

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - UFSCar
CENTRO DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIAS HUMANAS - CECH
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA - DPsi

**RELAÇÃO ENTRE OS EFEITOS DA META-CLOROFENILPIPERAZINA
(mCPP) NA AVERSÃO CONDICIONADA AO LUGAR E NA AUTOLIMPEZA
EM RATOS MACHOS E FÊMEAS**

Catharina Lemos dos Santos

SÃO CARLOS

JULHO 2026

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS - UFSCar
CENTRO DE EDUCAÇÃO E CIÊNCIAS HUMANAS - CECH
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA - DPsi

**RELAÇÃO ENTRE OS EFEITOS DA META-CLOROFENILPIPERAZINA
(mCPP) NA AVERSÃO CONDICIONADA AO LUGAR E NA AUTOLIMPEZA
EM RATOS MACHOS E FÊMEAS**

Catharina Lemos dos Santos

Monografia apresentada ao curso de Graduação em
Psicologia da Universidade Federal de São Carlos.

Orientação: Prof. Dra. Amanda Ribeiro de Oliveira

SÃO CARLOS

JULHO 2026

APOIO FINANCEIRO

O presente trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC) sob número de protocolo 174193/2024-6. A pesquisa também contou com apoio do CNPq por meio de Bolsa de Produtividade em Pesquisa (Processo no. 305541/2022-6). As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão do CNPq.

*Aos meus pais, Antonio e Cristina
e à minha irmã, Maria Eduarda.*

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Amanda Ribeiro de Oliveira, agradeço por me receber no laboratório e me orientar ao longo desses anos. Obrigada por me ensinar diariamente, dar apoio durante a minha trajetória acadêmica e por me incentivar sempre a ir mais longe.

À minha família, agradeço por ser minha base. Aos meus pais Antonio e Cristina que me proporcionaram chegar até aqui, com todo o amor do mundo. À minha irmã, Maria Eduarda que me fez companhia na escola, no ensino médio e na faculdade, durante os dias bons e os ruins.

Ao meu namorado Guilherme, agradeço por apoiar todos os meus sonhos e me trazer paz com seu amor e sua serenidade.

Às minhas amigas de laboratório Leticia Taguchi, Camila Alves e Isabelle Waku, agradeço pelos aprendizados, pela paciência e por me fazerem companhia no laboratório e na vida.

À Universidade Federal de São Carlos, agradeço a formação de excelência.

RESUMO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é caracterizado por pensamentos, imagens ou impulsos indesejados e comportamentos repetitivos aplicados de acordo com regras rígidas, resultando em redução significativa na qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, os modelos animais são ferramentas práticas e teóricas de grande importância para o estudo do TOC e outros transtornos mentais. Entre os modelos farmacológicos para estudo do TOC, a administração de meta-clorofenilpiperazina (mCPP), um agonista não seletivo de receptores de serotonina, é capaz de exacerbar sintomas obsessivo-compulsivos e relacionados à ansiedade em humanos e induzir comportamentos tipo-compulsivos e pró-aversivos em roedores. Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da mCPP (0; 0,5; 1,0 e 3,0 mg/kg) no teste de aversão condicionada ao lugar em ratos machos e fêmeas, bem como a correlação desses efeitos com o comportamento de autolimpeza. Adicionalmente, foi investigada a influência do ciclo estral nas fêmeas. O protocolo experimental consistiu em três sessões para cada animal: linha de base (dia 1), confinamento (dia 2) e teste (dia 3). Na linha de base e no teste, os animais exploraram livremente o campo aberto por 15 minutos, sendo avaliados o número de entradas e o tempo de permanência em cada um dos quadrantes. No dia 2, os animais receberam administração de mCPP ou salina e foram confinados em um dos quadrantes do aparato por 30 minutos, sendo a autolimpeza avaliada durante o confinamento. A mCPP foi capaz de induzir efeito pró-aversivo em machos na dose de 0,5 por meio da redução do tempo no quadrante alvo no dia do teste. Já nas fêmeas metaestro/diestro, observou-se a exacerbação da autolimpeza na dose de 1,0. Também nas fêmeas, independentemente do ciclo, observou-se a redução desse comportamento pela dose de 3,0 em relação as outras doses. Por fim, não houve correlação significativa entre aversão condicionada ao lugar e autolimpeza. Os resultados do presente estudo contribuem para a literatura da mCPP, principalmente em relação ao uso de fêmeas em pesquisas em neurociência.

Palavras-chave: aversão condicionada ao lugar; autolimpeza; Transtorno Obsessivo-Compulsivo; serotonina; mCPP; fêmeas.

ABSTRACT

Obsessive-Compulsive Disorder (OCD) is characterized by unwanted thoughts, images, or impulses and repetitive behaviors performed according to rigid rules, resulting in a significant reduction in patients' quality of life. In this context, animal models are practical and theoretical tools of great importance for studying OCD and other mental disorders. Among the pharmacological models for studying OCD, the administration of meta-chlorophenylpiperazine (mCPP), a non-selective serotonin receptor agonist, can exacerbate obsessive-compulsive and anxiety-related symptoms in humans and induce compulsive-like and pro-aversive behaviors in rodents. Thus, the present study aimed to evaluate the effects of mCPP (0; 0.5; 1.0 and 3.0 mg/kg) in the conditioned place aversion test in male and female rats, as well as the correlation of these effects with self-grooming behavior. Additionally, the influence of the estrous cycle in females was investigated. The experimental protocol consisted of three sessions for each animal: baseline (day 1), confinement (day 2), and test (day 3). During baseline and test, animals freely explored the open field for 15 minutes, with the number of entries and time spent in each quadrant being evaluated. On day 2, animals received mCPP or saline administration and were confined in one of the apparatus quadrants for 30 minutes, with grooming behavior assessed during confinement. mCPP was able to induce a pro-aversive effect in males at the 0.5 dose, reducing the time in the target quadrant on test day. In metaestrous/diestrous females, self-grooming exacerbation was observed at the 1.0 dose. Also in females, regardless of the cycle, a reduction of this behavior was observed at the 3.0 dose compared to the other doses. Finally, there was no significant correlation between conditioned place aversion and grooming. The results of the present study contribute to the mCPP literature, especially regarding the use of females in neuroscience research.

Keywords: conditioned place aversion; grooming; Obsessive-Compulsive Disorder; serotonin; mCPP; females.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. *Fotomicrografias ilustrativas da avaliação citológica característica das fases do ciclo estral de ratas em aumento de 40x. (A) Proestro, (B) Estro, (C) Metaestro e (D) Diestro. As setas em verde, preto e vermelho indicam células nucleadas, células cornificadas e leucócitos, respectivamente. Fonte: Própria autora.*

Figura 2. *Campo aberto para teste de aversão condicionada ao lugar e avaliação da autolimpeza. Fonte: Própria autora.*

Figura 3. *Delineamento Experimental para o teste de aversão condicionada ao lugar e avaliação da autolimpeza em ratos machos e fêmeas. mCPP = meta-clorofenilpiperazina. Criado em <https://BioRender.com>*

Figura 4. *Teste de aversão condicionada ao lugar e autolimpeza em machos. Tempo em segundos de permanência no quadrante alvo no dia do teste (A). Número de entradas no quadrante alvo no dia do teste (B). Tempo em segundos de autolimpeza no dia de confinamento (C). Correlação entre tempo (s) de permanência no quadrante alvo no dia do teste e tempo (s) de autolimpeza no confinamento (D). 4A-C Média $\pm$ EPM. ANOVA de uma via para tratamentos. 4D Correlação de Pearson. mCPP0,5 = mCPP 0,5 mg/kg. mCPP1,0 = mCPP 1,0 mg/kg. mCPP3,0 = mCPP 3,0 mg/kg. * $p < 0,05$: diferença em relação ao grupo salina. $n = 11-13$.*

Figura 5. *Teste de aversão condicionada ao lugar e autolimpeza em fêmeas proestro/estro. Tempo em segundos de permanência no quadrante alvo no dia do teste (A). Número de entradas no quadrante alvo no dia do teste (B). Tempo em segundos de autolimpeza no dia de confinamento (C). Correlação entre tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste e autolimpeza no confinamento (D). 5A-C Média $\pm$ EPM. ANOVA de uma via para tratamentos. 5D Correlação de Pearson. mCPP0,5 = mCPP 0,5*

mg/kg. mCPP1,0 = mCPP 1,0 mg/kg. mCPP3,0 = mCPP 3,0 mg/kg. & $p < 0,05$: diferença em relação ao grupo mCPP0,5 e mCPP1,0. $n = 11$.

Figura 6. *Teste de aversão condicionada ao lugar e autolimpeza em fêmeas metaestro/diestro.* Tempo em segundos de permanência no quadrante alvo no dia do teste (A). Número de entradas no quadrante alvo no dia do teste (B). Tempo em segundos de autolimpeza no dia de confinamento (C). Correlação entre tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste e autolimpeza no confinamento (D). 6A-C Média $\pm$ EPM. ANOVA de uma via para tratamentos. 6D Correlação de Pearson. mCPP0,5 = mCPP 0,5 mg/kg. mCPP1,0 = mCPP 1,0 mg/kg. mCPP3,0 = mCPP 3,0 mg/kg. * $p < 0,05$: diferença em relação ao grupo controle. # $p < 0,05$: diferença em relação ao grupo mCPP1,0. $n = 9-11$.

Tabela 1. *Número de ratos por sexo e tratamento.*

SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Objetivos.....	18
3. Material e Métodos.....	19
3.1 Animais.....	19
3.2 Determinação da Fase do Ciclo Estral.....	19
3.3 Droga.....	21
3.4 Equipamentos e Procedimentos.....	21
3.5 Delineamento Experimental.....	22
3.6 Análise Estatística.....	24
4. Resultados.....	25
4.1 Machos.....	25
4.2 Fêmeas Proestro/Estro.....	27
4.3 Fêmeas Metaestro/Diestro.....	29
5. Discussão.....	31
6. Conclusões.....	38
7. Referências Bibliográficas.....	39
Anexo I – Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFSCar.....	46

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) é caracterizado pela presença de obsessões e compulsões, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). As obsessões são pensamento, imagens ou impulsos vivenciados de modo intrusivo e indesejado, sendo recorrentes e persistentes. As compulsões, por sua vez, são comportamentos repetitivos ou atos mentais realizados em resposta a uma obsessão, aplicados de acordo com regras rígidas. O TOC também está relacionado a uma significativa redução na qualidade de vida, com altos níveis de prejuízo causados tanto pelo tempo gasto nas obsessões quanto na execução das compulsões, afetando esferas sociais e profissionais da vida (APA, 2014).

O TOC é amplamente estudado com foco na compreensão de suas bases neurobiológicas. Desde a década de 1980, tem-se observado distinções relevantes entre pacientes com TOC e sujeitos saudáveis em estudos de neuroimagem (Hazari et al., 2019). O circuito cortico-estriado-tálamo-cortical constitui o modelo cortico-estriatal de TOC que posiciona o corpo estriado como centro da patologia. A ineficiência de controle em nível talâmico resulta em hiperatividade no córtex cingulado anterior e no córtex orbitofrontal, associados respectivamente à ansiedade e pensamentos intrusivos. Nesse contexto, as compulsões são vistas como comportamentos ritualísticos destinados ao bloqueio talâmico, neutralizando ansiedade e pensamentos intrusivos (Deckersbach et al., 2006). Estudos mais recentes, entretanto, sugerem a insuficiência do modelo cortico-estriatal ao desconsiderar a interação entre córtex frontal, amígdala e hipocampo na mediação de respostas de ansiedade e medo em pessoas com TOC (Milad & Rauch, 2012). Simon e colaboradores (2010), por exemplo, realizaram análises de ressonância magnética funcional em pacientes com TOC não medicados e indivíduos saudáveis durante a provocação de sintomas obsessivos-compulsivos comparada a condições

neutras. Os resultados indicaram ativações nas áreas fronto-estriatal, paralímbicas e límbicas, incluindo a amígdala, no grupo experimental, confirmando a ativação de outras áreas além daquelas descritas pelo modelo cortico-estriatal para TOC.

Segundo o DSM-5, a taxa de prevalência do TOC em 12 meses é de 1,1 a 1,8% no mundo, com uma taxa ligeiramente maior de afetados do sexo feminino na idade adulta (APA, 2014). Considerando a redução significativa na qualidade de vida associada ao TOC, tanto psicoterapias quanto farmacoterapias são alvos importantes nos estudos sobre esse transtorno. A Terapia Cognitiva Comportamental (TCC) é uma forma de psicoterapia eficaz para o tratamento do TOC, independentemente do formato, seja terapia em grupo ou individual (Öst et al., 2015). No âmbito farmacológico, os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) são considerados eficazes em adultos com TOC, tanto como grupo de fármacos quanto individualmente, com destaque para a fluoxetina (Soomro et al., 2009). Entretanto, uma revisão realizada por Mataix-Cols e colaboradores (2005) mostra que entre 40 e 60% dos pacientes não respondem adequadamente aos ISRS e à clomipramina, ou respondem apenas parcialmente a esses medicamentos. Segundo os mesmos autores, apesar da eficácia estabelecida da TCC, um número significativo de pacientes não apresenta melhora, recusa ou abandona o tratamento. Diante da insuficiência dos tratamentos disponíveis para alguns pacientes, mais pesquisas em relação ao TOC são necessárias.

Os modelos animais para transtornos mentais são uma forma de investigação importante devido ao custo, rapidez e facilidade de execução, além de apresentarem ideias centrais acerca dos transtornos, hipóteses sobre a patogenia e mecanismos de ação dos tratamentos. Com esses modelos, é possível identificar novos compostos, descobrir novos medicamentos e estudar processos fisiopatogênicos de transtornos mentais (Graeff, 2021). Embora as obsessões não sejam diretamente mensuráveis, as respostas motoras

produzidas pelos animais podem ser investigadas como um correlato dos comportamentos compulsivos no TOC. Visto que o TOC é um transtorno heterogêneo e de alta complexidade, diferentes modelos animais são utilizados com o objetivo de compreender seus aspectos e subtipos (Diniz et al., 2012). Modelos baseados na etologia, na estereotipia e compulsividade dos comportamentos, na farmacologia, na genética e no reforço comportamental são empregados para estudar diferentes aspectos do TOC, a fim de abranger as dimensões neuroquímica, emocional e cognitiva desse transtorno (Joel, 2006; Korff & Harvey, 2006).

No âmbito dos modelos farmacológicos, a administração da metaclofenilpiperazina (mCPP), um agonista não seletivo de serotonina, é considerada um potencial modelo animal para o estudo do TOC. A mCPP administrada oralmente exacerba significativamente os sintomas obsessivo-compulsivos em pacientes com TOC, além de causar alterações endócrinas, como o aumento da concentração plasmática de cortisol e prolactina (Gross-Isseroff et al., 2004). Essas alterações endócrinas também foram identificadas por Leeuw e Westenberg (2008), embora sem exacerbação dos comportamentos do tipo obsessivo-compulsivo, sendo essa divergência de resultados possivelmente explicada pela heterogeneidade no grupo de pacientes.

Em ratos, a administração de mCPP foi capaz de induzir mastigação ritualística (Kreiss et al., 2013), aumento do comportamento de autolimpeza (Fragkiadaki et al., 2024; Georgiadou et al., 2012; Peristeri & Pitsikas et al., 2022) e prejuízo no teste de aprendizagem reversa no labirinto em T (Stoppiglia et al., 2026). A indução desses comportamentos tipo compulsivos indica que a droga pode ser utilizada para o desenvolvimento de um modelo animal para o TOC. A mCPP possui afinidade por todos os subtipos de receptores serotoninérgicos, com destaque para os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}. Consequentemente, os efeitos da mCPP poderiam resultar de uma combinação

complexa de ações antagonísticas (5-HT_{2A}) e agonísticas (5-HT_{2C}) (Fiorella et al., 1995). Especificamente, a ação agonista da mCPP é capaz de induzir persistência em ratos machos, de modo que o bloqueio dos receptores 5-HT_{2C} atenua significativamente tal efeito, sugerindo um potencial terapêutico relacionado a esses receptores em estratégias de tratamento para o TOC (Papakosta et al., 2013).

O comportamento de autolimpeza é um dos principais alvos de modelos animais para as diferentes manifestações do TOC. Esse comportamento está presente em diversas espécies e pode servir a funções distintas para além da limpeza corporal, como: termorregulação, contrairritação, sinalização social, autoestimulação, aumento e diminuição de excitação, atrair parceiros, melhorar a mobilidade, evitar predadores e melhorar a predação (Feusner et al., 2009; Sachs, 1988). Ainda segundo Sachs (1988), ratos adultos realizam autolimpeza com a boca e patas dianteiras, geralmente, com início na cabeça, seguindo para o corpo e finalizando nos genitais, respeitando uma clara progressão cefalocaudal. É comum que esses animais apresentem separadamente autolimpeza com as patas traseiras, porém sua progressão ainda não é clara. A autolimpeza excessiva em roedores pode ser um correlato de comportamentos compulsivos em humanos, de modo que o estudo da autolimpeza tem valor para pesquisas translacionais em neurociência como um modelo complexo de comportamentos repetitivos e auto direcionados (Kalueff et al., 2016). Em ratos tratados com mCPP via administração intraperitoneal, observou-se aumento do comportamento de autolimpeza em diferentes doses e efeito máximo com a dose de 0,6 mg/Kg, resultado esse mediado por receptores 5-HT_{2C}, como indicou o pré-tratamento com o antagonista SB-242084 desse mesmo receptor (Graf et al., 2003). Tal resultado foi confirmado por estudo em nosso grupo de pesquisa em que a mCPP induziu comportamentos tipo-compulsivos

como autolimpeza, mastigação sem finalidade e postura corporal plena em diferentes doses (Kawaoku & de Oliveira, 2017).

Além dos comportamentos tipo-compulsivos, a mCPP é capaz de induzir ansiedade em sujeitos humanos sem histórico de transtornos mentais (Germine et al., 1994; Seibyl et al., 1991). Em ratos, o efeito pró-aversivo também é observado a partir da redução da exploração dos braços abertos no teste do labirinto em cruz elevado (Gibson et al., 1994). Outros estudos indicaram efeitos pró-aversivos por meio da redução da interação social após administração de mCPP, efeito atenuado pelo pré-tratamento com sertralina (Kennedy et al., 1993), pré-tratamento com antagonistas de receptores 5-HT_{2C}, ou tratamento combinado com fluoxetina e WAY 100,635 (Bristow et al., 2000). Apesar dessas evidências a respeito da ansiedade induzida por mCPP, também foram reportados efeitos anti-aversivos no teste de vocalização eliciada por choque nas patas, resultado potencialmente explicado pela atividade agonista em receptores 5-HT_{1B} (De Vry et al., 1993). Assim, estudos que investiguem a ação da mCPP na ansiedade são importantes para uma melhor compreensão dos mecanismos de ação desse fármaco.

A revisão de literatura realizada por da Silva e colaboradores (2022) indica que os efeitos induzidos pela mCPP em roedores, em geral, são o aumento de comportamentos relacionados à ansiedade e compulsividade, juntamente com a redução da atividade locomotora. Todavia, efeitos distintos e ausência de alterações também foram relatados, como efeito pró-aversivo da droga em determinados estudos e, em outros, efeito anti-aversivo. Entre os testes realizados, nota-se que não houve a aplicação do teste de aversão condicionada ao lugar, que poderia contribuir para a compreensão do efeito pró-aversivo da mCPP. Originalmente, o teste desenvolvido por Hasenöhrl e colaboradores (1989) teve como objetivo acessar propriedades reforçadoras de drogas em uma arena circular dividida em quadrantes. O teste consiste na administração da droga emparelhada com um

lugar específico (quadrante do campo aberto), de modo que maior tempo gasto no quadrante de confinamento indica efeito reforçador. Entretanto, a substância utilizada no teste pode apresentar efeito pró-aversivo e, assim, reduzir o tempo gasto no quadrante de confinamento (Araújo et al., 2001; Macedo et al., 2006; Zanoveli et al., 2007).

A revisão de da Silva e colaboradores (2022) ressalta, ainda, a escassez de pesquisas utilizando fêmeas, restrita a apenas um estudo com ratas Sprague-Dawley (Reimer et al., 2018) e outro com fêmeas de camundongos (Troelsen et al., 2005). A importância do uso de fêmeas está relacionada ao potencial impacto dos hormônios ovarianos nos sintomas de transtornos mentais. Segundo a revisão de Green e Graham (2021), a maioria dos estudos indica exacerbação dos sintomas de ansiedade de acordo com as flutuações hormonais em mulheres, incluindo o TOC. Em geral, o aumento dos sintomas está associado ao período de declínio das altas concentrações de estradiol e progesterona, bem como no período de baixa concentração desses hormônios. Em relação ao TOC, a piora dos sintomas está relacionada principalmente as flutuações do período pré-menstrual e do puerpério (Labad et al., 2005). Em relação à administração de mCPP, mulheres saudáveis apresentaram aumento de ansiedade comparado ao tratamento com placebo, enquanto os homens não (Arató & Bagdy, 1998). Em modelos animais, foi observado prejuízo na retenção da extinção no protocolo de medo condicionado ao contexto em ratas nas fases de metaestro/diestro tratadas com mCPP, prejuízo esse não observado nas ratas em proestro/estro ou em machos (Reimer et al., 2018). Portanto, apesar de não serem claros os mecanismos de ação dos hormônios ovarianos no TOC e outros transtornos mentais, é importante considerar tais alterações em estudos futuros.

Assim, o presente estudo teve como objetivo investigar o efeito da mCPP no teste de aversão condicionada ao lugar em ratos *Wistar* machos e fêmeas e explorar a relação entre tal aversão e o comportamento de autolimpeza. Considerando a literatura já

existente acerca do caráter ansiogênico da mCPP, espera-se que ela induza um efeito pró-aversivo no teste de condicionamento ao lugar, além de exacerbar o comportamento de autolimpeza em relação aos sujeitos controle. Espera-se também uma correlação negativa entre o teste de aversão condicionada ao lugar e o comportamento de autolimpeza, ou seja, que os animais que apresentarem menor tempo no quadrante alvo exibam taxas mais elevadas de autolimpeza. Ainda, será realizada a verificação da fase do ciclo estral das fêmeas a fim de investigar possíveis influências das variações desse ciclo nos efeitos da mCPP. De acordo com estudos anteriores, espera-se que as fêmeas em metaestro/diestro apresentem maior aversão ao lugar em comparação às fêmeas em proestro/estro. Desse modo, o presente estudo pode contribuir para a consolidação de um modelo animal para o estudo do TOC utilizando a mCPP.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo é contribuir para a consolidação de um modelo animal para estudo do TOC. Dessa forma, tem-se como objetivos específicos:

- a) Avaliar os efeitos da mCPP, em diferentes doses, no teste de aversão condicionada ao lugar em ratos machos e fêmeas, além de explorar a influência das fases do ciclo estral nas fêmeas;
- b) Avaliar os efeitos da mCPP, em diferentes doses, na autolimpeza dos animais e a influências das diferentes fases do ciclo estral nas fêmeas;
- c) Avaliar a associação entre a aversão condicionada ao lugar e a autolimpeza em ratos machos e fêmeas, e a influências do ciclo estral nas fêmeas.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Animais

Foram utilizados ao todo 134 ratos *Wistar* com 60-90 dias de idade, sendo 49 machos pesando entre 240 g e 390 g e 85 fêmeas pesando entre 200 g e 270 g. Os animais foram obtidos através do biotério central da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), campus de São Carlos. Os sujeitos foram alojados em grupos de 4 em caixas de polipropileno (41 x 34 x 23 cm) forradas com maravalha e com livre acesso a água e comida, com exceção aos períodos de realização dos experimentos. Os animais foram mantidos no biotério setorial do Laboratório de Psicologia da Aprendizagem (LPA) do Departamento de Psicologia (DPsi), com iluminação artificial com ciclo claro/escuro de 12 x 12 h, sendo o início da fase clara às 7 h. Todos os experimentos foram realizados na fase clara do ciclo, bem como a determinação da fase do ciclo estral nas fêmeas. Os animais foram transportados individualmente em caixas de polipropileno (27 x 16 x 18 cm) até a sala experimental. O estudo foi submetido para aprovação na Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal de São Carlos e aprovado sob o protocolo nº 4119060824 (Anexo I).

3.2 Determinação da Fase do Ciclo Estral

A determinação da fase do ciclo estral das fêmeas foi realizada por meio de esfregaço vaginal diário, por aproximadamente duas semanas em um mesmo horário. A coleta de tecido epitelial foi realizada por meio de uma haste esterilizada e umedecida com água. O material coletado foi colocado em lâminas de microscopia e colorido com Panótico Rápido (Laborclin Ltda., Brasil), tal como realizado em estudos anteriores (Reimer et al., 2018; Alves et al., 2022). As lâminas, após coloração e secagem, foram avaliadas em um microscópio óptico com aumento de 10x. O critério de classificação das fases do ciclo baseia-se no tipo, forma, número, tamanho e proporção de células no

esfregaço vaginal (Sano et al., 2020), sendo essas células epiteliais nucleadas, células epiteliais cornificadas e leucócitos (McLean et al., 2012). Convencionalmente, o ciclo estral é dividido em quatro fases (Fig. 1): proestro, caracterizado pela presença de pequenas células epiteliais nucleadas e ausência de leucócitos; estro, em que há predominância de células epiteliais cornificadas e, ocasionalmente, células epiteliais nucleadas; metaestro, conjunto de células epiteliais nucleadas, cornificadas e leucócitos; e, por fim, diestro, caracterizada pela predominância de leucócitos, e células epiteliais nucleadas e cornificadas ocasionais (Cora et al., 2015). As fêmeas foram agrupadas em proestro/estro ou metaestro/diestro (Reimer et al., 2018; Alves et al., 2022) de acordo com a fase do ciclo apresentada no dia de confinamento do protocolo de aversão condicionada ao lugar.

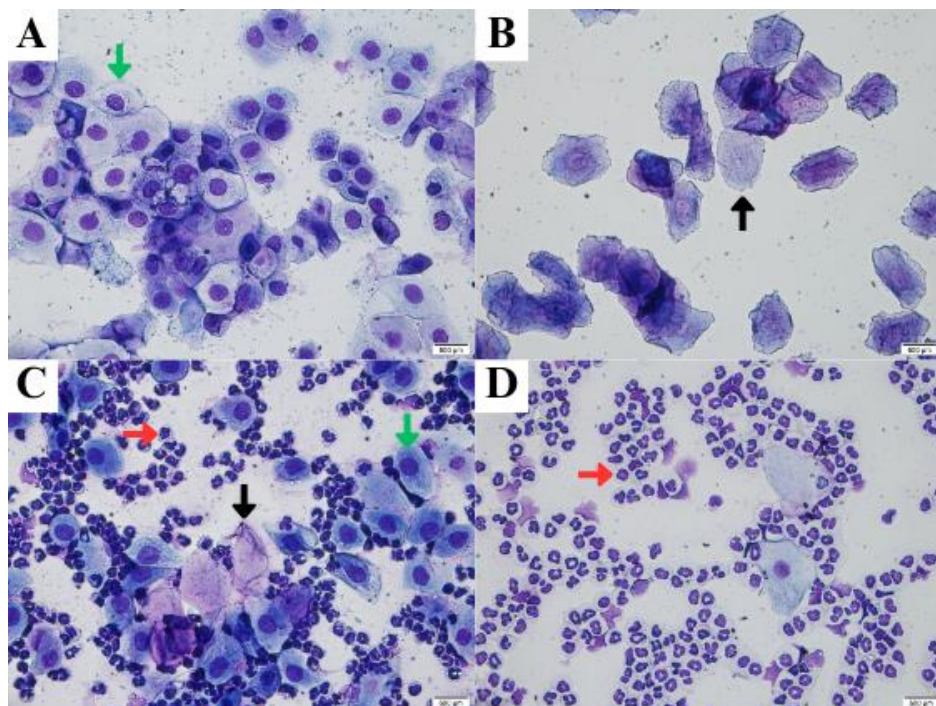


Figura 1: Fotomicrografias ilustrativas da avaliação citológica característica das fases do ciclo estral de ratas em aumento de 40x. (A) Proestro, (B) Estro, (C) Metaestro e (D) Diestro. As setas em verde, preto e vermelho indicam células nucleadas, células cornificadas e leucócitos, respectivamente. Fonte: Própria autora.

3.3 Droga

A droga utilizada é a meta-clorofenilpiperazina (mCPP), um agonista não seletivo de receptores de serotonina. A mCPP foi dissolvida em solução salina fisiológica (0,9%) e administrada por meio de uma injeção intraperitoneal (ip). As doses administradas foram 0,5 mg/kg; 1,0 mg/kg; 3,0 mg/kg (da Silva et al., 2022), em volume constante de 1 ml/kg. Os animais do grupo controle receberam uma administração ip equivalente em volume de solução salina fisiológica. No dia do confinamento, a administração da droga ou salina ocorreu imediatamente antes da exposição ao campo aberto. A experimentadora responsável pelas administrações e avaliações comportamentais foi mantida cega quanto aos tratamentos, utilizando códigos para identificação das soluções administradas. Os animais de cada grupo foram alocados de forma randomizada entre os grupos controle e farmacológicos (Tabela 1).

Tabela 1. Número de ratos por sexo e tratamento

Grupo/Subgrupo	Machos	Fêmeas P/E	Fêmeas M/D
Controle	13	11	11
mCPP 0,5 mg/kg	11	11	9
mCPP 1,0 mg/kg	12	11	10
mCPP 3,0 mg/kg	13	11	11
Total	49	44	41

3.4 Equipamentos e Procedimentos

O campo aberto (Fig. 2) é um aparato com uma base de acrílico branco de 60 cm de diâmetro e uma parede de acrílico transparente de 50 cm de altura, sendo tanto a base quanto as paredes de mesma textura. O aparato é dividido em quadrantes e subdividido em 12 zonas, 4 centrais e 8 periféricas. Na sessão de confinamento, uma divisória de acrílico transparente foi utilizada para confinar o animal no quadrante alvo. Todas as

sessões foram gravadas por uma câmera posicionada acima do aparato e registradas em um computador fora da sala experimental. Posteriormente, as gravações foram utilizadas para análise do número de entradas nos quadrantes, tempo de permanência nos quadrantes e autolimpeza. Entre as sessões, a arena foi limpa com álcool 20%.



Figura 2: Campo aberto para teste de aversão condicionada ao lugar e avaliação da autolimpeza. Fonte: Própria autora.

3.5 Delineamento Experimental

Antes do início dos testes, os animais passaram por um período de habituação no biotério setorial. No procedimento experimental, os animais foram divididos em quatro subgrupos: controle (solução salina fisiológica 0,9%), mCPP 0,5 (mCPP 0,5 mg/kg), mCPP 1,0 (mCPP 1,0 mg/kg) e mCPP 3,0 (mCPP 3,0 mg/kg), para os grupos machos, fêmeas proestro/estro e fêmeas metaestro/diestro. Todos os animais passaram pelo protocolo de aversão condicionada ao lugar, composto por três sessões em dias consecutivos (Fig. 3). No primeiro dia (linha de base), os ratos foram posicionados no centro do campo aberto e puderam explorar o aparato livremente por 15 minutos, sendo avaliados o tempo de permanência do animal em cada quadrante e o número de entradas. Posteriormente à análise, foi escolhido para o confinamento um quadrante diferente daqueles em que o animal passou mais tempo ou menos tempo na linha de base. No

segundo dia (confinamento), foi administrado intraperitonealmente nos sujeitos o tratamento (solução salina ou uma das doses de mCPP) imediatamente antes do confinamento em um dos quadrantes do campo aberto por 30 minutos. Durante o período de confinamento, foi avaliado o tempo de autolimpeza dos animais. Por último, no terceiro dia (teste), os ratos foram novamente expostos ao campo aberto, sem tratamento ou a barreira acrílica, podendo explorar livremente por 15 minutos. Foram avaliados o número de entradas e o tempo de permanência do animal em cada quadrante. São apresentados, nos resultados, o tempo de permanência e o número de entradas no quadrante alvo no dia do teste e o tempo de autolimpeza no dia do confinamento. O experimento foi cego (a experimentadora não sabia qual tratamento foi utilizado em cada animal) para evitar a influência de vieses objetivos ou subjetivos.

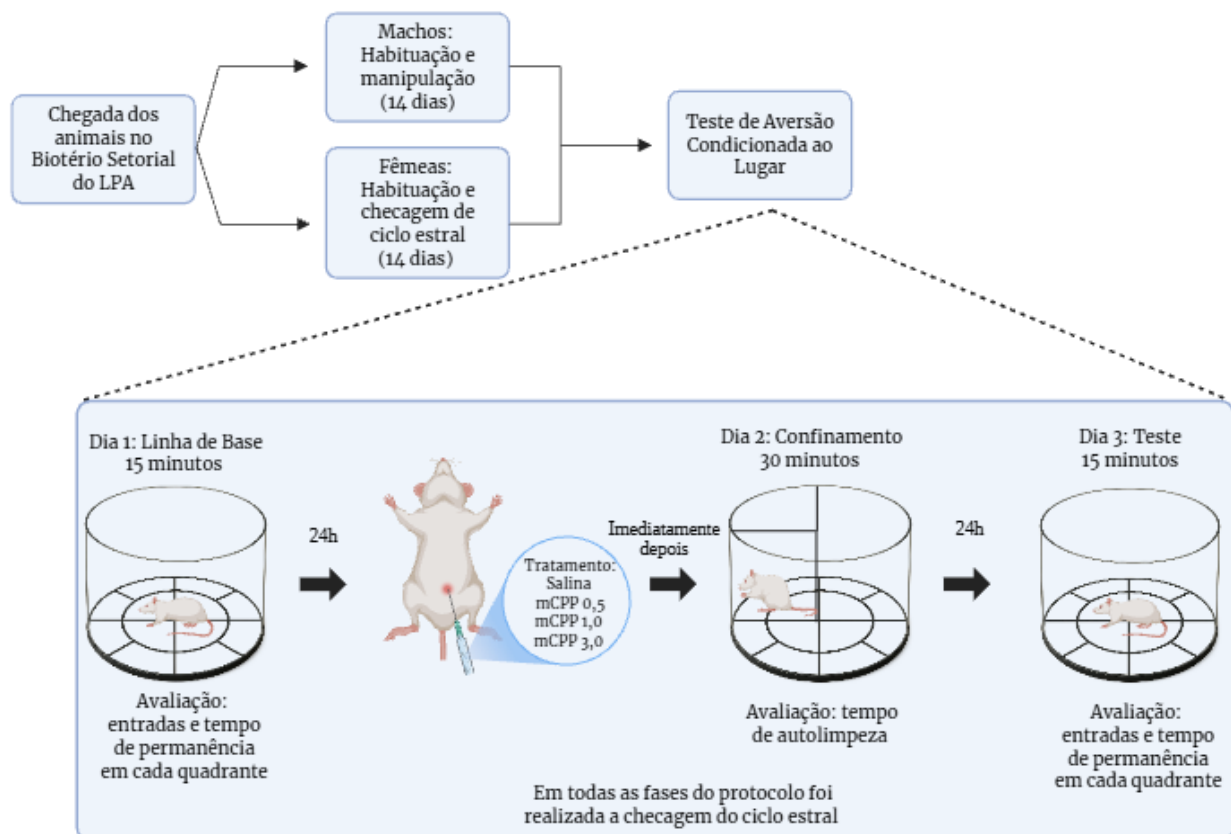


Figura 3: Delineamento Experimental para o teste de aversão condicionada ao lugar e avaliação da autolimpeza em ratos machos e fêmeas. mCPP = meta-clorofenilpiperazina. Criado em <https://BioRender.com>

3.6 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com Jamovi (versão 2.7.31). Os dados são apresentados como média $\pm$ EPM. Para a análise dos dados do teste de aversão condicionada ao lugar e autolimpeza utilizou-se ANOVAs de uma via para o fator tratamento (Salina $\times$ mCPP 0,5 $\times$ mCPP 1,0 $\times$ mCPP 3,0). Havendo significância estatística, após as ANOVAs, foi realizado o teste post hoc de Tukey. Adicionalmente, utilizou-se o teste de Correlação de Pearson para investigar a relação entre o efeito pró-aversivo da mCPP no teste de aversão condicionada ao lugar (tempo de permanência e número de entradas) e o comportamento de autolimpeza (tempo de autolimpeza). Para todas as análises, os valores de p inferiores a 0,05 foram considerados significativos.

4. RESULTADOS

4.1 Machos

Os resultados referentes ao tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste, número de entradas no quadrante alvo no dia do teste e autolimpeza no confinamento para machos são apresentados na Figura 4A-C. A ANOVA de uma via para tratamentos indicou diferença significativa no tempo de permanência dos animais no quadrante alvo no dia do teste ($F_{3,45} = 3,09$; $p = 0,04$). O teste de post hoc de Tukey indicou significativa redução de tempo de permanência no quadrante alvo para o grupo mCPP0,5 em comparação com o grupo salina ($p_{\text{tukey}} = 0,02$). Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos mCPP1,0 e mCPP3,0 e o grupo controle ($p > 0,05$). As ANOVAs de uma via não indicaram diferenças significativas entre os tratamentos quanto ao número de entradas no quadrante alvo no dia do teste ($F_{3,45} = 0,02$; $p > 0,05$) e quanto ao tempo de autolimpeza no confinamento ($F_{3,45} = 0,86$; $p > 0,05$) para os machos. O resultado da relação entre tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste e tempo de autolimpeza para machos é representado na Figura 4D. A Correlação de Pearson entre tempo de permanência no quadrante alvo e tempo de autolimpeza é nula ($r = -0,08$) para machos. A Correlação de Pearson entre número de entradas no quadrante alvo e tempo de autolimpeza é nula ($r = -0,18$) para machos.

Machos

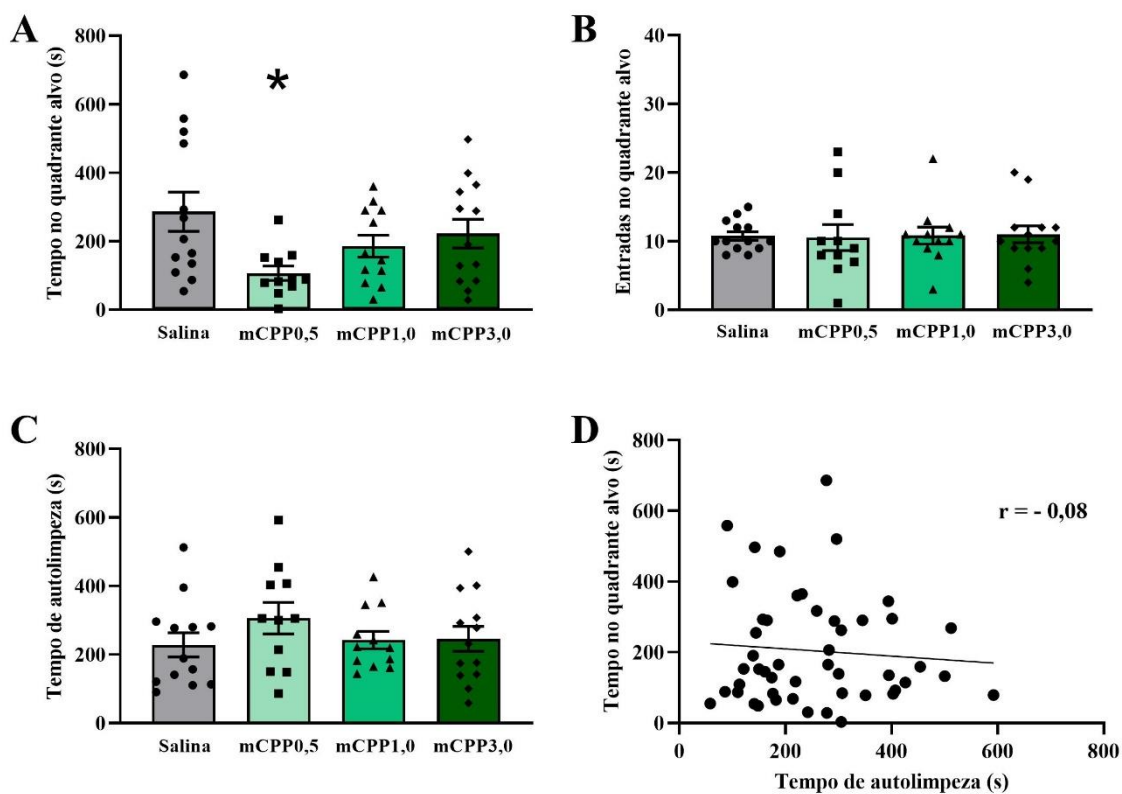


Figura 4: Teste de aversão condicionada ao lugar e autolimpeza em machos. Tempo em segundos de permanência no quadrante alvo no dia do teste (A). Número de entradas no quadrante alvo no dia do teste (B). Tempo em segundos de autolimpeza no dia de confinamento (C). Correlação entre tempo (s) de permanência no quadrante alvo no dia do teste e tempo (s) de autolimpeza no confinamento (D). A-C: Média ± EPM. ANOVA de uma via para tratamentos. D: Correlação de Pearson. mCPP0,5 = mCPP 0,5 mg/kg. mCPP1,0 = mCPP 1,0 mg/kg. mCPP3,0 = mCPP 3,0 mg/kg. * $p < 0,05$: diferença em relação ao grupo salina. $n = 11-13$ por grupo.

4.2 Fêmeas Proestro/Estro

Os resultados referentes ao tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste, número de entradas no quadrante alvo no dia do teste e autolimpeza no confinamento para fêmeas proestro/estro são apresentados na Figura 5A-C. A ANOVA de uma via para tratamentos indicou diferença significativa no tempo de autolimpeza no dia de confinamento ($F_{3,40} = 7,27$; $p < 0,001$). O teste de post hoc de Tukey indicou significativa redução de tempo de autolimpeza do grupo mCPP3,0 em comparação com o grupo mCPP0,5 ($p_{\text{tukey}} = 0,007$) e mCPP1,0 ($p_{\text{tukey}} < 0,001$). Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos mCPP0,5, mCPP1,0 e mCPP3,0 e o grupo controle ($p > 0,05$). As ANOVAs de uma via não indicaram diferenças significativas entre os tratamentos quanto ao tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste ($F_{3,40} = 1,32$; $p > 0,05$) e quanto ao número de entradas nesse quadrante ($F_{3,40} = 2,30$; $p > 0,05$) para fêmeas proestro/estro. O resultado da relação entre tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste e tempo de autolimpeza para fêmeas proestro/estro é representado na Figura 5D. A Correlação de Pearson entre tempo de permanência no quadrante alvo e tempo de autolimpeza é nula ($r = 0,07$) para fêmeas proestro/estro. A Correlação de Pearson entre número de entradas no quadrante alvo e tempo de autolimpeza é nula ($r = 0,11$) para fêmeas proestro/estro.

Fêmeas Proestro/Estro

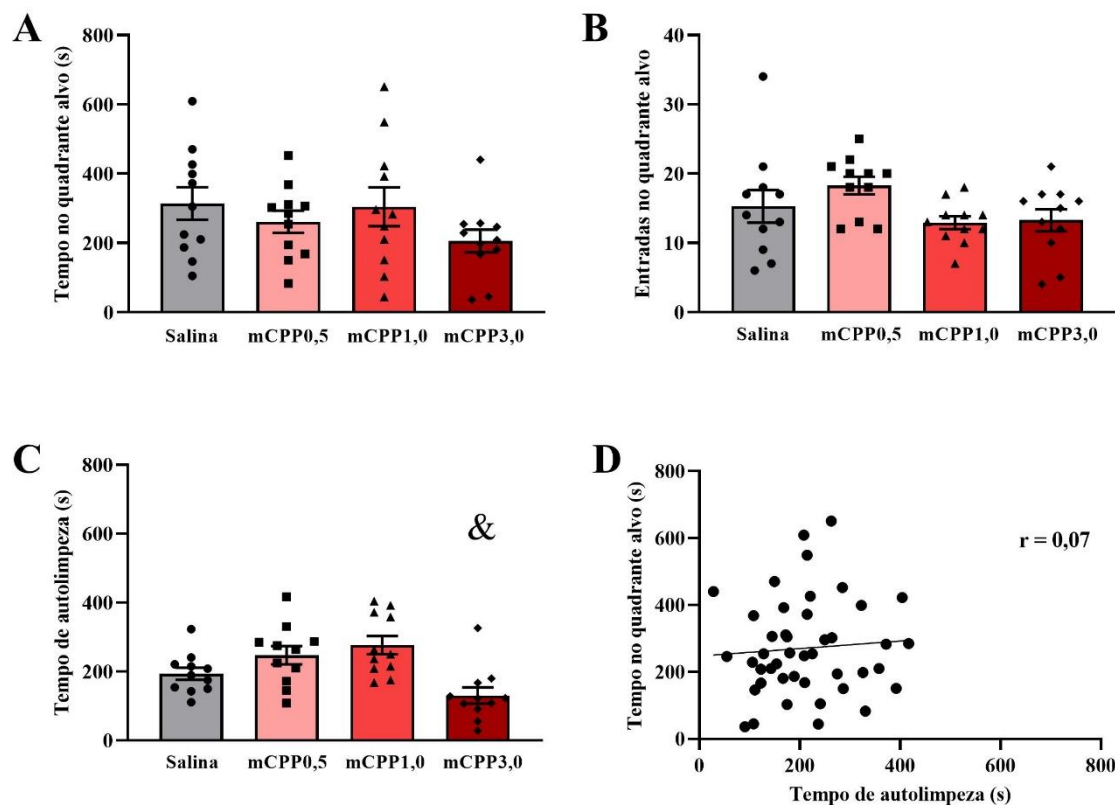


Figura 5: Teste de aversão condicionada ao lugar e autolimpeza em fêmeas proestro/estro. Tempo em segundos de permanência no quadrante alvo no dia do teste (A). Número de entradas no quadrante alvo no dia do teste (B). Tempo em segundos de autolimpeza no dia de confinamento (C). Correlação entre tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste e autolimpeza no confinamento (D). A-C: Média $\pm$ EPM. ANOVA de uma via para tratamentos. D: Correlação de Pearson. mCPP0,5 = mCPP 0,5 mg/kg. mCPP1,0 = mCPP 1,0 mg/kg. mCPP3,0 = mCPP 3,0 mg/kg. & $p < 0,05$: diferença em relação aos grupos mCPP0,5 e mCPP1,0. $n = 11$ por grupo.

4.3 Fêmeas Metaestro/Diestro

Os resultados referentes ao tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste, número de entradas no quadrante alvo no dia do teste e autolimpeza no confinamento para fêmeas metaestro/diestro são apresentados na Figura 6A-C. A ANOVA de uma via para tratamentos indicou diferença significativa no tempo de autolimpeza dos animais no dia de confinamento ($F_{3,37} = 6,26$; $p = 0,002$). O teste de post hoc de Tukey indicou significativo aumento no tempo de autolimpeza no grupo mCPP1,0 em relação ao grupo controle ($p_{\text{tukey}} = 0,02$) e redução de tempo de autolimpeza do grupo mCPP3,0 em comparação com o grupo mCPP1,0 ($p_{\text{tukey}} = 0,001$). Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos mCPP0,5 e mCPP3,0 e o grupo controle ($p > 0,05$). As ANOVAs de uma via não indicaram diferenças significativas entre os tratamentos quanto ao tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste ($F_{3,37} = 0,56$; $p > 0,05$) e quanto ao número de entradas nesse quadrante ($F_{3,37} = 1,31$; $p > 0,05$) para fêmeas metaestro/diestro. O resultado da correlação entre tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste e tempo de autolimpeza para fêmeas metaestro/diestro é representado na Figura 6D. A Correlação de Pearson entre tempo de permanência no quadrante alvo e tempo de autolimpeza é nula ($r = 0,11$) para fêmeas metaestro/diestro. A Correlação de Pearson entre número de entradas no quadrante alvo e tempo de autolimpeza é nula ($r = -0,18$) para fêmeas metaestro/diestro.

Fêmeas Metaestro/Diestro

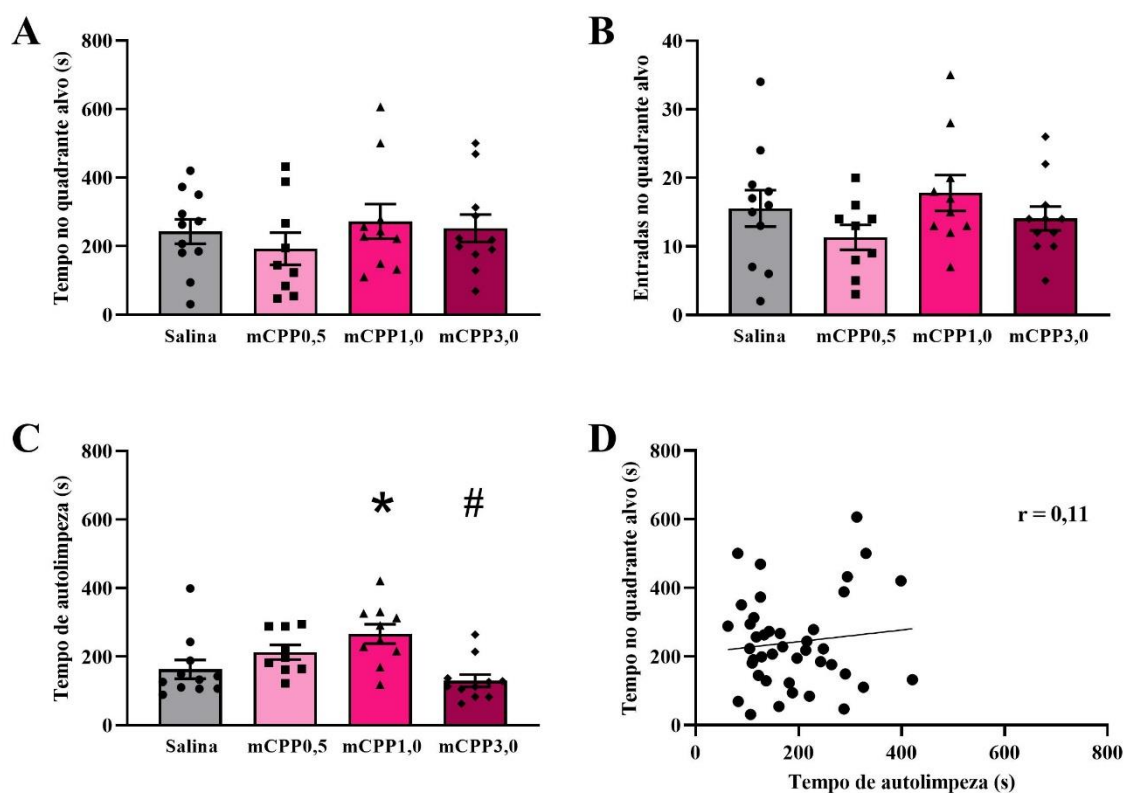


Figura 6: Teste de aversão condicionada ao lugar e autolimpieza em fêmeas metaestro/diestro. Tempo em segundos de permanência no quadrante alvo no dia do teste (A). Número de entradas no quadrante alvo no dia do teste (B). Tempo em segundos de autolimpieza no dia de confinamento (C). Correlação entre tempo de permanência no quadrante alvo no dia do teste e autolimpieza no confinamento (D). A-C: Média $\pm$ EPM. ANOVA de uma via para tratamentos. :D Correlação de Pearson. mCPP0,5 = mCPP 0,5 mg/kg. mCPP1,0 = mCPP 1,0 mg/kg. mCPP3,0 = mCPP 3,0 mg/kg. * $p < 0,05$: diferença em relação ao grupo controle. # $p < 0,05$: diferença em relação ao grupo mCPP1,0. $n = 9-11$ por grupo.

5. DISCUSSÃO

O objetivo do presente estudo foi contribuir com a literatura que busca desenvolver um modelo animal para TOC ao avaliar os efeitos da mCPP, em diferentes doses, no teste de aversão condicionada ao lugar e na autolimpeza em ratos machos e fêmeas, explorando ainda as diferentes fases do ciclo estral em fêmeas. De modo geral, o protocolo foi eficaz em indicar um efeito pró-aversivo da mCPP uma vez que, para machos do grupo mCPP0,5, houve uma redução no tempo de permanência no quadrante alvo comparado ao grupo controle no dia do teste. Pode-se dizer que esse efeito pró-aversivo é sexo-dependente, visto que ocorreu apenas em machos, e dose-dependente, uma vez que tal efeito só ocorreu para o grupo mCPP0,5 e não para os grupos mCPP1,0 mCPP3,0. Já em relação ao comportamento de autolimpeza, o aumento do tempo do grupo mCPP1,0 das fêmeas metaestro/diestro comparado ao grupo controle indica um efeito pró-compulsivo também dependente do sexo e da dose. Ademais, a redução significativa da autolimpeza nas fêmeas do grupo mCPP3,0 em relação aos grupos mCPP1,0 e mCPP3,0 pode indicar um potencial prejuízo motor causado pela maior dose da droga, efeito esse não presente em machos. Por fim, não foi encontrada correlação significativa entre aversão condicionada ao lugar e autolimpeza, mostrando que a mCPP pode produzir efeitos distintos em sujeitos do mesmo grupo. Assim, no presente estudo, os resultados dependentes do sexo reforçam a importância da inclusão de fêmeas nas pesquisas básica.

De acordo com a literatura, a redução no tempo de permanência no quadrante pareado com a droga é interpretado como efeito pró-aversivo no teste de aversão condicionada ao lugar. Estudos que utilizaram o campo aberto para avaliar propriedades aversivas de fármacos em protocolos experimentais semelhantes com 3 fases distintas (linha de base, confinamento e teste) obtiveram redução do tempo no quadrante de

confinamento no dia do teste em ratos machos Wistar com a microinjeção de semicarbazida, um inibidor da enzima responsável pela síntese de GABA, a glutamato descarboxilase (GAD), na substância cinzenta periaquedutal dorsal (Zanoveli et al., 2007) e no colículo inferior (Macedo et al., 2006). Araújo e colaboradores (2001) também obtiveram redução de permanência no quadrante alvo com o tratamento com o fragmento C-terminal da Substância P via microinjeção na substância cinzenta periaquedutal dorsal de ratos machos Wistar.

O teste de aversão condicionada ao lugar também pode ser realizado em um aparato de dois compartimentos com dicas visuais e táteis distintas entre eles, de modo que o pareamento com a droga ocorra no compartimento de maior preferência. Nesse paradigma, o cloreto de lítio (LiCl) administrado intraperitonealmente foi capaz de induzir aversão ao lugar em ratos Long-Evans machos (Tenk et al., 2005). Apesar de utilizar aparatos distintos, ambos os protocolos citados são capazes de acessar propriedades aversivas de drogas. Assim, a interpretação do efeito da mCPP no presente estudo está de acordo com a literatura do teste de aversão condicionada ao lugar em que a redução do tempo no quadrante alvo indica efeito pró-aversivo.

Tal resultado pró-aversivo apresentado para os machos também está de acordo com a literatura que indica a mCPP como capaz de induzir o aumento de comportamentos defensivos em roedores (Silva et al., 2022). No teste do labirinto em cruz elevado, a mCPP reduziu a porcentagem de tempo e de entradas nos braços abertos nas doses de 0,5 e 1,0 mg/kg, indicando efeito pró-aversivo (Gibson et al., 1994). O tratamento com mCPP também diminuiu a interação social entre ratos machos Sprague-Dawley, sendo um indicativo de ansiedade (Bristow et al., 2000; Kennedy et al., 1993). Outros estudos indicaram comportamentos compulsivos induzidos pela ação agonística como mastigação ritualística em ratos tratados com doses de 0,5, 1,0 e 4,0 mg/kg (Kreiss et al., 2013) e

persistência no teste de alternância espontânea no labirinto em T (Papakosta et al., 2013). A mCPP na dose de 2,0 mg/kg também apresentou prejuízo na tarefa de aprendizagem reversa no labirinto em T por meio do aumento de omissões e tempo de reação em ratos Wistar machos e fêmeas (Stoppiglia et al., 2026). Portanto, os resultados no teste de aversão condicionada ao lugar contribuem com a literatura que indica efeitos pró-aversivos da mCPP em diferentes testes, o que também colabora com a proposta de um modelo animal farmacológico para o TOC.

Apesar do consistente efeito pró-aversivo em machos, tal resultado não foi encontrado em fêmeas. Em relação a literatura da mCPP, há uma escassez de estudos utilizando fêmeas (da Silva et al., 2022) o que dificulta comparações de resultados, porém, algumas interpretações são possíveis. Em Stoppiglia et al. (2026) apenas as fêmeas tratadas com mCPP sofreram prejuízo na fase de aquisição da aprendizagem no labirinto em T. Outro estudo mostrou que, em protocolo de medo condicionado ao contexto, apenas as fêmeas apresentaram prejuízo na retenção da extinção do medo (Reimer et al., 2018). Tais resultados mostram que, em diferentes tarefas, machos e fêmeas apresentam efeitos distintos da mCPP, fato esse que reforça a importância do uso de fêmeas nas pesquisas de base. Ademais, no que diz respeito a literatura do teste de aversão condicionada ao lugar, diferentes drogas podem apresentar efeitos aversivos distintos entre roedores machos e fêmeas. De Beun e colaboradores (1991) apresentam que, em ratos Wistar esterilizados, os efeitos aversivos do 17β -estradiol foram mais proeminentes em machos, sendo tal efeito nas fêmeas restrito a dose e intervalo de teste. Em estudos que exploram os receptores opioides kappa, o agonista específico U50,488 foi capaz de induzir aversão condicionada em camundongos da Califórnia machos na dose de 10 mg/kg, enquanto nas fêmeas esse efeito só foi visto na dose de 2,5 mg/kg (Robles et al., 2014). Esse mesmo agonista também foi capaz de induzir aversão em machos selvagens e mutantes nas doses

de 2,5 e 5 mg/kg, enquanto nas fêmeas a aversão só foi observada naquelas com genótipo selvagens na dose de 2,5 mg/kg (Huang et al., 2022). Assim, é possível que as fêmeas sejam menos sensíveis aos efeitos aversivos da mCPP no teste de aversão condicionada ao lugar nas doses utilizadas.

Não só, deve-se considerar o impacto dos hormônios ovarianos no sistema serotoninérgico. A suplementação com 17 β -estradiol, combinado ou não com progesterona, foi capaz de alterar a expressão de mRNA de receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} no hipotálamo (Birzniece et al., 2002) e 5-HT_{2C} no mesencéfalo (Zhou et al., 2002). Tal interação entre hormônios ovarianos e sistema serotoninérgico pode ser responsável pelos diferentes efeitos entre machos e fêmeas da mCPP no teste de aversão condicionada, visto que a droga possui alta afinidade com os mesmos receptores (Fiorella et al., 1995). As flutuações hormonais nesse contexto são importantes de serem consideradas, visto que, a piora de sintomas do TOC está associada às alterações desses hormônios ao longo do ciclo menstrual de mulheres (Green & Graham, 2021; Labad et al., 2005).

A distinção entre efeitos pró-aversivos entre machos e fêmeas também pode ser compreendida a partir de diferenças sexuais no comportamento defensivo desses animais. Em estudos utilizando o labirinto em cruz elevado em animais sem tratamento, fêmeas Sprague-Dawley e Wistar apresentaram menos comportamentos do tipo ansioso comparadas aos machos de suas respectivas linhagens (Knight et al., 2021; Scholl et al., 2019). As fêmeas também apresentam maior atividade locomotora no campo aberto (Blizard et al., 1975) e, além de maior locomoção, menos comportamentos tipo ansioso no campo aberto grande (Knight et al., 2021). Essas diferenças sexuais na locomoção e nos comportamentos defensivos, tanto no campo aberto quanto no labirinto em cruz elevado, também são observadas em ratos idosos (Domonkos et al., 2017). Portanto, é relevante considerar que existem diferenças basais entre machos e fêmeas na expressão

de comportamentos defensivos em diferentes aparatos tradicionalmente usados para avaliação de ansiedade.

Apesar da distinção de protocolos experimentais, diferenças sexuais em tarefas de condicionamento podem ser úteis para compreender efeitos pró-aversivos relacionados ao sexo no presente estudo. Em uma revisão de literatura a respeito das distinções no aprendizado de condicionamento clássico e operante, roedores machos e fêmeas apresentam diferentes desempenhos em tarefas como: medo condicionado ao contexto, evitação ativa, condicionamento de piscar, reforçamento diferencial em baixas taxas de resposta e sobressalto potencializado pelo medo e pela luz (Della & Shors, 2009). Esse mesmo artigo ressalta ainda potenciais influências de hormônios sexuais nos animais durante o condicionamento. O estudo de Gruene e colaboradores (2015), sistematicamente avaliou as respostas de disparada e congelamento em protocolo de medo condicionado. Como resultado, obtiveram que as fêmeas apresentam a disparada como uma resposta aprendida alternativa na expressão do medo em comparação com os machos que apresentam com mais frequência o comportamento de congelamento. Outro exemplo, em um complexo paradigma de conflito aproximação-evitação, a tomada de decisão é forçada pelo acesso a recompensa mediante ao risco de choque nas patas em ratos Long-Evans. Nesse paradigma, fêmeas priorizaram a segurança, evitando assim o choque, enquanto os machos buscavam a recompensa (Reimer et al., 2026). Tais estudos mostram que machos e fêmeas podem fazer uso de estratégias distintas diante de tarefas que envolvem estímulos aversivos, o que pode ser uma lacuna no presente estudo. Portanto, para além de diferenças basais entre os sexos, faz-se necessário considerar explicações alternativas para os comportamentos observados (Shansky, 2018) e incluir de forma sistemática o uso de fêmeas nas pesquisas em neurociências (Joel & McCarthy, 2017; Shansky & Murphy, 2021)

A autolimpeza é outra medida comportamental importante no estudo do TOC, sendo considerada um potencial correlato de comportamentos compulsivos na patologia. A mCPP na dose de 0,6 mg/kg foi capaz de exacerbar a autolimpeza em ratos machos Wistar (Fragkiadaki et al., 2024; Georgiadou et al., 2012; Peristeri & Pitsikas et al., 2022) e machos Sprague-Dawley (Graf et al., 2003). O aumento do comportamento de autolimpeza também foi observado em machos e fêmeas Sprague-Dawley, porém na dose de 3,0 mg/kg (Reimer et al., 2018). No presente estudo, a mCPP não exacerbou o comportamento de autolimpeza nos machos e, nas fêmeas, tal efeito foi limitado à dose de 1,0 mg/kg e ao grupo metaestro/diestro. Esse resultado pode ser explicado por possíveis variações experimentais entre os estudos. Na presente pesquisa, os animais estavam em confinamento quando o comportamento de autolimpeza foi avaliado, desse modo, a limitação de espaço pode ser uma variável importante para expressão desse comportamento. Outro fator importante de ser ressaltado é que, no momento da avaliação da autolimpeza, os animais já haviam sido expostos ao campo aberto, sendo a familiaridade com o aparato outra variável relevante de ser considerada. Por fim, o presente estudo avaliou o tempo de autolimpeza ao longo de 30 minutos, enquanto outros estudos avaliaram durante 20 minutos (Fragkiadaki et al., 2024; Peristeri & Pitsikas et al., 2022; Reimer et al., 2018). É possível que os efeitos da mCPP em machos e fêmeas sob influência do ciclo estral se apresentem de forma distinta ao longo do tempo. Portanto, será importante que pesquisas futuras explorem os efeitos compulsivos da mCPP ao longo do tempo, considerando as variáveis sexo e ciclo estral.

Ainda em relação à autolimpeza, houve uma redução da expressão desse comportamento nas fêmeas proestro/estro tratadas com mCPP3,0 em relação àquelas tratadas com 0,5 e 1,0 e nas fêmeas metaestro/diestro tratadas com mCPP3,0 em relação ao grupo mCPP1,0. Tais resultados podem ser explicados pelo efeito hipolocomotor

induzido pela droga. Em estudos com machos Sprague-Dawley, a mCPP na dose de 1,0 e 3,0 mg/kg reduziu a atividade locomotora dos animais, efeito esse atenuado pelo pré-tratamento com SB200646A, um antagonista de receptores 5-HT_{2C} (Bristow et al., 2000). Nessa mesma linhagem, doses elevadas de 3,0, 5,0 e 10,0 mg/kg também foram capazes de reduzir a atividade locomotora dos machos (Harada et al., 2006). Em machos Wistar, tal efeito foi observada na dose de 0,6 mg/kg (Georgiadou et al., 2012). Em relação a fêmeas, a mCPP também foi capaz de reduzir a locomoção e mobilidade no campo aberto nas doses de 0,5 e 3,0 mg/kg (Reimer et al., 2018). Dessa forma, no presente estudo, é possível que a maior dose utilizada reduziu a autolimpeza nas fêmeas em relação às outras tratadas com mCPP devido a um prejuízo locomotor, apesar de não haver diferença significativa em relação ao grupo controle. Esse efeito foi independente da fase do ciclo, porém mais proeminente nas fêmeas proestro/estro. Tal resultado contribui com a escassa literatura dos efeitos da mCPP em fêmeas.

Por fim, não foram encontradas correlações importantes entre o teste de aversão condicionada e a autolimpeza. Esperava-se que os animais que apresentassem exacerbação da autolimpeza durante o confinamento seriam aqueles que apresentariam menor tempo ou entradas no quadrante alvo no teste. É possível que esse efeito nulo seja explicado pelo fato de que a mCPP induziu efeito pró-aversivo apenas nos machos e pró-compulsivo apenas nas fêmeas metaestro/diestro. Porém, para além dessa análise, o resultado aqui presente pode indicar que os efeitos aversivos e compulsivos da mCPP são independentes entre si, manifestando-se de forma distinta em cada sujeito. Esse resultado está de acordo com a caracterização do TOC como um transtorno complexo e heterogêneo, podendo manifestar-se a partir de diferentes obsessões e/ou compulsões, além de potencialmente apresentar comorbidades distintas (Diniz et al., 2012; Robbins et al., 2024; Stein et al., 2019).

6. CONCLUSÕES

O presente estudo demonstrou que a mCPP induz efeito pró-aversivo para os machos na dose de 0,5 mg/kg no teste de aversão condicionada ao lugar, caracterizado pela redução do tempo de permanência no quadrante alvo. Esse efeito mostrou-se dependente do sexo e da dose. A mCPP também foi capaz de exacerbar o comportamento de autolimpeza, porém esse resultado foi restrito para as fêmeas em metaestro/diestro tratadas com a dose de 1,0 mg/kg. Além disso, fêmeas, independentemente do ciclo, apresentaram uma redução do comportamento de autolimpeza na maior dose utilizada comparada aos outros tratamentos com a droga, indicando um possível efeito hipolocomotor. Por fim, não foram encontradas correlações significativas entre os comportamentos aqui explorados, de modo que a mCPP pode ser útil para explorar a heterogeneidade do diagnóstico de TOC.

Conclui-se que nossos achados corroboram evidências sobre os efeitos pró-aversivos e pró-compulsivos da mCPP, apoiando seu uso como ferramenta para o desenvolvimento de modelos animais para o estudo do TOC. Ainda, o presente estudo contribui para a escassa literatura de administração da mCPP em fêmeas e reforça a importância do uso de fêmeas nas pesquisas em neurociência considerando os possíveis efeitos influenciados por sexo e pelo ciclo estral.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alves, C. O., Reimer, A. D., & de Oliveira, A. R. (2022). Involvement of D2-like dopaminergic receptors on contextual fear conditioning in female rats: influence of estrous cycle. *Frontiers in Behavior Neuroscience*, 16:10336449 <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.1033649>
- Associação Psiquiátrica Americana. (2014). *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais* (5ª ed.) <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Arató, M. & Bagdy, G. (1998). Gender difference in m-CPP challenge test in healthy volunteers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1(2), 121-124. <https://doi.org/10.1017/S1461145798001151>
- Birzniece, V., Johansson, I. M., Wang, M. D., Bäckström, T., & Olsson, T. (2002). Ovarian hormone effects on 5-hydroxytryptamine_{2A} and 5-hydroxytryptamine_{2C} receptor mRNA expression in the ventral hippocampus and frontal cortex of female rats. *Neuroscience letters*, 319(3), 157-161. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(01\)02570-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(01)02570-8)
- Blizard, D. A., Lippman, H. R., & Chen, J. J. (1975). Sex differences in open-field behavior in the rat: the inductive and activational role of gonadal hormones. *Physiology & behavior*, 14(5), 601-608. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(75\)90188-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(75)90188-2)
- Bristow, L. J., O'connor, D., Watts, R., Duxon, M. S., & Hutson, P. H. (2000). Evidence for accelerated desensitisation of 5-HT_{2C} receptors following combined treatment with fluoxetine and the 5-HT_{1A} receptor antagonist, WAY 100,635, in the rat. *Neuropharmacology*, 39(7), 1222-1236. [https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/S0028-3908\(99\)00191-4](https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/S0028-3908(99)00191-4)
- Cora, M. C., Kooistra, L., Travlos, G. (2015). Vaginal Cytology of the Laboratory Rat and Mouse: Review and Criteria for the Staging of the Estrous Cycle Using Stained Vaginal Smears. *Toxicologic Pathology*, 43(6), 776-793. <https://doi.org/10.1177/0192623315570339>
- Dalla, C., & Shors, T. J. (2009). Sex differences in learning processes of classical and operant conditioning. *Physiology & behavior*, 97(2), 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.035>
- da Silva, J. F., Taguchi, L. M., da Silva Leite, E., & de Oliveira, A. R. (2022). Meta-Chlorophenylpiperazine-Induced Behavioral Changes in Obsessive-Compulsive

- Disorder Research: A Systematic Review of Rodent Studies. *Neuroscience*, 507, 125-138. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2022.10.025>
- De Beun, R., Jansen, E., Smeets, M. A., Niesing, J., Slangen, J. L., & Van de Poll, N. E. (1991). Estradiol-induced conditioned taste aversion and place aversion in rats: sex- and dose-dependent effects. *Physiology & behavior*, 50(5), 995-1000. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(91\)90427-P](https://doi.org/10.1016/0031-9384(91)90427-P)
- Deckersbach, T., Dougherty, D. D., & Rauch, S. L. (2006). Functional imaging of mood and anxiety disorders. *Journal of Neuroimaging*, 16(1), 1-10. <https://doi.org/10.1177/1051228405001474>
- de Leeuw, A. S., & Westenberg, H. G. (2008). Hypersensitivity of 5-HT₂ receptors in OCD patients: an increased prolactin response after a challenge with meta-chlorophenylpiperazine and pre-treatment with ritanserin and placebo. *Journal of Psychiatric Research*, 42(11), 894-901. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.09.001>
- De Vry, J., Benz, U., Schreiber, R., & Traber, J. (1993). Shock-induced ultrasonic vocalization in young adult rats: a model for testing putative anti-anxiety drugs. *European Journal of Pharmacology*, 249(3), 331-339. [https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0014-2999\(93\)90530-U](https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0014-2999(93)90530-U)
- Diniz, J. B., Miguel, E. C., Oliveira, A. R. D., Reimer, A. E., Brandão, M. L., Mathis, M. A. D., Batistuzzo, M. C., Costa, D. L. C., & Hoexter, M. Q. (2012). Outlining new frontiers for the comprehension of obsessive-compulsive disorder: a review of its relationship with fear and anxiety. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 34, 81-103. <https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1590/S1516-44462012000500007>
- Domonkos, E., Borbélyová, V., Csongová, M., Bosý, M., Kačmárová, M., Ostatníková, D., & Celec, P. (2017). Sex differences and sex hormones in anxiety-like behavior of aging rats. *Hormones and behavior*, 93, 159-165. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2017.05.019>
- Feusner, J., Hembacher, E., & Phillips, K.A. (2009). The Mouse Who Couldn't Stop Washing: Pathologic Grooming in Animals and Humans. *CNS Spectrums*, 14(9), 503-513. <https://doi.org/10.1017/S1092852900023567>
- Fiorella, D., Rabin, R. A., & Winter, J. C. (1995). The role of the 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors in the stimulus effects of m-chlorophenylpiperazine. *Psychopharmacology*, 119(2), 222-230. <https://doi.org/10.1007/BF02246164>

- Germine, M., Goddard, A. W., Sholomskas, D. E., Woods, S. W., Charney, D. S., & Heninger, G. R. (1994). Response to meta-chlorophenylpiperazine in panic disorder patients and healthy subjects: influence of reduction in intravenous dosage. *Psychiatry Research*, 54(2), 115-133. [https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0165-1781\(94\)90001-9](https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0165-1781(94)90001-9)
- Georgiadou, G., Tarantilis, P. A., & Pitsikas, N. (2012). Effects of the active constituents of *Crocus Sativus* L., crocins, in an animal model of obsessive-compulsive disorder. *Neuroscience letters*, 528(1), 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.08.081>
- Gibson, E. L., Barnfield, A. M. C., & Curzon, G. (1994). Evidence that mCPP-induced anxiety in the plus-maze is mediated by postsynaptic 5-HT_{2C} receptors but not by sympathomimetic effects. *Neuropharmacology*, 33(3-4), 457-465. [https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0028-3908\(94\)90076-0](https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0028-3908(94)90076-0)
- Graeff, F. G. (2021). Bases Psicológicas. Em Graeff, F. G., & Guimarães, F. S. (Eds.), *Fundamentos da psicofarmacologia* (3^a ed., pp. 63-71). Atheneu.
- Graf, M., Kantor, S., Anheuer, Z.E., Modos, E.A., & Bagdy, G. (2003). m-CPP-induced self-grooming is mediated by 5-HT_{2C} receptors. *Behavioural Brain Research*, 142, 175-179. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(02\)00404-7](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(02)00404-7)
- Green, S. A., & Graham, B. M. (2021). Symptom fluctuation over the menstrual cycle in anxiety disorders, PTSD, and OCD: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health*, 25, 71-85. <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01187-4>
- Gross-Isseroff, R., Cohen, R., Sasson, Y., Voet, H., & Zohar, J. (2004). Serotonergic dissection of obsessive compulsive symptoms: a challenge study with m-chlorophenylpiperazine and sumatriptan. *Neuropsychobiology*, 50(3), 200-205. <https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1159/000079970>
- Gruene, T. M., Flick, K., Stefano, A., Shea, S. D., & Shansky, R. M. (2015). Sexually divergent expression of active and passive conditioned fear responses in rats. *Elife*, 4, e11352. <https://doi.org/10.7554/eLife.11352>
- Harada, K., Aota, M., Inoue, T., Matsuda, R., Mihara, T., Yamaji, T., ... & Matsuoka, N. (2006). Anxiolytic activity of a novel potent serotonin 5-HT_{2C} receptor antagonist FR260010: a comparison with diazepam and buspirone. *European Journal of Pharmacology*, 553(1-3), 171-184. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.09.042>
- Hasenöhrl, R. U., Oitzl, M. S., & Huston, J. P. (1989). Conditioned place preference in the corral: a procedure for measuring reinforcing properties of drugs. *Journal of*

- Neuroscience Methods*, 30(2), 141-146. [https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0165-0270\(89\)90060-5](https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/0165-0270(89)90060-5)
- Hazari, N., Narayanaswamy, J. C., & Venkatasubramanian, G. (2019) Neuroimaging Findings in Obsessive–Compulsive Disorder: A Narrative Review to Elucidate Neurobiological Underpinnings. *Indian Journal of Psychiatry*, 61, (1) S9-S29. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_525_18.
- Huang, P., Chen, C., Cao, D., Huang, M., & Liu-Chen, L. Y. (2022). Agonist-promoted kappa opioid receptor (KOR) phosphorylation has behavioral endpoint-dependent and sex-specific effects. *Neuropharmacology*, 202, 108860. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2021.108860>
- Joel, D. (2006). Current animal models of obsessive compulsive disorder: a critical review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(3), 374-388. <https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.pnpbp.2005.11.006>
- Joel, D., & McCarthy, M. M. (2017). Incorporating sex as a biological variable in neuropsychiatric research: where are we now and where should we be?. *Neuropsychopharmacology*, 42(2), 379-385. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.79>
- Kalueff, A.V., Stewart, A.M., Song, C., Berridge, K.C., Graybiel, A.M., & Fentress, J.C. (2016). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17, 45-59. <https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1038/nrn.2015.8>
- Kawaoku, V.M., & de Oliveira, A.R. (2017). Efeitos da meta-clorofenilpiperazina (mCPP) na indução de comportamentos “tipo compulsivos” em ratos avaliados no teste do campo aberto. [Monografia não publicada]. Universidade Federal de São Carlos.
- Kennedy, A. J., Gibson, E. L., O'Connell, M. T., & Curzon, G. (1993). Effects of housing, restraint and chronic treatments with m CPP and sertraline on behavioural responses to m CPP. *Psychopharmacology*, 113, 262-268. <https://doi.org/10.1007/BF02245708>
- Knight, P., Chellian, R., Wilson, R., Behnood-Rod, A., Panunzio, S., & Bruijnzeel, A. W. (2021). Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 204, 173168. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168>
- Korff, S., & Harvey, B. H. (2006). Animal models of obsessive-compulsive disorder: rationale to understanding psychobiology and pharmacology. *Psychiatric*

- Clinics*, 29(2), 371-390. [https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.psc.2006.02.007](https://doi.org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.psc.2006.02.007)
- Kreiss, D. S., Coffman, C. F., Fiacco, N. R., Granger, J. C., Helton, B. M., Jackson, J. C., Kim, L. V., Mistry, R. S., Mizer, T. M., Palmer, L. V., Vacca, J. A., Winkler, S. S., & Zimmer, B. A. (2013). Ritualistic chewing behavior induced by mCPP in the rat is an animal model of obsessive compulsive disorder. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 104, 119-124. <https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1016/j.pbb.2013.01.006>
- Labad, J., Menchón, J. M., Alonso, P., Segalàs, C., Jiménez, S., & Vallejo, J. (2005). Female reproductive cycle and obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 66(4), 428-435.
- Mataix-Cols, D., do Rosario-Campos, M. C., & Leckman, J. F. (2005). A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry*, 162(2), 228-238. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.228>
- McLean, A. C., Valenzuela, N., Fai, S., & Bennett, S. A. L. (2012). Performing vaginal lavage, crystal violet staining, and vaginal cytological evaluation for mouse estrous cycle staging identification. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (67), e4389. <http://dx.doi.org/10.3791/4389>
- Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(1), 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.003>
- Öst, L. G., Havnen, A., Hansen, B., & Kvale, G. (2015). Cognitive behavioral treatments of obsessive-compulsive disorder. A systematic review and meta-analysis of studies published 1993–2014. *Clinical Psychology Review*, 40, 156-169. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cpr.2015.06.003>
- Papakosta, V. M., Kalogerakou, S., Kontis, D., Anyfandi, E., Theochari, E., Boulougouris, V., Papadopoulos, S., Panagis, G., & Tsaltas, E. (2013). 5-HT2C receptor involvement in the control of persistence in the Reinforced Spatial Alternation animal model of obsessive-compulsive disorder. *Behavioural Brain Research*, 243, 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.01.005>
- Reimer, A. E., de Oliveira, A. R., Diniz, J. B., Hoexter, M. Q., Miguel, E. C., Milad, M. R., & Brandao, M. L. (2018). Fear extinction in an obsessive-compulsive disorder animal model: Influence of sex and estrous cycle. *Neuropharmacology*, 131, 104-115. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.015>

- Reimer, A. E., Li, C. J., Hu, S. M., Pineda, D., Chang, J. L., Angstman, M. R., ... & Widge, A. S. (2026). Female rats adopt a safety-first strategy in a high-conflict platform mediated avoidance task. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 20, 1758605. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2026.1758605>
- Robbins, T. W., Banca, P., & Belin, D. (2024). From compulsivity to compulsion: the neural basis of compulsive disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 25(5), 313-333. <https://doi.org/10.1038/s41583-024-00807-z>
- Robles, C. F., McMackin, M. Z., Campi, K. L., Doig, I. E., Takahashi, E. Y., Pride, M. C., & Trainor, B. C. (2014). Effects of kappa opioid receptors on conditioned place aversion and social interaction in males and females. *Behavioural brain research*, 262, 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.01.003>
- Sachs, B.D. (1988). The Development of Grooming and Its Expression in Adult Animals. *Annals of the New York Academy of Sciences: Neural Mechanisms and Biological Significance of Grooming Behavior*, 525, 1-17. <https://doi-org.ez31.periodicos.capes.gov.br/10.1111/j.1749-6632.1988.tb38591.x>
- Sano, K., Matsuda, S., Tohyama, S., Komura, D., Shimizu, E., & Sutoh, C. (2020). Deep learning-based classification of the mouse estrous cycle stages. *Scientific Reports*, 10(1), 11714. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68611-0>
- Scholl, J. L., Afzal, A., Fox, L. C., Watt, M. J., & Forster, G. L. (2019). Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiology & behavior*, 211, 112670. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112670>
- Seibyl, J. P., Krystal, J. H., Price, L. H., Woods, S. W., D'Amico, C., Heninger, G. R., & Charney, D. S. (1991). Effects of ritanserin on the behavioral, neuroendocrine, and cardiovascular responses to meta-chlorophenylpiperazine in healthy human subjects. *Psychiatry Research*, 38(3), 227-236. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90013-F](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90013-F)
- Shansky, R. M. (2018). Sex differences in behavioral strategies: avoiding interpretational pitfalls. *Current opinion in neurobiology*, 49, 95-98. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.01.007>
- Shansky, R. M., & Murphy, A. Z. (2021). Considering sex as a biological variable will require a global shift in science culture. *Nature neuroscience*, 24(4), 457-464. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00806-8>
- Simon, D., Kaufmann, C., Müsch, K., Kischkel, E., & Kathmann, N. (2010). Fronto-striato-limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder during individually

- tailored symptom provocation. *Psychophysiology*, 47(4), 728-738.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.00980.x>
- Soomro, G. M., Altman, D. G., Rajagopal, S., & Browne, M. O. (2009). Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001765.pub3>
- Stein, D. J., Costa, D. L., Lochner, C., Miguel, E. C., Reddy, Y. J., Shavitt, R. G., van den Heuvel, O.A., & Simpson, H. B. (2019). Obsessive–compulsive disorder. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0102-3>
- Stoppiglia, E. L., da Silva, L. V. B., & de Oliveira, A. R. (2026). Effects of meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) on a T-maze acquisition and reversal learning task in male and female rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 108144.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2026.108144>
- Troelsen, K. B., Nielsen, E. Ø., & Mirza, N. R. (2005). Chronic treatment with duloxetine is necessary for an anxiolytic-like response in the mouse zero maze: the role of the serotonin transporter. *Psychopharmacology*, 181, 741-750.
<https://doi.org/10.1007/s00213-005-0032-5>
- Zanoveli, J. M., Ferreira-Netto, C., & Brandão, M. L. (2007). Conditioned place aversion organized in the dorsal periaqueductal gray recruits the laterodorsal nucleus of the thalamus and the basolateral amygdala. *Experimental Neurology*, 208(1), 127-136.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.08.007>
- Zhou, W., Cunningham, K. A., & Thomas, M. L. (2002). Estrogen regulation of gene expression in the brain: a possible mechanism altering the response to psychostimulants in female rats. *Molecular Brain Research*, 100(1-2), 75-83.
[https://doi.org/10.1016/S0169-328X\(02\)00134-1](https://doi.org/10.1016/S0169-328X(02)00134-1)

Anexo I - Certificado da Comissão de Ética no Uso de Animais da UFSCar.



Universidade Federal de São Carlos

Comissão de Ética no
Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "EFEITOS DA META-CLOROFENILPIPERAZINA (mCPP) NO TESTE DE AVERSÃO CONDICIONADA AO LUGAR EM RATOS MACHOS E FÊMEAS", protocolada sob o CEUA nº 4119060824 (ID 002082), sob a responsabilidade de **Amanda Ribeiro de Oliveira e equipe; Catharina Lemos dos Santos** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de São Carlos (CEUA/UFSCAR) na reunião de 21/08/2024.

We certify that the proposal "EFFECTS OF META-CHLOROPHENYLPYPERAZINE (mCPP) IN THE CONDITIONED PLACE AVERSION IN MALE AND FEMALE RATS ", utilizing 180 Heterogenics rats (60 males and 120 females), protocol number CEUA 4119060824 (ID 002082), under the responsibility of **Amanda Ribeiro de Oliveira and team; Catharina Lemos dos Santos** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of São Carlos (CEUA/UFSCAR) in the meeting of 08/21/2024.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 09/2024 a 12/2025 Área: Psicologia

Origem:	Biotério Central da UFSCar			
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo:	Machos	idade: 60 a 75 dias
Linhagem:	Wistar			Quantidade: 60
				Peso: 250 a 300 g
Origem:	Biotério Central da UFSCar			
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo:	Fêmeas	idade: 60 a 75 dias
Linhagem:	Wistar			Quantidade: 120
				Peso: 220 a 270 g

São Carlos, 10 de janeiro de 2025

Prof. Dr. Luiz Fernando Takase
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de São Carlos

Profa. Dra. Luciana Thie Seki Dias
Vice-presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de São Carlos

