

Efeitos da administração aguda de Imipramina sobre o desamparo aprendido de ratos machos e fêmeas

(Effects of the acute administration of Imipramine on learned helplessness of male and female rats)

Amauri Gouveia Jr. (*)

Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"-UNESP-Campus Bauru

A dificuldade para aprender é a característica principal do desamparo aprendido (Maier e Seligman, 1976), fenômeno inicialmente descrito por Overmier e Leaf (1965) e Overmier e Seligman (1967), gerado pela exposição a estímulos incontroláveis, geralmente choques elétricos. A incontrolabilidade é necessária para a sua geração (Seligman e Maier, 1967), mas não é a única condição para sua ocorrência: parâmetros de choque como densidade, intensidade, frequência, forma temporal e espacial, bem como duração podem gerar alterações na intensidade e duração do fenômeno (Hunziker, 1981)

Proposto como modelo animal de depressão, o desamparo aprendido tem sido estudado em sua relação com drogas, sendo os antidepressivos tricíclicos as drogas mais comumente usadas, especialmente a imipramina (Kametani, Kimura e Shimizu, 1983; Martin, Soubrié e Simon, 1987; Petty e Sherman, 1979). A imipramina age impedindo a recaptção de noradrenalina e serotonina (5-Ht) na fenda sináptica, além de apresentar um efeito sobre alguns receptores de dopamina (Willner, 1985). Os estudos que utilizam a imipramina apresentam variações na dose e forma de administração da droga, com resultados muitíssimo variados. As doses variam de 1 mg/Kg até 40 mg/kg, passando por valores intermediários. Formas de administração crônica, subcrônica e aguda são relatadas. Efeitos díspares são observados em relação

Correspondência autor: Departamento de Psicologia, UNESP-Bauru. Av. Edmundo Carrijo Coube S/N, CEP 17015-063, Bauru-SP, Brasil. Tel:(55-14) 221-6087. EMail: agjunior@fe.unesp.br Bolsa: CNPq

(*) Este trabalho é parte da dissertação de mestrado do autor, desenvolvido sob orientação da Prof. Dr. M.H.L. Hunziker (IP-USP).

Agradeço ao Prof. Ms. Ari Fernando Maia pela revisão ortográfica e gramatical.

à forma de administração: inibição do desamparo aprendido com administração aguda de Imipramina (Kametani *et al.*, 1983; Hunziker, Buonomano e Moura, 1986; Graeff, 1991), ou, mais usualmente, inibição do desamparo aprendido somente com a administração crônica (Gabarana, Ghiglieri, Tagliamonte, D'Alessandro, e de Montis, 1995; Geoffroy, Sheel-Krünger, e Chistensen, 1990; Geoffroy, Tvede, Christensen, e Schou, 1991; Martin e Puech, 1991; Martin, *et al.*, 1987; Sherman e Petty, 1982).

Igualmente, investigações sobre o desamparo aprendido e sua relação com o gênero do sujeito apresentam dados conflitantes. Por um lado, Steenbergen, Heinsbroek, Haaren, e Poli (1989) observaram efeitos mais acentuados no rato macho. Em outro estudo (Kametani *et al.*, 1983), há relatos de resultados similares para machos e fêmeas. Estas diferenças podem ser devidas a diferentes parâmetros usados pelos autores.

O objetivo deste trabalho é investigar as diferenças na intensidade do desamparo aprendido e nos efeitos da Imipramina administrada de forma aguda sobre este fenômeno em função do sexo do sujeito.

MATERIAIS E MÉTODOS

Sujeitos

Cento e sessenta ratos Wistar, sendo 80 machos e 80 fêmeas (*Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil*) experimentalmente ingênuos, com cerca de 100 dias de idade e peso entre 230 e 330 g. Os animais foram alojados individualmente, com livre acesso a comida e com ciclo temporal de claro/escuro de 12/12 h.

Equipamentos

Sessão 1: duas caixas (21,5 x 21,5 x 21,0 cm) confeccionadas em acrílico transparente, exceto pela parede traseira, feita de alumínio. O piso era composto de barras cilíndricas de latão de 0,3 mm, distantes entre si 1,3 mm. Somente uma das caixas era eletrificada. A estimulação elétrica era originária de um estimulador AC, de fabricação *Lehigh Valley 113-33 (Solid State Shocker/Scrambler)*.

Sessão 2: Uma caixa de condicionamento de esquiva de duas vias (*Shuttlebox*) de 50,0 x 15,5 x 20,0 cm, confeccionada em acrílico negro, salvo pela parede frontal, que era transparente, foi utilizada. A caixa era dividida em dois compartimentos equivalentes por uma parede de acrílico que possuía em seu centro, a 8 cm do piso, uma janela retangular (7,5 x 6,0 cm) que permitia ao rato cruzar a caixa de um lado para o outro. O piso dessa caixa era similar ao daquelas utilizados na sessão 1, tendo, no entanto, um sistema de inclinação do piso que era ativado pelo peso do animal, ativando um

reedswitch, que registrava a presença do animal naquele lado. A janela central possuía duas barras similares às do piso. A *Shuttlebox* era eletrificada por um estimulador AC, modelo SG 901, e um alternador de polaridades (*Scrambler*) modelo SC 901 (BRS Forginger)

Controles e registros eram automaticamente realizados por um circuito eletromecânico localizado em outra sala. As caixas experimentais eram localizadas dentro de caixas de isolamento feitas de isopor para atenuação acústica de ruídos externos. Essas caixas de isolamento possuíam exaustores que promoviam a renovação do ar e ruído constante.

Drogas

Imipramina (Sigma), dissolvida em solução de NaCl 0,9 %, nas doses de 4, 8, 16 e 32 mg/kg. O volume injetado da solução foi mantido constante em 1 ml/Kg de peso corporal.

Análise Estatística

Análise de variância de um (ANOVA *one way*), dois (ANOVA *two way*) e três fatores (ANOVA *three-way*) para medidas repetidas.

Procedimentos

Um desenho experimental 2 x 2 x 5 foi utilizado. Os sujeitos foram divididos em 20 grupos (n=8), de acordo com o sexo (machos ou fêmeas), tratamento (choque «CHI» ou não-choque «NCH») e dose da droga administrada (0; 4; 8; 16 ou 32 mg/kg).

Cada animal foi submetido a duas sessões experimentais (treino e teste), com um período de 24 horas entre si. Na primeira sessão, os animais dos grupos CHI recebiam 60 choques incontrolláveis (1 mA), com duração fixa (10 s), e média de intervalo entre choques de 60 s (20 - 100 s). Os grupos NCH eram simultaneamente colocados em uma caixa contígua durante o período de duração da sessão experimental, mas não recebiam choques.

Cerca de 24 horas após a primeira sessão, os sujeitos receberam a administração i.p. de veículo (0 mg/Kg) ou 1ml/Kg de solução de Imipramina (4, 8, 16 ou 32 mg/Kg de de solução de NaCl a 0,9 %), de acordo com seu grupo experimental. Trinta minutos após, cada sujeito era individualmente submetido a uma sessão (teste) de fuga na *Shuttlebox*, composta de 30 choques (1 mA), com intervalo médio de 60 s (20 - 100 s). Cada choque correspondia a uma tentativa. Se o sujeito saltava de um compartimento para o outro, o choque era automaticamente desligado. Se isso não ocorresse após 10 s,

o choque era desligado e a tentativa era considerada como falha. Não havia conseqüências programadas para respostas entre as tentativas. O tempo decorrido do início ao fim do choque era considerado como latência da resposta. As caixas eram limpas com etanol 96° entre as sessões experimentais. O experimento foi conduzido no período de luz do ciclo claro-escuro.

RESULTADOS

A Figura 1 apresenta as médias de latência de saltar apresentadas pelos diferentes grupos submetidos (CHI) ou não (NCH) a choques incontroláveis, de acordo com o sexo e dose de droga ministrada (0, 4, 8, 16, 32 mg/kg). Os grupos de machos que receberam veículo (0 mg/kg) apresentaram latências similares no primeiro bloco de tentativas, por volta de 8 s, de forma independente do tratamento previamente recebido. No entanto, a partir do segundo bloco, esses grupos apresentaram comportamentos opostos: os animais NCH apresentaram redução gradual da latência ao longo da sessão, terminando esta com latências de cerca de 2 s, enquanto os sujeitos do grupo CHI apresentaram aumento das latências ao longo dos blocos, terminando a sessão próximos do tempo máximo permitido para cada tentativa, ou seja, 10 s. As fêmeas apresentaram resultados similares no grupo CHI. No entanto, houve diferença no primeiro bloco de tentativas: o grupo de fêmeas NCH iniciou a sessão com latências de cerca de 6 s, enquanto o grupo CHI apresentava 8 s. Ao longo da sessão as diferenças se acentuaram, com redução gradual das latências no grupo NCH, que terminou em cerca de 1 s. O grupo CHI manteve suas latências altas, com pequenas oscilações, até o fim da sessão, embora com um ligeiro decréscimo ao longo do tempo.

A imipramina alterou de forma dose-dependente os resultados do tratamento prévio com choques incontroláveis. Nas doses de 4 e 8 mg/kg, as latências médias do grupo ingênuo (NCH) aumentaram e foram reduzidas de forma pouco acentuada as latências dos grupos CHI, exceto no grupo de fêmeas que receberam 4 mg/Kg da droga, no qual as latências foram maiores e mais estáveis do que no grupo CHI que recebeu veículo. Na dose de 16 mg/Kg, o efeito da droga sobre os animais NCH desapareceu, mas manteve-se sobre os tratados previamente com choques, aproximando os grupos em suas curvas de aprendizagem, com declínio acentuado de latências do grupo CHI ao longo da sessão (especialmente em fêmeas). Com 32 mg/kg, o efeito foi diferente para machos e fêmeas: nos machos a droga causou respostas similares àquelas do grupo que recebeu veículo, enquanto que em fêmeas, a administração da droga aboliu completamente a diferença entre grupos, com efeito similar às doses de 8 e 16 mg/Kg.

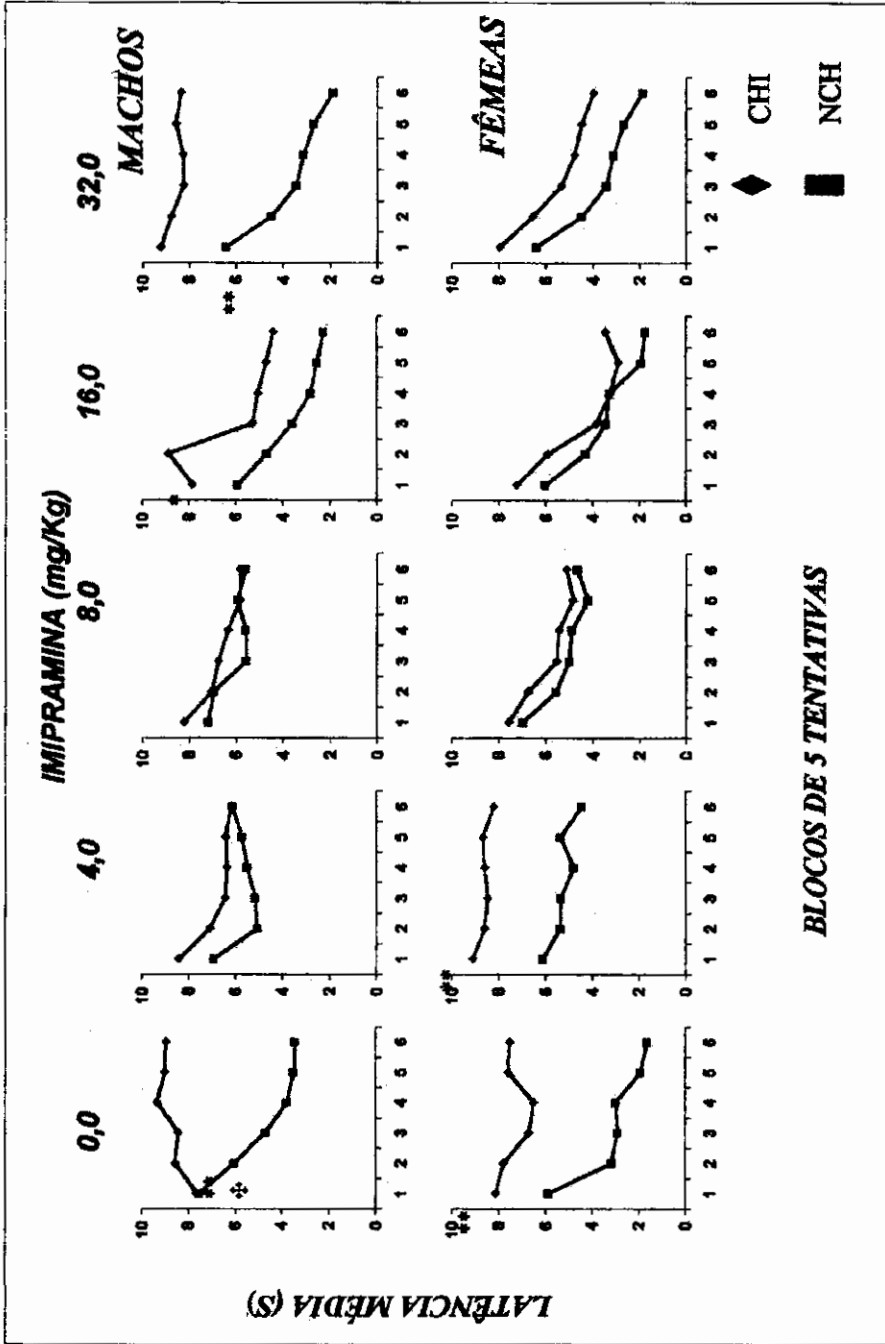


Figura 1. Médias das latências da resposta de fuga (saltar) apresentadas por ratos machos (acima) e fêmeas (abaixo), em bloco de 5 tentativas, segundo a dose administrada de Imipramina (0, 4, 8, 16 ou 32 mg/Kg) e o tratamento feito (CHI ou NCH), onde ** = $p < 0,01$ e † = $p < 0,05$, com relação ao tratamento, ‡ = $P < 0,05$ para sexo.

A análise estatística das diferenças entre pares de grupos (Análise de variância de dois fatores) indicam que o tratamento prévio com choques incontroláveis produziu diferenças significativas nos grupos que receberam veículo [ambos, machos e fêmeas - machos: $F(1,15)=13,953$, $p<0,01$; fêmeas: $F(1,15)=16,475$, $p<0,01$], bem como nas doses de 4 mg/kg para fêmeas [$F(1,15)=9,789$, $p<0,01$], e 16 e 32 mg/kg, para machos: [$F(1,15)=5,804$, $p<0,05$ e $=26,324$, $p<0,01$, respectivamente). A comparação entre gêneros (ANOVA de três fatores) demonstrou diferenças gênero dependentes somente nos grupos que receberam veículo [$F(1,28) = 4,284$, $p<0,048$]. Assim, o tratamento farmacológico aboliu as diferenças comportamentais produzidas tanto pela pré-exposição a choques incontroláveis, nas doses de 4 e 8 mg/kg (para machos) e 8, 16 e 32 mg/kg (para fêmeas) como aquelas devidas ao sexo. Em todos os grupos, alterações comportamentais foram observadas ao longo das tentativas, com exceção para do grupo de fêmeas que recebeu 4 mg/kg de Imipramina. Nos animais que receberam veículo, a análise indica a ação do pré tratamento com choques incontroláveis, tanto em fêmeas [$F(5,70)=3,254$, $p<0,5$] como em machos [$F(5,70)=9,201$, $p<0,01$] bem como no grupo de machos na dose de 32 mg/kg [$F(5,70)=4,298$, $p<0,01$]. A análise não aponta a ação do sexo como variável relevante para o desempenho ao longo das tentativas.

O resultado da média de falhas (não ocorrência da resposta de fuga) é apresentado na Figura 2. Pode-se observar que as falhas são mais frequentes nos animais CHI do que nos NCH, independente do gênero e da dose de droga inoculada. Entretanto, este efeito é mais intenso nos grupos de machos inoculados com 0, 16 e 32 mg/kg de Imipramina, bem como nas fêmeas inoculadas com 0 e 4 mg/kg. O grupo de fêmeas que recebeu 32 mg/kg foi uma exceção: neste grupo, os sujeitos do grupo NCH apresentaram maior taxa de falhas que aqueles do grupo CHI. A análise estatística (ANOVA de um fator) indicou diferenças significativas entre machos CHI e NCH do grupo veículo [$F(1, 15) = 13, 427$, $p<0,01$] e aqueles que receberam Imipramina nas doses de 16 mg/kg [$F(1,15)=5, 804$, $p<0,05$] e 32 mg/kg [$F(1, 15)=26, 981$, $p<0,01$]. Entre os grupos de fêmeas a análise estatística indicou diferenças CHI e NCH entre os grupos de 0 e 4 mg/kg [$F(1, 15) = 13, 664$ e $16, 533$, respectivamente, ambos com $p<0,01$]. O sexo não foi por si mesmo uma variável relevante, conforme a análise estatística (ANOVA de dois fatores), embora apresente interação com o tratamento na dose de 32 mg/Kg [$F(1,28) = 9,745$, $p<0,004$].

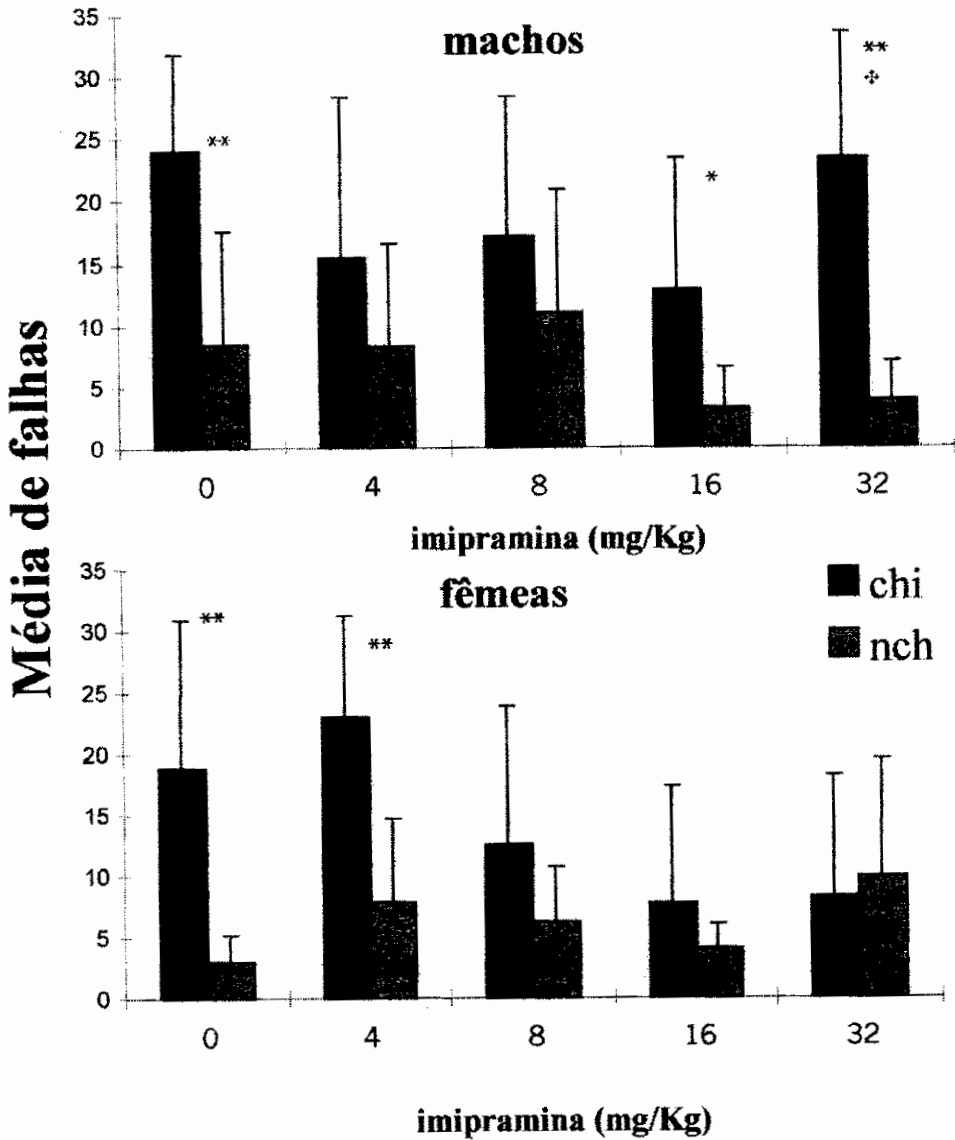


Figura 2. Médias e desvios-padrão das médias de falhas de resposta de fuga dos sujeitos conforme a dose administrada de Imipramina (0, 4, 8, 16 ou 32 mg/Kg), tratamento (CHI ou NCH) e sexo (machos ou fêmeas). ** indica significância com $p < 0,01$ e * indica significância com $p < 0,05$ como relação ao tratamento e † indica significância com $p < 0,005$ para sexo.

DISCUSSÃO:

Os resultados do presente estudo indicam que há uma independência entre o gênero e a ocorrência do desamparo aprendido. Os dados obtidos dos sujeitos que não receberam drogas indicam que o desamparo aprendido ocorre em ratos de ambos os sexos, confirmando resultados previamente obtidos em nosso laboratório (Damiani e Hunziker, 1991), bem como os dados narrados na literatura (Heinsbroek, Haaren, Poll e Steenbergen, 1991, exp. 2), embora grande parte da literatura indique o desamparo como um fenômeno dependente de gênero, associando-o a machos (Heinsbroek *et al.*, 1991, exp. 1; Moran, e Lewis-Smith, 1979; Steenbergen, Heinsbroek, Hest, e Poll, 1990). As diferenças relatadas na literatura podem dever-se a diferentes fatores.

Os estudos que indicam ocorrência similar de desamparo aprendido em machos e fêmeas contêm procedimentos diferenciados daqueles mais comuns na literatura. Por exemplo, Heinsbroek *et al.* (1991, exp.2) usaram um intervalo entre sessões de 72 h, enquanto a maioria dos autores usam 24 h de intervalo. Este fator (o intervalo entre sessões) tem sido indicado como uma variável crítica para a ocorrência do fenômeno (Maier, e Seligman, 1976; Seligman, Rossellini, e Kozak, 1975; Peterson, Maier e Seligman, 1993). No entanto, esta variável não foi aqui manipulada, uma vez que utilizou-se o mesmo intervalo de 24 h apresentado pela maioria dos autores, obtendo-se resultados similares entre machos e fêmeas. Estes dados sugerem que o desamparo, embora seja um modelo animal comumente utilizado, de grande valor para a pesquisa farmacológica, não reflete fielmente a depressão humana, pois os dados da literatura indicam sua prevalência em mulheres (Graeff, Brandão, Tomaz, e Guimarães, 1993; Weissman, e Olfson, 1995). Tal fato, embora implique em certas limitações no uso do modelo, não o invalida, já que modelos são analogias e não cópias perfeitas (Willner, 1991; Bond, 1984). Além disto, fatores sócio-econômicos podem estar relacionados com esta maior taxa de diagnóstico de depressão em mulheres (Willner, 1985, 1991; Weissman e Olfson, 1995).

Neste estudo foi obtida uma ação dose-dependente da imipramina aplicada de forma aguda sobre a inibição do desamparo aprendido. Estes dados replicam outros de nosso laboratório (Hunziker *et al.*, 1986; Graeff, 1991) e da literatura (Kametani *et al.*, 1983), que relatam a inibição do desamparo aprendido posterior à administração aguda de Imipramina, embora alguns parâmetros usados em nosso estudo difiram dos usados nesses trabalhos. Os trabalhos citados, bem como o nosso, discordam de grande parte da literatura, que não relata o efeito da imipramina administrada de forma aguda sobre o desamparo aprendido (Petty e Sherman, 1979, Geoffroy *et al.*, 1991 Sherman e Petty, 1982; Steenbergen *et al.*, 1989). Exceto por Kametani *et al.* (1983), que usa uma contingência de fuga para resposta de correr em FR2, todos os outros trabalhos que

relatam resultados semelhantes usam, no teste, saltar em FR1. Assim, somos levados a presumir que as diferenças de resultados podem refletir diferentes fenômenos, que têm sido tratados sob a mesma denominação de desamparo aprendido. Desta forma, poderíamos afirmar que saltar em FR1 ou correr em FR2 são medidas de fenômenos diversos, a saber, aprendizagem de uma resposta ou atividade motora.

As observações de diferenças de efeito de administração entre ratos e humanos, (com efeito agudo em humanos mas não em ratos), no tocante à Imipramina pode ser atribuída a diferenças farmacocinéticas. A esta variável pode-se também atribuir de forma segura as diferenças entre gêneros no tocante a interação sexo/falhas na dose de 32 mg/Kg, já que Wilson e Roy (1986) apresentam dados que indicam que ratos machos metabolizam a Imipramina de forma mais rápida que fêmeas, tanto em administrações agudas, como crônicas. Além disso, Gabanara *et al.* (1995) apresentam dados que indicam que os efeitos da Imipramina no desamparo aprendido estão ligados à ação desta sobre os receptores dopaminérgicos D_1 . Dado que o sistema dopaminérgico é lateralizado na vida pré-uterina de machos pela ação da testosterona (Goy e MCewen, 1977), podemos levantar a hipótese de que há um dimorfismo sexual na ação de drogas que interagem com o sistema dopaminérgico em ratos.

O prejuízo de aprendizagem observado nos sujeitos ingênuos nas doses de 4 e 8 mg/kg (em machos) e 4, 8 e 32 mg/kg (em fêmeas) pode ser atribuído ao aumento da ansiedade nos sujeitos, similar àquela descrita em sujeitos humanos não deprimidos nos quais foi administrada Imipramina (Graeff *et al.*, 1993; Gilman *et al.*, 1990). Alguns estudos em animais, utilizando doses de 1 (Hunziker, 1981) e 16 mg/kg (Steenbergen *et al.*, 1989), não apresentaram danos de aprendizagem nos sujeitos ingênuos. No presente estudo, a dose de 1 mg/Kg não foi utilizada, e na de 16 mg/Kg não se observou o prejuízo na aprendizagem de ratos NCH, replicando assim, os dados de Steenberg *et al.* (1996). É provável que este efeito ansiogênico da imipramina seja também dose-dependente.

Talvez se possa atribuir as diferenças apresentadas ao procedimento. A maior diferença em comparação com os estudos apresentados na literatura é a resposta de fuga usada no teste. Conforme relatado em trabalho anterior de nosso laboratório (Damiani e Hunziker, 1991), utiliza-se uma resposta de saltar (FR1) como resposta de fuga. Esta contingência apresenta resultados claros de aprendizagem de fuga no grupo NCH. Em muitos estudos sobre desamparo aprendido em ratos, este processo de aprendizagem não é evidente, quando o teste usado foi correr em FR2 na Shuttlebox. Nesses estudos (que utilizam FR2), é comum observarem-se diferenças estatísticas entre grupos choque e não-choque, sem que sejam observadas, no entanto, modificações das latências, que permanecem estáveis ao longo da sessão (similar ao que ocorreu, em nosso estudo, no desempenho dos grupos de fêmeas que receberam 4 mg/Kg da droga).

Em alguns casos é observada uma piora do desempenho, ou seja, os animais apresentam latências crescentes ao longo das tentativas (Maier e Testa, 1975; Maier e Jackson, 1979; Jackson, Maier e Coon, 1979). Desta forma, a resposta aqui usada permite a observação dos dados da aprendizagem ao longo da sessão e não apenas a constatação de diferenças que podem ser atribuídas a variações motoras. Esta diferença pode explicar os resultados conflitantes observados em nossos laboratórios, quando comparados com grande parte da literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bond, N. W. (1984). Animal models in psychopathology: An introduction, In N.W. Bond (Org.) *Animal models in psychopathology*. Sidney: Academic Press, Inc. pp. 1-18
- Damiani, K. & Hunziker, M.H.L. (1991). Desamparo aprendido I: Uma comparação entre machos e fêmeas. *Resumos da XXI Reunião Anual de Psicologia da Sociedade de Psicologia de Ribeirão Preto*, Ribeirão Preto, SP. Resumo 17.
- Gabarana, C., Ghiglieri, O., Tagliamonte, A., D'Alessero, N. & de Montis, M.G. (1995). Crucial Role of D1 dopamine receptor in mediating the antidepressant effects of Imipramine. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 50, 147-151.
- Geoffroy, M., Sheel-Krünger, J. & Christensen, A. V. (1990). Effects of Imipramine in the «learned helplessness» model of depression in rats is not mimicked by combinations of specific reuptake inhibitors and scopolamine. *Psychopharmacology*, 101, 371-375.
- Geoffroy, M., Tvede, K., Christensen, A. V. & Schou, J. S. (1991). The effects of Imipramine and lithium on «learned helplessness» and acetylcholinesterase in the rat brain. *Psychopharmacology, Biochemistry & Behavior*, 38, 93-97
- Gilman, A. G., Rall, T. M., Nier, A. S. & Taylor, P. (Org.) (1990). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutic*. New York: MacMillan Publishing Co, (8th Ed.).
- Goy, R. W. & McEwen, B. S. (1977). *Sexual differentiation of the brain*. Cambridge: The MIT Press.
- Graeff, E. O. (1991). *Efeitos da administração aguda e sub-crônica da ipsapirona e da BAY R 1531 sobre o comportamento de fuga de ratos tratados previamente com choques incontroláveis*. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, USP, SP
- Graeff, F. G., Brandão, M. L., Tomaz, C. & Guimarães, F. S. (1993). *Neurobiologia das doenças mentais*. Sao Paulo: Lemos.
- Heinsbroek, R. P. W., Haaren, F. V., Poll, N. E. V. & Steenbergen, H. L. (1991). Sex differences in the behavioral consequences of inescapable footshocks depend on time since shock. *Physiology & Behavior*, 49, 1257-1263.
- Hunziker, M. H. L. (1981). *Um estudo sobre incontrolabilidade, considerações metodológicas: Uma análise experimental*. Tese de Doutorado, Instituto de Psicologia, USP.
- Hunziker, M. H. L., Buonomano, D. V. & Moura, M. D. (1986). Efeitos da administração aguda de imipramina sobre o comportamento de ratos. *Resumos da XVI Reunião Anual de Psicologia da SPRP*, p. 35
- Jackson, R. L., Maier, S. F. & Coon, D. J. (1979). Long-term analgesics effects of inescapable shocks and learned helplessness. *Science*, 201, 91-93.
- Kametani, H., Kimura, S. & Shimizu, S. (1983). The reversal effects of antidepressants on the escape

- deficit induced by inescapable shocks in the rats. *Psychopharmacology*, 80, 206-208
- Maier, S. F. & Jackson, R. L. (1979). Learned helplessness: All of us were right (and wrong): inescapable shock has multiple effects. *The Psychology of Learning and Motivation*, 13, 155-217.
- Maier, S. F. & Seligman, M. E. P. (1976). Learned helplessness: Theory and evidences. *Journal of Experimental Psychology: General*, 105, 3-46.
- Maier, S. F. & Testa, T. J. (1975). Failure to learn to escape by rats previously exposed to inescapable shock is partly produced by associative learning. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 88, 554-564.
- Martin, P. & Puech, A. J. (1991). Is there a relationship between 5-HT_{1B} receptors and the mechanisms of action of antidepressant drugs in the learned helplessness paradigm in rats? *European Journal of Neuropharmacology*, 192, 193-196.
- Martin, P., Soubrié, P. & Simon, P. (1987). The effects of monoamine oxidase inhibitor compared with classical tricyclic antidepressants on the learned helplessness paradigm. *Progress in Neuropsychopharmacology*, 10, 1-7.
- Moran, P. W. & Lewis-Smith, M. (1979). Learned helplessness and response difficulty. *Bulletin of Psychonomic Society*, 13, 250-252.
- Overmier, J. B. & Leaf, R. C. (1965). Effects of discriminative Pavlovian fear conditioning upon previously or subsequently acquired avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 60, 213-218.
- Overmier, J. B. & Seligman, M. E. P. (1967). Effects of inescapable shock upon subsequent escape and avoidance responding. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 63, 1, 28-33.
- Peterson, C., Maier, S. F. & Seligman, M. E. P. (1993). *Learned Helplessness: A theory for the age of personal control*. Nova York: Oxford University Press.
- Petty, F. & Sherman, A. D. (1979). Reversal of learned helplessness by imipramine. *Communications in Psychopharmacology*, 2, 371-373.
- Seligman, M. E. P. & Maier, S. F. (1967). Failures to escape to traumatic shocks. *Journal of Experimental Psychology: General*, 74, 1-9.
- Seligman, M. E. P., Rossellini, R. A. & Kozak, M. J. (1975). Learned helplessness in the rat: Time course, immunization and reversibility. *Journal of comparative and physiological psychology*, 88, 542-547.
- Sherman, A. D. & Petty, F. (1982). Addicting of neurochemical changers in learned helplessness and imipramine. *Behavioral and Neural Biology*, 35, 344-353.
- Steenbergen, H.L., Heinbroek, R.P.W., Hest, A.V. & Poll, N.E.V. (1990). Sex-dependent effects of inescapable shock administration on shuttlebox-escape performance and elevated plus-maze behavior. *Physiology & Behavior*, 48, 571-573.
- Steenbergen, H. L., Heinsbroek, R. P. W., Haaren, F. V. & Poli, N. A. V. (1989). Sex dependence effects of inescapable shock administration on subsequent escape performance in rats. *Physiology & Behavior*, 45, 781-785.
- Weissman, M. M. & Olfson, M. (1995). Depression in the women: Implications for health care research. *Science*, 267, 799-801.
- Willner, P. (1985). *Depression: A psychobiological synthesis*. Nova. York: John Wiley & Sons.
- Willner, P. (org.) (1991). *Behavioral models in psychopharmacology*. Australia: Cambridge Press, Inc.
- Wilson, M. A. e Roy, E. J. (1986). Pharmacokinetics of Imipramine are affected by age and sex in rats. *Life Sciences*, 38, 711-718.

RESUMO

O desamparo aprendido é um modelo animal de depressão, e consiste na dificuldade em aprender uma resposta de fuga em função de experiências com choques incontroláveis. O objetivo deste trabalho foi avaliar os efeitos de Imipramina sobre a resposta de fuga de ratos de ambos os sexos previamente submetidos a choques incontroláveis. Para tanto, 160 ratos Wistar foram divididos em 20 grupos (n=8), de acordo com sexo; o tratamento foi (Choque - CHI ou não choque - NCH) e dose de Imipramina (0, 4, 8, 16, e 32 mg/Kg). Os grupos eram tratados aos pares, como função do tratamento. Todos os animais eram expostos a duas sessões com intervalo de 24 horas entre si. A primeira sessão (treino) consistia de 60 choques incontroláveis (RI 60 (20-100s), 1 mA, 10 s). Os sujeitos do grupo NCH não receberam choques nesta fase. No teste, ambos os grupos foram submetidos a uma sessão de aprendizagem de fuga em uma *Shuttlebox* (30 choques, 1 mA, RI 60 s), precedida da injeção de droga. Os choques eram automaticamente interrompidos se o sujeito saltasse de um compartimento para outro; se isto não ocorresse, o choque era desligado automaticamente após 10 s. O tempo entre o início e o término do choque foi considerado como latência da resposta. Os resultados indicam que os choques incontroláveis afetam negativamente a aprendizagem da resposta de fuga. Somente nas doses de 4 e 8 mg/Kg (machos) e 8, 16 e 32 mg/Kg (fêmeas) o desamparo aprendido foi inibido, sugerindo que: 1) O desamparo aprendido é apresentado por ratos machos e fêmeas; 2) a Imipramina pode agir sobre o desamparo aprendido, inibindo-o; e 3) esse efeito é dependente do sexo do sujeito no tocante a falhas.

Palavras chaves: desamparo aprendido; Imipramina; diferenças sexuais, choques; ratos; gênero.

ABSTRACT

Learned helplessness is an animal model of depression based on the difficulty to learn an escape response as a function of previous experience with uncontrollable shocks. The aim of this work was to evaluate the effects of the Imipramine on male and female rats submitted to unavoidable shocks. One hundred and sixty Wistar rats were divided into twenty groups (n=8), according to sex (male e female), treatment (shock - CHI or non-shock - NCH) and dose of Imipramine (0, 4, 8, 16 and 32 mg/Kg). The groups were treated in pairs, as a function of the shock treatment. All animals were exposed to two sessions (training and test) with an interval of 24 hours between them. In the training session, CHI groups were exposed to 60 uncontrollable shocks (RI 60 (20-100 s) 1 mA, 10s). The subjects of the NCH groups were placed in the box, but did not receive shocks. About 24 hours later, the subjects received an i.p. injection of vehicle (0 mg/Kg) or Imipramine (4, 8, 16 or 32 mg/Kg), and 30 minutes later, they were exposed to a test session in a Shuttlebox, under an escape contingency. They were exposed to 30 shocks (1 mA, RI 60 s). The shocks were automatically interrupted if the subject jumped out from one compartment to the other. When the escape response was absent, shock was automatically interrupted after 10 s. The time elapsed from the beginning to the end of the shock was designed as the latency of response. The results showed that rats exposed to uncontrollable shocks failed more to escape and presented greater latencies in the test session if compared to those not previously exposed to the shocks. At doses of 4 and 8 mg/Kg (males) and 8, 16, and 32 (females), learned helplessness; and 3) the effect of Imipramine seems to be related to the gender in the fails.

Key words: learned helplessness, Imipramine, sex differences, footshocks, rats, gender.