

Dependência dos opiáceos.

Rat-park revisitado

autor

Bruce K Alexander

Professor Emeritus da Simon Fraser University / Canadá, assessorou usuários de drogas nas ruas e prisões da cidade de Vancouver e realizou extensas pesquisas científicas a esse respeito. Atualmente investiga como o vício é incorporado na civilização moderna estruturalmente.

Sumário

Durante a década de 1970, uma equipe de pesquisadores no Canadá mostrou que os ratos que vivem como um grupo em um confortável ambiente, apelidado de “o parque dos ratos” consumiram muito menos morfina do que os ratos alojados nas pequenas gaiolas solitárias que eram padrão na época. Ao contrário das visões altamente sensacionalistas sobre drogas opióides difundidas pelas mídias “oficiais”, os ratos não se sentem (Nem os da época nem os de atualmente) atraídos por um opioide poderoso, a menos que fossem alojados em confinamento solitário!

Embora esses experimentos tenham sido intencionalmente esquecidos na ocasião, eles estão agora sendo amplamente divulgados escritores e artistas populares e estão ajudando a mudar a visão simplista a respeito da relação do humano com as drogas. Este capítulo descreve alguns dos detalhes e complicações da pesquisa original do Rat Park que foram esquecidas há mais de 4 décadas e as usa para visualizar o futuro. Grande parte deste capítulo é extraído de uma publicação de 1985 de Bruce Alexander, Stanton Peele, Patricia Hadaway, Stanley Morse, Archie Brodsky e Barry Beyerstein.

alexande@sfu.ca

palavras chave: vício, Rat Park, "drogas demoníacas", ciência, pesquisa, caixa de Skinner, índios canadenses, fragmentação, deslocamento, globalização da dependência.

Dependência dos opiáceos.

Rat-park revisitado

Bruce K. Alexander

"Opioides" ou "opiáceos" são uma grande família de drogas que inclui ópio, morfina, heroína, oxycodona, metadona, endorfinas, buprenorfina, etonitazeno, etorfina, citrato de fentanila, carfentanil e dezenas de outras drogas. Como todos atuam nos receptores opioides μ do cérebro, os vários opioides têm efeitos clínico e psicológicos assim como efeitos colaterais muito semelhantes e pico de ação similares, embora difiram muito na dose necessária para produzir esses efeitos e no tempo necessário para atingir seu pico de ação. Como os opioides têm uma capacidade insuperável de reduzir a dor física e psicológica severa, eles foram indispensáveis na medicina desde o século XVIII e continuam indispensáveis nos dias de hoje.

Diversos opiáceos foram responsáveis por grandes surtos de dependência química, mortes por overdose, crimes relacionados a drogas em vários momentos e lugares nos últimos dois séculos. Atualmente, meu país - Canadá - e os Estados Unidos estão sofrendo de um surto catastrófico e altamente divulgado de mortes por overdose de opiáceos, mais frequentemente atribuídas ao opioide sintético, o citrato de fentanila.

O citrato de fentanila é usado rotineiramente na prática médica no Canadá e nos EUA, e também é vendido ilegalmente nas ruas. Os quem o usam ilegalmente esperam que ele produza um estado emocional muito semelhante ao produzido pela heroína ou pela oxycodona. É muito provável que a fentanila produza overdoses porque a quantidade do medicamento necessária para produzir o estado emocional desejável é tão pequena que é extremamente difícil medi-la com precisão. Uma grande quantidade de dinheiro e energia está sendo gasto para controlar essa "crise de overdose" e entender por que muitas pessoas estão tão ansiosas para usar uma droga altamente perigosa.

A fentanila, assim como os outros opioides, tem sido amplamente usado na medicina de forma segura, pouco divulgado há décadas, embora, como alguns medicamentos não opioides usados na prática médica, overdose, dependência e outros efeitos colaterais tem ocorrido em uma pequena minoria de pacientes. Muitas vezes, os mesmos medicamentos opiáceos que foram usados de forma segura e eficiente para controlar a dor em um país foram, ao mesmo tempo, proibidos e temidos em outros países. Por exemplo, a heroína foi usada na prática médica no Reino Unido por décadas sob o nome "diamorfina", enquanto era temida e banida da prática médica nos EUA sob o nome de "heroína" (Trebach, 1982).

Pesquisadores tentaram determinar os verdadeiros efeitos das drogas opioides, que muitas vezes são ofuscadas pelas histórias exageradas que são contadas durante surtos de medo e pânico, para que políticas razoáveis em relação às drogas possam ser instituídas. Grande parte da pesquisa é feita com ratos e macacos em testes laboratoriais com animais.

Sob algumas condições de pesquisas, os animais de laboratório voluntariamente se injetam ou bebem grandes doses de drogas opioides, assim como outras drogas associadas à dependência humana. Este fato já foi tomado como parte da prova de que os remédios opioides causam

dependência em indivíduos de todas as espécies animais, do simples rato ao Homo sapiens (ver Ahmed, 2018). Eu chamo essa a generalização contundente, de “a velha narrativa” (Alexander, 2018).

A velha narrativa é frequentemente combinada com imagens horripilantes e linguagem exagerada em meio ao que os sociólogos chamam de um “pânico moral” (ver Cohen, 1973/2011) sobre o aumento no uso nocivo de uma droga em particular usada em locais específicos. Essa narrativa já estava profundamente arraigada na cultura ocidental antiga, muitos séculos antes de os opioides se tornarem um problema, mas tem sido aplicada às drogas opiáceas desde o século XIX, foi reforçada e justificada por referência às pesquisas em animais desde 1940 (Ahmed, 2018)).

As raízes mais antigas da velha narrativa já estavam nos contos da “possessão” da alma das pessoas pelos demônios. Mas mesmo quando os demônios sobrenaturais não são incluídos nos contos, a velha narrativa costumeiramente se refere às drogas em termos extremamente dramáticos. Afirma que todos, ou pelo menos a maioria das pessoas (ou animais) que usam opioides perdem o controle de seu comportamento, são dominados por desejos irresistíveis de dependência ao medicamento. Hoje, no Canadá e nos EUA, a velha narrativa é geralmente explicada na linguagem da neurociência, e não na demonologia, mas a perda do controle racional ainda é reivindicada. A velha narrativa sustenta ainda que, se as pessoas que usam drogas opiáceas puderem ser salvas de seus vícios, seria somente por tratamento profissional ou participação em grupos organizados de autoajuda. (Hoffman e Froemke, 2007; Volkow, Wang, Fowler, Tomasi e Telang, 2011; Volkow, 2018; Conselho Editorial do New York Times, 2018).

Embora a velha narrativa tenha usada para justificar o tratamento compassivo às pessoas dependentes, ao invés de punição, ela também serve para justificar a violência. Se a velha narrativa fosse verdadeira, qualquer um que vendesse um remédio opioide estaria conscientemente sujeitando cada um de seus clientes à uma condenação eterna de um viciado incurável. Esses traficantes psicopatas poderiam ser tranquilamente caçados e eliminados. Se a velha narrativa fosse verdadeira, qualquer um que se tornasse viciado aos opiáceos teria perdido todo o autocontrole e o juízo. Tais drogados “zumbis” não teriam direito nem mais à compaixão nem à piedade, por nem serem mais considerados quase humanos. A velha narrativa tem sido usada em vários países para justificar a cruel perseguição governamental de grupos raciais e minorias étnicas. Esses países incluem o Canadá, onde a guerra contra as drogas foi usada abertamente para oprimir trabalhadores imigrantes chineses na primeira metade do século XX (Murphy, 1922/1973; Alexander, 1990, 29-32). Na pior das hipóteses, antes de 1970, a guerra às drogas no Canadá era pelo menos tão brutal quanto a guerra às drogas nos EUA (Alexander, Schweighofer e Dawes, 1996). Os Estados Unidos são famosos por usar sua guerra contra as drogas para reprimir sua população negra (Hart, 2013; Hari, 2015; Baum, 2016). Li argumentos de que o Brasil também está usando o combate às drogas para suprimir sua subclasse (Ribeiro, 2016; Rodrigues & Labate, 2016; Baird, 2017). Esses artigos parecem bastante persuasivos para mim, mas, com certeza, eu não sei o suficiente sobre o Brasil.

Embora a pesquisa em animais seja usada para sustentar a velha narrativa, a experimentação extensiva com animais e seres humanos desde o final da década de 1970 produziu resultados muito mais complexos (Heilig, Epstein, Nader, & Shaham, 2016; Ahmed, 2018). Esses resultados incluem fortes evidências de que os animais normalmente não usam opioides de uma maneira que se encaixa

na velha narrativa, exceto em circunstâncias especiais. Até recentemente, os resultados complexos permaneceram em grande parte ocultos à sombra dos contos aterrorizantes da velha narrativa de perda de controle, depravação e, por fim, a salvação através de tratamentos e gerenciamento profissional.

Embora a pesquisa em animais sobre a dependência química tenha sido realizada com muitas drogas e espécies de laboratório, este capítulo concentra-se em drogas opioides em ratos de laboratório. Estamos dando atenção especial as pesquisas que conhecemos melhor. Essas pesquisas foram conduzidas quatro décadas atrás, em um cenário que veio a ser chamado de **Rat-park**. A primeira parte deste artigo é extraída de um capítulo que resume as pesquisas de Rat-park que foi incluído no livro *The Meaning of Addiction*, de Stanton Peele (ver Alexander, Peele, Hadaway, Morse, Brodsky e Beyerstein, 1985).

Depois de 1985, os resultados do Rat-park foram amplamente desconsiderados, porque as imagens alarmantes da velha narrativa e dos conseguintes “pânicos morais” os ofuscaram. O laboratório que abrigou o Rat-park foi fechado depois que seus fundos foram cortados no início dos anos 80. Os pesquisadores do Rat-park mudaram para outros temas de pesquisa. Ao longo das décadas, dois dos pesquisadores originais, Patricia Hadaway e Barry Beyerstein, morreram.

Justamente, durante esse longo período, no entanto, o Rat-park tornou-se pouco a pouco amplamente reconhecido na literatura internacional sobre dependência. As descobertas básicas apareceram em livros e artigos populares bastante lidos (por exemplo, Slater, 2005; Maté, 2008; Macmillan, 2013; Hari, 2014.) Enquanto isso, uma nova geração de cientistas que fazem pesquisas em animais replicou os resultados originais do Rat-park com outras drogas, ampliando as ideias para novos horizontes.

Este capítulo é nossa primeira revisão detalhada dos experimentos originais desde nossa publicação conjunta em 1985, um terço de século atrás. Ele descreve algumas das dificuldades que foram ignoradas em relatos simplificados da história do Rat-park na literatura popular. Ele também resume algumas das novas pesquisas e pensamentos de outros laboratórios nas décadas seguintes após o encerramento abrupto do Rat-park.

Pesquisa animal sobre vício em opioide.

Inúmeras pesquisas laboratoriais a respeito da auto aplicação de opioides por animais surgiram há oito décadas (SeEVERS, 1936; Spragg, 1940; Ahmed, 2018). Spragg mostrou de forma convincente que os chimpanzés socialmente isolados que receberam uma série de injeções de morfina, voluntariamente se submeteram a injeções contínuas. Quando esses chimpanzés estavam sofrendo sintomas de abstinência, eles repetidamente escolheram injeções de morfina sobre os alimentos em testes de escolha. Subsequentemente, Nichols et al. (1956) demonstraram que os ratos ingeriam soluções de morfina em detrimento da água sob condições específicas, em que se aprende que ingerir a droga reduz os sintomas de abstinência.

Assim, na década de 1960, pesquisadores da Universidade de Michigan desenvolveram uma técnica simples e fotogênica que permitia que ratos em uma caixa de Skinner se injetassem com pequenas infusões das drogas através de um cateter permanentemente implantado (Weeks e Collins,

1968, 1979; Woods e Schuster, 1971). Isso levou a uma série de estudos sobre a auto aplicação de heroína, morfina, metadona, cocaína, anfetamina, álcool, tabaco e drogas alucinógenas, em grande parte usando a técnica da caixa de Skinner. A auto aplicação foi mais alta para as drogas estimulantes, mas também foi bem alta para os medicamentos opióides. O tabaco, o álcool e os alucinógenos eram auto aplicados de maneira menos regulares, embora isso possa ter sido resultado da inadequação do aparelho de auto aplicação a essas drogas (Kumar e Stolerman, 1977).

Os pesquisadores usaram o aparelho de auto aplicação da caixa de Skinner para investigar os efeitos de vários estados fisiológicos e diferentes programas de reforço nas taxas de auto aplicação. Inicialmente, o maior impacto deste trabalho, no entanto, foi que parecia fornecer evidências científicas para justificar a velha narrativa e estendê-la aos seres humanos e a todos os outros mamíferos como um grande princípio universal (ver Wikler e Pescor 1967; Bejerot 1980; Dole 1972; Goldstein 1972, 1976; Jaffe 1980; McAuliffe e Gordon 1980; Ahmed, 2018).

Agora é mais óbvio do que há meio século atrás que a auto aplicação de uma droga não é a mesma coisa que ser viciada nela e que os animais de laboratório que injetam as drogas em si mesmos são privados da vida social normal, habitat natural, e mobilidade. A maioria dos animais de laboratório foi enjaulada e atrelada a um cateter implantado, uma condição que pode ser dolorosa e que certamente inibe as atividades normais de um animal livre. Já há alguns anos atrás, alguns pesquisadores que realizaram pesquisas em animais, como Yanagita (1970), declararam fortes ressalvas às generalizações do comportamento animal para o vício humano, quando sujeitos às mesmas condições.

As Experiências do Rat-park

Nosso grupo de pesquisadores da Simon Fraser University no Canadá, inicialmente incluindo Patricia Hadaway, Robert Coombs, Barry Beyerstein e Bruce Alexander, começou a investigar de forma experimental como os ambientes físicos e sociais afetam o uso de opioides em ratos. Utilizamos ratos albinos de laboratório da Wistar “Old Colony”, que são criaturas extremamente sociáveis, curiosas e ativas. Seus ancestrais selvagens, os ratos da Noruega, são animais intensamente sociais (Lore e Flannelly, 1977) cujas respostas sociais permanecem em grande parte intactas mesmo após centenas de gerações de reprodução em laboratório (Grant, 1963). O fármaco opioide usado nos experimentos do Rat-park foi o cloridrato de morfina, um sal de morfina que foi usado em tônico de morfina que eram clinicamente prescritos para consumo oral naquela época. A morfina é facilmente intercambiável com outros opiáceos para seres humanos mais conhecidos hoje em dia, tanto em tratamento médico quanto em ambientes ilícitos. A atual crise de overdose de opiáceos nos Estados Unidos e no Canadá é um poderoso lembrete de que o uso por injeção não é uma parte primordial do vício em opiáceos. Um número enorme de pessoas tornou-se perigosamente viciado em opioides consumidas oralmente (por exemplo, Quinones, 2015).

Arquitetamos os estudos do Rat-park para determinar se os ratos no alojamento isolado e estéril que era similar ao usado nos estudos de caixas de Skinner ingeririam mais morfina que os animais em ambientes mais naturais. Construimos um ambiente habitacional que imitava o ambiente natural dos ratos e o chamamos de “Parque dos Ratos”. Era espaçoso, com cerca de 200 vezes a área de uma gaiola

individual padrão ou de uma caixa de Skinner. Era também um ambiente estimulante: paredes e objetos pintados, com latas e aparas de madeira, para os ratos explorarem e manipularem. Talvez o mais importante é que, abrigava uma colônia inteira de ratos 24 horas por dia: dezesseis a vinte ratos de ambos os sexos e, à medida que o tempo passava, inúmeros novos filhotes de ratos circulando.

Medimos o consumo de morfina dos ratos que foram alojados individualmente 24 horas por dia, simplesmente fixando uma garrafa contendo a solução de morfina ao lado do bebedouro normal de água dos ratos, no lado da gaiola. Ao pesar os dois frascos regularmente, media-se a quantidade de solução de fármaco e de água sem nenhuma droga que era consumida todos os dias.



Um dispositivo mais complexo que mede a quantidade de fluido consumido pelos animais que vivem em uma colônia, foi inventado e construído por Robert Coombs para medir o consumo individual no Rat-park. O dispositivo tinha uma pequena abertura em túnel para o Rat-park, que permitia a entrada de um rato de cada vez. O rato poderia escolher entre dois dosadores de gotas. Um dosador continha uma solução da droga e o outro continha uma solução inerte de controle. O dispositivo registrava automaticamente quantas vezes um rato no túnel ativava cada dosador de gotas, enquanto uma câmera foto-eletricamente ativada registrava uma marca identificadora no dorso do animal (ver Coombs et al. 1980 para descrição completa). Os dados brutos de consumo foram convertidos em três medidas da ingestão diária de morfina de cada rato: miligramas de solução de morfina, mg de morfina / kg de peso corporal e proporção de solução de morfina para o consumo total de fluido.

As soluções de morfina têm um gosto desagradavelmente amargo para os seres humanos e também, aparentemente, para os ratos. Os ratos rejeitam as soluções de morfina com os mesmos sinais de aversão que demonstram em relação a qualquer outra solução amarga, como o sulfato de quinino e

água. Oferecendo uma escolha simples entre água e solução de morfina, os ratos tomam apenas uma gota ou duas da solução da droga e depois a ignoram. No entanto, Khavari et al. (1975) pesquisaram misturas de morfina e sacarose que eram doces o suficiente para que os ratos as preferissem à água em quantidade suficiente para produzir sinais de abstinência quando a solução era removida.

Consumo de morfina em ratos sem experiência prévia com drogas opioides

O delineamento experimental que se tornou nosso experimento padrão do Rat-park media diferenças no consumo de solução de morfina adocicada entre dezoito ratos (nove de cada sexo) alojados individualmente em pequenas gaiolas e o mesmo número de ratos que viviam em uma colônia do Rat-park (Hadaway et al. 1979). Nenhum dos ratos tinha qualquer experiência com drogas opioides antes do experimento.

A fim de determinar se os dois ambientes de alojamento produziam quaisquer diferenças na atração pelo sabor do açúcar, a fase inicial do experimento ofereceu aos ratos uma escolha entre água não tratada e solução de açúcar sem morfina. A segunda fase ofereceu aos ratos uma escolha entre a solução de água e morfina. Em cinco fases subsequentes do experimento, a solução contendo morfina foi tornada cada vez mais agradável aos ratos em cada fase sucessiva, elevando a concentração de açúcar ou diminuindo a concentração de morfina. Em uma fase final, os ratos novamente tiveram uma escolha entre água pura e solução de açúcar.

Os ratos alojados individualmente ingeriram significativamente mais morfina que os animais alojados no Rat-park (ver Figura 1), no entanto os alojamentos não incidiram sobre a preferência pela água pura com açúcar na fase inicial, e os animais do Rat-park realmente ingeriram significativamente mais da solução de açúcar na fase final (enquanto ingeriram menos da solução de morfina adoçada). Nas duas primeiras fases em que a solução de açúcar e morfina foi usada, alguns ratos em ambos os ambientes não ingeriram nenhuma solução de morfina. À medida que o sabor melhorou, os ratos enjaulados aumentaram drasticamente o consumo de morfina, enquanto os do Rat-park aumentaram o seu em apenas uma pequena quantidade. As diferenças no consumo de morfina foram grandes e estatisticamente significativas nas três últimas fases da solução de morfina e açúcar.

Este experimento sugere um efeito de gênero, com ratos fêmeas consumindo mais morfina que os machos. Não discutimos essa diferença de gênero neste capítulo, porque as diferenças de gênero apareceram em alguns de nossos experimentos, mas não em outros. Para nossos propósitos atuais, o efeito de alojamento, que encontramos em ratos de ambos os gêneros, é mais importante.

Mais tarde, replicamos o efeito de alojamento que havia sido demonstrado neste experimento, como parte de um experimento maior (Alexander et al., 1981). Esse experimento é discutido em detalhes mais adiante neste capítulo.

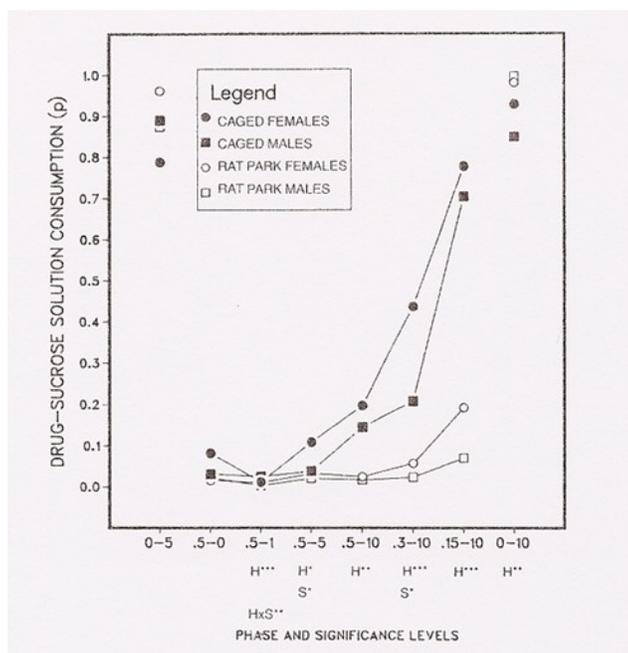


Figura 1. O experimento de Rat-park Padrão (Hadaway et al., 1979). Esta figura representa o consumo de solução de morfina-sacarose como proporção do total de fluido consumido. Assim, a fase .5-1 ofereceu aos ratos uma escolha entre água não açucarada e solução de 0.5 mg de cloridrato de morfina em uma solução a 1% de açúcar. Os números que identificam as fases sucessivas dão a composição da solução de fármaco: mg de cloridrato de morfina por ml de água seguido por uma percentagem de sacarose em solução em peso. Os níveis de significância das análises de variância para cada fase usam os seguintes símbolos: H = efeito de alojamento, S = efeito de sexo, H x S = alojamento por interação sexual; * = $p < 0,05$, ** = $p < 0,01$, *** = $p < 0,0001$.

Consumo de morfina em ratos “previamente viciados”

Será que os animais do Rat-park ingeririam menos morfina do que os animais engaiolados quando ambos sofriam de sintomas de abstinência de opiáceos pois já eram supostamente viciados?

Para responder a essa pergunta, Alexander et al. (1978) usaram solução de morfina sem açúcar (0,5 mg de cloridrato de morfina / ml de água) a única fonte de fluido tanto para ratos individualmente enjaulados quanto para ratos do Rat-park por cinquenta e três dias. Experiências semelhantes noutros laboratórios indicaram que a quantidade de opiáceos que estes animais ingeriram foi mais do que suficiente para causar sintomas de abstinência (por exemplo, Fuentes et al. 1978).

Intercaladas nesta fase de consumo forçado, foram quatro dias de escolha durante os quais os ratos em ambos os ambientes receberam acesso tanto à água quanto à solução de morfina. No final deste período de cinquenta e sete dias, os ratos foram colocados em um regime de treinamento projetado por Nichols et al. (1956) para ensinar aos ratos que ingerir a solução de morfina aliviaria seus sintomas de abstinência. A fase Nichols do experimento consistiu em ciclos repetidos de três dias, compreendendo um dia sem fluidos, um de apenas solução de morfina e um de apenas água. Este ciclo

foi repetido oito vezes intercaladas com quatro dias de escolha de morfina e água, que ocorreram após cada par de ciclos.

Na fase final de abstinência deste experimento, toda a morfina foi retirada, exceto por dois dias de escolha entre morfina e água, um em cada duas semanas e cinco semanas após a fase do ciclo de Nichols.

Mais uma vez os resultados foram importantes e estatisticamente significativos. Nas três fases da pesquisa, os ratos individualmente enjaulados consumiram a maior parte da morfina; durante a fase Nichols, os ratos enjaulados tinham em média cerca de oito vezes mais morfina durante os quatro dias e escolha do que os ratos do Rat-park e geralmente ingeriram mais à medida que a fase progredia. (Ver figuras 2 e 3).

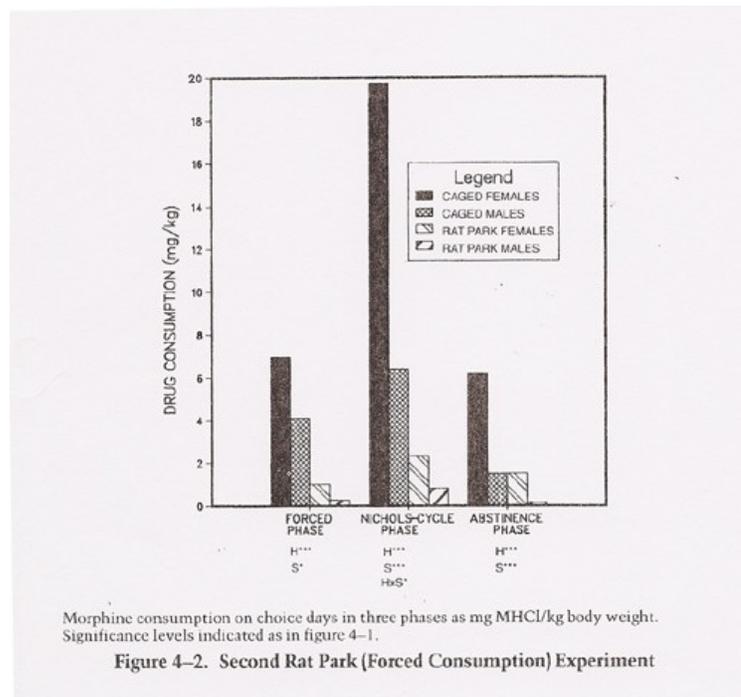


Figura 2. Experimento de Consumo Forçado (Alexander et al., 1978). O consumo de morfina é dado em mg / kg de peso corporal. Significância estatística é indicada conforme descrito na Figura 1.

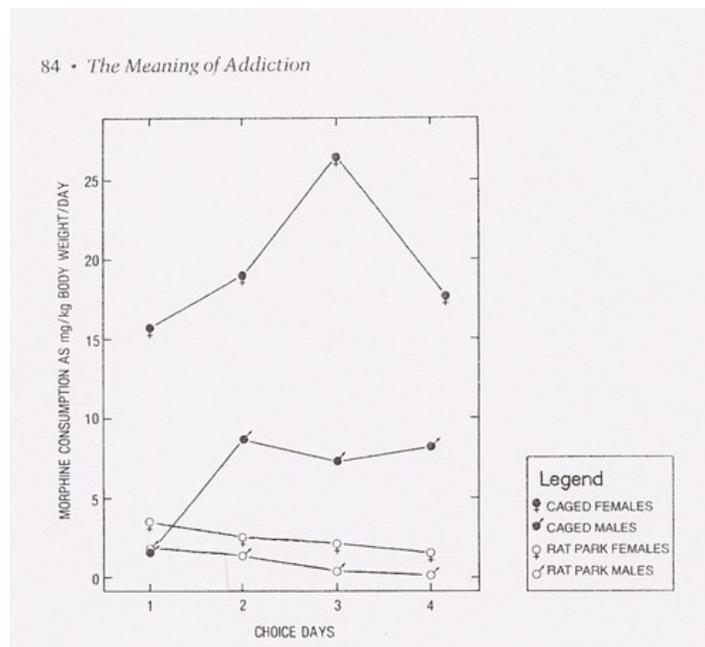


Figura 3. Ciclos de Nichols. (Alexander et al., 1978). O consumo de morfina durante os ciclos sucessivos da fase Nichols é dado como cloridrato de morfina consumido por quilograma de peso corporal. Ao longo de ciclos sucessivos, os ratos individualmente enjaulados - mas não os ratos do Rat-park - aumentaram substancialmente a sua ingestão de morfina.

Os resultados desse experimento do Rat-park com ratos “previamente viciados” refutaram a teoria da dependência química normatizadas naquela época: que os sintomas de abstinência eram tão poderosos que forneciam um ímpeto irresistível ao consumo de opiáceos. Assim como acontece com os seres humanos, a resposta de um rato após a retirada de um narcótico é influenciada por fatores situacionais. Quando alojados no Rat-park, os animais neste experimento não agiram como se a necessidade de evitar o incômodo da abstinência fosse um imperativo irresistível.

O que causou o efeito de alojamento do Rat-park?

Os experimentos do Rat-park que foram revisados até agora refutam a velha narrativa sobre a irresistibilidade de drogas opiáceas que haviam sido extraídas de pesquisas anteriores em ratos e outros animais isolados em gaiolas de laboratório e em caixas de Skinner. Os dados do Rat-park indicam que a suposta irresistibilidade de opiáceos em ratos não se sustenta quando os ratos vivem num ambiente que se assemelha ao seu habitat natural, mesmo depois de os ratos terem sido "previamente viciados" por um longo período de consumo forçado de drogas opiáceas.

Mas por que os ratos do Rat-park ingerem menos morfina que os ratos engaiolados? As muitas distinções entre o Rat-park e uma gaiola individual padrão tornam impossível identificar os fatores específicos que afetam a ingestão de morfina dos animais. Rat-park difere de uma gaiola individual na medida em que proporciona aos ratos não apenas um ambiente social, e a oportunidade de atividade sexual, mas também mais espaço por animal e maior diversidade e complexidade do ambiente físico.

Existem também muitas outras diferenças aparentemente pequenas entre os dois ambientes que podem ou não afetar o consumo de morfina. Todas essas diferenças entre os dois ambientes laboratoriais afetaram os ratos tanto no início de suas vidas, nas semanas imediatamente após o desmame em que estavam habituados aos seus respectivos ambientes de moradia, quanto no momento em que estavam realmente escolhendo entre soluções opioides e não opioides, sendo estes animais sexualmente maduros. Qualquer um desses períodos de tempo pode ser crítico para o efeito dos dois ambientes no consumo de morfina.

Esta seção relata muitas variações no experimento referencial do Rat-park que nosso grupo realizou, algumas das quais nunca foram publicadas como artigos completos, embora tenham sido discutidas em nosso artigo de revisão de 1985. Essas pesquisas foram uma tentativa de identificar as razões mais importantes para explicar o consumo consistentemente maior de morfina em ratos individualmente enjaulados, em comparação com os ratos que viviam no Rat-park.

“Timing” do efeito de alojamento

A pesquisa que produziu os resultados mais evidentes (Alexander et al., 1981) foi idealizada para separar os efeitos de alojamento no ambiente pós-desmame dos ratos, do ambiente no momento em que os ratos estavam realmente escolhendo entre as duas soluções.

Foram alojados trinta e dois ratos machos e fêmeas em gaiolas individuais ou no Rat-park no momento do desmame (idade de 21 dias), separando metade dos ratos em cada ambiente. Depois de 65 dias, quando os ratos atingiram a maturidade sexual, movemos metade dos ratos de cada alojamento para o outro, criando quatro “condições de alojamento”: C-C, ou seja, gaiolas individuais, tanto no início de suas vidas quanto após a maturidade; C-RP, ou seja, gaiolas individuais no início de suas vidas e Rat-park após a maturidade; RP-C, Rat-park no início de suas vidas e gaiolas individuais após a maturidade; e RP-RP, Rat-park tanto no início de suas vidas quanto após a maturidade. Após 80 dias os ratos iniciaram a experiência referencial, começando com um pré-teste de sacarose e quinina-sacarose, prosseguindo através da sequência usual de soluções de morfina-sacarose e terminando com um pós-teste de sacarose.

A Figura 4 representa os resultados desta experiência para uma das medidas de consumo de opioides nos ratos machos (os dados para as outras medidas e para as fêmeas indicam os mesmos efeitos, embora não com o mesmo grau de significância estatística; ver Alexander et al., 1981 para os dados completos).

Estes resultados são bastante complexos e requerem algum estudo - mesmo para os autores da pesquisa original, três décadas depois! Os resultados são melhor estudados com todos os dados do artigo original em mãos (ver Alexander et al., 1981).

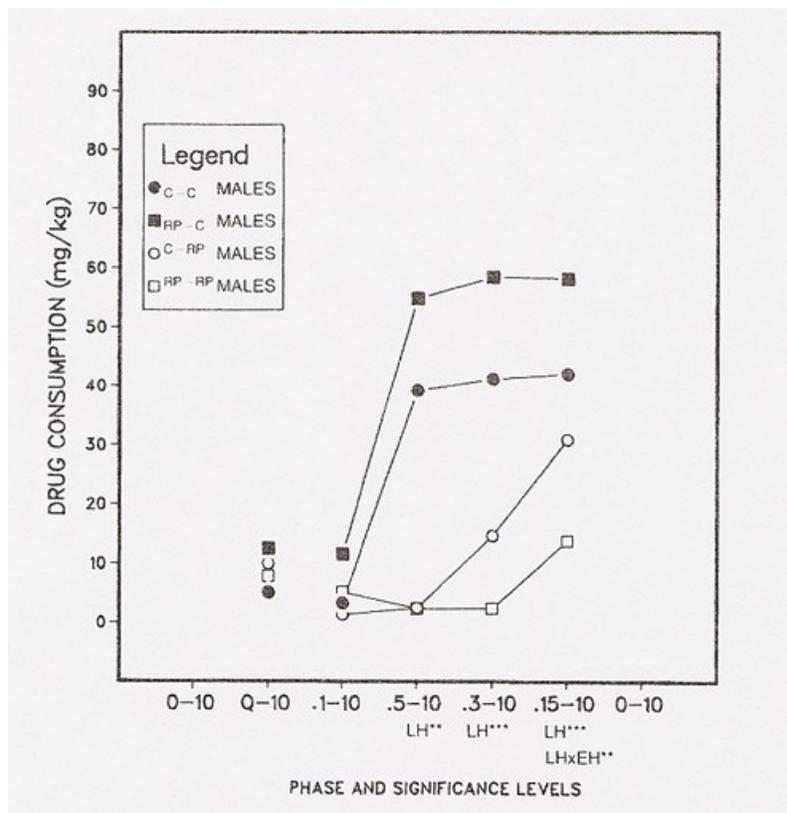


Figura 4. Consumo de morfina por kg de peso corporal para ratos machos alojados no início de suas vidas e após a maturidade em gaiolas e no Rat-park. (Alexander, et al., 1981). Abreviações para “condições de alojamento” são C para gaiola e RP para Rat-park. Assim, os machos C-C foram alojados em Rat-park, tanto no início como no final, e os machos RP-C foram alojados no Rat-park no início e em gaiolas individuais no final do experimento. A análise dos níveis de significância da variância é EH para alojamento no início de suas vidas e LH para alojamento após a maturidade. A significância estatística é indicada com asteriscos, conforme descrito na Figura 1.

Como mostra a Fig. 4, diferenças estatisticamente significativas no consumo de opioides foram encontradas para o alojamento após a maturidade, mas não para o alojamento no início. Os ratos alojados em gaiolas na época em que estavam escolhendo entre a morfina e as soluções inertes consumiam mais morfina do que os ratos alojados no Rat-park. Isso indica que, o efeito de alojamento no Rat-park foi produzido principalmente pelo ambiente no momento da escolha entre a morfina e as soluções inertes, em vez do ambiente no início de suas vidas.

Por favor, note que uma reprodução completa do experimento referencial está embutida neste experimento mais complexo, uma vez que os ratos que foram alojados no Rat-park tanto no início de suas vidas quanto após a maturidade (RP-RP) e aqueles que foram alojados em gaiolas tanto no início quanto após a maturidade (CC) foram submetidos às mesmas condições de alojamento que os ratos engaiolados e do Rat-park, descritos em Hadaway et al., 1978 (Ver Fig. 1). Os efeitos de alojamento no consumo de morfina dos ratos de ambos os sexos nos dois experimentos são muito semelhantes.

No entanto, um exame mais aprofundado desses dados mais complexos sugeriu uma conclusão que não havíamos previsto. Embora o alojamento no momento da escolha tivesse um efeito consistente e estatisticamente significativo no consumo de drogas, o alojamento no início de suas vidas no Rat-park diminuiu o consumo de morfina nos ratos testados no Rat-park, mas aumentou o consumo de morfina em ratos testados em gaiolas individuais. Ou melhor, podemos dizer que os ratos que foram trocados de ambiente, consumiram mais solução de morfina do que aqueles que acabaram no mesmo ambiente da escolha inicial. Poderíamos dizer que a mudança ou deslocamento ambiental aumentou a escolha de consumir morfina, embora esse efeito só tenha atingido significância estatística (interação EH x LH) no estágio final da experiência.

Quais aspectos das diferenças ambientais produziram o efeito de alojamento? Resultados indefinidos.

A primeira característica ambiental específica testada para seu efeito no consumo de morfina foi o isolamento. Talvez o isolamento social seja o único fator que leva ao alto consumo de morfina, enquanto qualquer tipo ou grau de interação social em qualquer tipo de espaço impede o consumo de morfina. Para testar essa hipótese simples, um, dois ou quatro ratos foram alojados em gaiolas individuais do mesmo tamanho (cerca de duas vezes e meia o tamanho de uma gaiola padrão). Algumas das duplas ou quartetos tinham somente fêmeas, algumas apenas machos e algumas misturadas. Cada animal era então submetido as diferentes fases do experimento referencial do Rat-park e seu consumo de morfina medido pela pesagem das garrafas em suas gaiolas. A hipótese perfeitamente simples acabou sendo inteiramente falsa. Grupos de quatro ratos (qualquer que fossem a sua composição de gênero) ingeriram cerca de quatro vezes mais morfina que um só rato e duas vezes mais que dois. Em outras palavras, o ambiente social não teve efeito sobre o consumo de morfina quando o tamanho do espaço de alojamento foi mantido constante.

Nosso próximo experimento tinha como hipótese que somente o espaço de alojamento causava as diferenças no consumo de morfina nos experimentos passados do Rat-park. Construímos doze jaulas, cada uma com um metro e meio de altura (o que as torna um terço do tamanho do Rat-park, mas ainda mais de sessenta e cinco vezes maior que as gaiolas padrão). Em seguida, realizamos uma forma reduzida de nosso experimento referencial, em que quatro jaulas continham machos isolados, quatro fêmeas isoladas e quatro pares macho-fêmea. Um grupo de comparação de doze ratos (seis machos e seis fêmeas) foi alojado em gaiolas individuais. A hipótese era que todos os ratos que tivessem um espaço relativamente grande para viver, independentemente do isolamento social, resistiriam a ingerir morfina.

Na forma reduzida do experimento referencial, nós demos aos ratos uma solução de quinina-sacarose em oposição à água antes e depois do teste, juntamente com a escolha entre três soluções de morfina cada vez mais doces em oposição à água. O espaço sozinho não teve efeito aparente no consumo de morfina dos ratos isolados: não foram encontradas diferenças significativas entre os ratos isolados nas gaiolas ou nas jaulas antes ou depois do teste, nem em qualquer uma das fases de ingestão de morfina. No entanto, como mostra a figura 5, os pares enjaulados ingeriram menos morfina do que os isolados, tanto em gaiolas quanto em jaulas. O efeito de alojamento para a fase .3-10 foi significativo para os dados de consumo (ver Fig. 4).

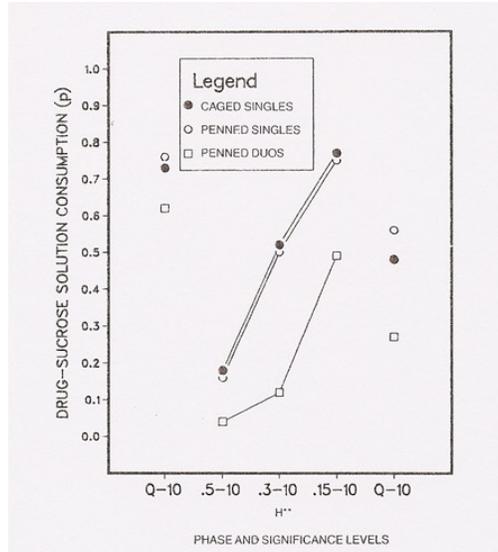


Figura 5. Consumo de morfina como proporção do consumo total de fluidos por ratos individuais em gaiolas e ratos individuais e emparelhados em currais. (Estudo não publicado.) Consumo de morfina como proporção do total de fluido consumido. Todas as abreviaturas são as mesmas que para a figura 1, com a adição de Q-10 para representar 0,06 mg de sulfato de quinina / ml de água + 10 por cento de sacarose.

Estes resultados sugeriram que nem o isolamento nem o espaço são a causa principal da diferença nos experimentos originais do Rat-park: ratos que tinham mais espaço além de um companheiro, ingeriram significativamente menos morfina na fase .3-10 do que aqueles que não tiveram pelo menos uma, dessas condições (ver figura 4).

Infelizmente, esses resultados foram significativos apenas em uma única fase do experimento. Os resultados também são enfraquecidos pelas grandes (mas estatisticamente não significativas) diferenças entre os grupos antes do teste, que sugerem que o sabor, assim como os efeitos das drogas, pode ter justificado a diferença no consumo de morfina entre as duplas enjauladas e os outros dois grupos do experimento.

Criamos outra versão do experimento referencial para esclarecer esse resultado decepcionante. Neste experimento, foram encontradas quatro condições de alojamento: isolados em gaiolas, pares em gaiolas, isolados nas jaulas e pares nas jaulas. Infelizmente, os resultados deste experimento não foram utilizáveis, pois houve diferenças significativas nos resultados antes do teste (no qual os ratos escolheram entre uma solução de açúcar de quinina e água) na mesma forma das diferenças entre os estágios experimentais anteriores, quando os ratos escolheram entre soluções de morfina adoçadas e água. Portanto, é provável que diferenças no consumo de morfina entre os grupos tenham resultado, pelo menos parcialmente, de uma aversão às soluções agrídoces de alguma forma produzidas pelas diferentes condições de alojamento. Este foi o começo de uma série de complicações mais sérias.

Replicações falhadas no Rat-park com “New Colony Wistars”

A fim de resolver a possibilidade, sugerida pelo experimento que acabamos de descrever, de que as diferenças na preferência do paladar desempenharam um papel importante em nossos resultados anteriores, reexecutamos um experimento referencial do Rat-park, empregando um opiáceo virtualmente insípido, o etonitazeno. (Etonitazeno é insípido porque, como a fentanila e a carfentanila, é muito mais potente do que a heroína e a morfina e, portanto, deve ser usado em doses muito mais baixas. Em doses eficazes o etonitazeno é insípido para os seres humanos, tornando-o mais útil e mais perigoso do que Opioides menos potentes.) O novo experimento utilizou um dispositivo novo e melhorado para medir o consumo de fluidos no Rat-park. O efeito de alojamento do Rat-park não foi confirmado sob estas condições.

O efeito de alojamento do Rat-park sequer foi confirmado nos dois experimentos subsequentes, que utilizaram morfina nos projetos experimentais referenciais do Rat-park. (Petrie, 1985; 1996). As repetições fracassadas não ocorreram porque os animais do Rat-park consumiram mais morfina do que nos estudos anteriores, mas porque os animais isolados ingeriram menos, equalizando aproximadamente a quantidade de morfina consumida nas duas condições de alojamento.

A não replicação não é um problema fatal em pesquisas de laboratório, mas requer estudos subsequentes para determinar por que ocorreu. Muitos fatores podem determinar os resultados dos experimentos e nem todos eles podem ser controlados. Será que a não reprodução ocorreu porque estávamos usando uma nova linhagem de ratos, ou porque o aparelho que foi modificado, supostamente melhorado, para medir o consumo de drogas e água no Rat-park não funcionou tão bem quanto os aparelhos originais, ou simplesmente porque o efeito do Rat-park não foi tão determinante quanto havíamos inicialmente postulado?

Ainda não podemos afirmar com certeza por que essas não reproduções ocorreram. Uma análise detalhada por Bruce Petrie, o pesquisador que efetivamente conduziu os experimentos de não reprodução em nosso laboratório, descobriu a razão mais provável (Petrie, 1985, pp. 65-83). A razão mais provável é o fato de que a linhagem de ratos que usamos, fornecida pela Charles River Canada, mudou em novembro de 1979 após a conclusão da coleta de dados para Alexander et al., 1981).

As “New Colony Wistars” substituíram os chamados “Old Colony Wistars”, que foram usados em todos os nossos experimentos demonstrando o efeito Rat-park. Os ratos da “New Colony Wistars” não eram descendentes genéticos diretos dos ratos da “Old Colony Wistars” (Petrie, 1985, p. 71), mas estavam intimamente relacionados. Eles foram considerados “novos” porque foram expurgados de “anticorpos positivos” para vários vírus que haviam atormentado a antiga linhagem. As condições de alojamento durante a reprodução também diferiram entre os animais antigos e os novos, assim como o tamanho da ninhada. As novas fêmeas produziram em média dois filhotes a mais por ninhada.

De acordo com as conversas de Bruce Petrie com outros pesquisadores canadenses, os “New Colony Wistars” diferem comportamental e temperamentalmente dos “Old Colony Wistars” em vários aspectos, incluindo estarem menos dispostos a ingerir soluções contendo álcool (Petrie, 1985, p. 68-69; 1996). Uma comparação experimental publicada sobre o “Old Colony Wistars” e o “New Colony Wistars” demonstrou uma diferença nas respostas das duas sublinhagens à administração recorrente de naltrexona (Ng Cheong Ton, Blair, Holme e Amit, 1983). A naltrexona é um antagonista opiáceo.

Esses pesquisadores sugeriram que esses resultados podem ser causados por diferenças entre as duas sub linhagens na “articulação da função da dopamina pelos peptídeos opiáceos via receptores opiáceos” (Petrie, 1985, p. 68).

Assim, a causa mais provável da não reprodução das experiências originais do Rat-park foi que uma nova sub linhagem de ratos de laboratório tinha muito menos apetite para consumir drogas opiáceas do que os nossos ratos Wistar originais de "antiga linhagem". Entretanto, confirmar essa interpretação exigiria uma extensa experimentação, o que nunca ocorreu porque nosso laboratório já tinha sido fechado.

O Rat-park se aposenta

Não conseguimos resolver de forma conclusiva o mistério de nossas não reproduções, porque o Rat-park foi fechado definitivamente por nossa universidade devido a um problema sério com o sistema de refrigeração no laboratório que não pudemos consertar por falta de recursos. Não tínhamos mais fundos porque as agências financiadoras de quatro décadas atrás, no meio de uma guerra feroz contra as drogas, não estavam interessadas em pesquisas que contradissem radicalmente o entendimento convencional e oficial de que os remédios opiáceos causavam dependência de opiáceos.

Apesar do final abrupto e inconclusivo da narrativa do Rat-park, continuamos confiantes no efeito de alojamento sobre o consumo de opiáceos que apareceu em nossos experimentos originais, porque repetimos o experimento várias vezes de maneiras diferentes com ratos “Old Colony Wistars”. O Rat-park fornece evidências sólidas contra a velha narrativa.

Também continuamos confiantes porque outros pesquisadores apoiaram - e ampliaram nossas descobertas que o isolamento social aumenta o consumo de drogas, usando heroína (Bozarth, Murray, & Wise, 1987), álcool (Wolffgramm & Heyne, 1991) e cocaína (Schenk, Lacelle e Amit, 1987). Ratos alojados em ambientes “empobrecidos” também consumiam mais cocaína do que ratos alojados em ambientes “enriquecidos” (embora não sociais) (Solinas, Thiriet, Chauvet e Jaber, 2010). Os ratos que estão sujeitos ao estresse, forçados à imobilização, ingeriram mais morfina e fentanila do que ratos desprovidos de estresse (Shaham, Alvares, Nespor & Grunberg, 1992)

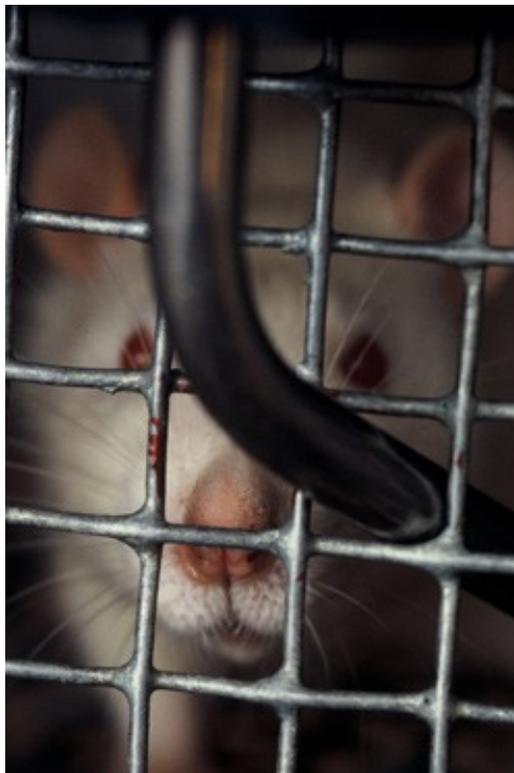
A pesquisa do Rat-park não é mais o experimento laboratorial em animais que mais fortemente desacredita a velha narrativa. Existe hoje em dia, uma pesquisa em animais muito mais sofisticada sobre estresse social, incluindo isolamento, exclusão social e rebaixamento na hierarquia social. Esses estresses sociais não apenas aumentam o consumo de drogas em animais de laboratório e seres humanos, mas também diminuem a sensibilidade à drogas e produzem mudanças neuroquímicas em áreas do cérebro ligadas ao estabelecimento dos vícios (por exemplo, Schenk, Hunt, Malovechko, Robertson, Klukowski, & Amit, 1986; Whitaker, Degoulet, & Morikawa, 2013; Zeilokowsky et al., 2018; revisão por Heilig, Epstein, Nader e Shaham, 2016).

Outra pesquisa baseou-se na observação de que o ambiente absolutamente simples de uma caixa de Skinner não é comparável ao complexo ambiente repleto de escolhas da vida humana que leva alguns a se viciarem em drogas. Quando os ratos recebem um conjunto mais amplo de escolhas e contingências, os opiáceos estão longe de serem irresistíveis (ver revisão por Heilig, Epstein, Nader e

Shaham, 2016). Portanto, *a pesquisa em animais isolados ou socialmente estressados não pode nos dizer nada sobre as causas do vício em animais normais e seres humanos normais!*

Tendo em vista toda a pesquisa em animais, e um conjunto ainda maior de pesquisas sobre seres humanos (ver revisões de literatura de Alexander, 2008/2010, cap. 8; Alexander, 2014) que se acumularam nas últimas quatro décadas, as exageradas generalizações que provocaram os estudos do Rat-park, em primeiro lugar (em que indivíduos de todas as espécies que usam drogas viciantes se tornam dependentes, independentemente de suas outras circunstâncias) há muito tempo perderam qualquer reivindicação válida. Os experimentos do Rat-park podem agora ser retirados da disputa acadêmica. No entanto, esperamos que nossas primeiras experiências consigam ilustrar o fato de que a velha narrativa do vício está errada para pessoas que não tem tempo de revisar toda a literatura sobre este tema.

Todavia perguntas pertinentes persistem. *Se a mera exposição às drogas não causa dependência, o que realmente acontece? Existe uma forma em que as pessoas que se tornam viciadas se sentem realmente “enjauladas”?* Acreditamos que a metáfora das “jaulas” é profunda e frutífera, e que essa crença permanece nas nossas pesquisas desde que o Rat-park foi aposentado e armazenado, um terço de século atrás. Nossa compreensão da natureza das “jaulas” humanas invisíveis na nossa sociedade, se desenvolveu lentamente ao longo deste período, mas chegamos hoje em dia com algumas conclusões determinantes. Esperamos que você se sinta tentado a explorar as conclusões que surgiram destes experimentos realizados em ratos de laboratório há tanto tempo (ver Alexander 2008/2010; 2017; 2018; Peele, 1998) e que você se junte a nós para acolher um novo paradigma que inevitavelmente substituirá a velha esgotada narrativa.



Referências

- Ahmed, S.H. (2018). "A walk on the wild side" of addiction: The history and significance of animal models. *Routledge Handbook of Philosophy and Science of Addiction*, H. Pickard and S.H. Ahmed (Eds.). New York, New York: Taylor & Francis. (pp. 192-203)
- Alexander, B.K. (1990). *Peaceful measures: Canada's way out of the 'War on Drugs'*. Toronto, Ontario: University of Toronto Press.
- Alexander, B.K. (2010). *Addiction: The view from Rat Park*. Downloaded April 22 2018 from www.brucekalexander.com/articles-speeches/rat-park/148-addiction-the-view-from-rat-park
- Alexander, B.K. (2014). *The Rise and Fall of the Official View of Addiction*. Retrieved August 11 2018 from www.brucekalexander.com/articles-speeches/277-rise-and-fall-of-the-official-view-of-addiction-6
- Alexander, B.K. (2017). *Addiction: Hopeful Prophecy from a Time of Despair*. Retrieved November 23 2017 from www.brucekalexander.com/articles-speeches/289-addiction-a-hopeful-prophecy-from-a-time-of-despair
- Alexander, B.K. (2018). *Treatment for Addiction: Why Aren't We Doing Better?* Retrieved June 18 2018 from www.brucekalexander.com/articles-speeches/treatmentarecovery/295-treatment-for-addiction
- Alexander, B.K., Peele, S., Hadaway, P.F., Morse, S.J., Brodsky, A., & Beyerstein, B.L. (1985). Adult, infant, and animal addiction. In S. Peele (ed.), *The meaning of addiction: Compulsive experience and its interpretation* (1st ed.) Lexington, Massachusetts: D.C. Heath.
- Alexander, B.K., Beyerstein, B.L., Hadaway, P.F., & Coombs, R.B. (1981). Effects of early and later colony housing on oral ingestion of morphine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 15, 571-576.
- Alexander, B.K., Coombs, R.B., and Hadaway, P.F. (1978). The effects of housing and gender on morphine self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 58, 175-179.
- Alexander, B.K., Schweighofer, A.R.F., & Dawes, G.A. (1996). American and Canadian drug policy: A Canadian perspective. In W.K. Bikel & R.J. DeGrandpre (Eds.), *Drug policy and human nature: Psychological perspectives on the control, prevention, and treatment of illicit drug use* (pp. 251-278). New York: Plenum.
- Baird, V. (2017, October 1). We have a lot to teach the city. *New Internationalist*. Retrieved January 23 2018 from <https://newint.org/features/2017/10/01/brazilian-favelas>
- Baum, D. (2016, April). *Legalize it all: How to win the war on drugs*. Harpers <https://harpers.org/archive/2016/04/legalize-it-all/>
- Bejerot, N. (1980). *Addiction to pleasure: A biological and social psychological theory of addiction*. In *Theories on drug abuse* (D.L. Lettieri, M. Sayers, and H.W. Pearson (Eds.)). Research Monograph 30. Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse.
- Boland, F.J. (1983, June 30). Open letter concerning failure to replicate with new colony Wistar rats. Queens University, Kingston, Ontario, Canada.
- Bozarth, M.A., Murray, A., & Wise, R.A. (1987). Influence of housing conditions on the acquisition of intravenous heroin and cocaine self-administration in rats. *Pharmacology Biochemistry and*

- Behavior, 33, 903-907.
- Coombs, R.B., Alexander, B.K., Davis, C.M., Hadaway, P.F., & Tressel, W.K. (1980). A drug dispenser to measure individual drinking in rat colonies. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 13, 593-595.
- Cohen, S. (1973). *Folk devils and moral panic*. London: Routledge.
- Dole, V.P. (1972). Narcotic addiction, physical dependence, and relapse. *New England Journal of Medicine*, 286, 988-992.
- Editorial Board of the New York Times. (2018, April 21). An opioid crisis foretold. Editorial, *New York Times*. Retrieved April 21 2018 from https://www.nytimes.com/2018/04/21/opinion/an-opioid-crisis-foretold.html?rref=collection%2Fsectioncollection%2Fopinion-editorials&action=click&contentCollection=editorials®ion=stream&module=stream_unit&version=latest&contentPlacement=3&pgtype=sectionfront
- Goldstein, A. (1972). Heroin addiction and the role of methadone in its treatment. *Archives of General Psychiatry* 26, 291-297.
- Goldstein, A. (1976). Heroin addiction: Sequential treatment employing pharmacological supports. *Archives of General Psychiatry*, 33, 353-358.
- Grant, E.C. (1963). An analysis of the social behaviour of the male laboratory rat. *Behaviour*, 21, 216-221.
- Hadaway, P.F., Alexander, B.K., Coombs, R.B., and Beyerstein, B.L. (1979). The effect of housing and gender on preference for morphine-sucrose solutions in rats. *Psychopharmacology*, 66, 87-91.
- Hari, J. (2014). *Chasing the Scream: The first and last days of the war on drugs*. London: Bloomsbury.
- Hart, C. (2013). *High price: A neuroscientist's voyage of self-discovery that challenges everything you know about drugs and society*. New York, NY: HarperCollins.
- Heilig, M., Epstein, D. H., Nader, M. A. and Shaham, Y. (2016) 'Time to connect: bringing social context into addiction neuroscience', *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 592-599.
- Hoffman and S. Froemke. (2007). *Addiction: Why Can't They Just Stop?* New York, New York: Rodale.
- Jaffe, J.H. (1980). Drug addiction and drug abuse. In Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, (6th Ed.). New York: Macmillan.
- Khavari, K.A., Peters, T.C., & Baity, P.L. (1975). Voluntary morphine ingestion, morphine dependence, and recovery from withdrawal signs. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 3, 1093-1096.
- Kumar, R. and Stolerman, I.P. (1977). Experimental and clinical aspects of drug dependence. In L.L. Iverson, S.D. Iverson, and S.H. Snyder (eds.) *Handbook of Psychopharmacology*. New York, New York: Plenum.
- Lore, R. & Flannelly, K. (1977). Rat Societies. *Scientific American*, May, 106-116
- Macmillan, S. (2013). Rat Park. Downloaded April 22 2018 from www.stuartmcmillen.com/comic/rat-park/
- Maté, G. (2008) *In the Realm of Hungry Ghosts: Close Encounters with Addiction*, Toronto: Knopf.
- McAuliffe, W.E. & Gordon, R.A. (1980). Reinforcement and the combination of effects: Summary of a theory of opiate addiction. In *Theories on Drug Abuse*. In D.J. Lettieri, M. Sayers, and H.W. Pearson (Eds.) *Research Monograph 30*. Rockville, Maryland: National Institute on Drug Abuse.

- Murphy, E. (1973). *The black candle*. Toronto, ON: Coles. (Original work published 1922).
- Ng Cheong Ton, M.J., Blair, R., Holmes, L., Amit, Z. (1983). Effects of chronic naltrexone on amphetamine locomotor activity. *Substance and Alcohol Actions/Misuse*, 331-336.
- Nichols, J.R., Headlee, C.P., & Coppock, H.W. (1956). Drug addiction I: Addiction by escape training. *Journal of the American Pharmacological Association*, 45, 788-791.
- Peele, S., (1998). *The meaning of addiction: Compulsive experience and its interpretation*. San Francisco, California: Jossey-Bass. (Originally published 1985).
- Petrie, B. (1985). Failure to replicate an environmental effect of morphine hydrochloride consumption. Unpublished Doctoral Dissertation, Simon Fraser University, Burnaby, BC, Canada.
- Petrie, B. (1996). Environment is not the most important variable in determining oral morphine consumption in Wistar rats. *Psychological Reports*, 78, 391-400
- Quinones, S. (2015). *Dreamland: The True Tale of America's Opiate Epidemic*. New York: Bloomsbury.
- Ribeiro, E. (2016, February 29) *How Brazil's War on Drugs became a Crusade against People of Color*. Open Society Foundations.
- Rodrigues, T. & Labate, B.C. (2016). *Brazilian Drug Policy: Tension Between Repression and Alternatives*. In B.C. Labate, C. Cavnar, & T. Rodrigues (eds.), *Drug Policies and the Politics of Drugs in the Americas*, chap. 11. New York, NY: Springer.
- Schenk, S., Hunt, T., Malovechko, R., Robertson, A., Klukowski, G., & Amit, Z. (1986). Differential Effects of Isolation Housing on the Conditioned Place Preference Produced by Cocaine and Amphetamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 24, 1793-1796.
- Schenk, S., Lacelle, Gordon, and Amit, Z. (1987). Cocaine self-administration in rats influenced by environmental conditions: implications for the etiology of drug abuse. *Neuroscience Letters*, 81, 227-231.
- Seevers, M.H. (1936). Opiate addiction in the monkey I: Methods of Study. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 56, 147-156.
- Shaham, Y., Alvares, K., Nespor, S.M., & Grunberg, N.E. (1992). Effect of Stress on Oral Morphine and Fentanyl Self-Administration in Rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 41, 615-619.
- Skinner, B.F. (1972). *Beyond freedom and dignity*. New York, New York: Bantam Books.
- Slater, L. (2005). *Opening Skinner's Box: Great Psychological Experiments of the Twentieth Century*. New York: Norton.
- Solinas, M., Thiriet, N., Chauvet, C., & Jaber, M. (2010). Prevention and treatment of drug addiction by environmental enrichment. *Progress in Neurobiology*, 92, 572-592.
- Spragg, S. D. S. (1940) Morphine addiction in chimpanzees, *Comparative Psychology Monographs*, 15, 1-132.
- Trebach, A.S. (1982). *The heroin solution*. New Haven, Connecticut: Yale University Press.
- Volkow, N.D. (2018, March 4). *The Volkow-Lewis Debate*. Retrieved March 13 2018 from <https://www.youtube.com/watch?v=05PH-IY-ELs>
- Volkow, N.D., Wang, G.-J., Fowler, J.S., Tomasi, D., and Telang, F. (2011). Addiction: Beyond Dopamine Reward Circuitry. *Proceedings of the National Academy of Science*, 108 (37), 15037-15042. Retrieved March 14 2018 from <http://www.pnas.org/content/108/37/15037>

- Weeks, J.R. and Collins, R.J. (1968). Patterns of intravenous self-injection by morphine addicted rats. In A.H. Wikler (ed.), *The Addicted States*. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins.
- Weeks, J.R. and Collins, R.J. (1979). Dose and physical dependence as factors in the self-administration of morphine by rats. *Psychopharmacology* 65, 171-177.
- Whitaker, L.R., Degoulet, M. & Morikawa, H. (2013). Social Deprivation Enhances VTA Synaptic Plasticity and Drug-Induced Contextual Learning. *Neuron*, 77, 335-345.
- Wikler, A.H. and Pescor, F.T. (1967). Classical conditioning of a morphine abstinence phenomenon, reinforcement of opioid-drinking behaviour, and "relapse" in morphine addicted rats. *Psychopharmacologia* 10, 255-284.
- Wolffgramm, J. & Heyne, A. (1991). Social behaviour, dominance, and social deprivation of rats determine drug choice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 38, 389-399.
- Woods, J.H. and Schuster, C.R. (1971). Opiates as reinforcing stimuli. Stimulus properties of drugs. T. Thompson and R. Pickens (eds.), New York, New York: Appleton Century Crofts.
- Yanagita, T. (1970). Self-administration studies on various dependence producing agents in monkeys. *University of Michigan Medical Center Journal*, 36 (4, part 2), 216-224.
- Zelikowsky, M., Hui, M., Karigo, T., Choe, A., Yang, B., Blanco, M.R., Beadle, K., Gradinaru, V., Deverman, B.E., Anderson, D.J. (2018). The Neuropeptide Tac2 Controls a Distributed Brain State Induced by Chronic Social Isolation Stress. *Cell*, 173(5), 1265-1279.