

Fluoxetina reduziu a polidipsia e a pressão à barra sem reduzir atividade motora

(Fluoxetine reduced polydipsia and bar pressing without reducing motor activity)

**Érica Maria Machado Santarem⁽¹⁾; Cláudia Alvares Toscano⁽²⁾ e Maria
Teresa Araujo Silva⁽³⁾**

⁽¹⁾Universidade São Francisco; ⁽²⁾⁽³⁾ Universidade de São Paulo

A polidipsia induzida por esquema é o beber excessivo que ocorre quando sujeitos privados, submetidos a um esquema intermitente de liberação de alimento, têm acesso a uma garrafa de água. O beber ocorre tipicamente após a liberação do alimento e excede em muito a ingestão normal diária dos sujeitos sob as mesmas condições de privação (Falk, 1961). Outros comportamentos induzidos por esquema foram demonstrados, tais como correr, roer, ingerir lascas de madeira, lamber jatos de ar, etc. (Falk, 1971, 1977; Staddon, 1977), mas a polidipsia no rato continua sendo o comportamento mais ampla e consistentemente reproduzido. É, por isso, considerado como protótipo dos demais.

Teoricamente, o estudo da polidipsia é importante pelo questionamento de sua origem e função (Wetherington, 1982). Já do ponto de vista prático, a polidipsia induzida por esquema tem interesse por ter sido proposta como um modelo de comportamentos “excessivos” ou “compulsivos” de seres humanos (Cantor, Smith, & Bryan, 1982; Cantor & Wilson, 1978; Falk, 1977; Pitman, 1989). Exemplos desses comportamentos incluem os chamados “maus hábitos” como comer em excesso, alcoolismo, abuso de drogas, ou comportamentos repetitivos e pouco adaptativos, como a “compulsão” de roer unhas ou brincar com objetos.

Pitman (1989) considerou o comportamento adjunto em geral e a polidipsia em particular um análogo experimental do comportamento animal “deslocado”. Tanto o

comportamento deslocado, como o adjunto, o primeiro observado por etólogos e o segundo, observado no ambiente de laboratório, ocorrem quando um comportamento motivado é impedido de ocorrer por alguma circunstância e o animal, espontaneamente, exibe um outro comportamento habitual, porém de forma desadaptada e estereotipada. Segundo Pitman, esses comportamentos teriam um significado evolutivo sendo os mais comuns limpar-se (*grooming*) e comer. Nesse sentido, eles foram considerados por Pitman (1989) possíveis modelos dos sintomas compulsivos observados em seres humanos com diagnóstico de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Os comportamentos compulsivos em humanos teriam também um significado evolutivo. Obsessões e compulsões mais frequentes são consistentes entre as culturas e as mais comuns são lavar as mãos e verificação. A compulsão de lavar as mãos, segundo Pitman, poderia ser interpretada como uma possível manifestação do limpar-se deslocado observado nas espécies vertebradas.

O significado evolutivo dos rituais compulsivos foi firmemente sustentado por Judith Rapoport (1989), que demonstrou mudanças neuroquímicas importantes em áreas primitivas do cérebro de pacientes com sintomas obsessivos compulsivos. Para a autora, os rituais obsessivo-compulsivos tiveram funções tão críticas para a sobrevivência da espécie que formariam programas fixos que, mobilizados pelos estímulos pertinentes sob condições de estresse ou frustração, entrariam em um círculo reverberatório ininterrupto.

Pacientes com diagnóstico de TOC vêm sendo tratados com sucesso com inibidores da recaptação serotoninérgica, seletivos ou não, como clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina e paroxetina (Goodman, 1992; Goodman, Price, Delgado, Palumbo, Krystal, Nagy, Rasmussen, Heninger e Charney, 1990; Marques, 2001; Rapoport, 1991). Curiosamente, Rapoport (1990) e Rapoport, Ryland & Kriet (1992) descreveram que a clomipramina foi descrita como um bem sucedido no tratamento de cães vitimados pelo lamber compulsivo de pata. Mais tarde, Grindlinger (1991) relatou o mesmo resultado para pássaros com o distúrbio de bicar as penas também tratados com clomipramina.

O caráter compulsivo do comportamento adjunto em geral e da polidipsia em particular foi explicitamente apontado mais recentemente por (Woods et al., 1993; Woods-Kettelberger et al., 1996) como um possível modelo animal de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Tomando a polidipsia induzida como modelo de comportamentos compulsivos, Woods et al (1993) investigaram se a polidipsia seria sensível à ação das drogas indicadas no tratamento de TOC. Administrando cronicamente fluoxetina, fluvoxamina e clomipramina em ratos, obtiveram resultados favoráveis à hipótese da polidipsia como modelo animal do transtorno obsessivo-compulsivo. Os autores utilizaram como esquema indutor de polidipsia um esquema de tempo fixo

(FT), em que a liberação do alimento é independente de qualquer resposta, sendo dependente apenas do intervalo de tempo desde a liberação anterior de alimento. A redução da polidipsia observada por Woods poderia ser secundária a uma redução da atividade motora, uma vez que observações não sistemáticas em nosso laboratório haviam sugerido efeitos indiretos da fluoxetina sobre a polidipsia através da redução da atividade motora. Além disso, Woods et al (1991), embora tivessem se referido à ausência de qualquer redução na atividade motora, não apresentaram a uma quantificação da mesma. Desde a interpretação de Falk (1977) do comportamento induzido como um comportamento distinto do operante, pesquisas têm comparado efeitos de drogas ou de lesões cerebrais neuro-químicas sobre ambos os comportamentos (Bowers, Halberda, Mullen e May, 1997; Weisenborn, Bhaha, Winn e Phillips, 1996; Flores e Péllon, 1995; Tung, Wu, Tseng e Yin, 1994; Sanger e Blackman, 1978). Flores e Pellón (1995), por exemplo, investigaram o efeito de doses agudas da *d*-anfetamina sobre a polidipsia e sobre a resposta de pressionar a barra em ratos submetidos a um esquema múltiplo FI FT. Os autores obtiveram efeitos semelhantes sobre ambos os comportamentos, mas foram dependentes da taxa de linha de base, de acordo com a hipótese de taxa-dependência.

Com relação a drogas serotoninérgicas não há estudos comparativos do efeito sobre a polidipsia e o comportamento operante. Exceção é o estudo de Tung, Wu, Tseng e Yin (1994) que investigaram o efeito da amperozida sobre a polidipsia em ratos. Contudo, a amperozida, com forte afinidade por receptores serotoninérgicos (5-HT₂), é uma droga antipsicótica e os autores estavam com um propósito diferente: testar o efeito ansiolítico da amperozida através da polidipsia (comportamento induzido em situações de estresse se considerarmos a privação alimentar do animal e o esquema intermitente de liberação de alimento) e separar o efeito ansiolítico do efeito motor. Condicionaram então a resposta operante de pressionar o comedouro com o focinho (comportamento motor) mantida pelo esquema de reforço FI 60. Com esse procedimento os autores obtiveram resultados que permitiram afirmar que o efeito ansiolítico da amperozida era independente do efeito motor.

O presente estudo investigou o efeito da fluoxetina (FLX) sobre a polidipsia induzida, tomada como modelo de comportamento compulsivo, e sobre a resposta de pressionar a barra, utilizando como esquema de reforço da resposta operante o esquema de intervalo fixo (FI). Considerou-se que em um procedimento semelhante ao de Tung et al (1994) seria possível separar efeitos da fluoxetina sobre o comportamento motor do efeito sobre a compulsão propriamente dita.

Além disso, outros comportamentos relacionados à atividade motora foram observados ao longo das sessões. A FLX foi administrada crônica e sequencialmente nas doses de 5 e 10 mg/kg. Portanto, procurou-se responder as seguintes questões: qual

seria o efeito da fluoxetina sobre o comportamento operante comparativamente ao efeito sobre a polidipsia? A redução da polidipsia tomada como possível modelo animal de TOC seria um efeito de ação direta da droga sobre o comportamento compulsivo ou um efeito indireto sobre a atividade motora ?

MÉTODO

Sujeitos

Foram utilizados 16 ratos albinos, machos, com a idade de três meses aproximadamente no início do experimento, provenientes do Biotério do Instituto de Psicologia da USP-SP. Os sujeitos foram alojados em gaiolas-viveiro individuais. Na fase de restrição alimentar, a quantidade de ração disponível nas gaiolas-viveiro foi reduzida de forma a manter cada animal em 80% de seu peso *ad lib*. Não houve restrição de água.

Equipamento

Foram utilizadas quatro caixas de Skinner da MED Associates com controle por microcomputador IBM-PC 486, contendo em uma de suas paredes um orifício através do qual os sujeitos tinham acesso a um tubo de aço inox. Esse tubo era conectado a uma garrafa de vidro milimetrada, preenchida com água antes do início de cada sessão experimental, e a um drincômetro, dispositivo eletrônico que registrava as respostas de lamber sempre que o animal encostava a língua no tubo de aço. A garrafa com água ficava disponível permanentemente. A água consumida foi medida ao final de cada sessão experimental, e as respostas de pressão à barra e as de lamber o tubo de aço foram computadas ao longo da sessão. Um dispensador de pelotas liberou pelotas de ração Noyes de 45 mg. Cada caixa de Skinner com seus acessórios foi colocada em caixas de isolamento acústico. Uma janela de vidro permitiu a observação sistemática do comportamento do sujeito.

Procedimento

O procedimento foi semelhante ao de Tung et al (1994), já citado, que também utilizaram FI como esquema indutor de polidipsia em ratos. No início do experimento, 30 sujeitos foram submetidos à modelagem e fortalecimento da resposta de pressão à barra sob esquema de reforço contínuo (CRF). Em seguida, o esquema CRF foi gradualmente alterado para um esquema de intervalo fixo FI 60, isto é, a cada 60 segundos uma pelota de ração era disponibilizada e liberada contingente à emissão da resposta de

pressão à barra até que fossem completados 32 intervalos, quando a sessão era automaticamente interrompida. A passagem gradual do CRF para FI 60 foi realizada da seguinte maneira: na primeira sessão após o condicionamento, os animais foram submetidos a 10 minutos iniciais de CRF que foi alterado para FI 10 nos 20 minutos restantes. Na sessão seguinte, os animais eram submetidos a 10 minutos de FI 10 e 20 minutos a FI 20. Na sessão seguinte o mesmo procedimento foi utilizado, isto é, 10 minutos iniciais com FI 20 que em seguida alterou-se para FI 40. Na última sessão dessa passagem gradativa, iniciou-se com FI 40 que foi alterado para FI 60. Durante as sessões de treino de FI 60 os sujeitos que não iniciaram o beber em 3 a 5 dias ou que, após uma semana de sessão, ainda ingeriam um volume de água muito baixo em comparação aos demais (isto é, até 3 ml por sessão), foram eliminados, de modo que, dos 30 sujeitos submetidos às sessões de FI 60, foram selecionados 16 ratos que prosseguiram com as sessões de FI 60 até completarem o total de 34 sessões. Essas sessões compuseram a fase de (1) *linha de base* (LB), quando o nível final de ingestão de água se mostrou estável entre 10 e 15 ml por sessão. Em seguida, deu-se início à fase de (2) *tratamento*. Nessa fase, os sujeitos foram pareados pelo valor médio (ml) da polidipsia das 5 últimas sessões de LB e distribuídos equitativamente em dois grupos ($N=8$): um grupo foi tratado com FLX (grupo FLX) e o outro com veículo (grupo VEIC). Durante o tratamento, as sessões de FI 60 foram realizadas uma vez por semana, durante 7 semanas, totalizando 5 sessões de FLX 5 mg/kg e 3 sessões de FLX 10 mg/kg.

Tratamento: os sujeitos do grupo FLX receberam cloridrato de fluoxetina (Lilly) dissolvido em uma gota de Tween-80 e diluído em água destilada. Os sujeitos do grupo VEIC receberam 1 ml/kg/ml da solução de água destilada e Tween-80. As injeções (i.p.) foram administradas diariamente, no período da manhã, durante 49 dias. Nos primeiros 28 dias, a dose administrada ao grupo FLX foi de 5 mg/kg/ml (Fase 5 mg), e nos 21 dias seguintes foi de 10 mg/kg/ml (Fase 10 mg). Nos dias de teste de polidipsia as injeções foram administradas uma hora antes das sessões experimentais.

Observação do comportamento: os sujeitos dos grupos FLX e VEIC tiveram seus comportamentos de locomover-se (LOC), farejar (FAR) e erguer-se (ERG) observados e registrados na última sessão de LB, da Fase 5 mg e da Fase 10 mg. Cada sujeito foi submetido, portanto, a um total de 3 sessões de observação. No Quadro 1 são definidas as categorias comportamentais. A observação começava 10 min após o início da sessão experimental, que ocorria simultaneamente para cada grupo de 4 animais, e durava 12 minutos seguidos, sendo cada sujeito observado por um período de 3 minutos por sessão de observação. Considerando as três sessões, o tempo total de observação foi de 9 minutos representando 10% da duração total das sessões e 2% da duração total das cinco últimas sessões de LB. Foi registrada a frequência de ocorrência de cada

categoria. As categorias comportamentais e o tipo de registro de observação selecionados foram semelhantes ao de Cook, Meredith e Singer (1981) que propuseram uma

Quadro 1 - Siglas e definições das categorias comportamentais

Locomover-se (LOC)	Deslocar-se da área da barra (metade direita do chão da caixa experimental) para a área da garrafa (metade esquerda do chão da caixa experimental) com movimentos alternados das patas dianteiras com as patas traseiras e vice-versa, ou estando na área da garrafa, deslocar-se para a área da barra ou para o fundo da caixa e vice-versa.
Farejar (FAR)	Movimentos exploratórios com o focinho ou com a cabeça, não acompanhados por andar ou por erguer-se.
Erguer-se (ERG)	Levantar a porção dianteira do corpo apoiando-se nas patas traseiras.

reinterpretação dos comportamentos induzidos por esquema baseada numa análise sistemática do comportamento. Os autores também realizaram sessões com trinta minutos de duração e um registro de observação por amostragem de tempo de dois minutos no início, meio e fim de cada sessão, especificamente, nos minutos 2-3, 15-16 e 27-28. Além disso, a cada período de dois minutos de amostragem, o comportamento registrado foi observado durante 3 segundos. No presente estudo, optou-se pela amostragem de 3 minutos para cada sujeito e pelo registro cursivo das categorias previamente definidas. Análises prévias do registro de frequência do comportamento de beber ou pressionar a barra por períodos de tempo de dez minutos consecutivos de sessão, iniciais, intermediários e finais, haviam mostrado que ambas as frequências não variavam entre os períodos analisados. Além disso, a opção pelo período de tempo intermediário a final de sessão foi considerada como sendo mais segura do que o período inicial no sentido de evitar possíveis efeitos agudos das injeções. Por último, com o registro cursivo teve-se por pressuposto registrar o maior número possível de eventos no período de amostragem de três minutos.

Análise dos dados: Foi calculada a média do volume de água ingerida e da taxa de pressão à barra nos últimos 5 dias de LB. Foi também calculada a média nas 5 sessões da Fase 5 mg e nas 3 sessões da Fase 10 mg. Os dados de volume de água ingerida e de pressão à barra foram transformados em porcentagem relativa à LB, para cada sujeito. Esses dados foram analisados pela ANOVA para medidas repetidas tendo as Fases (5 mg e 10 mg) como fator intragrupo e Droga (FLX e VEIC) como fator entre grupos. Todas as análises foram computadas pelo programa estatístico SPSS 7.5.

RESULTADOS

A Figura 1 apresenta a média \pm erro padrão da porcentagem de ocorrência dos comportamentos de LOC, FAR e ERG na última sessão das Fases 5 mg e 10 mg dos grupos FLX e VEIC. Com relação às categorias LOC e ERG, os efeitos de droga e de fase não foram significativos. Quanto à categoria FAR, o efeito de Fase não foi significativo, mas foi significativo o efeito de Droga [$F_{(1,14)}=5,73$, $p<0,05$], isto é, os animais do grupo FLX apresentaram mais ocorrências de FAR do que os animais do grupo VEIC em ambas as doses.

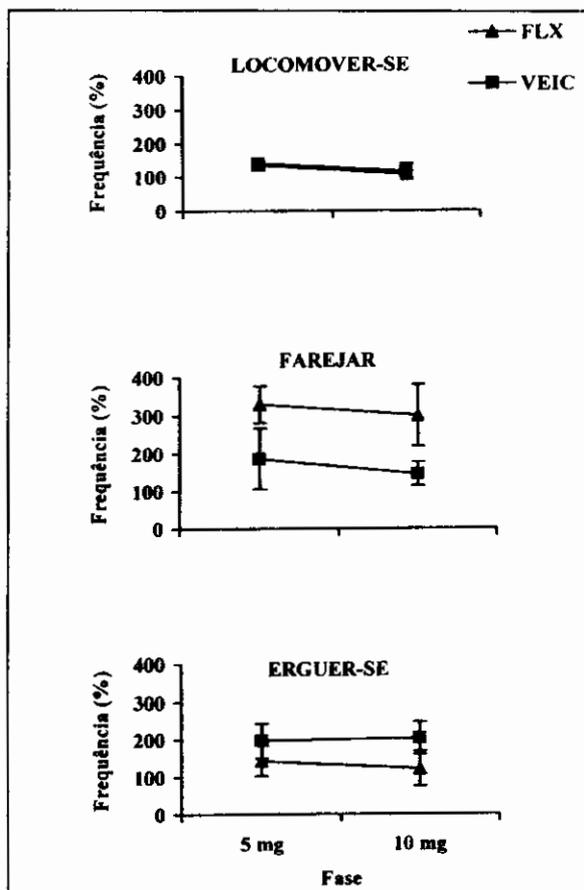


Figura 1. Frequência das categorias observadas na última sessão das fases 5 mg e 10 mg dos grupos FLX e VEIC. Os pontos representam valores percentuais médios relativos à LB; linhas verticais representam erro padrão da média.

Diferença entre grupos estatisticamente significativa para a categoria FAR ($p<0,05$).

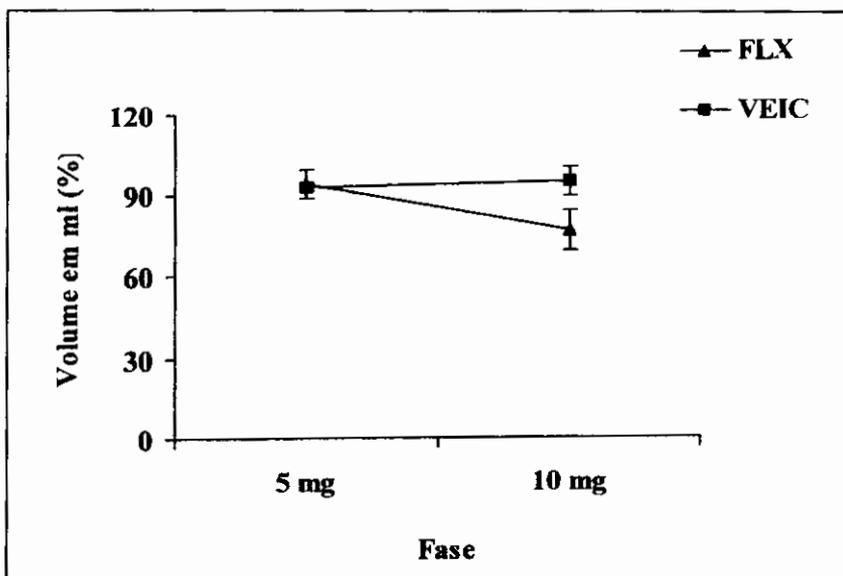


Figura 2. Volume de água ingerida nas fases 5 mg e 10 mg dos grupos FLX e VEIC. Os pontos representam valores percentuais médios relativos à LB; linhas verticais representam erro padrão da média. Efeito significativo da interação Droga x Fase ($p < 0,01$).

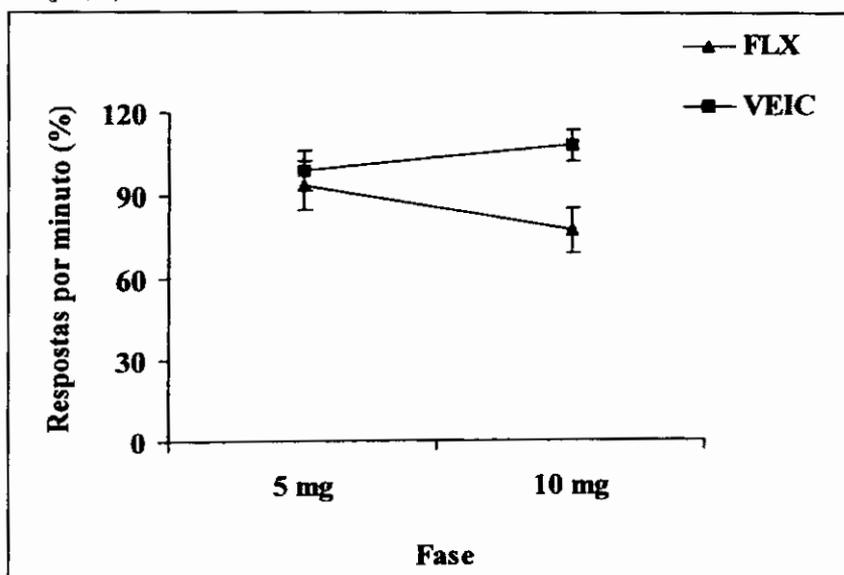


Figura 3. Taxa de respostas de pressionar a barra nas fases 5 mg e 10 mg dos grupos FLX e VEIC. Os pontos representam valores percentuais médios relativos à LB; linhas verticais representam erro padrão da média. Efeito significativo da interação Droga x Fase ($p < 0,01$).

A Figura 2 refere-se ao volume percentual médio de água ingerida nas sessões das Fases 5 mg e 10 mg. O valor absoluto obtido nos últimos 5 dias de LB foi de $11,8 \pm 0,93$ ml para o grupo FLX e $12,08 \pm 0,94$ ml (média \pm EP) para o grupo VEIC. O efeito de Droga não foi significativo, porém foi significativo o efeito de interação Fase x Droga [$F_{(1,14)}=14,35$, $p<0,05$]. Observando-se o dados, constata-se, nitidamente, que o volume de água ingerida diminuiu quando a dose de FLX aumentou de 5 para 10 mg/kg.

A Figura 3 apresenta a taxa percentual média de respostas de pressionar a barra dos grupos FLX e VEIC. O valor absoluto obtido nos últimos 5 dias de LB foi de $18,1 \pm 1,75$ respostas por minuto para o grupo FLX e $15,66 \pm 1,34$ respostas por minuto (média \pm EP) para o grupo VEIC. O efeito de interação Fase x Droga foi significativo [$F_{(1,14)}=16,94$, $p<0,01$], e observa-se que a frequência das respostas de pressionar a barra no grupo FLX diminuiu na Fase 10 mg.

Nas Figura 4 e 5, os mesmos dados – volume percentual médio de água ingerida e taxa percentual de respostas de pressionar a barra, respectivamente – são apresentados para as três últimas sessões semanais de tratamento da Fase 5 mg e para as três sessões semanais de tratamento da Fase 10 mg. O efeito de interação Fase x Droga foi significativo para o volume de água ingerida [$F_{(1,14)}=11,361$, $p<0,01$], como também para as respostas de pressionar a barra [$F_{(1,14)}=15,972$, $p<0,001$]. Esses efeitos de interação se localizam na Fase 10 mg.

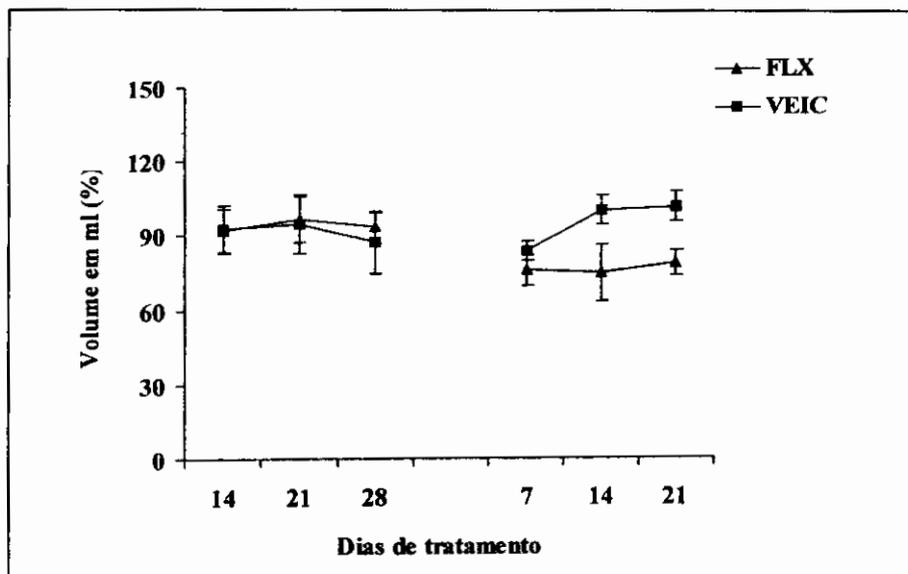


Figura 4. Volume de água ingerida aos 14, 21 e 28 dias de tratamento com FLX 5 mg; e aos 7, 14 e 21 dias de tratamento com FLX 10 mg, para os grupos FLX e VEIC. Os pontos representam valores percentuais médios relativos à LB; linhas verticais representam erro padrão da média. Efeito significativo de interação Droga x Fase ($p<0,01$).

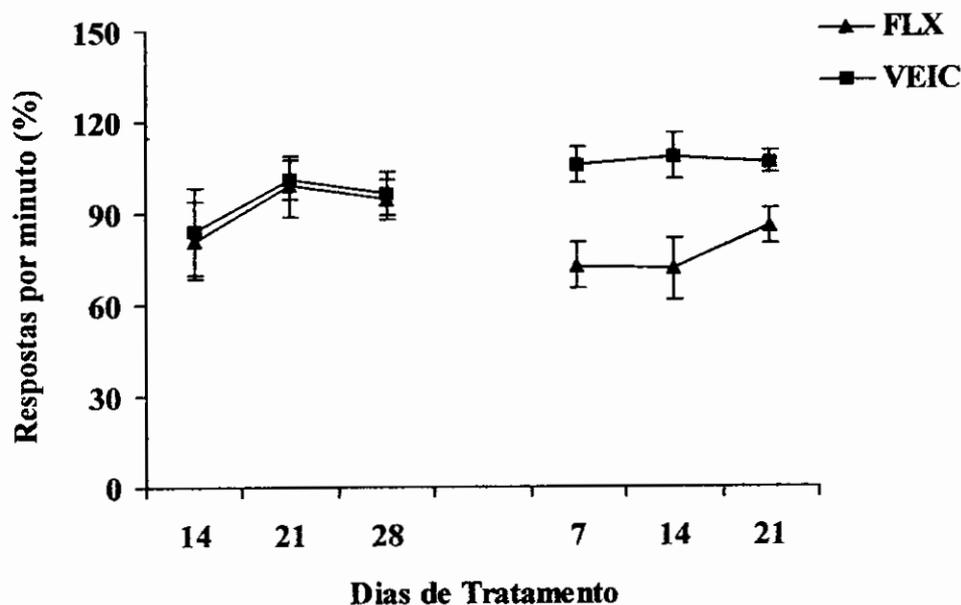


Figura 5. Respostas de pressionar a barra aos 14, 21 e 28 dias de tratamento com FLX 5 mg; e aos 7, 14 e 21 dias de tratamento com FLX 10 mg, para os grupos FLX e VEIC. Os pontos representam valores percentuais médios relativos à LB; linhas verticais representam erro padrão da média. Efeito significativo de interação Droga x Fase ($p < 0,001$).

Por último, a Tabela 1 refere-se à latência da resposta de lamber e à duração da pausa pós-reforço expressa em porcentagem, na última sessão das Fases 5 mg e 10 mg. Diferenças observadas entre os grupos e entre as fases não foram estatisticamente significativas.

Tabela 1

Grupo	5 mg/kg		10 mg/kg	
	Latência	Pausa	Latência	Pausa
FLX	101,6 ± 9,0	96,4 ± 4,9	115,9 ± 23,1	125,9 ± 44,0
VEIC	125,5 ± 28,9	149,0 ± 30,8	136,1 ± 32,1	165,3 ± 32,5

Latência de lamber e pausa pós-reforço na última sessão das Fases 5 mg e 10 mg dos grupos FLX e VEIC. Os valores são porcentagens relativas à última sessão de LB (média ± erro padrão).

DISCUSSÃO

O procedimento de indução de polidipsia por esquema de intervalo fixo produziu níveis de ingestão de água comparáveis aos de Woods et al (1993) e demais estudos publicados, ao final de 34 dias. A administração crônica de FLX na dose de 10 mg/kg reduziu a polidipsia induzida por esquema. Woods et al. (1993) obtiveram também esse resultado com administração crônica de FLX, porém utilizando a dose de 5 mg/kg, que no presente trabalho mostrou-se ineficaz. A discrepância é provavelmente devida a diferenças relativas à quantidade de alimento liberada intermitentemente, que foi menor neste experimento, ao esquema de liberação de alimento (FI x FT), à duração da sessão, que neste experimento correspondeu a 1/5 da duração utilizada por Woods et al. A FLX tem potência relativamente baixa em seu efeito sobre a polidipsia, quando comparada a outros compostos serotoninérgicos (Martin, Bus, Jenck, Moreau, Mutel, Sleight, Wickmann, Andrews, Berendsen, Broekkamp, Ruigt, Kohler e Delft, 1998). É possível que a interação das diferenças de procedimento notadas acima com a utilização de uma dose no limiar da dose efetiva explique a ausência de efeito com 5 mg. Embora a FLX na dose de 5 mg não tenha apresentado nenhum efeito, a redução da polidipsia e da resposta de pressão à barra na dose de 10 mg pode ser interpretada como um efeito, não só do aumento da dose, mas também como um efeito acumulado do tratamento das semanas anteriores com 5 mg. O resultado é condizente com o relato clínico de que o efeito terapêutico da FLX no TOC e na depressão se manifesta somente após 4 a 6 semanas de tratamento, e muitas vezes requer aumento de dose (Marques, 2001; Rivas-Vazquez & Blais, 1997).

A resposta de pressionar a barra em FI também foi reduzida pela FLX na dose de 10 mg. Esse efeito poderia levantar a hipótese de ser a diminuição da polidipsia por ação da FLX uma consequência de menor atividade motora, mais do que da ação anti-compulsiva da droga. No entanto, a FLX não produziu queda significativa na frequência de qualquer das categorias de atividade observadas. Essa ausência de efeito confirma relatos de que a FLX é ineficaz sobre a atividade motora observada em outras situações que não a polidipsia (Kennett, Lightowler, De Biasi, Stevens, Wood, Tullock e Blackburn, I., 1994; Nowakowska, Kus, & Chodera, 1996). A única categoria em que foi observada diferença significativa entre os grupos FLX e VEIC foi "farejar", mas o efeito foi na direção de maior atividade no grupo tratado com droga. Talvez esse aumento no farejar possa indicar maior vigilância em relação aos estímulos do ambiente. Nessa interpretação, o efeito encontraria um paralelo na ação terapêutica de antidepressivos na área cognitiva.

Os resultados são condizentes com os estudos que mostram que, sob ação de drogas, o comportamento induzido e o comportamento operante sofrem alterações na mesma direção (Bowers, Halberda, Mullen, & May, 1997; Flores & Pellón, 1995;

Weissenborn, Bhaha, Winn, & Phillips, 1996). A contingência operante foi o diferencial do presente experimento, e verificou-se que tanto a polidipsia como a taxa de pressão à barra diminuíram na dose de 10 mg e não foram alterados na dose de 5 mg. Como já visto, essa redução não pode ser atribuída a perturbação da atividade motora. Por outro lado, sabe-se desde as primeiras pesquisas de Falk (1969) que o desenvolvimento da polidipsia é inversamente proporcional ao nível de privação, o mesmo ocorrendo com a taxa de pressão à barra. Sendo a FLX um agente anoréxico, o menor valor reforçador do alimento pode ter funcionado como uma variável motivacional reduzindo a força de ambos os comportamentos. Qualquer que seja o fator explicativo dessa redução, o ponto mais relevante a notar é que esse resultado representa mais uma instância indicando que comportamento induzido e comportamento operante são controlados pelas mesmas variáveis, e provavelmente compartilham a mesma natureza, tal como defendido por Wetherington (1982).

Em resumo, mostra-se neste trabalho que a redução da polidipsia pela FLX é independente de efeitos motores da droga, confirmando a validade da polidipsia induzida por esquema como modelo animal de TOC. Novas pesquisas poderão esclarecer se o efeito observado é mediado pela redução do valor reforçador do alimento.

REFERÊNCIAS

- Bowers, R. H., Halberda, J., Mullen, L., & May, K. (1997). Captopril alters schedule induced polydipsia, urination, and defecation in rats. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 57, 353-359.
- Cantor, M. B., Smith, S. E., & Bryan, B. R. S. (1982). Induced bad habits: adjunctive ingestion and grooming in human subjects. *Appetite*, 3, 1-12.
- Cantor, M. B., & Wilson, J. R. (1978). Polydipsia induced by a schedule of brain stimulation reinforcement. *Learning and Motivation*, 9, 428-445.
- Cook, P., Wallace, M. & Singer, G. (1983). A reinterpretation of schedule-induced behaviors based on a systematic analysis of behavior. *Neuroscience & Behavior Reviews*, 7, 97-104.
- Falk, J. L. (1961). Production of polydipsia in normal rats by an intermittent food schedule. *Science*, 133, 195-196.
- Falk, J.L. (1969) Conditions producing psychogenic polydipsia in animal. *Annals of the New Academic Science*, 157, 569-593.
- Falk, J. L. (1971). The nature and determinants of adjunctive behavior. *Physiology and Behavior*, 6, 577-588.
- Falk, J. L. (1977). The origin and functions of adjunctive behavior. *Animal Learning & Behavior*, 5, 325-335.
- Flores, P., & Pellón, R. (1995). Rate-dependency hypothesis and the rate-decreasing effects of d-amphetamine on schedule-induced drinking. *Behavioural Pharmacology*, 6, 16-23.
- Goodman, W. K. (1992). Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53 (suppl. 4), 29-37.

- Goodman, W.K., Price, L.H., Delgado, P.L., Palumbo, J., Krystal, J. H., Nagy, L.M., Rasmussen, S. A., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1990). Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 47, 577-585.
- Grindlinger, H. M. (1991). Compulsive feather picking in birds. *Archives of General Psychiatry*, 48, 885.
- Kennett, G. A., Lightowler, S., De Biasi, V., Stevens, N. C., Wood, M. D., Tullock, I. F., & Blackburn, T. P. (1994). Effect of chronic administration of selective 5- hydroxytryptamine and noradrenaline uptake inhibitors on a putative index of 5-HT 2C/2B receptor function. *Neuropharmacology*, 33, 1581-1588.
- Marques, C. (2001). Tratamento farmacológico do transtorno obsessivo-compulsivo. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 23(Supl II), 49-51.
- Martin, J.R., Bus, M., Jenck, F., Moreau, J., Mutel, V., Sleight, A.J., Wickmann, J., Andrews, J.S., Berendsen, H.H., Broekkamp, C.L., Ruigt, G.S., Kohler, C., & Delft, A.M. (1998). 5-HT_{2C} receptor agonists: pharmacological characteristics and therapeutic potential. *Journal of Pharmacology Experimental Therapeutics*, 286, 913-924.
- Nowakowska, E., Kus, K., & Chodera, A. (1996). Pharmacological activity of fluoxetine. *Acta Physiologica Hungarica*, 84, 445-447.
- Pitman, R. K. (1989). Animals models of compulsive behavior. *Biological Psychiatry*, 26, 189-198.
- Rapoport, J. L. (1989). The biology of obsessions and compulsions. *Scientific American*, 63-69.
- Rapoport, J. L. (1990). Treatment of behavior disorders in animals. *American Journal Psychiatry*, 147, 1249.
- Rapoport, J.L. (1991). Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 5, 1-9.
- Rapoport, J. L., Ryland D.H., Kriete, M. (1992). Drug treatment of canine acral lick: an animal model of obsessive compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 49, 517-521.
- Rivas-Vazquez, R. A., & Blais, M. A. (1997). Selective serotonin reuptake inhibitors and atypical antidepressants: a review and update for psychologists. *Professional Psychology: Research and Practice*, 28, 526-536.
- Sanger, D. J. & Blackman, D. E. (1978). The effects of drugs on adjunctive behavior. In: Blackman, D. E. & Sanger, D. J. (Orgs). *Contemporary Research in Behavioral Pharmacology*. New York : Plenum Press, p. 239-287.
- Staddon, J. R. (1977). Schedule-induced behavior. In W. K. HONIG & J. E. R. STADDON (Eds.), *Handbook of Operant Behavior* (pp. 125-152). New Jersey: Prentice-Hall.
- Tung, C. S., Wu, W. H., Tseng, C. J. & Yin, T. H. (1994). Effects of amperozide on schedule-induced polydipsia in rats. *European Journal of Pharmacology*, 256, 193-200.
- Weissenborn, R., Bhaha, C. D., Winn, P., & Phillips, A. G. (1996). Schedule-induced polydipsia and the *nucleus accumbens*: electrochemical measurements of dopamine efflux and effects of excitotoxic lesions in the core. *Behavioral Brain Research*, 75, 147-158.
- Wetherington, C. L. (1982). Is adjunctive behavior a third class of behavior? *Neuroscience & Biobehavioral Review*, 6, 325-350.
- Woods, A; Smith, C; Szewczak, M; Dunn, R. W; Cornfeldt, M. & Corbett, R. (1993). Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease schedule-induced polydipsia in rats: a potential model for obsessive compulsive disorder. *Psychopharmacology*, 112, 195-198.
- Woods-Kettelberger, A.T; Smith, C.P., Corbett, R; Szewczak, M.R; Roher, J. E; Bores, G.M; Klein, J. T. & Kongsamut, S. (1996). Besipirdine (HP 749) reduces schedule-induced polydipsia in rats. *Brain Research Bulletin*, 41, 125-130.

RESUMO

A fluoxetina (FLX) é um inibidor seletivo de recaptação de serotonina utilizado no tratamento do transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). O objetivo deste trabalho foi verificar se o efeito da FLX sobre a polidipsia induzida pelo esquema poderia ser explicada por um prejuízo motor. A polidipsia foi induzida em ratos por um esquema de FI 60 s. A FLX ou veículo foi injetada i.p. por 28 dias na dose de 5 mg/kg e em seguida por 21 dias na dose de 10 mg/kg. Registraram-se: volume de água ingerida, respostas de pressão à barra, e os comportamentos observados de Locomover-se, Erguer-se e Farejar. A FLX diminuiu a polidipsia e a taxa de respostas em FI na dose de 10 mg, sem diminuir a frequência do Locomover-se, do Erguer-se e do Farejar. Concluiu-se que o efeito da FLX sobre a polidipsia induzida por esquema independe de um efeito motor. Os resultados podem ser atribuídos à ação anti-compulsiva da FLX ou à diminuição do valor reforçador do alimento pela ação anoréxica da droga. Nos dois casos, os resultados estão de acordo com a hipótese de que os comportamentos induzido e operante são controlados pelas mesmas variáveis e compartilham a mesma natureza.

Palavras chaves: fluoxetina, polidipsia, atividade motora, comportamento operante, comportamento induzido, comportamento adjunto, beber, pressão à barra, ratos..

ABSTRACT

Fluoxetine (FLX) is a selective serotonin reuptake inhibitor which is used, among other, for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). FLX has been shown to decrease schedule-induced polydipsia, and is considered an animal model for obsessive-compulsive disorder. The aim of the present research was to verify whether FLX-induced reduction of polydipsia could be explained by a motor deficit caused by the drug. Polydipsia was induced in rats pressing a lever on a fixed interval 60 s (FI 60) schedule of food reinforcement. Daily 32 min baseline sessions were conducted until stable polydipsic behavior was obtained in 16 subjects with daily water intake between 10 and 15 ml. Subjects were then given either 5 mg/kg FLX ($N=8$) or vehicle ($N=8$) i.p. injections during 28 days, followed by 10 mg/kg FLX or vehicle injections during 21 days. During treatment experimental sessions were run once a week. Behavior observation was registered according to defined categories on the last baseline FI session and the last FLX 5 mg and FLX 10 mg sessions. The following measures were taken: volume of water drunk, frequency of lever-pressing responses, and observed responses in the locomotion, rearing and sniffing categories. FLX reduced both polydipsia and FI response rate at 10 mg/kg, but did not alter locomotion and rearing. Sniffing was significantly increased at both drug dosages. It was concluded that FLX effect on schedule induced polydipsia is independent of motor effects. The simultaneous reduction of induced drinking and response rate can be attributed either to the anti-compulsive action of FLX or to the reduction in the reinforcing value of food due to the anorexic effect of the drug. Whatever the interpretation, the results agree with the hypothesis that operant and induced behavior are controlled by the same variables and share a common nature.

Key-words: fluoxetine, polydipsia, motor activity, operant behavior, schedule-induced behavior, adjunctive behavior, drinking, bar pressing, rats.