

**TOMADA DE DECISÃO MEDIADA POR TEMPO E PROBABILIDADE EM RATOS  
EXPOSTOS AO ÁLCOOL ANTES DO NASCIMENTO**

**Stéfano Pupe Johann**

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Psicologia  
Programa de Pós-Graduação em Psicologia  
Fevereiro, 2011**



## **AGRADECIMENTOS**

À Professora Lisiane Bizarro, pela extraordinária oportunidade, condições de trabalho e suporte que me ofereceu nestes últimos dois anos. Faço parte de um seletivo grupo de pessoas que pode dizer com sinceridade que o ponto alto da sua experiência de pesquisa sempre foram os encontros de supervisão, momentos intelectualmente estimulantes e extremamente bem-humorados. Me sinto em débito por não ter podido retribuir tanto quanto gostaria a enorme confiança e segurança que ela sempre me proporcionou.

À Fabíola Meyer, Marta Cioato, Eduardo Amaro da Silveira e Carolina Mello por seu inestimável empenho e competência em organizar e manter um centro de excelência em experimentação animal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, e também pelo auxílio em nosso próprio biotério. Existem evidências empíricas de que nosso trabalho não teria sido possível sem eles.

## SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS E FIGURAS .....	06
LISTA DE ABREVIATURAS .....	07
RESUMO .....	08
ABSTRACT .....	09
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>CAPÍTULO I</b>	
RESUMO .....	12
INTRODUÇÃO .....	13
TEMPO .....	14
PROBABILIDADE .....	17
IMPULSIVIDADE E TDAH .....	21
DISCUSSÃO .....	25
<b>CAPÍTULO II</b>	
RESUMO .....	27
INTRODUÇÃO .....	28
MÉTODO .....	29
3.1. Sujeitos .....	29
3.2. Aparato .....	30
3.3. Treino .....	30
3.4. Desvalorização pelo atraso .....	30
3.4. Desvalorização pela probabilidade .....	31
RESULTADOS .....	33
4.1. Desvalorização pelo atraso .....	33

4.2. Desvalorização pela probabilidade .....	34
DISCUSSÃO .....	37
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	41
<b>ANEXO A</b> – Carta comitê de ética .....	52

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1. Diagrama evidenciando as diferentes dimensões e tarefas englobadas no conceito de impulsividade.....	22
Figura 2. Padrão de respostas mediadas pelo tempo.....	32
Tabela 1. Omissões e latências na tarefa de desvalorização pelo atraso.....	33
Figura 3. Padrão de escolhas mediadas por probabilidade, experimento I.....	34
Tabela 2. Omissões e latências na tarefa de desvalorização pela probabilidade, experimento I .....	34
Figura 4. Padrão de escolhas mediadas por probabilidade, experimento II.....	35
Tabela 3. Omissões e latências na tarefa de desvalorização pela probabilidade, experimento II.....	36

**LISTA DE ABREVIATURAS**

5-CSRTT. 5-Choice Serial Reaction Time Task .....	22
ADHD. Attention-Deficit Hyperactivity Disorders .....	09
BIS. Barratt Impulsiveness Scale.....	22
CPT. Continuous Performance Test.....	22
DRL. Delayed Reinforcement of Low Rate of Responding .....	22
EIS. Eysenck Impulsiveness Scale.....	22
FAS. Fetal Alcohol Syndrome .....	28
GNG. Go/No-Go.....	22
IGT. Iowa Gambling Task .....	20
SAF. Síndrome Alcoólica Fetal .....	11
SSRTT. Stop-Signal Reaction Time Task .....	22
TDAH. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade .....	08

## RESUMO

Fatores como o tempo de espera ou o risco a ser enfrentado por uma recompensa maior têm um efeito importante e, por vezes, paradoxal no processo de tomada de decisão. O Capítulo I apresenta uma discussão teórica sobre a tomada de decisão mediada por esses dois fatores, bem como sua interligação com o conceito de impulsividade e o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH). O Capítulo II oferece uma aplicação desses conceitos em um modelo animal do espectro da Síndrome Alcoólica Fetal, condição que apresenta algumas características semelhantes ao TDAH. Utilizando ratos expostos ao álcool no período pré-natal, duas tarefas de tomada de decisão mediada por tempo ou probabilidade foram usadas para testar se esses animais apresentam diferenças em seus padrões de escolha. Não foram encontradas diferenças significativas entre grupos controle e experimentais. Futuros estudos com outros protocolos, espécies e/ou linhagens são desejáveis.

*Palavras-chave:* Desvalorização pelo atraso; Desvalorização pela probabilidade; Síndrome alcoólica fetal; Exposição pré-natal ao álcool; Impulsividade



## ABSTRACT

### **Decision making mediated by time and probability in rats prenatally exposed to ethanol**

Factors such as the time to wait, or the risk to be faced for a bigger reward have an important and, sometimes, paradoxical effect on the decision making process. Chapter I presents a theoretical discussion about decision making mediated by these two factors, as well as how they relate to the concept of impulsivity and the Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). Chapter II offers a practical application of these concepts in an animal model of the spectrum of Fetal Alcohol Syndrome, a condition that presents some similar characteristics in comparison to ADHD. Using rats prenatally exposed to ethanol, two decision making tasks, mediated by time or probability, were used to test if these animals show any difference in their patterns of choice. No significant differences were found between control and experimental groups. Future studies with other protocols, species and/or strains are desirable.

*Keywords:* Delay discounting; Probability discounting; Fetal alcohol syndrome; Prenatal exposure to ethanol; Impulsivity

## INTRODUÇÃO

Na década de 1960, o psicólogo Walter Mischel passou a utilizar um procedimento simples para a avaliação do processo de tomada de decisão. Ele oferecia a crianças pequenas a possibilidade de comer um *marshmallow* imediatamente, ou aguardar alguns minutos para ganhar dois *marshmallows*. Frente a essa escolha, grande parte das crianças consegue esperar pouco tempo até ceder ao impulso de consumir o alimento à sua frente, ainda que a espera oferecesse uma recompensa maior. Mischel e outros pesquisadores descobriram, no entanto, que os indivíduos com maior capacidade de suportar a espera tendem a apresentar melhor desempenho escolar (Mischel, Shoda, & Rodriguez, 1989), habilidades sociais mais desenvolvidas (Mischel, Shoda, & Peake, 1988) e menor envolvimento com drogas (Block, Santa Ana, Rodriguez, & Colsman, 2002) na adolescência.

A capacidade de aguardar por uma gratificação maior aumenta à medida que o indivíduo envelhece (Mischel & Metzner, 1962). No entanto, mesmo entre adultos, o tempo é capaz de distorcer o valor de recompensas futuras, fazendo com que a grande maioria das pessoas deem um valor excessivo a recompensas imediatas ou de curto prazo em relação a prêmios maiores distribuídos após meses ou anos (ver Frederick, Loewenstein, & O'Donoghue, 2002, para uma revisão). Como será discutido a seguir, escolhas que privilegiam o presente em detrimento do futuro podem ser consideradas impulsivas, ainda que esse não seja um conceito unitário nem mesmo em sua dimensão cognitiva. Além do tempo, outro fator com efeito paradoxal no processo de tomada de decisão é o risco. Humanos tendem a ser avessos ao risco, mas tendem a aceitá-lo quando ele pode representar uma forma de reaver perdas. Além disso, as pessoas tendem a ter padrões de escolha inconsistentes em decisões que envolvem probabilidades, particularmente quando estas são muito grandes, ou muito pequenas.

Nesta dissertação, serão apresentados dois artigos que tratam da influência do tempo e probabilidade sobre a tomada de decisão, apresentando sua relevância teórica e uma de suas aplicações práticas. O Capítulo I apresentará uma discussão teórica sobre estudos envolvendo esses dois fatores, oferecendo uma revisão crítica dos experimentos e conceitos que fundamentam as pesquisas nessa área em humanos e animais. Também será discutido o impacto desses estudos para a definição do conceito de impulsividade, e para uma melhor compreensão e diagnóstico do TDAH.

O Capítulo II oferecerá uma aplicação prática dessa discussão através de um experimento com tomada de decisão em um modelo animal do espectro da Síndrome Alcoólica Fetal (SAF). Baseado em evidências de que indivíduos expostos ao álcool antes do nascimento apresentam distúrbios cognitivos e regiões cerebrais ligadas à impulsividade comprometidas, nossos estudos utilizaram tarefas de desvalorização pelo atraso e probabilidade para identificar possíveis diferenças em seus padrões de escolha impulsiva.

Por fim, serão apresentadas as considerações finais sobre os dois trabalhos, articulando conceitos teóricos e resultados práticos. Será apresentada uma apreciação crítica sobre esta dissertação, e serão discutidas possibilidades de estudos futuros baseados neste e outros trabalhos.

## CAPÍTULO I

### **O papel da espera e do risco na tomada de decisão e suas consequências teóricas e clínicas**

#### **RESUMO**

Diversos estudos evidenciam a importância de dois fatores para o processo de tomada de decisão: o tempo de espera e a probabilidade de conquistar uma recompensa. O objetivo desta revisão é oferecer uma avaliação crítica da literatura disponível sobre esses dois fatores, identificando as principais definições teóricas e tarefas experimentais utilizadas nos estudos sobre o tema. Atualmente, existem evidências de que os processos de desvalorização do tempo e pela probabilidade são aspectos dissociáveis de uma característica cognitiva relacionada ao conceito mais amplo de impulsividade. Diversos experimentos e teorias suportam a ideia de que esses padrões de escolha impulsiva, em particular em relação ao tempo, podem ser relevantes para a identificação de transtornos psiquiátricos como o TDAH. Em face disso, destaca-se a possível relevância clínica e teórica da utilização de tarefas de tomada de decisão que avaliem a dimensão cognitiva da impulsividade.

*Palavras-chave:* Desvalorização pelo atraso; Desvalorização pela probabilidade; Tomada de decisão; Impulsividade; TDAH

Artigo a ser submetido à revista *Psicologia: Teoria e Pesquisa*

## INTRODUÇÃO

Grande parte das teorias econômicas dos últimos séculos se baseia em um modelo simplificado do comportamento humano, baseado em escolhas racionais. Esse modelo supõe que, frente a determinada escolha, um indivíduo avalia todas as possibilidades e as organiza em uma ordem de preferências, tomando decisões consistentes que maximizam seus ganhos com o menor custo possível. Embora o modelo tenha utilidade prática, seus detratores pejorativamente classificam o indivíduo descrito por ele como pertencente à espécie *Homo economicus*, extinta do mundo real (ver Gintis, 2000).

A razão para essa reticência reside no fato de que várias das premissas em que se baseia a teoria de escolha racional não se sustentam na prática. Os psicólogos Daniel Kahneman e Amos Tversky desenvolveram a “Teoria das Perspectivas” como um contraponto ao modelo tradicional (Kahneman & Tversky, 1979). Através de uma série de argumentos e experimentos, os dois pesquisadores demonstram que a preferência por uma opção em relação a outra pode ser drasticamente modificada ao mudar a linguagem em que ela é descrita, particularmente se o foco envolve ganhos e perdas (Tversky & Kahneman, 1981). Para Kahneman e Tversky (1979), isso é explicado pelo fato de que nossa perspectiva sobre ganhos e perdas não é linear: somos avessos a perdas, evitando correr riscos de forma a evitá-las se possível, mas paradoxalmente mais afeitos a aceitar uma opção arriscada para reavê-las.

Este trabalho se focará exclusivamente em dois dos fatores mais básicos e melhores estudados no que diz respeito ao processo de tomada de decisão: o tempo de espera para ganhar uma recompensa, e a probabilidade de recebê-la. Como veremos, resultados inesperados e inconsistências acontecem quando examinamos as escolhas feitas em experimentos que envolvem esses dois elementos. Mais do que simplesmente avessos a esperas e incertezas, temos um padrão peculiar para avaliá-las que pode revelar aspectos importantes de nossas vidas. O objetivo deste trabalho é avaliar criticamente os estudos sobre tomada de decisão que envolvem tempo e probabilidade, e realizar uma discussão sobre o seu crescente impacto na definição de conceitos psicológicos como a impulsividade, hoje entendida como multi-dimensional. Essa discussão tem consequências clínicas, uma vez que a impulsividade é um conceito-chave para transtornos como o TDAH, e diversos estudos apontam a possibilidade de que tarefas que avaliam a tomada de decisão podem ser uma

importante ferramenta para caracterizar os sintomas e aspectos neurobiológicos desse transtorno.

### **Tempo**

A relação psicológica existente entre tomada de decisão e a passagem do tempo foi antecipada por economistas, para quem tais considerações têm aplicação prática nas taxas de juros e outras aplicações financeiras. Frederick, Loewenstein e O'Donoghue (2002) relataram que economistas do século XIX como John Rae e Eugen von Böhm-Bawerk perceberam que as pessoas tendem a preferir recompensas financeiras no presente do que no futuro, tanto porque isso permite que o dinheiro possa suprir necessidades atuais ou ser investido para gerar mais riquezas, como porque o futuro carrega inerentemente incertezas. Essa visão foi formalizada em modelos que calculavam o tempo como uma variável com determinado valor constante e negativo (quanto mais espera, mais dividendos a serem pagos).

No entanto, embora capture a ideia importante que a espera para uma recompensa é considerada aversiva, essa perspectiva não descreve completamente a maneira com que o tempo influencia decisões financeiras. Um indivíduo que consistentemente prefere receber R\$1 hoje do que R\$2 daqui a dois meses tende a apresentar uma reversão dessa preferência quando a opção passa a ser entre R\$1 em 10 meses ou R\$2 em 12 meses. Considerando que o intervalo de tempo é o mesmo, observa-se que o que acontece é que o sujeito dá maior valor a uma recompensa imediata, e desvaloriza intervalos de tempo de grande proporção. O teste que avalia esse fenômeno, e o grau de aversão de cada indivíduo à espera, é chamado de *delay discounting*, ou desvalorização pelo atraso (ver Myerson et al., 2003 para uma revisão).

Esse efeito foi inicialmente percebido em experimentos com pombos e ratos (Logan, 1965; Rachlin & Green, 1972). O mesmo tipo de comportamento descrito acima acontecia com esses animais: quando a escolha se dava entre uma pequena recompensa imediata e uma grande recompensa após certa espera, a primeira opção era mais atraente. No entanto, ao colocar um intervalo de tempo antes da liberação das duas recompensas, ainda que mantendo estável a diferença de tempo entre as duas, a preferência era revertida.

A aplicabilidade desses resultados aos seres humanos foi comprovada em experimentos posteriores (Solnick, Kannenberg, Eckerman, & Waller, 1980; Millar & Navarick, 1984). Esses experimentos iniciais utilizavam intervalos de tempo similares aos estudos com animais

(poucos segundos), e recompensas “diretas” como a remoção de um ruído aversivo e acesso a um jogo eletrônico. Atualmente, os procedimentos com humanos geralmente utilizam recompensas monetárias hipotéticas, e intervalos de tempo muito maiores (meses ou anos), obtendo resultados similares. Os experimentos atuais também utilizam a adaptação proposta por Rachlin, Raineri e Cross (1991), que consiste em ajustar a magnitude da recompensa imediata até que seu valor seja equivalente, em termos subjetivos, à opção de recompensa após espera. Ao avaliar o valor de uma recompensa de R\$100 daqui a 12 meses, por exemplo, o participante deve indicar entre valores progressivamente maiores (R\$10, R\$30, R\$50, etc.) qual seria considerado equivalente à recompensa maior após esse período de tempo. Essa quantia hipotética é também chamada de ponto de indiferença.

Esse procedimento também foi utilizado em animais, através do ajuste tanto da quantidade como do tempo de espera (Mazur, 1987; Richards, Mitchell, de Wit, & Seiden, 1997). Pesquisadores como Mazur (1987) observaram que as escolhas de todas as espécies estudadas – embora diferissem na taxa de desvalorização – poderiam ser modeladas adequadamente por uma equação hiperbólica, determinada nos seguintes termos:

$V = A/(1+kD)$  ; em que V é o valor subjetivo da recompensa com atraso A, D é o tempo de espera para essa recompensa e k é uma variável livre, que adapta a curva a cada sujeito ou população estudada. Em comparação com a equação exponencial utilizada anteriormente, o modelo hiperbólico se mostrou superior (Rodriguez e Logue, 1988). Essencialmente, a diferença entre essas duas perspectivas está no fato de que a equação hiperbólica prediz corretamente que, após determinado intervalo de tempo, pequenas distâncias não são desvalorizadas de forma tão aguda. A reversão de preferências discutida anteriormente não se adequa ao modelo exponencial.

O desenvolvimento dessa equação hiperbólica permitiu também uma forma de comparar indivíduos e grupos através da variável k, que é até hoje uma das formas mais utilizadas de análise nesses experimentos. Quanto maior o valor de k, menor o valor necessário para que uma recompensa imediata compense uma gratificação maior após certo tempo, ou seja, a variável k está diretamente correlacionada com a tendência a escolhas de curto prazo. Embora essa variável represente o que pode ser chamado de “grau de impulsividade” (ver, por exemplo, Cherek, Moeller, Dougherty, & Rhoades, 1997; Moeller, Barratt, Dougherty, Schmitz, & Swann, 2001) – o que, como veremos, é uma concepção controversa -, o padrão de

escolhas de cada indivíduo não é necessariamente único ou estático. Existem evidências, por exemplo, de que essa tendência por recompensas de curto prazo diminui com a idade (Green, Myerson, & Ostaszewski, 1999; Read & Read, 2004).

De qualquer forma, mesmo em diferentes contextos e idades, ou mesmo espécies, a desvalorização pelo atraso ainda se adequa ao modelo hiperbólico. A congruência entre resultados de diferentes espécies é interessante por sugerir que ao menos alguns aspectos da tomada de decisão podem ser investigados em modelos animais. Nestes, foi possível demonstrar que lesões seletivas na área basolateral da amígdala (Winstanley, Theobald, Cardinal, & Robbins, 2004) e no núcleo accumbens (Cardinal et al., 2001) – um efeito que parece ser moderado pela menor capacidade dos animais lesionados a se adaptarem às mudanças dos tempos de espera na tarefa (Acheson et al., 2006) - fazem o animal privilegiar escolhas de curto prazo, enquanto lesões do córtex orbitofrontal produzem o efeito contrário (Winstanley et al., 2004). A injeção sistêmica de anfetamina também aumenta o grau de respostas de longo prazo (van Gaalen, van Koten, Schoffelmeer, & Vanderschuren, 2006), enquanto a depleção global de serotonina por si só não produz nenhuma mudança (Winstanley, Dalley, Theobald, & Robbins, 2003). Por fim, os neurônios dopaminérgicos da área tegmental ventral parecem estar envolvidos na avaliação do tamanho da recompensa em tarefas de desvalorização pelo atraso (Roesch, Calu, & Schoenbaum, 2007).

Esses resultados são consistentes com os encontrados em humanos, pois em homens expostos a uma dieta sem triptofano (um precursor da serotonina), essa restrição não alterou seu desempenho na tarefa de desvalorização pelo atraso (Crean, Richards, & de Wit, 2002). A administração de metilfenidato, uma droga com efeito semelhante à anfetamina, fez os participantes escolherem mais vezes as opções de longo prazo (Pietras, Cherek, Lane, Tcheremissine, & Steinberg, 2003). Ainda de forma similar aos modelos animais, Hariri et al. (2006) encontraram uma correlação entre a atividade da área do estriado ventral – da qual o núcleo accumbens faz parte – e a escolha por recompensas de curto prazo, através do uso de ressonância magnética funcional. Um outro estudo com humanos revelou a importante descoberta de que diferentes regiões cerebrais são ativadas quando um estímulo pode ser conseguido imediatamente – essencialmente regiões límbicas e subcorticais – e quando os estímulos só podem ser conseguidos a longo prazo, permitindo uma análise menos envolvida em emoção e ativando áreas corticais e parietais (McClure, Laibson, Loewenstein, & Cohen,



2004). Esse é um resultado interessante por indicar um possível fundamento biológico claro para a reversão de preferências discutida anteriormente.

O reconhecimento do efeito e dos mecanismos subjacentes ao impacto do tempo na tomada de decisão podem ser úteis como contribuições práticas ou teóricas para outras áreas. Alguns economistas consideram que esse aspecto deve ser levado em consideração para o planejamento da aposentadoria, por exemplo. Um experimento demonstrou que oferecer aos funcionários de uma empresa um plano que não os obrigue a começar a economizar agora, mas apenas quando ganharem um aumento no futuro, aumenta enormemente a taxa efetiva de contribuições a um plano de previdência (Thaler & Benartzi, 2004).

Como veremos, a tarefa de desvalorização pelo atraso vem sendo usada para caracterizar as escolhas individuais como “impulsivas” ou não, o que suscita questões a respeito do próprio conceito de impulsividade e suas aplicações. No entanto, é necessário antes discutir outro aspecto com forte impacto em tarefas de tomada de decisão: a probabilidade.

### **Probabilidade**

Em um cassino, todas as atividades à disposição dos frequentadores são baseadas em um conceito matemático simples: o “valor esperado”. O cálculo do valor esperado é fundamentado na probabilidade de ganho e na quantidade de dinheiro esperada em cada possível resultado. Utilizando um jogo de cara-ou-coroa como exemplo, com uma aposta de R\$1,00: se a moeda cair em uma das faces, a pessoa ganhará R\$2,10; caso contrário, perderá sua aposta inicial. O valor esperado desse jogo pode ser calculado multiplicando a possibilidade de ganhar (50%, ou 1/2) pelo valor da recompensa conquistada nessa possibilidade (R\$2,10). Assim, nesse jogo hipotético, cada aposta teria um valor esperado de R\$1,05, fazendo com que ela seja vantajosa para o apostador, que tem um ganho médio de R\$0,05 a cada rodada. O ganho esperado em um jogo de roleta em um cassino, embora envolva mais possibilidades, pode ser calculado com base no mesmo princípio (ele é de cerca de 0,052% da aposta inicial – para o cassino - por rodada).

O conceito de valor esperado é útil por permitir uma clara distinção entre apostas “corretas”, em que é esperado ganhar, ainda que a longo prazo, e apostas em que a tendência é perder dinheiro. Como o sucesso de cassinos, loterias e outros tipos de apostas com valor

esperado negativo atesta, a maioria das pessoas não parece capaz de tomar decisões baseadas puramente na probabilidade de vitória, seja por desconhecer-las ou por ignorá-las.

A literatura disponível a respeito do efeito da probabilidade nos ajuda a entender algumas dessas questões. Ao contrário das decisões envolvendo tempo, qualquer escolha arriscada envolve a possibilidade de perdas. Por isso, a Teoria das Perspectivas de Kahneman e Tversky (1979) é relevante nesse contexto. Como vimos, essa teoria prescreve que somos sensíveis a mudanças em termos de perdas e ganhos, sendo avessos a possibilidade de perdas, o que nos leva a uma exposição paradoxal a riscos. Kahneman e Tversky (1984) descrevem que a maioria das pessoas prefere aceitar R\$800 do que entrar em uma aposta com 85% de chance de ganhar R\$1000 e 15% de chance de não ganhar nada, embora o valor esperado da aposta seja maior. Curiosamente, no entanto, esse comportamento se reverte quando a opção é entre uma perda assegurada de R\$800, e 15% de chance de evitá-la, sob 85% de risco de perder ainda mais. Diversos experimentos comprovam esse fenômeno (Payne, Laughhunn, & Crum, 1980; Schmidt & Traub, 2002), inclusive em um contexto não-monetário, em que efeitos adversos de remédios foram utilizados como estímulos aversivos análogos a uma perda (Eraker & Sox, 1981).

A implicação dessa teoria é que, mais uma vez, o processo de tomada de decisão não parece ser explicado corretamente por uma teoria que implica racionalidade absoluta, já que do ponto de vista matemático uma perda ou um ganho deveriam ter igual valor. Uma extensão de suas consequências é o que foi chamado de “aversão miópica a perdas” (Benartzi & Thaler, 1995), ou a tendência a enquadrar resultados de curto prazo em termos de perdas e ganhos, dando valor excessivo a eles. No caso da bolsa de valores, por exemplo, esse princípio foi utilizado para explicar o fato de que investidores profissionais que têm acesso a informações frequentes sobre as flutuações do mercado tendem a superestimar ou subestimar riscos de forma inapropriada (Thaler, Tversky, Kahneman, & Schwartz, 1997; Haigh & List, 2005), o que tende a levar a menor ganho econômico. Esse mesmo princípio de aversão miópica a perdas parece explicar padrões de investimento em fundos de pensão (Benartzi & Thaler, 1999) e até mesmo em jogos de auditório de televisão (Thierry, van den Assem, Baltussen, & Thaler, 2008).

Para investigar experimentalmente a forma com que o aumento do risco interfere em nossas escolhas, alguns pesquisadores adaptaram os procedimentos utilizados na tarefa de

desvalorização pelo atraso (Prelec & Loewenstein, 1991; Rachlin et al., 1991). Nesta nova versão, chamada de desvalorização pela probabilidade, os participantes devem escolher entre uma recompensa com 100% de chance de ser recebida, e outra com um maior valor, mas com uma possibilidade de não acontecer. Esse procedimento permite que se atinja também um ponto de indiferença, à medida que para determinada probabilidade e recompensa (75% de chance de ganhar R\$100, por exemplo), o participante pode avaliar qual valor com 100% de certeza de ser oferecido seria considerado equivalente. Usando esse procedimento, foi observado que a desvalorização pela probabilidade pode ser descrita por um modelo hipérbolico praticamente idêntico ao apresentado anteriormente para a desvalorização do tempo (Prelec & Loewenstein, 1991; Green, Myerson, & O’Donoghue, 1999).

Outra descoberta importante com os procedimentos de desvalorização pela probabilidade é que os participantes tendem a ter aversão ao risco – preferindo quantias menores do que o valor esperado (ver conceito no início da sessão) - quando a probabilidade de ganho é muito alta, e revertendo para uma preferência por risco ao fazer estimativas acima do valor esperado quando as probabilidades são muito pequenas. Paradoxalmente, esse efeito é consistentemente revertido quando são usadas quantias hipotéticas maiores (Prelec & Loewenstein, 1991; Green et al., 1999; Du, Green, & Myerson, 2002). Esse fato é contrário ao esperado pela Teoria das Perspectivas, e alguns autores postulam algo como o “efeito do arrependimento antecipado” para explicar esse fenômeno. Essencialmente, essa teoria sugere que ao invés de se focar em preferências, as tarefas de desvalorização pela probabilidade estão lidando com possibilidades de perdas (Weber & Chapman, 2005). Um sujeito não se importa em apostar, por exemplo, R\$1 em uma probabilidade pequena de receber uma recompensa maior, de R\$40. No entanto, o mesmo sujeito exige probabilidades maiores para apostar R\$1.000 para receber R\$40.000, ainda que as proporções sejam as mesmas, possivelmente porque a perspectiva de perder R\$1.000 seja mais problemática do que apenas R\$1. Outros pesquisadores acreditam que o fato de que a magnitude do investimento ou aposta tem um efeito no processo de decisão mediado por probabilidade pode indicar uma mudança para avaliações mais ponderadas e racionais sobre as chances efetivamente envolvidas nessas escolhas (Fehr-Duda, Bruhin, Epper, & Schubert, 2010).

De fato, o engajamento emocional envolvido em escolhas envolvendo probabilidades parece ser relevante. Ainda que controversa – por razões que, por questão de espaço, não serão

abordadas aqui (ver Colombetti, 2008, para uma revisão) -, a Hipótese do Marcador Somático desenvolvida por Antônio Damásio, Daniel Tranel e Hanna Damasio (1991) gerou um enorme número de artigos e discussões. Seu principal suporte empírico reside nos experimentos realizados com a *Iowa Gambling Task* (IGT), em que os participantes devem escolher entre quatro opções com diferentes probabilidades e magnitudes de recompensa. Foi constatado que indivíduos com lesão no lobo frontal têm pior desempenho nessa tarefa do que o normal, optando por escolhas de maior ganho imediato mas de maior risco associado de perdas, acarretando um menor retorno financeiro total ao final de uma sessão (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994). A hipótese do marcador somático sugere que essa diferença na performance se dá pelo *feedback* emocional, que regula as escolhas dos participantes normais, fazendo-os correr menos riscos, mas que estaria ausente ou prejudicada nas pessoas com lesões. Essa explicação se baseia na observação de que os sujeitos com lesão não apresentam maior grau de condutância elétrica da pele ao realizar a IGT, ao contrário dos participantes normais, nos quais essa variável está correlacionada com as suas escolhas (Bechara, Damasio, Tranel, & Damasio, 1997).

A condutância elétrica da pele realmente parece estar correlacionada com o grau de aversão a perdas (Sokol-Hessner et al., 2009). É compatível com essa perspectiva o fato de que a amígdala, uma área fortemente relacionada com emoções aversivas como o medo, é mais ativada em relação a situações de perda do que ganhos, em que regiões corticais tendem a ser mais ativas (De Martino, Kumaran, Seymour, & Dolan, 2006). Além disso, indivíduos com lesões bilaterais na amígdala também expressam menor aversão a perdas (De Martino, Camerer, & Adolphs, 2010), o que reforça a ideia de que uma parte importante de nossas decisões frente a incertezas está relacionada a respostas emocionais.

Alguns estudos indicam que pode existir certa semelhança entre as características neurobiológicas envolvidas em tarefas de tomada de decisão envolvendo tempo e probabilidade, embora nem todas as evidências sejam convergentes. Além da amígdala, lesões no núcleo accumbens produzem escolhas mais seguras e avessas ao risco em uma adaptação da tarefa de desvalorização pela probabilidade em ratos (Cardinal & Howes, 2005). Em uma tarefa semelhante, a injeção sistêmica de anfetamina, mas não de cocaína, fez com que os ratos tivessem maior aversão ao risco, preferindo aceitar um estímulo aversivo (choque nas patas) breve do que arriscar um mais longo (Simon, Gilbert, Mayse, Bizon, & Setlow, 2009).

Curiosamente, a anfetamina parece ter efeito reverso quando um estímulo positivo (comida) é utilizado, fazendo os animais escolherem mais opções arriscadas, um efeito que não parece estar mediado pelo grau de saciação dos animais (St Onge & Floresco, 2008). Em humanos, o efeito de drogas com efeitos dopaminérgicos ou serotoninérgicos nesse tipo de tarefa ainda não está claro (ver Rogers, 2011, para uma revisão).

### **Impulsividade e TDAH**

Algumas das evidências discutidas acima apontam para a possibilidade de unificação dos diferentes resultados relacionados à tomada de decisão. O fato de que o desempenho em tarefas de desvalorização pelo atraso ou probabilidade pode ser descrito por equações muito similares, ou que regiões cerebrais como a amígdala e o núcleo accumbens afetam os dois tipos de escolha, indicam que os dois métodos podem convergir em uma só medida..

Uma expressão comum entre os diferentes estudos com os métodos descritos até aqui é de que essas tarefas estão medindo a impulsividade. Nas tarefas de desvalorização pelo atraso, por exemplo, uma preferência por escolhas imediatas em relação a possíveis recompensas maiores no futuro é frequentemente definida como uma escolha impulsiva. Em contraste, nos experimentos com desvalorização pela probabilidade, opções que expõem o sujeito a maior risco são consideradas impulsivas, especialmente quando essa decisão acarreta perdas a longo prazo, como no caso da IGT (Bechara et al., 1994).

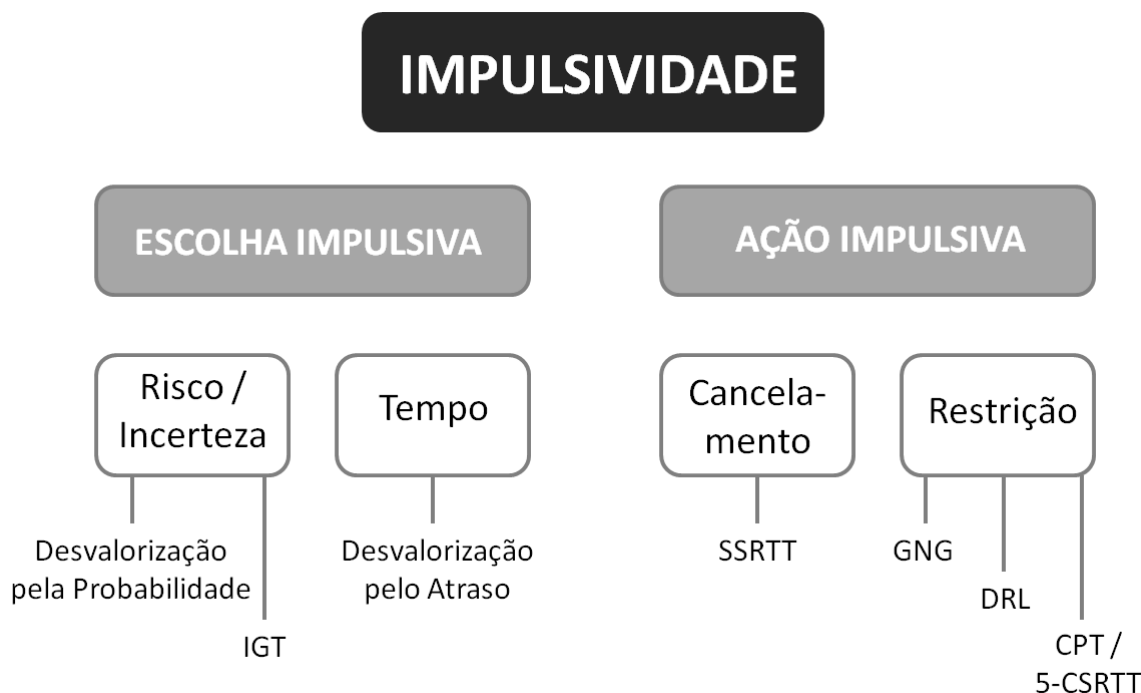
A primeira questão é, portanto, se existe uma correlação entre o desempenho em tarefas mediadas por tempo e probabilidade. Com base em diversos estudos que tentaram comprovar isso usando duas tarefas de desvalorização com um desenho intra-sujeitos, é bastante claro que essa correlação é, no máximo, moderada. Myerson et al. (2003) revisaram os estudos publicados até então e constataram que, quando significativa, a correlação variava entre 0,16 e 0,37. No entanto, surpreendentemente, essa correlação se refere ao grau de desvalorização nas duas tarefas, ou seja, um indivíduo que prefere recompensas imediatas também prefere segurança com relação a riscos.

Para responder se esses resultados realmente contradizem o comportamento esperado de um indivíduo impulsivo, entretanto, é necessário explorar o conceito de impulsividade mais profundamente. Baseando-se em resultados obtidos através de questionários, pesquisadores como Hans Eysenck e Ernest Barratt perceberam que a impulsividade podia ser dividida em

diversos sub-elementos (Eysenck & Eysenck, 1977; Barratt, 1985). Essas subdivisões se refletiriam, posteriormente, nas escalas que levam os seus nomes. O *Eysenck Impulsiveness Scale* (EIS)(Eysenck, Pearson, Easting, & Allsopp, 1985) se divide em uma dimensão *Impulsiveness*, definida como agir sem pensar ou sem perceber nas consequências e riscos, e a dimensão *Venturesomeness*, que avalia ações em que o sujeito conhece os riscos, mas prefere ignorá-los. Por sua vez, o *Barratt Impulsiveness Scale* (BIS)(Patton, Stanford, & Barratt, 1995) se divide em Impulsividade Motora (agir sem pensar), Cognitiva (tomar decisões rápidas) e de Não-Planejamento (não pensar no futuro). A correlação entre a EIS e a BIS é moderada, sendo mais forte ( $r = \sim 0,55$ ) entre a dimensão *Impulsiveness* da EIS e as demais dimensões da BIS.

Essa divisão do conceito de impulsividade em diferentes subdimensões também se reflete em tarefas experimentais com humanos e animais (Evenden, 1999). Além das tarefas que envolvem tomada de decisão, diferentes abordagens foram planejadas para investigar outros aspectos da impulsividade, em particular sua dimensão motora. A tarefa *Go/No-go* (GNG), por exemplo, pede que o sujeito realize determinada ação, como apertar uma tecla, somente quando um estímulo-alvo é apresentado. No entanto, essa ação deve ser inibida caso outro estímulo discriminativo apareça antes. A *Stop-Signal Reaction Time Task* (SSRTT) é essencialmente idêntica, com a diferença que o estímulo discriminatório aparece após a apresentação do estímulo-alvo. As duas tarefas avaliam a capacidade de controle inibitório do comportamento motor, mas existem evidências de que elas avaliam dimensões separadas (Schachar et al., 2007; ver Eagle, Bari, & Robbins, 2008).

Outras tarefas que avaliam o aspecto motor da impulsividade incluem a *Delayed Reinforcement of Low Rate of Responding* (DRL), em que o sujeito é obrigado a avaliar a passagem do tempo antes de realizar uma resposta, e a *Continuous Performance Test* (CPT) e sua adaptação para animais, a *5-Choice Serial Reaction Time Task* (5-CSRTT), tarefas de discriminação visual que também avaliam o número de respostas prematuras (realizadas antes da apresentação do estímulo). Alguns autores a classificam como relacionadas à capacidade de restrição motora, de forma similar à GNG (Winstanley, Olausson, Taylor, & Jentsch, 2010)(Figura 1).



*Figura 1.* Diagrama apontando as subdivisões do conceito de impulsividade, e as respectivas tarefas experimentais usadas para avaliá-las. Adaptado de Winstanley et al. (2010) com autorização da autora.

Assim como os aspectos cognitivos (Myerson et al., 2003) e motores (Schachar et al., 2007) da impulsividade não têm congruência interna, essas duas dimensões também parecem ser distintas entre si. Diferentes experimentos comparando o desempenho dos mesmos sujeitos na tarefa de desvalorização pelo atraso e GNG (Dalen, Sonuga-Barke, Hall, & Remington, 2004; Anker, Zlebnik, Gliddon, & Carroll, 2009) ou SSRT (Solanto et al., 2001; Van den Bergh et al., 2006) encontraram uma relação fraca ou inexistente entre inibição motora e o padrão de escolhas. Da mesma forma, nenhuma relação foi encontrada entre o desempenho na IGT e na CPT (Malloy-Diniz, Fuentes, Leite, Correa, & Bechara, 2007).

Como um todo, esses resultados sugerem que a unificação do conceito de impulsividade é pouco útil. É possível fazer uma analogia da situação atual dessa área com o estudo da memória. Da mesma forma que diversas evidências convergiram para a distinção de diferentes tipos de memória, com características psicométricas e neurobiológicas distintas, também a impulsividade deve caminhar nesse sentido, sendo entendida como um processo

multi-dimensional (Winstanley et al., 2010). Dentro dessa perspectiva, é perfeitamente possível explicar a relativa dissociação entre os resultados em tarefas de desvalorização pelo atraso e pela probabilidade como instrumentos que avaliam dois processos psicológicos separados.

Uma das principais consequências desse tipo de definição da impulsividade encontra-se no campo dos transtornos psiquiátricos. De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV)(American Psychiatric Association, 2002), o TDAH pode ser caracterizado nos subtipos Combinado, Predominantemente Inatento e Predominantemente Hiperativo-Impulsivo, este último predominantemente ligado à impulsividade motora, embora diferentes elementos estejam presentes nos critérios de diagnóstico. Com base nas recentes evidências sobre as subdimensões da impulsividade, alguns autores acreditam que a definição atual de TDAH pode ser revisada para abranger novos subtipos, que não necessariamente refletem a forma de diagnóstico atual. Esses novos subtipos possivelmente refletiriam áreas e sistemas cerebrais distintos (Sonuga-Barke, 2003; Dalen et al., 2004; Winstanley, Eagle, & Robbins, 2006). Nesse contexto, o papel de tarefas de desvalorização pelo atraso e recompensa poderia ser o de identificar padrões de escolha impulsiva que pudessem prever algum padrão de comportamento que pode ou não estar relacionado com um subtipo de TDAH existente.

A maioria dos estudos com desvalorização pelo atraso no TDAH identificam os indivíduos com esse diagnóstico como mais avessos à espera, escolhendo recompensas menores (Barkley, Edwards, Laneri, Fletcher, & Metevia, 2001; Kuntsi, Oosterlaan, & Stevenson, 2001), embora alguns estudos não encontrem o mesmo resultado (Solanto et al., 2001; Scheres et al., 2006). É possível que essa discrepância seja pelo fato de que os subtipos Predominantemente Hiperativo-Impulsivo e Predominantemente Inatento sejam particularmente vulneráveis (Scheres, Lee, & Sumiya, 2007; Scheres, Tontsch, Thoeny, & Kaczurkin, 2010), uma evidência que pode estar relacionada a diferenças na forma com que os diferentes subtipos processam a antecipação de recompensas (Scheres, Milham, Knutson, & Castellanos, 2007).

A interpretação do papel da desvalorização pelo atraso para o TDAH ainda não é consensual, mas vem ganhando crescente espaço. Ao menos duas teorias sobre o transtorno colocam essa tarefa em um papel de destaque. A Teoria da Via Dupla (Sonuga-Barke, 2003) supõe que o TDAH pode ser dividido em aspectos motivacionais e executivos. De acordo com



essa teoria, os aspectos motivacionais seriam ligados a uma forte aversão a qualquer tipo de espera nos indivíduos com TDAH, o que se reflete em maior grau de escolha impulsiva nas tarefas de desvalorização pelo atraso. A dificuldade de concentração e inatenção observada nesse transtorno seriam o resultado de reduzir os efeitos subjetivos da espera, quando esta não pode ser evitada. Os aspectos executivos, por sua vez, dizem respeito à dificuldade de controle inibitório, em tarefas como a SSRTT, e constituiriam uma via separada em relação à desvalorização pelo atraso. No entanto, as duas vias estariam ligadas à ação da dopamina, através de circuitos mesolímbicos (motivação) ou mesocorticais (executivo).

A Teoria do Desenvolvimento Dinâmico (Sagvolden, Johansen, Aase, & Russell, 2005) define o TDAH como uma condição em que os mecanismos de recompensa de novos e antigos comportamentos estariam alterados. O tempo, para essa teoria, caracteriza a distância entre um comportamento e seu reforço, uma distância que, para pessoas com TDAH, não pode ser muito grande. Uma das hipóteses é que a percepção do tempo e a capacidade de associar recompensas a longo prazo poderiam explicar outros sintomas do TDAH, como a hiperatividade.

Enquanto a desvalorização pelo atraso segue sendo uma tarefa importante para o TDAH, a desvalorização pela probabilidade foi testada apenas duas vezes, e em nenhum dos casos houve diferença nas escolhas entre sujeitos com ou sem diagnóstico do transtorno (Scheres et al., 2006; Drechsler, Rizzo, & Steinhausen, 2010). Certamente, mais estudos são necessários para caracterizar o papel da escolha baseada em probabilidade nesse e em outros transtornos.

## **Discussão**

Esta revisão apresentou evidências sobre a forma inconsistente com que o tempo e a probabilidade são avaliados em tomadas de decisão. Esses fatores são normalmente aversivos, mas seu impacto tende a ser diferente quando sua magnitude é muito extrema (p. ex., muito tempo de espera, ou pouca probabilidade). Ainda que, intuitivamente, as escolhas individuais relacionadas a eles pareçam estar relacionadas, esses dois elementos parecem avaliar aspectos distintos do processo de tomada de decisão.

A dissociação entre a desvalorização pelo atraso e pela probabilidade sugere que a impulsividade não é um conceito unitário, sendo composta por diversas dimensões. Além dos

dois subtipos de escolha impulsiva, a capacidade de inibição de resposta, manifestada essencialmente em tarefas de comportamento motor, também é um fator importante para esse conceito. O fracionamento da noção de impulsividade tem consequências para a definição e diagnóstico do TDAH. Algumas das teorias proeminentes sobre esse transtorno sugerem que a desvalorização pelo atraso pode ser a chave para a identificação de diferentes subtipos, ou para a explicação de outros sintomas, como a desatenção e a hiperatividade.

Essas evidências sugerem que a avaliação dos padrões de escolha mediados por tempo e probabilidade pode contribuir para a compreensão de fenômenos psicológicos complexos como a impulsividade, com aplicações práticas para a identificação de transtornos psiquiátricos. Embora a literatura sobre a área tenha crescido nos últimos anos, novos estudos são necessários, particularmente envolvendo tarefas que incluam a avaliação dos efeitos da probabilidade.

## CAPÍTULO II

### **Prenatal alcohol exposure did not affect impulsivity in rats performing delay or probability discounting tasks**

#### **ABSTRACT**

*Introduction:* Individuals who fall under the spectrum of the Fetal Alcohol Syndrome have a higher prevalence of several cognitive disturbances, including a greater probability of being diagnosed with ADHD. Some of these effects, such as hyperactivity and attentional impairments, are already well established in the literature. The assessment of impulsive choice, however, has received little attention in both human and animal studies. In this study, we attempt to investigate the effects of prenatal ethanol exposure on two tasks, related to impulsive choice, that have never been studied in this condition: delay and probability discounting. *Method:* Rats prenatally exposed to ethanol (liquid diets with 0, 10 or 35% ethanol-derived calories or laboratory chow) were trained to respond for food in either delay (N = 21) or probability (N = 48) discounting tasks, performed in computer-controlled operant conditioning chambers. *Results:* Prenatal treatment failed to differentiate the rates at which the rats chose the larger reinforcer associated with delay – in which 35% EDC was not tested - or risk, although they suggest further tests are warranted. Minor differences in the type of exposure or experimental procedures, particularly in the probability discounting task, should be potential targets for further studies.

*Keywords:* Delay discounting; Probability discounting; Fetal Alcohol Syndrome; Prenatal ethanol exposure; Impulsivity

Article to be submitted to the journal *Psychology & Neuroscience*

## INTRODUCTION

In humans, ethanol is a known teratogen, causing abnormalities ranging from the severe Fetal Alcohol Syndrome (FAS)(Jones & Smith, 1973), a leading cause of mental retardation, to more subtle cognitive (Streissguth et al., 1986; Streissguth, Barr, & Sampson, 1990; Olson, Sampson, Barr, Streissguth, & Bookstein, 1992) and social (Disney, Iacono, McGue, Tully, & Legrand, 2008) impairments. Among these, two findings in particular are particularly relevant for the present study: the link between prenatal alcohol exposure and attentional/response inhibition abnormalities when young (Brown et al., 1991; Streissguth et al., 1994) and drinking problems in adolescence and adulthood (Baer, Barr, Bookstein, Sampson, & Streissguth, 1998; Baer, Sampson, Barr, Connor, & Streissguth, 2003).

Both of these factors seem to be related to impulsivity, and impulsive choice in particular. There's evidence to suggest that the abuse of alcohol is correlated with the degree of delay aversion in a delay discounting task (Petry, 2001; Field, Christiansen, Cole, & Goudie, 2007). Similarly, subjects diagnosed with Attention-Deficit Hyperactive Disorder (ADHD) tend to discount future rewards more steeply than controls (Barkley et al., 2001; Kuntsi et al., 2001; Solanto et al., 2001). As noted, prenatal alcohol exposure leads to some of the cognitive abnormalities seen in ADHD, and it is in fact considered to be a risk factor for this disorder (Mick, Biederman, Faraone, Sayer, & Kleinman, 2002).

It is also known that prenatal alcohol exposure produces several sorts of disruptions to dopaminergic pathways in the brain (Druse, Tajuddin, Kuo, & Connerty, 1990; Shen, Hannigan, & Kapatos, 1999; Choong & Shen, 2004). These findings are relevant because dopaminergic pathways and regions related to them are important to tasks of impulsive choice (see Cardinal, 2005). A structure of special interest is the nucleus accumbens, where these abnormalities were observed too (Blanchard et al., 1993; Chen, Maier, & West, 1997).. Lesions in this structure were shown to shift behavior in delay and probability discounting tasks towards delayed and uncertain rewards (Cardinal et al., 2001; Cardinal & Howes, 2005). Systemic injections of amphetamine, a dopaminergic agent, seem to have the opposite effect on both tasks (van Gaalen et al., 2006; Simon et al., 2009).

In light of these different types of converging evidence, it makes sense to question whether individuals exposed to ethanol in utero might have differences in their pattern of

choices mediated by time or probability, which reflect two dissociate aspects of impulsive choice (see Myerson et al., 2003). The identification of different patterns of choice in delay and probability tasks is important as they underly several theories regarding ADHD and impulsivity in general (Evenden, 1999). Individuals prenatally exposed to ethanol seem to have similar, yet distinguishable, cognitive and behavioral characteristics in comparison to subjects with a ADHD diagnosis (Coles et al., 1997). The study of impulsive choice could provide further evidence regarding the possible differences between these two subgroups, as well as contribute to a wider understanding of the effects of prenatal alcohol to impulsive choice. Although there is some evidence that prenatal alcohol disrupts timing behavior (Wass, Simmons, Thomas, & Riley, 2002; Simmons, Levy, Riley, Madra, & Mattson, 2009), to our knowledge, no direct tests of delay or probability discounting have been reported in the literature so far.

To address that, we decided to perform these tests in an animal model. Using groups of rats exposed to two different doses of prenatal alcohol exposure with the use of liquid diets, along with pair-fed controls, an attempt will be made to replicate a level of exposure that is below that of full-blown FAS. The objective is to verify if prenatal ethanol exposure can interfere with impulsive choice in delay and probability discounting tasks.

## **Method**

### *Subjects*

The subjects were the offspring of 80 female (primiparous) and 40 male Wistar rats from Fundação Estadual de Produção e Pesquisa em Saúde (Rio Grande do Sul, Brazil). The females were weighed and placed into weight-matched groups. Dams were randomly assigned to one of four maternal treatments: (1) A35-liquid diet with 35% ethanol-derived calories, (2) A10-liquid diet with 10% ethanol-derived calories, (3) CONTROL-liquid diet without ethanol and (4) CHOW- free access to laboratory chow and water. Rats had a week of habituation to the liquid diets before the period of mating began, during which the administration of diets was interrupted. The diets were returned to each rat when its pregnancy was confirmed by a vaginal smear, and were kept available until the day they gave birth, after which all groups were fed normally with ad libitum laboratory chow and water. During pregnancy, Group A35 had access to 150 ml of liquid diet each day, and the amount consumed by each dam at a given

gestational day was the limit provided to its weight-matched counterparts in the A10 and Control groups on the same gestational day. National and institutional guidelines for animal welfare were followed and all procedures were approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Separate groups of siblings were used for the two tasks. Because dams exposed to the higher dose of ethanol showed an increased mortality, the A35 group was used in only one task (probability discounting). Only male rats were used for all tasks.

### *Apparatus*

Five hole nose-poke chambers with sound attenuating cubicles (Med Associates, St Albans) were used. Each chamber had a receptacle attached to a pellet dispenser and a house light on one side, and five smaller apertures on the opposite wall. For the purposes of this task, only the left-most (Aperture 1) and right-most (Aperture 2) orifices were used. Every aperture was equipped with LED lights and infrared sensors. The chambers were controlled via software (MED-PC IV, Med Associates) by a computer.

### *Training*

Housed in pairs, animals were gradually restricted to 85% of their free feeding weight. A week before testing, sucrose pellets were sprinkled in their home cages for habituation. Training began with a simple fixed ratio schedule, in which rats had to nose-poke one of the orifices to have a 45mg sucrose pellet (Bio-Serv, Frenchtown) delivered in the receptacle. Rats were trained to a criterion of 50 correct responses (defined as nose-pokes inside a lit aperture) within a session of 30 minutes, first for Aperture 1, then for Aperture 2. This stage lasted for approximately 5 days, and was the same for both tasks.

### *Delay discounting*

This task was performed at postnatal day (PND) 60 with 21 rats (7 from each group, A35 rats were not used). At the start of the task, the weight of the animals was not significantly different between groups. The delay discounting procedures followed the protocol used by Cardinal, Robbins, & Everitt (2000), using solely the “houselight” paradigm of their study. The task consists of associating one aperture with a smaller, immediate reward

(1 pellet) and another aperture with a bigger, delayed reward (4 pellets). The delay in this latter option progressively increased during the five blocks of the task (0s, 10s, 20s, 40s and 60s), each of which consisted of two forced choice trials and ten free choice trials. In the forced choice trials, each aperture (immediate and delayed) was lit once, individually. During free choice trials, both apertures lit up simultaneously.

Each trial initiated with an intertrial period (100s) in which all lights were kept off. After that, the house light and the light in the feeder receptacle lit up. The rat had to perform a nose-poke in this receptacle, after which its light went off and Aperture 1 and/or (depending if it is a free or forced choice trial) Aperture 2 lit up. If the rat chose the aperture associated with the delayed reward, a period of delay (in which the house light was kept on) followed, its extension determined by the current block. After this period, 4 pellets were dispensed, the house and feeder lights lit up, and after the rat collected the reward, the apparatus returned to the intertrial state. If, instead, the rat chose the aperture associated with the immediate reward, it was immediately rewarded with 1 pellet. The rat had 10 seconds to start the trial, 10 seconds to select any option and 10 seconds to collect the reward. An omission was registered if it failed to do so within this time period. As each experimental session had 60 trials (12 for each block), each lasting 100 seconds, the duration of every daily session was 100 minutes. The association of Aperture 1 or Aperture 2 for the delayed option was randomly assigned for each rat, and kept stable throughout the sessions.

Only data from free choice trials were analyzed. The criterion for achieving a baseline was the analysis of the last 7 sessions for each rat by a two-way ANOVA, with delay and day as factors. In this analysis, rats had to show both a significant effect of delay ( $p < 0.05$ ), and a non-significant effect of day ( $p > 0.05$ ) to be considered for further analysis. The mean number of choices of the delayed aperture in each block, as well as the number of omissions and latency to initiate a trial was measured for each group using the average data from these last 7 sessions.

### *Probability discounting*

For this test, started at PND 120, 48 rats were used (A35 = 8, A10 = 16, CTRL = 12, CHOW = 12). The animals in group A35 had a significantly lower weight compared with all other groups, which is expected according to the developmental effects of prenatal alcohol.

The procedures, adapted from Nasrallah, Yang, & Bernstein (2009), were somewhat similar to the delay discounting task, with the distinction that, after the training period, one aperture corresponded to a bigger, uncertain reward (75%, 50%, etc. chance of being presented) and the other to a smaller reward, presented 100% of the time. In both cases, the reward, if forthcoming, was presented immediately after the choice was made. The objective was to compare the pattern of responses of the animals in each group by the percentage of choices made in the uncertain option. Most of the procedures were identical to the delay discounting task, with the exception of the differences explained below.

The probability of reward in the uncertain option was changed only from one day to the next, being fixed for every session. Each daily 45-min session was separated in two blocks. The first block was composed of forced choice trials, in which a single option was available to the animal at a time. In the second block, the subject was free to choose between the certain and uncertain rewards. During both blocks, in case the animal chose the uncertain option and no reward was to be dispensed, all lights went off and the chamber returned to its intertrial state. Each block was composed of 24 trials, and each trial had a fixed duration of 55s, regardless of choice or omissions.

No baseline performance was required for this test, which was run on two separate phases. The first one lasted a week, and the probabilities associated with the larger reward were progressively lowered in each day, in this order: 100%, 75%, 50%, 25% and 16%. However, to ensure that the pattern of choices observed was not due to a carry-over effect from multiple sessions, four more weeks of testing were performed. In each week, the first day had a 100% probability of delivering a bigger reward, and in the other four days the probability – 16,66%, 25%, 33,33% or 66,66% for each week - was kept stable.

Only data from free choice trials were analyzed. For the first phase of this task, a repeated-measures ANOVA was used to compare the performance during the whole week, with Session and Group as factors. For the second phase, the same procedure was used, but this time only the last day of each week was considered for analysis, in order to ensure that it reflected more clearly the pattern of choice associated with that probability. Dependent measures were the percentage of choice of the larger reward, total omissions and average latency to initiate a trial.

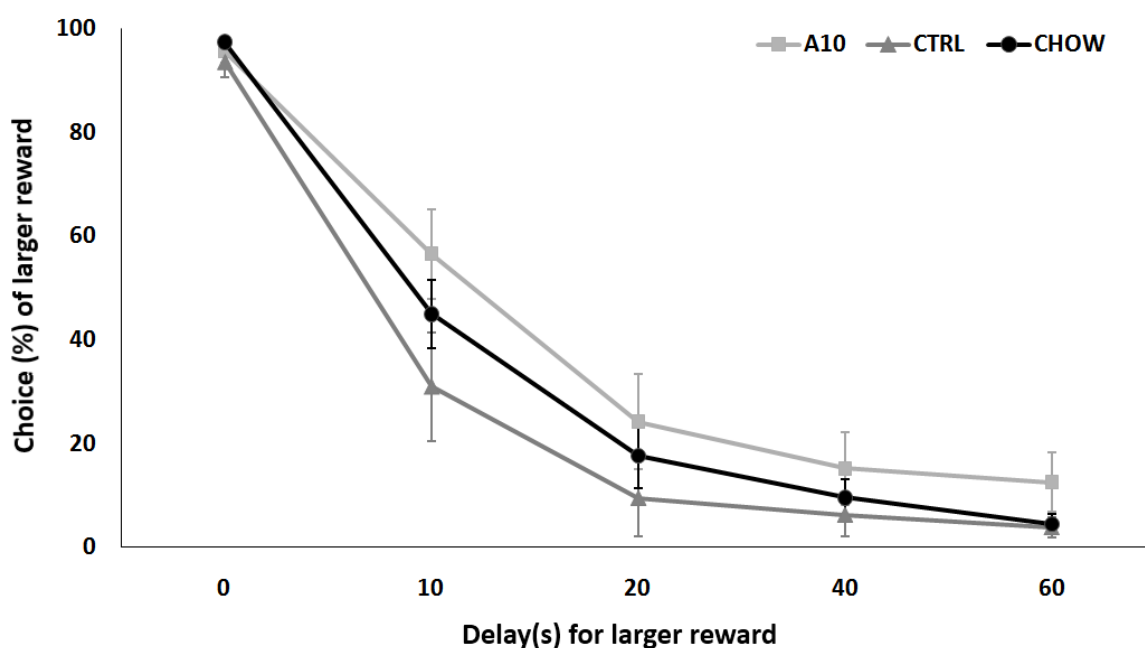


It is essential to note that no “true” randomness was used in this task, as it would possibly lead to vastly different experiences for each animal, denying the possibility of actually controlling the probability of reward. For that reason, this experiment used a design in which, while the probability of reward in each individual trial was controlled pseudorandomly by a function in the program (i.e. it was, in practical terms, unpredictable), the overall probability of a set of trials was fixed. In a set of 24 trials, for instance, if the probability of reward was set to 50% and the animal had chosen the uncertain option in every trial, it would be rewarded exactly 12 times.

## Results

### *Delay discounting*

After 45 sessions, all animals were able to achieve a stable baseline, with the exception of one subject from group CHOW, which was excluded from the analysis because its pattern of choices did not change in any block. Figure 1 shows the mean percentage of choice of the delayed option for each group at different blocks.



*Figure 2.* Mean percentage (+/-SEM) of choice of the bigger, delayed reward in respect to the delay (in seconds) associated with the choice. No significant difference between groups was found.

An analysis of variance showed no significant difference between the three groups in the choice of delayed options at each block [ $F(17,2)=1.52$ ,  $p=0.24$ ]. The same was true for the number of omissions [ $F(17,2)=2.54$ ,  $p=0.10$ ] and latency to initiate trials [ $F(17,2)=0.44$ ,  $p=0.64$ ] (Table 1).

Table 1

*Mean (+/-SEM) of the number of omissions and the latency to initiate trials during each block of 10 trials, with different delays (D1 to D5) to the larger reward*

		D1 (0s)	D2 (10s)	D3 (20s)	D4 (40s)	D5 (60s)
Omissions	A10	0.2 (0.2)	1.3(0.6)	1.6(0.7)	1.6(0.7)	1.6(0.7)
	CTRL	0	0.2(0.1)	0.3(0.1)	0.4(0.2)	0.3(0.2)
	CHOW	0	0.2(0.1)	0.2(0.1)	0.3(0.1)	0.2(0.1)
Latency (s) to initiate trial	A10	1.7(0.3)	2.0(0.2)	2.3(0.3)	2.5(0.3)	2.4(0.3)
	CTRL	1.5(0.1)	1.8(0.1)	2.1(0.1)	1.9(0.2)	2.1(0.2)
	CHOW	1.5(0.3)	1.9(0.3)	1.9(0.3)	2.1(0.4)	1.9(0.3)

### *Probability discounting*

Data from the first week of testing reveals that the factor Session had a significant impact on performance [ $F(75.8,1.72)=29.13$ ,  $p<0.001$ ], which was expected given the different probabilities associated with each session. However, the effect of Group was only marginally significant [ $F(44,3)=2.14$ ,  $p=0.10$ ], and no interaction between these factors was found [ $F(75.8,5.1)=1.18$ ,  $p=0.32$ ] (Figure 3). As for omissions and the latency to initiate trials, neither Day or Group were significant factors ( $p<0.05$ )(Table 2).

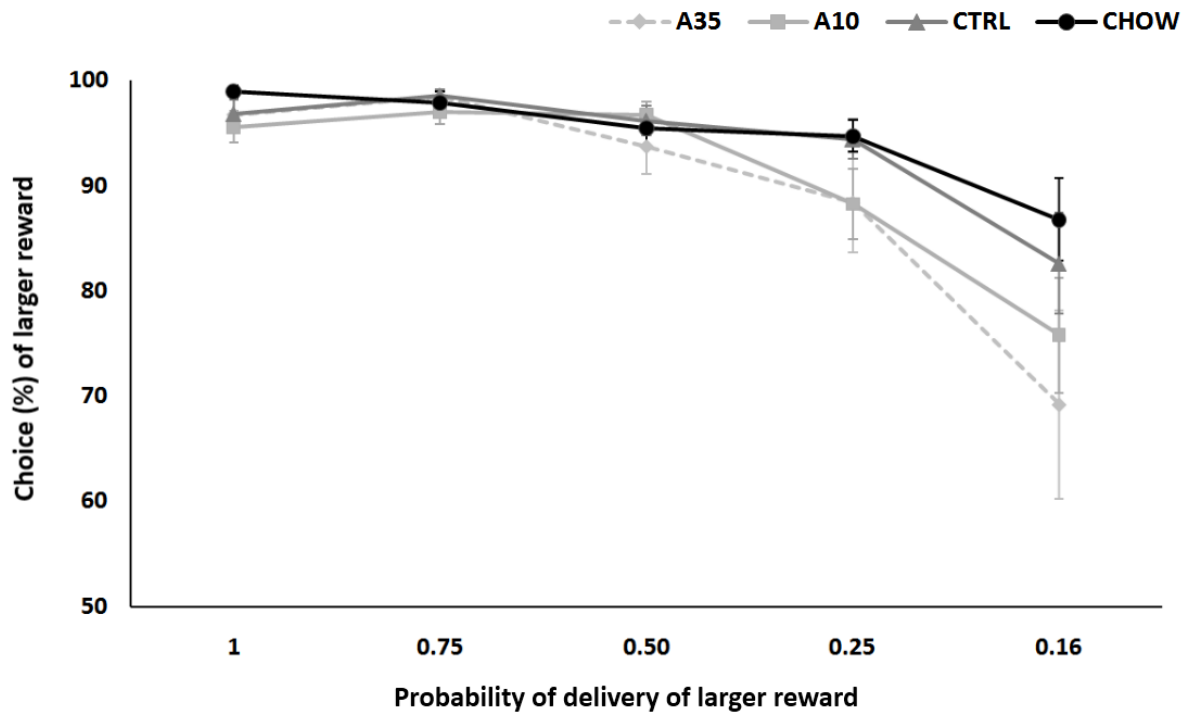


Figure 3. Mean percentage (+-SEM) of choice of larger, uncertain reward at each session, and its corresponding probability of being delivered. There was only a marginally significant effect of Group ( $p=0.10$ ).

Table 2

Mean (+/- SEM) of number of omissions and latency to initiate trials in the first phase of testing, with different probabilities (P1-P5)

		P1 (100%)	P2 (75%)	P3 (50%)	P4 (25%)	P5 (16%)
Omissions	A35	2.1 (1.0)	0.8(0.6)	0	0.1(0.1)	0.1(0.1)
	A10	1.7(1.1)	1.6(0.8)	0.1(0.1)	0.1(0.1)	0.1(0.1)
	CTRL	0.4(0.3)	0.4(0.2)	0	0.3(0.2)	0
	CHOW	0.6(0.5)	0.4(0.2)	0.1(0.1)	0	0

Latency (s) to initiate trial	A35	3.7(0.5)	3.1(0.5)	2.3(0.3)	1.8(0.1)	2.0(0.1)
	A10	3.1(0.5)	2.6(0.3)	1.9(0.1)	1.9(0.2)	2.1(0.2)
	CTRL	2.4(0.4)	2.0(0.3)	1.9(0.1)	1.9(0.1)	2.0(0.1)
	CHOW	2.9(0.4)	2.5(0.2)	2.0(1.5)	1.9(0.8)	1.9(0.1)

In the second phase of testing, probabilities were kept stable for a week, and only data from the last day of each week was analyzed. Again, factor Session was significant [ $F(67.4,1.5)=35.58$ ,  $p<0.001$ ], but neither an effect of Group [ $F(44,3)=2.46$ ,  $p=0.07$ ] or an interaction [ $F(67.4,4.5)=2.04$ ,  $p=0.08$ ] was found (Figure 4). The omissions and latencies to initiate trials were not affected by Session or Group ( $p>0.5$ ) (Table3).

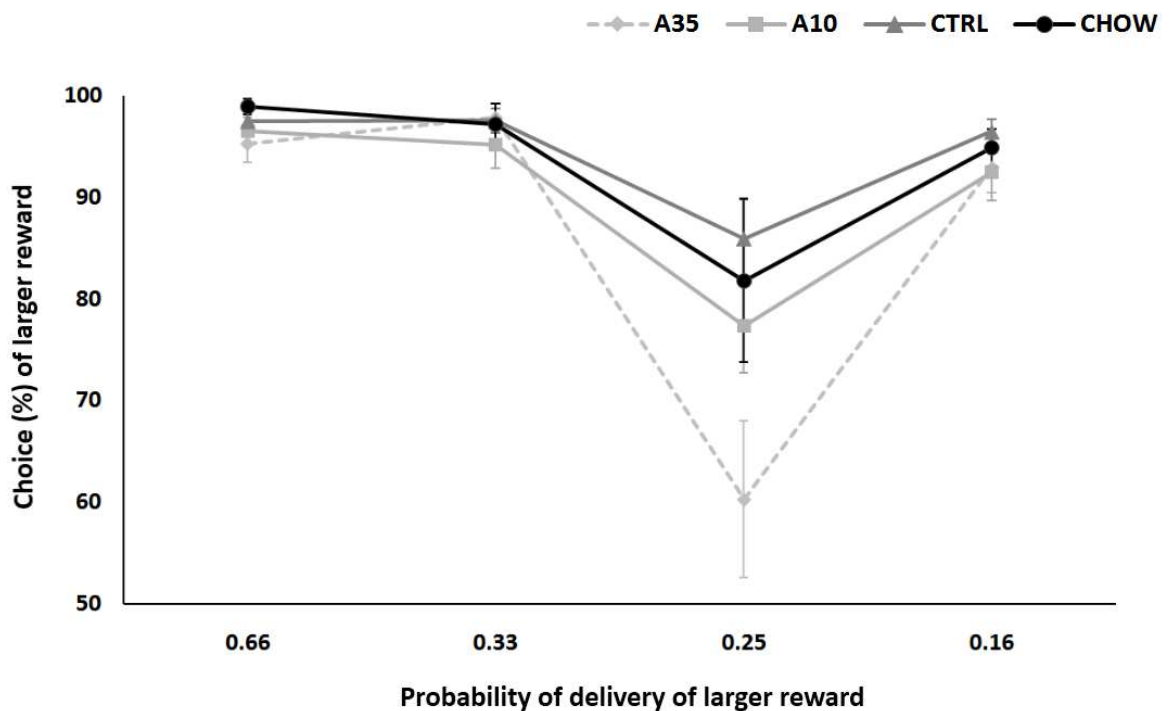


Figure 4. Mean (+/-SEM) percentage of choice of the uncertain reward, according to its corresponding probability of being delivered, in the last day of each week in the second phase of testing. Again, differences between groups were only marginally significant ( $p=0.07$ ).

Table 3

*Mean (+/- SEM) of number of omissions and latency to initiate trials in the second phase of testing associated with different probabilities (P1-P4)*

		P1 (66%)	P2 (33%)	P3 (25%)	P4 (16%)
Omissions	A35	2.0 (0.8)	0.8(0.4)	1.1(0.5)	0.6(0.3)
	A10	1.6(0.6)	0.8(0.2)	1.1(0.3)	1.0(0.4)
	CTRL	2.0(0.8)	0.9(0.3)	2.0(0.4)	1.1(0.4)
	CHOW	2.1(0.8)	0.4(0.2)	0.6(0.3)	0.7(0.3)
Latency (s) to initiate trial	A35	2.3(0.3)	1.7(0.1)	1.9(0.1)	2.1(0.2)
	A10	2.1(0.2)	2.0(0.1)	2.3(0.2)	2.4(0.2)
	CTRL	2.2(0.2)	2.1(0.1)	2.2(0.1)	2.3(0.3)
	CHOW	2.5(0.2)	1.8(0.1)	2.0(0.1)	2.2(0.1)

## Discussion

The present results are evidence that a prenatal exposure to ethanol does not seem to modify the pattern of impulsive choice in adulthood. This was true for delay – although only a small dose of ethanol was tested in this task – and probability discounting. In the latter test, some interesting patterns of behavior emerged, which have to be discussed in light of the available literature.

The first striking characteristic is that, when tested with progressively diminishing probabilities in a single week, the results are mostly consistent with what is expected of a pattern of choice facing diminishing odds. However, when the animals faced the same odds in the second phase of testing, their choices were inconsistent with their previous behavior. This time, the choice of larger rewards paradoxically increased when they were less likely. Importantly, this reversal happened exactly at a point in which the better option was to switch

to the certain, smaller rewards, as the odds for the uncertain rewards didn't compensate their magnitude (16,66% chance of receiving a 4-times greater reward).

Based on available evidence, this reversal of preferences over time was not expected. Studies that have tested rats during adolescence and adulthood found very similar, albeit not identical, results (Nasrallah et al., 2009; Adriani et al., 2005). One difference is that those studies used the same protocol – one week of testing with diminishing odds – in both times, while we changed the experimental procedure by keeping probabilities stable over a week. It is likely that this factor plays a role in our present results, and suggest that choices involving probabilistic rewards are highly susceptible to slight differences in testing, particularly ones involving the residual effect of previous contingencies.

As for the disadvantageous pattern of choices performed by all groups when the probabilities were small, the evidence is conflicting. Groups that used a different protocol, one which encompassed many different probabilities in a single session through the use of blocks of trials, found that the rats adapted particularly well to small, disadvantageous probabilities, adjusting their percentage of choice of uncertain rewards accordingly (Cardinal & Howes, 2005; St Onge & Floresco, 2008). The same happened in a study with procedures that were very similar to the ones used in the present study (Nasrallah et al., 2009), suggesting that differences in protocol alone might not explain it. A possible explanation lies in differences between strains. All studies mentioned so far used Long Evans or Lister Hooded rats; two studies that used Wistar rats and procedures analogous to ours also found an inconsistent pattern of choice, with rats increasing their preference for larger, uncertain rewards when they became economically disadvantageous (Adriani et al., 2005; Adriani & Laviola, 2006). Indeed, strain differences were found to be significant in delay discounting tasks (Wilhelm & Mitchell, 2009; Oberlin & Grahame, 2009). The only study that compared strains in the probability discounting task used high and low alcohol-drinking strains (Wilhelm & Mitchell, 2008), which means that the question of whether Wistar rats are particularly less risk averse remains open.

It is important to note that, using the same strain and a similar protocol, Adriani and collaborators (2005) were able to show significant differences between their experimental groups, finding that rats exposed to methylphenidate showed a more economically advantageous pattern of choices. In our case, the significance values obtained, particularly in

the first week of training, tentatively suggest that the A35 group could be more risk averse compared to controls. This conclusion is undermined by the fact that the results failed to achieve a conventional level of significance, and because of the aforementioned inconsistencies in the protocol.

Nevertheless, these results indicate that further studies regarding impulsive choice in individuals prenatally exposed to ethanol are warranted. In the delay discounting task, a wider range of doses of alcohol need to be investigated. And in the probability discounting test, the use of different protocols, species or strains would likely be able to show significant results. The issue of whether alcohol during pregnancy, particularly in low to moderate doses, can cause long-lasting cognitive impairment is an important one, and the testing of impulsive choice in both humans and animals is a widely underrepresented subset of this field.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A concepção do experimento relatado no Capítulo II está ligada à discussão teórica realizada no Capítulo I. Com base na ideia de investigar a possível impulsividade de indivíduos pertencentes ao espectro da SAF, diversas opções de tarefas experimentais seriam viáveis com base no equipamento disponível. Considerando que um outro grupo de animais expostos às mesmas condições seria submetido em paralelo à 5-CSRTT, uma tarefa que avalia a impulsividade motora, a opção por utilizar os testes de desvalorização pelo atraso e pela probabilidade no presente trabalho foi uma tentativa de expandir e diversificar a testagem da impulsividade para seu aspecto cognitivo. Nosso experimento foi o primeiro a analisar essa dimensão, e um entre poucos a avaliar a impulsividade nesse contexto, em humanos ou animais.

Como foi observado, as tarefas não foram capazes de identificar diferenças significativas no padrão de escolha impulsiva dos animais expostos ao álcool. No entanto, os resultados encontrados na tarefa de desvalorização pela probabilidade sugerem que uma replicação desse estudo com um protocolo e, particularmente, uma linhagem ou espécie diferente teriam uma boa chance de encontrar essas possíveis diferenças. Com relação à tarefa de desvalorização pelo atraso, a principal diferença a ser realizada em uma futura replicação seria a inclusão de níveis maiores de álcool, uma vez que a dose maior do presente estudo não foi testada. O fato de que os grupos expostos à menor dose de etanol não tiveram diferenças nas duas tarefas são coerentes com nossos outros trabalhos com essa faixa de exposição, a serem publicados posteriormente.

Espera-se que esse trabalho possa contribuir para a literatura a respeito do efeito teratogênico do álcool e da impulsividade cognitiva. É preciso que mais estudos abordem a dissociação entre os diferentes aspectos da impulsividade, e utilizem tarefas que possam, eventualmente, nos permitir identificar experimentalmente diferentes subtipos entre condições que hoje são definidas da mesma forma, como o TDAH ou o espectro do álcool fetal.



## REFERÊNCIAS

- Acheson, A., Farrar, A. M., Patak, M., Hausknecht, K. A., Kieres, A. K., Choi, S., de Wit, H., et al. (2006). Nucleus accumbens lesions decrease sensitivity to rapid changes in the delay to reinforcement. *Behavioural Brain Research*, *173*(2), 217-228.  
doi:10.1016/j.bbr.2006.06.024
- Adriani, W., & Laviola, G. (2006). Delay aversion but preference for large and rare rewards in two choice tasks: implications for the measurement of self-control parameters. *BMC Neuroscience*, *7*(1), 52. doi:10.1186/1471-2202-7-52
- Adriani, W., Leo, D., Greco, D., Rea, M., di Porzio, U., Laviola, G., & Perrone-Capano, C. (2005). Methylphenidate Administration to Adolescent Rats Determines Plastic Changes on Reward-Related Behavior and Striatal Gene Expression. *Neuropsychopharmacology*, *31*(9), 1946-1956.
- American Psychiatric Association. (2002). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - Texto revisado*. Porto Alegre: Artes Médicas.
- Anker, J. J., Zlebnik, N. E., Gliddon, L. A., & Carroll, M. E. (2009). Performance under a Go/No-go task in rats selected for high and low impulsivity with a delay-discounting procedure. *Behavioural Pharmacology*, *20*(5-6), 406-414.  
doi:10.1097/FBP.0b013e3283305ea2
- Baer, J. S., Barr, H. M., Bookstein, F. L., Sampson, P. D., & Streissguth, A. P. (1998). Prenatal alcohol exposure and family history of alcoholism in the etiology of adolescent alcohol problems. *Journal of Studies on Alcohol*, *59*(5), 533-543.
- Baer, J. S., Sampson, P. D., Barr, H. M., Connor, P. D., & Streissguth, A. P. (2003). A 21-Year Longitudinal Analysis of the Effects of Prenatal Alcohol Exposure on Young Adult Drinking. *Archives of General Psychiatry*, *60*(4), 377-385.  
doi:10.1001/archpsyc.60.4.377
- Barkley, R. A., Edwards, G., Laneri, M., Fletcher, K., & Metevia, L. (2001). Executive functioning, temporal discounting, and sense of time in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and oppositional defiant disorder (ODD). *Journal of Abnormal Child Psychology*, *29*(6), 541-556.
- Barratt, E. S. (1985). Impulsiveness subtraits: arousal and information processing. In

- Motivation, emotion, and personality* (Vol. 5, pp. 137–146). North Holland: Elsevier Science.
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, *50*(1-3), 7-15. doi:10.1016/0010-0277(94)90018-3
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., & Damasio, A. R. (1997). Deciding Advantageously Before Knowing the Advantageous Strategy. *Science*, *275*(5304), 1293 -1295. doi:10.1126/science.275.5304.1293
- Benartzi, S., & Thaler, R. H. (1995). Myopic Loss Aversion and the Equity Premium Puzzle. *The Quarterly Journal of Economics*, *110*(1), 73-92. doi:10.2307/2118511
- Benartzi, S., & Thaler, R. H. (1999). Risk Aversion or Myopia? Choices in Repeated Gambles and Retirement Investments. *Management Science*, *45*(3), 364-381.
- Blanchard, B. A., Steindorf, S., Wang, S., LeFevre, R., Mankes, R. F., & Glick, S. D. (1993). Prenatal Ethanol Exposure Alters Ethanol-Induced Dopamine Release in Nucleus Accumbens and Striatum in Male and Female Rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *17*(5), 974-981. doi:10.1111/j.1530-0277.1993.tb05651.x
- Block, J. A., Santa Ana, E., Rodriguez, M. L., & Colman, M. (2002). Delay of Gratification: Impulsive Choices and Problem Behaviors in Early and Late Adolescence. *Journal of Personality*, *70*(4), 533-552. doi:10.1111/1467-6494.05013
- Brown, R. T., Coles, C. D., Smith, I. E., Platzman, K. A., Silverstein, J., Erickson, S., & Falek, A. (1991). Effects of prenatal alcohol exposure at school age. II. Attention and behavior. *Neurotoxicology and Teratology*, *13*(4), 369-376. doi:10.1016/0892-0362(91)90085-B
- Cardinal, R. N. (2006). Neural systems implicated in delayed and probabilistic reinforcement. *Neural Networks*, *19*(8), 1277-1301.
- Cardinal, R. N., & Howes, N. (2005). Effects of lesions of the nucleus accumbens core on choice between small certain rewards and large uncertain rewards in rats. *BMC Neuroscience*, *6*(1), 37. doi:10.1186/1471-2202-6-37
- Cardinal, R. N., Pennicott, D. R., Lakmali, C., Sugathapala, Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2001). Impulsive Choice Induced in Rats by Lesions of the Nucleus Accumbens Core. *Science*, *292*(5526), 2499 -2501. doi:10.1126/science.1060818

- Cardinal, R. N., Robbins, T. W., & Everitt, B. J. (2000). The effects of d -amphetamine, chlordiazepoxide,  $\alpha$ -flupenthixol and behavioural manipulations on choice of signalled and unsignalled delayed reinforcement in rats. *Psychopharmacology*, *152*(4), 362-375. doi:10.1007/s002130000536
- Chen, W. A., Maier, S. E., & West, J. R. (1997). Prenatal alcohol treatment attenuated postnatal cocaine-induced elevation of dopamine concentration in nucleus accumbens: A preliminary study. *Neurotoxicology and Teratology*, *19*(1), 39-46. doi:10.1016/S0892-0362(96)00188-2
- Cherek, D., Moeller, F., Dougherty, D., & Rhoades, H. (1997). Studies of violent and nonviolent male parolees: II. Laboratory and psychometric measurements of impulsivity. *Biological Psychiatry*, *41*(5), 523-529. doi:10.1016/S0006-3223(96)00426-X
- Choong, K., & Shen, R. (2004). Prenatal ethanol exposure alters the postnatal development of the spontaneous electrical activity of dopamine neurons in the ventral tegmental area. *Neuroscience*, *126*(4), 1083-1091. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.04.041
- Coles, C. D., Platzman, K. A., Raskind-Hood, C. L., Brown, R. T., Falek, A., & Smith, I. E. (1997). A Comparison of Children Affected by Prenatal Alcohol Exposure and Attention Deficit, Hyperactivity Disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *21*(1), 150-161. doi:10.1111/j.1530-0277.1997.tb03743.x
- Colombetti, G. (2008). The Somatic Marker Hypotheses, and What the Iowa Gambling Task Does and Does not Show. *The British Journal for the Philosophy of Science*, *59*(1), 51-71. doi:10.1093/bjps/axm045
- Crean, J., Richards, J. B., & de Wit, H. (2002). Effect of tryptophan depletion on impulsive behavior in men with or without a family history of alcoholism. *Behavioural Brain Research*, *136*(2), 349-357. doi:10.1016/S0166-4328(02)00132-8
- Dalen, L., Sonuga-Barke, E. J. S., Hall, M., & Remington, B. (2004). Inhibitory Deficits, Delay Aversion and Preschool AD/HD: Implications for the Dual Pathway Model. *Neural Plasticity*, *11*(1-2), 1-11. doi:10.1155/NP.2004.1
- Damasio, A. R., Tranel, D., & Damasio, H. C. (1991). Somatic markers and the guidance of behavior: Theory and preliminary testing. In *Frontal lobe function and dysfunction* (pp. 217-228). New York: Oxford University Press.

- De Martino, B., Camerer, C. F., & Adolphs, R. (2010). Amygdala damage eliminates monetary loss aversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(8), 3788-3792. doi:10.1073/pnas.0910230107
- De Martino, B., Kumaran, D., Seymour, B., & Dolan, R. J. (2006). Frames, Biases, and Rational Decision-Making in the Human Brain. *Science (New York, N.Y.)*, *313*(5787), 684-687. doi:10.1126/science.1128356
- Disney, E. R., Iacono, W., McGue, M., Tully, E., & Legrand, L. (2008). Strengthening the Case: Prenatal Alcohol Exposure Is Associated With Increased Risk for Conduct Disorder. *Pediatrics*, *122*(6), e1225-1230. doi:10.1542/peds.2008-1380
- Drechsler, R., Rizzo, P., & Steinhausen, H. (2010). Decision making with uncertain reinforcement in children with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, *16*(2), 145-161. doi:10.1080/09297040903190774
- Druse, M. J., Tajuddin, N., Kuo, A., & Connerty, M. (1990). Effects of in utero ethanol exposure on the developing dopaminergic system in rats. *Journal of Neuroscience Research*, *27*(2), 233-240. doi:10.1002/jnr.490270214
- Du, W., Green, L., & Muerson, J. (2002). Cross-cultural comparisons of discounting delayed and probabilistic rewards. *The Psychological Record*, *52*(4), 479-493.
- Eagle, D. M., Bari, A., & Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology*, *199*(3), 439-456. doi:10.1007/s00213-008-1127-6
- Eraker, S. A., & Sox, H. C. (1981). Assessment of Patients' Preferences for Therapeutic Outcomes. *Medical Decision Making*, *1*(1), 29 -39. doi:10.1177/0272989X8100100105
- Evenden, J. L. (1999). Varieties of impulsivity. *Psychopharmacology*, *146*(4), 348-361. doi:10.1007/PL00005481
- Eysenck, S. B., Pearson, P. R., Easting, G., & Allsopp, J. F. (1985). Age norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults. *Personality and individual differences*, *6*(5), 613-619.
- Eysenck, S., & Eysenck, H. (1977). The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. - Abstract - UK PubMed Central. *The British Journal of Social and Clinical Psychology*, *16*(1), 57-68.

- Fehr-Duda, H., Bruhin, A., Epper, T., & Schubert, R. (2010). Rationality on the rise: Why relative risk aversion increases with stake size. *Journal of Risk and Uncertainty*, *40*(2), 147-180. doi:10.1007/s11166-010-9090-0
- Field, M., Christiansen, P., Cole, J., & Goudie, A. (2007). Delay discounting and the alcohol Stroop in heavy drinking adolescents. *Addiction*, *102*(4), 579-586. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.01743.x
- Frederick, S., Loewenstein, G., & O'Donoghue, T. (2002). Time Discounting and Time Preference: A Critical Review. *Journal of Economic Literature*, *40*(2), 351-401.
- van Gaalen, M. M., van Koten, R., Schoffelmeer, A. N., & Vanderschuren, L. J. (2006). Critical Involvement of Dopaminergic Neurotransmission in Impulsive Decision Making. *Biological Psychiatry*, *60*(1), 66-73. doi:10.1016/j.biopsych.2005.06.005
- Gintis, H. (2000). Beyond Homo economicus: evidence from experimental economics. *Ecological economics*, *35*(3), 311-322.
- Green, L., Myerson, J., & Ostaszewski, P. (1999). Amount of reward has opposite effects on the discounting of delayed and probabilistic outcomes. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *25*(2), 418-427.
- Green, L., Myerson, J., & Ostaszewski, P. (1999). Discounting of delayed rewards across the life span: age differences in individual discounting functions. *Behavioural Processes*, *46*(1), 89-96. doi:10.1016/S0376-6357(99)00021-2
- Haigh, M. S., & List, J. A. (2005). Do Professional Traders Exhibit Myopic Loss Aversion? An Experimental Analysis. *The Journal of Finance*, *60*(1), 523-534. doi:10.1111/j.1540-6261.2005.00737.x
- Hariri, A. R., Brown, S. M., Williamson, D. E., Flory, J. D., de Wit, H., & Manuck, S. B. (2006). Preference for Immediate over Delayed Rewards Is Associated with Magnitude of Ventral Striatal Activity. *Journal of Neuroscience*, *26*(51), 13213-13217. doi:10.1523/JNEUROSCI.3446-06.2006
- Jones, K. L., & Smith, D. W. (1973). Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, *2*(7836), 999.
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1979). Prospect Theory: An Analysis of Decision under Risk. *Econometrica*, *47*(2), 263-291.
- Kahneman, D., & Tversky, A. (1984). Choices, values, and frames. *American Psychologist*,

- 39(4), 341-350. doi:10.1037/0003-066X.39.4.341
- Kuntsi, J., Oosterlaan, J., & Stevenson, J. (2001). Psychological Mechanisms in Hyperactivity: I Response Inhibition Deficit, Working Memory Impairment, Delay Aversion, or Something Else? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *42*(2), 199-210. doi:10.1111/1469-7610.00711
- Logan, F. A. (1965). Decision making by rats: delay versus amount of reward. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, *59*, 1-12.
- Malloy-Diniz, L., Fuentes, D., Leite, W. B., Correa, H., & Bechara, A. (2007). Impulsive behavior in adults with attention deficit/ hyperactivity disorder: characterization of attentional, motor and cognitive impulsiveness. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *13*(4), 693-698. doi:10.1017/S1355617707070889
- Mazur, J. E. (1987). An adjusting procedure for studying delayed reinforcement. In *Quantitative Analysis of Behavior: The Effects of Delay and Intervening Events on Reinforcement Value*. (pp. 55-73). Hillsdale, New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- McClure, S. M., Laibson, D. I., Loewenstein, G., & Cohen, J. D. (2004). Separate Neural Systems Value Immediate and Delayed Monetary Rewards. *Science*, *306*(5695), 503 - 507. doi:10.1126/science.1100907
- Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., Sayer, J., & Kleinman, S. (2002). Case-Control Study of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and Maternal Smoking, Alcohol Use, and Drug Use During Pregnancy. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *41*(4), 378-385. doi:10.1097/00004583-200204000-00009
- Millar, A., & Navarick, D. J. (1984). Self-control and choice in humans: Effects of video game playing as a positive reinforcer. *Learning and Motivation*, *15*(2), 203-218. doi:10.1016/0023-9690(84)90030-4
- Mischel, W., Shoda, Y., & Peake, P. K. (1988). The nature of adolescent competencies predicted by preschool delay of gratification. *Journal of Personality and Social Psychology*, *54*(4), 687-696.
- Mischel, W., Shoda, Y., & Rodriguez, M. (1989). Delay of gratification in children. *Science*, *244*(4907), 933 -938. doi:10.1126/science.2658056
- Mischel, W., & Metzner, R. (1962). Preference for delayed reward as a function of age,

- intelligence, and length of delay interval. *Journal of Abnormal and Social Psychology*, 64(6), 425-431. doi:10.1037/h0045046
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1783-1793. doi:10.1176/appi.ajp.158.11.1783
- Myerson, J., Green, L., Scott Hanson, J., Holt, D. D., & Estle, S. J. (2003). Discounting delayed and probabilistic rewards: Processes and traits. *Journal of Economic Psychology*, 24(5), 619-635. doi:10.1016/S0167-4870(03)00005-9
- Nasrallah, N. A., Yang, T. W. H., & Bernstein, I. L. (2009). Long-term risk preference and suboptimal decision making following adolescent alcohol use. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(41), 17600-17604. doi:10.1073/pnas.0906629106
- Oberlin, B. G., & Grahame, N. J. (2009). High-Alcohol Preferring Mice Are More Impulsive Than Low-Alcohol Preferring Mice as Measured in the Delay Discounting Task. *Alcoholism: Clinical and Experimental research*, 33(7), 1294-1303. doi:10.1111/j.1530-0277.2009.00955.x
- Olson, H. C., Sampson, P. D., Barr, H., Streissguth, A. P., & Bookstein, F. L. (1992). Prenatal Exposure to Alcohol and School Problems in Late Childhood: A Longitudinal Prospective Study. *Development and Psychopathology*, 4(03), 341-359. doi:10.1017/S0954579400000821
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *Journal of clinical psychology*, 51(6), 768-774.
- Payne, J. W., Laughunn, D. J., & Crum, R. (1980). Translation of Gambles and Aspiration Level Effects in Risky Choice Behavior. *Management Science*, 26(10), 1039-1060.
- Petry, N. M. (2001). Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls. *Psychopharmacology*, 154(3), 243-250.
- Pietras, C. J., Cherek, D. R., Lane, S. D., Tcheremissine, O. V., & Steinberg, J. L. (2003). Effects of methylphenidate on impulsive choice in adult humans. *Psychopharmacology*, 170(4), 390-398. doi:10.1007/s00213-003-1547-2
- Prelec, D., & Loewenstein, G. (1991). Decision Making over Time and under Uncertainty: A Common Approach. *Management Science*, 37(7), 770-786.
- Rachlin, H., Raineri, A., & Cross, D. (1991). Subjective probability and delay. *Journal of the*

- Experimental Analysis of Behavior*, 55(2), 233-244. doi:10.1901/jeab.1991.55-233
- Rachlin, H., & Green, L. (1972). Commitment, choice and self-control. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 17(1), 15-22. doi:10.1901/jeab.1972.17-15
- Read, D., & Read, N. L. (2004). Time discounting over the lifespan. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 94(1), 22-32. doi:10.1016/j.obhdp.2004.01.002
- Richards, J. B., Mitchell, S. H., de Wit, H., & Seiden, L. S. (1997). Determination of discount functions in rats with an adjusting-amount procedure. *Journal of the Experimental Analysis of Behavior*, 67(3), 353-366. doi:10.1901/jeab.1997.67-353
- Rodriguez, M. L., & Logue, A. (1988). Adjusting Delay to Reinforcement: Comparing Choice in Pigeons and Humans. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 14(1), 105-117.
- Roesch, M. R., Calu, D. J., & Schoenbaum, G. (2007). Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nature neuroscience*, 10(12), 1615-1624. doi:10.1038/nn2013
- Rogers, R. D. (2011). The Roles of Dopamine and Serotonin in Decision Making: Evidence from Pharmacological Experiments in Humans. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 114-132.
- Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *The Behavioral and Brain Sciences*, 28(3), 397-419; discussion 419-468. doi:10.1017/S0140525X05000075
- Schachar, R., Logan, G. D., Robaey, P., Chen, S., Ickowicz, A., & Barr, C. (2007). Restraint and Cancellation: Multiple Inhibition Deficits in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 35(2), 229-238. doi:10.1007/s10802-006-9075-2
- Scheres, A., Lee, A., & Sumiya, M. (2007). Temporal reward discounting and ADHD: task and symptom specific effects. *Journal of Neural Transmission*, 115(2), 221-226. doi:10.1007/s00702-007-0813-6
- Scheres, A., Dijkstra, M., Ainslie, E., Balkan, J., Reynolds, B., Sonuga-Barke, E., & Castellanos, F. X. (2006). Temporal and probabilistic discounting of rewards in children and adolescents: Effects of age and ADHD symptoms. *Neuropsychologia*,



- 44(11), 2092-2103. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.012
- Scheres, A., Milham, M. P., Knutson, B., & Castellanos, F. X. (2007). Ventral Striatal Hyporesponsiveness During Reward Anticipation in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry*, *61*(5), 720-724. doi:10.1016/j.biopsych.2006.04.042
- Scheres, A., Tontsch, C., Thoeny, A. L., & Kaczurkin, A. (2010). Temporal reward discounting in attention-deficit/hyperactivity disorder: the contribution of symptom domains, reward magnitude, and session length. *Biological Psychiatry*, *67*(7), 641-648. doi:10.1016/j.biopsych.2009.10.033
- Schmidt U, & Traub S. (2002). An Experimental Test of Loss Aversion. *Journal of Risk and Uncertainty*, *25*, 233-249.
- Shen, R., Hannigan, J. H., & Kapatos, G. (1999). Prenatal Ethanol Reduces the Activity of Adult Midbrain Dopamine Neurons. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *23*(11), 1801-1807. doi:10.1111/j.1530-0277.1999.tb04076.x
- Simmons, R. W., Levy, S. S., Riley, E. P., Madra, N. M., & Mattson, S. N. (2009). Central and Peripheral Timing Variability in Children with Heavy Prenatal Alcohol Exposure. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *33*(3), 400-407. doi:10.1111/j.1530-0277.2008.00849.x
- Simon, N. W., Gilbert, R. J., Mayse, J. D., Bizon, J. L., & Setlow, B. (2009). Balancing Risk and Reward: A Rat Model of Risky Decision-Making. *Neuropsychopharmacology*, *34*(10), 2208-2217. doi:10.1038/npp.2009.48
- Sokol-Hessner, P., Hsu, M., Curley, N. G., Delgado, M. R., Camerer, C. F., & Phelps, E. A. (2009). Thinking like a trader selectively reduces individuals' loss aversion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(13), 5035 -5040. doi:10.1073/pnas.0806761106
- Solanto, M. V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G. D., Wigal, T., Hechtman, L., et al. (2001). The ecological validity of delay aversion and response inhibition as measures of impulsivity in AD/HD: a supplement to the NIMH multimodal treatment study of AD/HD. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *29*(3), 215-228.
- Solnick, J. V., Kannenberg, C. H., Eckerman, D. A., & Waller, M. B. (1980). An experimental analysis of impulsivity and impulse control in humans. *Learning and Motivation*,

- 11(1), 61-77. doi:10.1016/0023-9690(80)90021-1
- Sonuga-Barke, E. J. S. (2003). The dual pathway model of AD/HD: an elaboration of neuro-developmental characteristics. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 27(7), 593-604.
- St Onge, J. R., & Floresco, S. B. (2008). Dopaminergic Modulation of Risk-Based Decision Making. *Neuropsychopharmacology*, 34(3), 681-697.
- Streissguth, A. P., Barr, H. M., Sampson, P. D., Parrish-Johnson, J. C., Kirchner, G. L., & Martin, D. C. (1986). Attention, distraction and reaction time at age 7 years and prenatal alcohol exposure. *Neurobehavioral Toxicology and Teratology*, 8(6), 717-725.
- Streissguth, A. P., Barr, H. M., & Sampson, P. D. (1990). Moderate Prenatal Alcohol Exposure: Effects on Child IQ and Learning Problems at Age 7 1/2 Years. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 14(5), 662-669. doi:10.1111/j.1530-0277.1990.tb01224.x
- Streissguth, A. P., Sampson, P. D., Olson, H. C., Bookstein, F. L., Barr, H. M., Scott, M., Feldman, J., et al. (1994). Maternal Drinking During Pregnancy: Attention and Short-Term Memory in 14-Year-Old Offspring-A Longitudinal Prospective Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 18(1), 202-218. doi:10.1111/j.1530-0277.1994.tb00904.x
- Thaler, R.H., & Benartzi, S. (2004). Save More Tomorrow (TM): Using Behavioral Economics to Increase Employee Saving. *Journal of Political Economy*, 112(1), 164-187.
- Thaler, R. H., Tversky, A., Kahneman, D., & Schwartz, A. (1997). The Effect of Myopia and Loss Aversion on Risk Taking: An Experimental Test\*. *Quarterly Journal of Economics*, 112(2), 647-661. doi:10.1162/003355397555226
- Thierry, P., van den Assem, M., Baltussen, G., & Thaler, R. (2008). Deal or No Deal? Decision Making under Risk in a Large-Payoff Game Show. *American Economic Review*, American Economic Review, 98(1), 38-71.
- Tversky, A., & Kahneman, D. (1981). The framing of decisions and the psychology of choice. *Science*, 211(4481), 453 -458. doi:10.1126/science.7455683
- Van den Bergh, F., Spronk, M., Ferreira, L., Bloemarts, E., Groenink, L., Olivier, B., & Oosting, R. (2006). Relationship of delay aversion and response inhibition to extinction

- learning, aggression, and sexual behaviour. *Behavioural Brain Research*, 175(1), 75-81. doi:10.1016/j.bbr.2006.08.003
- Wass, T. S., Simmons, R. W., Thomas, J. D., & Riley, E. P. (2002). Timing Accuracy and Variability in Children With Prenatal Exposure to Alcohol. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 26(12), 1887-1896. doi:10.1111/j.1530-0277.2002.tb02497.x
- Weber, B. J., & Chapman, G. B. (2005). Playing for peanuts: Why is risk seeking more common for low-stakes gambles? *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 97(1), 31-46. doi:10.1016/j.obhdp.2005.03.001
- Wilhelm, C. J., & Mitchell, S. H. (2008). Rats bred for high alcohol drinking are more sensitive to delayed and probabilistic outcomes. *Genes, brain, and behavior*, 7(7), 705-713. doi:10.1111/j.1601-183X.2008.00406.x
- Wilhelm, C. J., & Mitchell, S. H. (2009). Strain differences in delay discounting using inbred rats. *Genes, brain, and behavior*, 8(4), 426-434. doi:10.1111/j.1601-183X.2009.00484.x
- Winstanley, C. A., Dalley, J. W., Theobald, D. E. H., & Robbins, T. W. (2003). Global 5-HT depletion attenuates the ability of amphetamine to decrease impulsive choice on a delay-discounting task in rats. *Psychopharmacology*, 170(3), 320-331. doi:10.1007/s00213-003-1546-3
- Winstanley, C. A., Eagle, D. M., & Robbins, T. W. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. *Clinical Psychology Review*, 26(4), 379-395. doi:10.1016/j.cpr.2006.01.001
- Winstanley, C. A., Olausson, P., Taylor, J. R., & Jentsch, J. D. (2010). Insight Into the Relationship Between Impulsivity and Substance Abuse From Studies Using Animal Models. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, no-no. doi:10.1111/j.1530-0277.2010.01215.x
- Winstanley, C. A., Theobald, D. E. H., Cardinal, R. N., & Robbins, T. W. (2004). Contrasting Roles of Basolateral Amygdala and Orbitofrontal Cortex in Impulsive Choice. *Journal of Neuroscience*, 24(20), 4718-4722. doi:10.1523/JNEUROSCI.5606-03.2004

**ANEXO A****HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação**  
**COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE**

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB00000921) analisaram o projeto:

**Projeto:** 09-240

**Versão do Projeto:** 18/08/2009

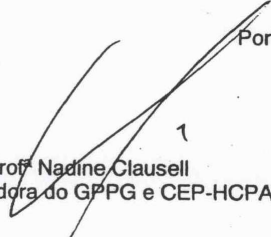
**Pesquisadores:**

LISIANE BIZARRO ARAUJO  
STEFANO PUPE JOHANN  
IVANI BRYN  
GIOVANA BROLESE

**Título:** EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL AO ETANOL EM RATOS E SEUS EFEITOS NA ATENÇÃO, MEMÓRIA, ADIÇÃO E DESENVOLVIMENTO

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/HCPA.

Porto Alegre, 24 de agosto de 2009.

  
Prof. Nadine Clausell  
Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA