiation of social reinforces as drive conditions. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, *57*, 165-17.
- Goldsmith, H. H., Pollak, S. D., & Davidson, R. J. (2008). Developmental neuroscience perspectives on emotion regulation. *Child Development Perspectives*, *2* (3), 132-140.
- Gray, T. S. & Bingaman, E. W. (1996). The amygdala: corticotropin-releasing factor, steroids, and stress. *Critical Reviews in Neurobiology*, *10*(2), 155-168.
- Green, A. E., Kraemer, D. J. M., DeYoung, C. G., Fossella, J. A., & Gray, J. R. (2012). A gene-brain-cognition pathway: prefrontal activity mediates the effects of COMT on cognitive control and IQ. *Cerebral Cortex* March, *23*(3), 552-559.

- Grimes, J.M., & Melloni Jr., R.H. (2002). Serotonin modulates offensive attack in adolescent anabolic steroid-treated hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *73*, 713-721.
- Grimes, J.M., Melloni Jr., R.H., (2005). Serotonin-1B receptor activity and expression modulate the aggression-stimulating effects of adolescent anabolic steroid exposure in hamsters. *Behavioral Neuroscience*, *119*, 1184-1194.
- Gubernick, D. J., & Alberts, J. R. (1983). Maternal licking of young: resource exchange and proximate controls, *Physiology & Behavior*, *31*, 593-601.
- Gudsnuik, K. M. A., & Champagne, F. A. (2011). Epigenetic effects of maternal care. *Clinics in Perinatology*, *38*, 703-717.
- Guegan, T., Cutando, L., Ayuso, E., Santini, E., Fisone, G., Bosch, F., Martinez, A., Valjent, E., Maldonado, R. & Martin, M. (2013). Operant behavior to obtain palatable food modifies neuronal plasticity in the brain reward circuit. *European Neuropsychopharmacology*, *23*, 146-159.
- Haller, J. (2013). The neurobiology of abnormal manifestations of aggression – A review of hypothalamic mechanisms in cats, rodents, and humans. *Brain Reserach Bulletin*, *93*, 97-109.
- Herculano-Houzel, S. (2005). *O cérebro em transformação*. Rio de Janeiro: Objetiva.
- Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Trends in Neuroscience*, *20*, 297-310.
- Hewagama, A., & Richardson, B. (2009). The genetics and epigenetics of autoimmune diseases. *Journal of Autoimmune*, *33*, 3-11.
- Higgins, E. S., & George, S. M. (2010). *Neurociências para psiquiatria clínica*. Porto Alegre: Artmed.

- Higley, J., Haser, M. F., Suomi, S. J., & Linnoila, M. (1991). Non primate model of alcohol abuse: effects of early experience, personality, and stress on alcohol consumption. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 88, 7261-7265.
- Holliday, R. (1990). Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biological Reviews of Cambridge Philosophical Society*, 65(4), 431-471.
- Holmes, A., Guisquet, A. M., Vogel, E., Millstein, R. A., Leman, S., & Belzung, C. (2005). Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29, 1335-1346.
- Hugoson, A., Ljunquist, B., & Brevik, T. (2002). The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in adult Swedish population 50 to 80 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 247-253.
- Hull, D. L., Langman, R. E., & Glenn, S. S. (2001). A general account of selection: biology, immunology, and behaviour. *Behavioral & Brain Sciences*, 24, 511-528.
- Hunziker, M. H. L., Saldana, R. L., & Neuringer, A. (1996). Behavioral variability in SHR and WKY rats as a function of rearing environment and reinforcement contingency. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 65, 129-144.
- Huot, R. L., Gonzalez, M. E., Ladd, C. O., Thirivikraman, K. V., & Plotsky, P. M. (2004). Foster litters prevent hypothalamic-pituitary-adrenal axis sensitization mediated by neonatal maternal separation. *Psychoneuroendocrinology*, 29, 279-289.
- Hyman, S. E. (2009). How adversity gets under the skin. *Nature Neuroscience*, 25(3), 241-244.
- Jewell, D. S., & Mylander, M. (1988). The psychology of stress: Run silent, run deep. In G.P. Chrousos, D. L. Loriaux & P. W. Gold (Eds). *Mechanisms of Physical and Emotional Stress* (pp. 489-505). New York: Plenum.
- Jones, P. A., & Taylor S. M. (1980). Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell*, 20(1), 85-93.

- Kaplan, L. A., Evans, L. & Monk, C. (2008). Effects of mothers' prenatal psychiatric status and postnatal caregiving on infant biobehavioral regulation: can prenatal programming be modified? *Early Human Development*, 84(4), 249-256.
- Kennedy, C. H., Thompson, T. & Caruso, M. (2001). Experimental Analyses of Gene-Brain-Behavior Relations. *Journal of Applied Behavior Analysis*, 34, 539-549.
- Kiehl, K. A., Smith A. M., Hare, R. D. et al. (2001). Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*, 50, 677-685.
- Koegler-Muly, S. M., Owens, M. J., Ervin, G. N., Kilts, C. D., & Nemeroff, C. B. (1993). Potential corticotropin-releasing factor pathways in the rat brain as determined by bilateral electrolytic lesions of the central amygdaloid nucleus and paraventricular nucleus of the hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology*, 5, 95-98.
- Koehl, M., Lemaire, V., Mayo, W., Abrous, D.N., Maccari, S., Piazza, P.V., ... Vallée, M. (2002). Individual vulnerability to substance abuse and affective disorders: Role of early environmental influences. *Neurotoxicity Research*, 3(1), 65-83.
- Kraemer, G. W., Ebert, M. H., Schmidt, D. E. & McKinney, W. T. (1989). A longitudinal study of the effect of different social rearing conditions on cerebrospinal fluid norepinephrine and biogenic amine metabolites in rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacology*, 2, 175-189.
- Kumsta, R., Heinrichs, M. (2013). Oxytocin, stress and social behavior: Neurogenetics the human oxytocin system. *Current Opinion in Neurobiology*, 23, 11-16.
- Ladd, C. O., Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1996). Persistent changes in corticotropin-releasing factor neuronal systems induced by maternal deprivation. *Endocrinology*, 137, 1212-1218.

- Lavicky, J., & Dunn, A. J. (1993). Corticotropin-releasing factor stimulates catecholamine release in hypothalamus and pre-frontal cortex in freely moving rats as assessed by microdialysis. *Journal of Neurochemistry*, *60*, 602-612.
- Lazarus, R. S., & Lazarus, B. N. (1994). *Passion and Reason*. New York: Oxford University Press.
- Lee, P. R., Brady, D. L., Shapiro, R. A., Dorsa, D. M., & Koenig, J. L. (2007). Prenatal stress generates deficits in rat social behavior. *Brain Research*, *1156*, 152-167.
- Lent, R. (2001). *Cem bilhões de neurônios? Conceitos fundamentais de Neurociência* (2ª ed.). São Paulo: Atheneu.
- Levine, S. (2000). Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *European Journal of Pharmacology*, *405*, 149-160.
- Li, L. & Tang, B. L. (2005). Environmental enrichment and neurodegenerative diseases. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *334*, 293-297.
- Lotze, M., Veit, R., Anders, S., & Birbaumer, N. (2007). Evidence for a diferente role of the ventral and dorsal medial pré-frontal córtex for social reactive aggression: na interactive fMRI study. *Neuroimage*, *34*, 470-478.
- Luria, A.R. (1981) *Fundamentos de Neuropsicologia*. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo.
- Luthar, S., & Ziegler, E. (1991). Vulnerability and comperency: a review of research on resiliense and childhood. *The American Journal of Ortopsychiatry*, *61*, 6-22.
- Lyons, D. M., Buckmaster, P. S., Lee, A. G., Wu, C., Mitra, R., Duffey, L. M., ... Schatzberg, A. F. (2010). Stress coping stimulates hippocampal neurogenesis in adult monkeys. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *107*, 14823-14827.

- Lyons, D. M., Yang, C., Mobley, B. W., Nickerson, J. T. & Schatzberg, A. F. (2000). Early environmental regulation of glucocorticoid feedback sensitivity in young adult monkeys. *Journal of Neuroendocrinology*, *12*, 723-728.
- Maciag, C. M., Dent, G., Gilligan, P., He, L., Dowling, K., Ko, T., Levine, S. & Smith, M. A. (2002). Effects of a non-peptide CRF antagonist (DMP696) on the behavioral and endocrine sequelae of maternal separation. *Neuropsychopharmacology* *26*, 574-582.
- Marco, E. M., Manuel, V., Serna, O. de la, Aisa, B., Borcel, E., Ramirez, M. J. & Viveros, M-P. (2013). Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*, *68*, 223-231.
- Matos, M. A. (1999). Análise funcional do comportamento. *Estudos de Psicologia*, *16*, 8-18.
- McCarty, R., & Kopin, I. (1979). Patterns of behavioral development in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto normotensive controls. *Developmental Psychobiology*, *12*, 239-243.
- McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, *886*, 172-198.
- McEwen, B. S. (2008). Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism Clinical and Experimental*, *57*(2), 11-15.
- McEwen, B. S. & Getz, L. (2013). Lifetime experiences, the brain and personalized medicine: An integrative perspective. *Metabolism Clinical and Experimental*, *62*, S20-S26.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., Alessio, A. C. D., Dymov, S., Labonté, B. Szyf, M., ... Meaney, M. (2009). *Nature Neuroscience*, *12*, 342-349.
- McLaughlin, K. A., Nelson, C. A., Fox, N. A., & Zeanah, C. H. (2012). Attachment security as a mechanism linking foster care placement with improved mental health outcomes in previously institutionalized children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *53*, 46-55.

- Meaney, M. J. (2001). Maternal care, gene expression, and the transmission of individual differences in stress reactivity across generations. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 1161-1192.
- Meaney M. J., Diorio J., Widdowson J., LaPlante P., Caldji C., Seckl, J. R., & Plotsky P.M. (1996). Early environmental regulation of forebrain glucocorticoid receptor gene expression: implications for adrenocortical responses to stress. *Seminars in Neuroscience*, 18, 49-72.
- Muhammad, A., & Kolb, B. (2011) Maternal separation altered behavior and neuronal spine density. *Behavioral Brain Research*, 223, 7-16.
- Newlin, D. B., & Levenson, R. W. (1982). Cardiovascular responses of individual with type a behavior pattern and parental coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research.*, 26, 393-402.
- Numan, M. (2006). Hypothalamic neural circuits regulating maternal responsiveness toward infants. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Review.*, 5, 163-190.
- Numan, M., & Sheehan, T. P. (1997). Neuroanatomical circuitry for mammalian maternal behavior. *Annals of the. N.Y. Academy of Science*, 807, 101-125.
- Todd, R. M., Palombo, D. J., Levine, B., & Anderson, A. K. (2011). Genetic differences in emotionally enhanced memory. *Neuropsychologia*, 49, 734-744.
- Patchev, V. K., Montkowski, A., Rouskova, D., Koranyi, L., Holsboer, F., & Almeida, O. F. (1997). Neonatal treatment of rats with the neuroactive steroid tetrahydrodeoxycorticosterone (THDOC) abolishes the behavioral and neuroendocrine consequences of adverse early life events. *Journal of Clinical Investigation*, 99, 962-966.
- Peigneux, P., Laureys, S., Fuchs, S., Collete, F., Perrin, F., Reggers, J., ..., Maquet, P. (2004). Are Spatial Memories Strengthened in the Human Hippocampus during Slow Wave Sleep? *Neuron*, 44, 535-545.

- Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, medianeminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Research, Molecular Brain Research*, *18*, 195-200.
- Rabin, D. S., Schmidt, P. J., Campbell, G., Gold, P. W., Jensvold, M., & Rubinow, D. R. (1990). Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *71*, 1158-62.
- Ramsoy, T. V. & Skov, M. (2010). How genes make up your mind: Individual biological differences and value-based decisions. *Journal of Economic Psychology*, *31*(5), 818-831
- Rangé, B. (2001). *Psicoterapias cognitivo-comportamentais: um diálogo com a psiquiatria*. Porto Alegre: Artmed.
- Rasch, B. & Born, J. (2013). About Sleep's Role in Memory. *Physiol Rev*, *93*, 681-766. doi: 10.1152/physrev.00032.2012.
- Razin, A. (1998). CpG methylation chromatin structure and gene silencing: a three-way connection. *EMBO J.*, *17*, 4905-4908.
- Reese, H. W. (1996). How is physiology relevant to behaviour analysis? *The Behavior Analyst*, *19*, 61-70.
- Ricci, L.A., Rasakham, K., Grimes, J.M., & Melloni Jr., R.H. (2006). Serotonin-1A receptor activity and expression modulate adolescent anabolic/androgenic steroidinduced aggression in hamsters. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *85*, 1-11.
- Ros-Simó, C., & Valverde, O. (2012). Early-life social experiences in mice affect emotional behaviour and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, *102*, 434-441.
- Rots, N. Y., de Jong, J., Workel, J. O., Levine, S., Cools, A. R., & De Kloet, E. R. (1996). Neonatal maternally deprived rats have as adults elevated basal pituitary-adrenal activity and enhanced susceptibility to apomorphine. *Journal of Neuroendocrinology*, *8*, 501-506.

- Russo, J. A., & Ponciano, E. T. (2002). O sujeito da Neurociência: da naturalização do homem ao reencantamento do mundo. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 12(2), 345-373.
- Salposky, R. M. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21, 55-89.
- Schaal, D. W. (2003). Explanatory reductionism in behaviour analysis. Em K. A. Lattal, & P. N. Chase (Eds.), *Behavior theory and philosophy* (pp. 83-102). New York: Kluwer/Plenum.
- Schultz, D. P., & Schultz, S. E. (2009). *História da psicologia moderna*. São Paulo: Cengage Learning.
- Seckl, J. R., & Meaney, M. J. (1994). Early life events and later development of ischaemic heart disease. *The Lancet*, 342, 1236.
- Siegel, A., Edinger, H. & Dotto, M. (1975). Effects of electrical stimulation of the lateral aspect of the pre-frontal cortex upon attack behavior in cats. *Brain Research*, 93, 473-484.
- Silva, M. T. A., Gonçalves, F. L., & Garcia-Mijares, M. (2007). Neural events in the reinforcement contingency. *Behavior Analyst*, 30, 17-30.
- Skinner, B. F. (1938). *The behaviour of organisms*. New York: Appleton-Century-Crofts.
- Skinner, B. F. (1950). Are theories of learning necessary? *Psychological Review*, 57, 193-216.
doi: 10.1037/h0054367.
- Skinner, B.F. (1978). *Comportamento Verbal*. São Paulo: Cultrix/EDUSP. Publicação original de 1957.
- Skinner, B. F. (1984). Selection by consequences. *The Behavioral and Brain Sciences*, 7, 477-481. (Original publicado em 1981).
- Skinner, B. F. (1989). *Questões recentes na análise comportamental*. Campinas: Papirus.
- Skinner, B. F. (1990). Can psychology be a science of mind? *American Psychologist*, 45, 1206-10. doi: 10.1037/0003-066X.45.11.1206

- Skinner, B. F. (2003). *Ciência e Comportamento Humano* (J. C. Todorov, & R. Azzi, Trans., 11ª ed.). São Paulo: Martins Fontes (Obra original publicada em 1953).
- Skinner, B. F. (2005). *Sobre o Behaviorismo* (M. P. Villalobos, Trad., 10ª ed.). São Paulo: Cultrix (Obra original publicada em 1974).
- Souza, E. A. P. (1996). Incidência de stress no período pré-menstrual em mulheres com epilepsia. Em M. Lipp (Ed). *Pesquisas sobre stress no Brasil* (pp. 109-128). Campinas. Papyrus Editora.
- Stahl, S. M. (2012) Psychotherapy as an epigenetic 'drug': psychiatric therapeutics target symptoms linked to malfunctioning brain circuits with psychotherapy as well as with drugs. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 37(3), 249–53. [Epub 2012/05/19].
- Sweatt, J. D. (2009). Experience-dependent epigenetics modifications in the central nervous system. *Biological Psychiatry*, 65, 191-197.
- Thompson, T., & Schuster, C. R. (1964). Morphine self-administration, food-reinforced and avoidance behaviors in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia*, 5, 57–94.
- Timberlake, W., Schaal, D. W., & Steinmetz, J. E. (2005). Relating behavior and neuroscience: introduction and synopsis. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 84, 305-311. doi: 10.1901/jeab.2005.99-05.
- Tourinho, E. Z. (2011). Notas sobre o Behaviorismo de ontem e de hoje. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 24(1), 186-194.
- Turner, B. (2001). *Chromatin and Gene Regulation*. Oxford: Blackwell Science Ltd.
- Valentino, R. J., Curtis, A. L., Page, M. E., Pavcovich, L.A., & Florin-Lechner, S.M. (1998). Activation of the locus ceruleus brain noradrenergic system during stress: Circuitry, consequences, and regulation. *Advances in Pharmacology*, 42, 781-784.
- Vallada Filho, H.P. (1999). Psicofarmacogenética: uma nova abordagem terapêutica. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 21, 27-30.

- Vazquez, D. M., Eskandari, R., Phelka, A., & Lopez, J. F. (2003). Impact of maternal deprivation on brain corticotropin-releasing hormone circuits: prevention of CRH receptor 2 mRNA changes by desipramine treatment. *Neuropsychopharmacology*, *28*, 898-909.
- Veenema, A.H., Blume, A., Niederle, D., Buwalda, B., Neumann, I.D. (2006). Effects of early life stress on adult male aggression and hypothalamic vasopressin and serotonin. *European Journal of Neuroscience*, *24*, 1711–1720.
- Veit, R., Lotze, M. Sewing, S., Missenhardt, H. Gaber, T., & Birbaumer, N. (2010). Aberrant social and cerebral responding in a competitive reaction time paradigm in criminal psychopaths. *Neuroimage*, *49*, 3365-3372.
- Von, H. L. C. (2002). Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system implications for the development of asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *109*(6), 923-928.
- Waddington, C.H. (1942). The epigenotype. *Endeavour*, *1*, 18-20.
- Weaver I. C., Cervoni, N., Champagne, F. A., D’Alessio, A. C., Sharma, S., Seckl, J. R., ...,Meaney, M. J. (2004). Epigenetic programming by maternal behavior, *Nature Neuroscience*, *7*, 847-854.
- Weiss, I. C., Pryce, C. R., Jongen-Relo, A. L., Nanz-Bahr, N. I., & Feldon, J. (2004). Effect of social isolation on stress-related behavioural and neuroendocrine state in the rat, *Behavioral Brain Research*, *152*, 279-295.
- Wigger, A. & Neumann, I. D. (1999). Periodic maternal deprivation induces gender dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats. *Physiology and Behavior*, *66*, 293-302.

Yang, B., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F.,...

Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American Journal of Preventive Medicine*, 44(2), 101-107.