

Condicionamento operante como estratégia para administração de medicação em *Macaca mulatta* com epilepsia: relato de caso

Braga, Gabriela Souto¹; Aihara, Mika Ester¹; Silva, Letícia Oliveira da¹; Calado, Mônica Ingeborg Zuege¹; Leal, Gabriel de Moraes¹; Batista, Renato Pereira¹; Silva, Paulo Ricardo Ferreira Filho da¹

¹ Serviço de Criação de Primatas não Humanos (SCPrim), Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB), Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)
E-mail: gabriela.souto@fiocruz.br

Resumo

Condicionamento operante com reforço positivo de dois macacos rhesus com epilepsia idiopática para aceitação voluntária de medicação anticonvulsivante oral. Foram realizadas sessões para aproximação e identificação de preferências alimentares, selecionando-se bolinhos como veículo para administração do fármaco. Os resultados demonstraram aceitação voluntária da medicação por ambos os indivíduos. Concluiu-se que o uso do condicionamento operante foi eficaz para a administração contínua do medicamento, reduzindo o estresse e a necessidade de contenção física, além de contribuir para o bem-estar e a qualidade de vida dos animais.

Palavras-chave: Anticonvulsivante. Bem-estar. Manejo. Primatas não humanos.

Introdução

O Instituto de Ciência e Tecnologia em Biomodelos (ICTB) é uma Unidade da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) responsável pela criação e manutenção de biomodelos destinados à pesquisa biomédica. Dentre os primatas não humanos (PNH) mantidos em suas instalações, os macacos rhesus (*Macaca mulatta*) contribuem para o avanço do conhecimento científico voltado ao diagnóstico, prevenção e tratamento de enfermidades (PISSINATTI, GOLDSCHMIDT; SOUZA, 2010).

Para os PNH criados sob cuidados humanos, manter um ambiente enriquecido e condições adequadas de manejo são fatores primordiais à manutenção da saúde, ao bom desenvolvimento comportamental e desempenho do animal (FRAJBLAT; AMARAL; RIVERA, 2008). Neste contexto, o condicionamento operante com reforço positivo configura-se como estratégia fundamental, ao associar comportamentos desejados a recompensas, favorecendo o manejo e a execução de procedimentos veterinários e reduzindo o estresse dos animais (SALES *et al.*, 2025).

O alto grau de similaridade anatômico-funcional e genética sugere que distúrbios neurológicos observados em primatas podem prover informações importantes à sua compreensão em humanos. Dentre estes distúrbios, as crises convulsivas comumente observadas podem ter origem genética (idiopática) mas também decorrentes de traumas, infecções, anormalidades estruturais ou metabólicas, entre outras causas e exigem acompanhamento clínico e/ou controle anticonvulsivante. O fenobarbital é o principal fármaco para tratar crises convulsivas, e o mais utilizado em zoológicos (CROLL, SZABO, ABOUMADI, DEVINSKY, 2019). Contudo, por se tratar de uma terapia contínua e de administração diária, seu fornecimento pode representar um desafio no manejo, principalmente quando não é recomendado o uso de contenções físicas para evitar estresse do indivíduo.

Objetivos

Relatar o processo do condicionamento operante de dois macacos rhesus epiléticos para aceitação diária de medicação oral anticonvulsivante.

Metodologia

O estudo foi conduzido com dois machos da espécie *M. mulatta*, com cerca de 10 anos, identificados como indivíduo nº 1 e nº 2, mantidos sob cuidados humanos no ICTB. Ambos vivem em recintos e grupos sociais diferentes e não apresentam nenhum grau de parentesco.

Foi identificado, pela equipe técnica, que dois indivíduos apresentavam quadros de convulsões esporádicas. Os animais foram submetidos a exames clínico-laboratoriais e de ressonância magnética,

onde não foram detectadas anomalias estruturais ou quaisquer outras causas adjacentes para as crises convulsivas, presumindo-se epilepsia idiopática. Com base neste diagnóstico, a equipe veterinária optou pelo fenobarbital sódico, na dose de $0,6\text{mg.kg}^{-1}$ para controle das convulsões.

Por se tratar de medicação oral de uso contínuo e a fim de evitar estresse de captura, contenção ou isolamento do grupo, a equipe de bem-estar animal deu início ao trabalho de condicionamento dos dois indivíduos. Foram utilizadas técnicas de condicionamento operante com reforço positivo. Inicialmente, os indivíduos foram mantidos no refúgio de seus respectivos recintos, separados dos demais animais do grupo, para melhora clínica após quadro de convulsão.

As primeiras cinco sessões tiveram por objetivos avaliar a aceitação da aproximação dos técnicos de manejo e verificação das preferências alimentares de cada animal. Os animais eram chamados à grade do refúgio condicionando-os à aproximação sistemática do treinador e, sempre que o faziam, eram reforçados com frutas ou sucos de frutas *in natura* e bolinhos confeccionados com geleia de banana e ração ou batata doce cozida, com ovos e aveia, a fim de aferir suas preferências.

Tendo sido verificada a preferência por bolinhos de geleia e ração, o medicamento foi então adicionado de duas maneiras: a) diretamente na massa do bolinho e b) agregando pó de ração às gotas do medicamento e incorporando a mistura à massa do bolinho. As duas formas de apresentação foram ofertadas, visando detectar rejeição do fármaco por alterações na palatabilidade.

Consolidada a aceitação individual, ambos os animais foram reconduzidos aos seus grupos e iniciou-se uma nova etapa do condicionamento, voltada à aceitação do fármaco em presença dos demais indivíduos. Esta etapa demandou a atuação de dois treinadores, inicialmente, onde um treinador atraía os indivíduos dominantes pela grade do recinto com uso de frutas e bolinhos, enquanto o segundo treinador atraía o animal alvo com o bolinho contendo medicação anticonvulsivante. Esse procedimento foi repetido em cerca de 30 sessões, com a retirada gradual do segundo treinador, até que apenas um profissional fosse capaz de realizar a oferta da medicação com sucesso.

As primeiras sessões de aproximação e preferência alimentar, tiveram duração de cinco dias, foram todas realizadas no mesmo horário por volta das dez horas e com duração de cinco a dez minutos, todas respeitando os possíveis sinais de desconforto e comportamentos aversivos. As seguintes sessões, após a introdução da medicação foram feitas diariamente no mesmo horário, com duração variável até o animal aceitar o bolinho com o medicamento.

Resultados e Discussão

Durante a primeira fase do condicionamento (aproximação e preferência alimentar), os dois indivíduos aproximavam-se rapidamente quando chamados, mantendo boa aceitação para ambas as formas de apresentação dos bolinhos, porém, um dos machos (indivíduo nº1) não apresentou boa disposição para ingestão de suco de frutas. Desta forma, foi descartada esta segunda via de administração do medicamento, reforçando a importância da individualização das estratégias de manejo.

Ao testar a forma de administração do medicamento no bolinho, optou-se por usar o de ração triturada com geleia banana, devido a praticidade de fazê-lo diariamente. Quanto à forma de adição do medicamento aos bolinhos, notou-se uma preferência pela agregação do fármaco ao pó de ração e posterior incorporação à massa, resultado que sugere melhor homogeneização e menor rejeição sensorial, aspecto também destacado na literatura como relevante para garantir ingestão completa da dose prescrita (MCCULLOUGH *et al.*, 2022).

Na etapa subsequente, com os animais em seus recintos de origem, a necessidade de ajustes no protocolo evidenciou a influência da dinâmica social sobre o condicionamento. O aumento da oferta de reforçadores para outros indivíduos do grupo foi essencial para minimizar competição e interferência durante o fornecimento da medicação, especialmente em recintos com maior densidade populacional ou presença de indivíduos dominantes, considerando que o indivíduo nº 1 vive em um recinto com outros 15 animais, dos quais a maioria se aproxima para receber recompensas, enquanto o nº 2 habita outro recinto com mais seis indivíduos, incluindo um macho de status hierárquico superior. Estudos com primatas

sociais demonstram que fatores hierárquicos e disputas por recursos podem impactar diretamente o acesso ao reforço e o sucesso do treinamento (PRESCOTT; BUCHANAN-SMITH, 2017).

No contexto clínico, a adoção do condicionamento para administração oral de medicamentos apresenta relevância significativa no manejo de animais com epilepsia que, em primatas não humanos, apresenta características clínicas e neurofisiológicas semelhantes às observadas em humanos (LOSCHER, 2020). O tratamento exige administração contínua e rigorosa de fármacos anticonvulsivantes, sendo a adesão terapêutica um fator crítico para o controle das crises (FISHER *et al.*, 2017).

Nesse sentido, o treinamento baseado em reforço positivo se mostra uma ferramenta essencial, pois permite a administração voluntária da medicação, reduzindo significativamente a necessidade de contenção física. A contenção frequente está associada ao aumento de estresse, alterações fisiológicas e comprometimento do bem-estar animal, podendo inclusive exacerbar quadros neurológicos (SCHAPIRO; BLOOMSMITH, 2019; LAULE *et al.*, 2020). Assim, o condicionamento não apenas facilita o manejo clínico, mas também atua diretamente na promoção do bem-estar, alinhando-se aos princípios dos 3Rs e dos cinco domínios do bem-estar animal.

Conclusão

Os resultados obtidos reforçam que a adaptação individualizada das estratégias de condicionamento, aliada à compreensão das interações sociais e preferências alimentares, é fundamental para o sucesso da administração medicamentosa em primatas com doenças crônicas.

Referências

- CROLL, L.; SZABO, C. A.; ABOU-MADI, N.; DEVINSKY, O. Epilepsy in nonhuman primates. *Epilepsia*, [S.l.], v. 60, n. 8, p. 1526-1538, ago. 2019.
- FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, [S.l.], v. 58, n. 4, p. 522-530, 2017.
- FRAJBLAT, M.; AMARAL, V. L. L.; RIVERA, E. A. B. Ciência em animais de laboratório. *Ciência e Cultura*, São Paulo, v. 60, n. 2, p. 44-46, 2008.
- LAULE, G.; BLOOMSMITH, M. A.; SCHAPIRO, S. J. The use of positive reinforcement training techniques to enhance the care, management, and welfare of primates in the laboratory. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, [S.l.], v. 23, supl. 1, p. S1-S15, 2020.
- LOSCHER, W. Animal models of epilepsy for the development of antiepileptogenic and disease-modifying drugs: a comparison of the pharmacology of kindling and post-status epilepticus models of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, [S.l.], v. 159, p. 106263, 2020.
- MCCULLOUGH, S. et al. Oral drug delivery strategies in nonhuman primates: improving compliance and welfare. *Laboratory Animals*, [S.l.], v. 56, n. 3, p. 245-256, 2022.
- PISSINATTI, A.; GOLDSCHMIDI, B.; SOUZA, I. V. Taxonomia. In: ANDRADE, A.; ANDRADE, M. C. R.; MARINHO, A. M.; FERREIRA FILHO, J. *Biologia, manejo e medicina de primatas não humanos na pesquisa biomédica*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010. cap. 2, p. 41-56.
- PRESCOTT, M. J.; BUCHANAN-SMITH, H. M. Training nonhuman primates using positive reinforcement techniques. *Animal Welfare*, [S.l.], v. 26, n. 3, p. 283-296, 2017.
- SALES, C. D. S. et al. Condicionamento operante para o manejo e o bem-estar de cateto (*Pecari tajacu*): relato de caso. São José dos Campos, 2025.
- SCHAPIRO, S. J.; BLOOMSMITH, M. A. Behavioral management of laboratory primates: training and enrichment. *ILAR Journal*, [S.l.], v. 60, n. 1, p. 1-15, 2019.