

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
COMPORTAMENTO E BIOLOGIA ANIMAL**

**COMPORTAMENTO ESPONTÂNEO DE *Mus musculus* (LINNAEUS, 1758)
(MAMMALIA, MURIDAE) SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO ÚNICA
DE TOPIRAMATO NO TESTE DA ARENA EM CAMPO ABERTO**

KLAUS RUBACK BERTGES

JUIZ DE FORA - MG

2008

**COMPORTAMENTO ESPONTÂNEO DE *Mus musculus* (LINNAEUS, 1758)
(MAMMALIA, MURIDAE) SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO ÚNICA
DE TOPIRAMATO NO TESTE DA ARENA EM CAMPO ABERTO**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
COMPORTAMENTO E BIOLOGIA ANIMAL

COMPORTAMENTO ESPONTÂNEO DE *Mus musculus* (LINNAEUS, 1758)
(MAMMALIA, MURIDAE) SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO ÚNICA
DE TOPIRAMATO NO TESTE DA ARENA EM CAMPO ABERTO

Klaus Ruback Bertges

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges

Doutor em Medicina pela UFMG

Co-Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mourão Júnior

Doutor em Medicina pela UNIFESP

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências Biológicas (Área de Concentração em Comportamento e Biologia Animal).

Juiz de Fora, Minas Gerais

Fevereiro de 2008

Bertges, Klaus Ruback

Comportamento espontâneo de *Mus musculus* (Linnaeus, 1758) (Mammalia, Muridae) submetidos à administração única de topiramato no teste da arena em campo aberto / Klaus Ruback Bertges; orientador: Luiz Carlos Bertges. - Juiz de Fora : [s.n.], 2008.

x, 31f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Zoologia): Comportamento e Biologia Animal.

1. Camundongos. 2. Topiramato. 3. Comportamento. I. Título.

CDU:

**COMPORTAMENTO ESPONTÂNEO DE *Mus musculus* (LINNAEUS, 1758)
(MAMMALIA, MURIDAE) SUBMETIDOS À ADMINISTRAÇÃO ÚNICA DE
TOPIRAMATO NO TESTE DA ARENA EM CAMPO ABERTO**

Klaus Ruback Bertges

Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges

Co-Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mourão Júnior

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências Biológicas (Área de Concentração em Comportamento e Biologia Animal).

Aprovado em 23 de Fevereiro de 2008.

Prof. Dr. Jair Guilherme dos Santos Junior
Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Prof. Dr. Carlos Alberto Mourão Júnior
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Luiz Carlos Bertges
Universidade Federal de Juiz de Fora

Ao meu pai, Luiz Carlos, espelho maior da minha vida médica e científica. Incorporou piamente este trabalho. Exemplo de ternura, ética, trabalho e honestidade. Seu legado jamais será esquecido.

À minha mãe, Marina, pela renúncia pessoal e por todas as provações que passou para ver seus filhos crescendo e conquistando seus próprios espaços. É a prova mais viva do amor de mãe. Para ela, faltam palavras, sobram sentimentos.

À minha futura esposa, Thaís, pelo apoio e companheirismo incondicionais já há tanto tempo. Tenho nela, meu amor, minha inspiração maior para tudo nesta vida.

Às minhas irmãs, Erika e Ingrid, por todo incentivo, ajuda e carinho em todos esses anos de convivência valiosa e saudável.

O que nos leva a amar as novas pessoas que conhecemos é menos o cansaço que temos das velhas ou o prazer de mudar, do que o desgosto de não sermos bastante admirados pelos que nos conhecem demais e a esperança de sê-lo mais pelos que não nos conhecem tanto.

François, Duque de La Rochefoucauld: *Reflexões* (1664)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Mourão Júnior, Professor Adjunto do Departamento de Fisiologia, do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Juiz de Fora, pelos ensinamentos e incansável estimulação da esfera científica. Sempre atento ao seu redor, possui capacidade singular em enxergar as coisas além da visão simplória comum à maioria. Humilde, humano, generoso e próximo a todos. Contribuiu formidavelmente na co-orientação do nosso estudo. Minha eterna admiração e gratidão.

Aos Profs. Fábio Prezoto e Erik Daemon de Souza Pinto, Coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Zoologia): Comportamento e Biologia Animal, pelas orientações científicas sempre oportunas e conselhos cordiais nesses dois últimos anos. Com certeza deram notório suporte ao nosso trabalho e atenuaram algumas de nossas dificuldades. Recebam minha afeição e cumprimentos.

Aos colegas da Pós-Graduação, que muitas vezes foram os parceiros e amigos nos momentos bons e difíceis dessa jornada.

Aos amigos da Clínica de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva (Cliged), especialmente aos padrinhos Carlos Alberto Alves Ghetti e José Maria Mendes Moraes, pelo suporte nos momentos mais difíceis da minha vida profissional. Sempre aprendo muito com vocês.

Aos amigos e familiares, que mesmo não participando diretamente da minha vida médica e científica, sempre me apoiam e incentivam.

À minha cidade, Juiz de Fora e à UFJF. Meus primeiros passos, sonhos. Meus eternos destinos.

Aos animais utilizados em nosso estudo, afinal, sem eles, nosso trabalho não seria possível.

Sobretudo a Deus, pelo sopro da vida.

SUMÁRIO

	Página
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vii
LISTA DE GRÁFICOS.....	viii
RESUMO.....	ix
ABSTRACT.....	x
1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA.....	1
2 - MATERIAL E MÉTODOS.....	5
3 - RESULTADOS.....	9
4 - DISCUSSÃO.....	18
5 - CONCLUSÕES.....	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
APÊNDICE A - Análise Estatística das Variáveis com o Teste <i>t</i> de <i>Student</i>	30
APÊNDICE B - Parâmetros dos Grupos Tratado e Controle no Campo Aberto.....	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPA - Ácido Aminometilfosfônico

CBR - Centro de Biologia da Reprodução

CRH - Hormônio Liberador da Corticotropina

EP - Erro Padrão

FDA - Food and Drug Administration

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

GC - Grupo Controle

GT - Grupo Tratado

ICB - Instituto de Ciências Biológicas

IP - Intraperitoneal

LI - Like

MAO - Monoaminoxidase

NMDA - N-Metil-D-Aspartato

NPY - Neuropeptídeo Y

PET - Positron Emission Tomography

SNC - Sistema Nervoso Central

SPECT - Single Photon Emission Computer Tomography

TAG - Transtorno da Angústia Generalizada

TPM - Topiramato

UFJF - Universidade Federal de Juiz de Fora

VEM - Velocidade Escalar Média

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico	Página
1 - Histograma da Pesagem dos Animais.....	5
2 - Número de Quadrados Explorados.....	9
3 - Tempo de Imobilidade.....	10
4 - Velocidade Escalar Média.....	11
5 - Tempo na Área Central.....	12
6 - Tempo na Periferia.....	13
7 - Frequência de Rearings.....	14
8 - Tempo de Rearing.....	15
9 - Frequência de Groomings.....	16
10 - Tempo de Grooming.....	17

RESUMO

O topiramato (TPM) é um fármaco relativamente novo e foi empregado inicialmente no tratamento da epilepsia. Mais recentemente, inseriu-se na terapêutica da migrânea e de diversas condições clínicas, dentre elas, alguns distúrbios comportamentais. É uma droga sabidamente GABAérgica, anti-glutamatérgica e modifica os efeitos da dopamina no sistema nervoso central, podendo assim, alterar os níveis de ansiedade e a atividade locomotora. Esse estudo avalia seu efeito agudo no comportamento espontâneo de camundongos suíços no teste da arena em campo aberto, administrando-se dose única intraperitoneal (10 mg/kg), enfatizando atividade locomotora e ansiedade. Vinte animais foram divididos em 2 grupos, o grupo tratado recebeu TPM e o controle soro fisiológico. Após 30 minutos, foi realizado o teste do campo aberto, observando-se diversas variáveis que abordam locomoção e ansiedade, como número de quadrados explorados, tempo de imobilidade, velocidade escalar média, frequências e tempos de rearing e de grooming, bem como os tempos de permanência na área central e na periferia do aparato pelos animais. Os resultados apontam um aumento considerável do número de quadrados explorados e da velocidade escalar média no grupo tratado. Os tempos de imobilidade foram praticamente os mesmos entre os grupos, assim como os tempos de permanência na área central e na periferia. A frequência e o tempo de rearing foram um pouco maiores no grupo controle, ao contrário do que aconteceu com o grooming. Concluindo, a administração de TPM aumentou consideravelmente a atividade locomotora espontânea dos animais, pois houve aumento significativo do número de quadrados explorados e da velocidade escalar média ($p < 0,1$). Não houve efeito ansiolítico aparente, já que não ocorreu diferença significativa entre os tempos de permanência na área central e na periferia do aparato, bem como entre os tempos de imobilidade ($p > 0,1$). Não houve diferença significativa entre as frequências e os tempos de rearing e de grooming ($p > 0,1$).

PALAVRAS CHAVE. Camundongos, Topiramato, Comportamento.

ABSTRACT

The topiramate (TPM) is a relatively new drug and was originally used for the treatment of epilepsy. More recently entered in the therapeutic of migraine and various clinical conditions including some behavioral disorders. It is a known GABAergic and anti-glutamatergic drug and modifies the effects of dopamine in the central nervous system and can thus change the levels of anxiety and the locomotor activity. This study evaluates its acute effect on the spontaneous behavior of Swiss mice in the open field arena test managing single intraperitoneal dose (10 mg/kg), emphasizing locomotor activity and anxiety. Twenty animals were divided into 2 groups, the treated group received TPM and the control saline. After 30 minutes the open field test was applied observing several variables that address locomotion and anxiety such as number of exploited squares, time of immobility, average scalar speed, frequencies and times of rearing and grooming, and also times of stay in the central area and in the periphery of apparatus by the animals. Results showed a considerable increase in the number of exploited squares and in the average scalar speed in the treated group. The times of immobility were virtually the same between the groups, as well as the times of stay in the central area and in the periphery. The frequency and time of rearing were slightly higher in the control group, contrary to what happened with the grooming. In conclusion, the administration of TPM considerably increased the spontaneous locomotor activity of the animals showed by a significant increase in the number of exploited squares and in the average scalar speed ($p < 0.1$). There was no apparent anxiolytic effect, as no significant difference occurred between the times of stay in the central area and in the periphery of the apparatus, as well as between the times of immobility ($p > 0.1$). There was no significant difference between the frequencies and the times of rearing and grooming ($p > 0.1$).

KEY WORDS. Mice, Topiramate, Behavior.

1 - INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

O topiramato (TPM) é um fármaco relativamente novo e foi inicialmente utilizado como anticonvulsivante (COPPOLA *et al.* 2008, WILLIAMS *et al.* 2008). Mais recentemente, no final da década de 90, inseriu-se no arsenal terapêutico para o tratamento da migrânea (enxaqueca), transtorno bipolar do humor e várias outras afecções (KRYMCHANTOWSKI *et al.* 2007, DODICK *et al.* 2007, AUTUNNO *et al.* 2008).

Foi sintetizado singularmente em projetos de pesquisa para descobrir análogos da frutose 1,6-difosfato como um potencial hipoglicemiante, promovendo a inibição da gliconeogênese através do bloqueio da enzima frutose 1,6-difosfatase (YORK *et al.* 2000, LIANG *et al.* 2005, WILKES *et al.* 2005). O TPM, assim como outros derivados monossacarídeos sulfamato-substituídos da D-frutose, foram o foco inicial dessas pesquisas por conterem grupos não ionizados, os quais poderiam simular a ligação de um grupo fosfato com a enzima, melhorando a permeabilidade na membrana e facilitando seu acesso (GARDOCKI *et al.* 1986).

Quando administrado por via oral, é absorvido rapidamente (2-3 horas) e quase completamente (80%) pelo trato gastrointestinal. Sua biodisponibilidade praticamente não se altera com a dieta, havendo picos de concentração plasmática já dentro da primeira hora após sua ingestão. Cerca de 20% do TPM absorvido é metabolizado no fígado. Atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e atinge rapidamente o SNC, com concentração de um terço da plasmática após uma hora de consumo. É eliminado totalmente do organismo humano saudável entre 4 e 8 dias, quase sempre inalterado (80%) através das vias urinárias. Possui comprovadamente interações medicamentosas com outros fármacos, havendo efeito sinérgico e aditivo, especialmente com a carbamazepina e fenitoína. Não existem evidências científicas que comprovem a correlação entre suas alterações na concentração plasmática e sua eficácia clínica, bem como sinais de tolerância (STREETER *et al.* 1995, GORENSTEIN & SCAVONE 1999, SHANK *et al.* 2000, RICHARD *et al.* 2002).

A semelhança estrutural de seu grupo sulfamato com a acetazolamida (sulfonamida aromática heterocíclica), substância sabidamente inibidora da anidrase carbônica, levantou a hipótese de uma possível ação anticonvulsivante do TPM, o que foi comprovado mais tarde (ROCHA & BRUCKI 2001, SCHNEIDERHAN & MARVIN 2007). Mostrou-se muito eficaz, além de

manter um efeito duradouro no controle de convulsões induzidas por eletro-choques em ratos (SHANK *et al.* 1994), bem como foi capaz de inibir convulsões tônico-clônicas em modelos experimentais para ratos epiléticos, quando administrado por via intraperitoneal (IP), utilizando doses entre 5 e 40 mg/kg (NAKAMURA *et al.* 1994). Seu efeito anticonvulsivante parece estar relacionado com sua atividade inibitória sobre alguns canais iônicos, diminuindo a frequência de reativação dos canais de cálcio, e principalmente os de sódio regulados por voltagem. Atua também, excitando receptores GABA-A e proporcionando o influxo de íons cloreto para dentro dos neurônios através desse neurotransmissor inibitório, potencializando assim seu efeito ansiolítico sobre o SNC (DALVI & RODGERS 1996). Age ainda antagonizando a capacidade do subreceptor kainato ativar os subtipos de receptores AMPA do receptor aminoácido excitatório glutamato, talvez exercendo algum efeito sobre a atividade do receptor NMDA. Inibe também algumas isoenzimas da anidrase carbônica (AC-II e AC-IV), embora esse efeito seja bem menor que o da acetazolamida (SILLS *et al.* 2000, DODGSON *et al.* 2000). Os efeitos do TPM nos canais iônicos mediados pelo GABA foram similares aos obtidos com o diazepam, droga consagrada e sabidamente ansiolítica, contudo, seu efeito não foi bloqueado pelo flumazenil, um conhecido antagonista benzodiazepínico (WHITE *et al.* 2000).

Como foi dito, além de seu uso como anticonvulsivante, o TPM também tem sido utilizado e estudado na terapêutica de várias outras enfermidades, como enxaqueca (KRYMCHANTOWSKI *et al.* 2004, FONTEBASSO 2007), compulsão alimentar noturna e distúrbios dietéticos (WINKELMAN 2006, MARTINEZ-SALIO *et al.* 2007, CLAUDINO *et al.* 2007), bulimia nervosa (BARBEE 2003, HEDGES *et al.* 2003), polineuropatia (FREEMAN *et al.* 2007), *diabetes mellitus* tipo 2 (STENLOF *et al.* 2007, KHANNA *et al.* 2008), déficit mental após hemorragia cerebral (MCDANIEL *et al.* 2007), hiperidrose (MA *et al.* 2007), transtorno bipolar e vício para jogos de azar (NICOLATO *et al.* 2007, ROY CHENGAPPA *et al.* 2007), alcoolismo (CASTRO & COUZI 2006, JOHNSON *et al.* 2007, DE SOUSA *et al.* 2008), tabagismo (REID *et al.* 2007), autismo (NIEDERHOFER 2007), tremor essencial (ZESIEWICZ 2007), manias (LUNG *et al.* 2007), depressão (HARGREAVES & MCGREGOR 2007), espasmo hemifacial (ALONSO-NAVARRO *et al.* 2007), hipertensão intracraniana (CELEBISOY *et al.* 2007), neuralgia do trigêmeo (DOMINGUES *et al.* 2007), comportamento agressivo (NICKEL & LOEW 2008), tricotilomania (LOCHNER *et al.* 2006) e dependência ao alprazolam (MICHPOULOS *et al.* 2006).

Como visto anteriormente, o TPM age no SNC e poderia agir na depressão e também é claro, na ansiedade. Desde a publicação de MILBURN (1957), a ansiedade vem sendo

relacionada com a obesidade, por vezes como causa, e em outras como consequência, a partir de então, muitos estudos surgiram enfatizando perda e ganho ponderal *versus* ansiedade. A ansiedade foi conceituada como um vago e incômodo sentimento de desconforto ou temor, acompanhado por uma resposta autonômica a uma fonte frequentemente não específica ou desconhecida para o indivíduo, um sentimento de apreensão causado pela antecipação de perigo. É um sinal variável que alerta para um perigo iminente e pertinente ao indivíduo, convocando-o a tomar medidas para lidar contra a ameaça (BARBOSA 2006).

No repertório adaptativo da maior parte dos animais, os mecanismos de defesa perante situações de perigo têm particular importância. As reações de um animal quando confronta uma ameaça a sua integridade são altamente estereotipadas na maioria das espécies. Em um ambiente novo e potencialmente perigoso, os animais apresentam comportamentos de avaliação do risco potencial, e, uma vez definido um perigo real, demonstram comportamentos de fuga ou luta contra o agressor, sendo que essas respostas comportamentais são geralmente acompanhadas de intensas alterações neurovegetativas e hormonais. A ansiedade pode diferenciar-se do medo pelas situações nas quais é desencadeada. Enquanto o medo seria desencadeado por situações específicas e evidentes de perigo e ameaça, a ansiedade seria originada por situações onde o perigo é apenas potencial, vago e obscuro (BARBOSA 2006).

Os tratamentos farmacológicos da ansiedade percorrem um longo caminho, desde os primórdios com o uso dos barbitúricos, até o surgimento de fármacos mais eficazes e menos tóxicos, como os benzodiazepínicos e outros ansiolíticos seletivos já consagrados. Apesar de se conhecer razoavelmente o modo de ação dessas drogas ansiolíticas, não se compreende ainda a totalidade de fenômenos que influenciam as reações de defesa fisiológicas ou patológicas observadas em todas as espécies animais. Sabe-se atualmente que os mecanismos GABAérgicos estão profundamente implicados no controle da ansiedade. A conhecida eficácia dos benzodiazepínicos em reduzir a ansiedade levou ao estudo do envolvimento do sistema GABAérgico no TAG. Existe a hipótese de falha deste sistema, explicada pela sensibilidade reduzida dos receptores ou pela insuficiência do neurotransmissor. Estudos recentes com teste de sensibilidade ao diazepam e receptores com SPECT/PET, demonstraram que tanto pacientes com TAG, quanto pacientes com pânico, apresentam redução na função dos receptores benzodiazepínicos centrais (BARBOSA 2006).

Com relação ao TPM, HUSUM *et al.* (2003) referenciam o comportamento emocional depressivo com alterações de neurotransmissores encontrados em ratos, sem ter feito quaisquer

testes comportamentais. A maioria dos estudos publicados trata do seu efeito anticonvulsivante, ou então, da sua eficácia na terapêutica de pacientes enxaquecosos, já que o FDA também liberou seu uso para tal fim. O único teste comportamental com TPM encontrado, foi o realizado por ALAVERDASHVILI *et al.* (2005).

Tendo em vista que o TPM é uma droga nova e relativamente pouco estudada, que age efetivamente no SNC e em vários sítios distintos, provavelmente muitos ainda pouco conhecidos, e que há escassez de evidências científicas correlacionando-o com comportamento, ansiedade e outros distúrbios mentais e cognitivos, principalmente em modelos animais, motiva seu estudo através de testes comportamentais. Esse estudo busca avaliar o efeito agudo do TPM em dose única IP no comportamento de camundongos suíços submetidos em seguida ao teste da arena em campo aberto, enfatizando atividade locomotora espontânea e comportamento de ansiedade.

2 - MATERIAL E MÉTODOS

Animais: foram utilizados 22 camundongos suíços albinos, todos machos, adultos, com 70 dias de vida e provenientes do CBR da UFJF. Foram encomendados especificamente para esse estudo, sendo 2 deles empregados como piloto. Os animais foram logo pesados em balança apropriada, sendo o peso médio 38,62 g, com desvio padrão 3,29 (Gráfico 1).

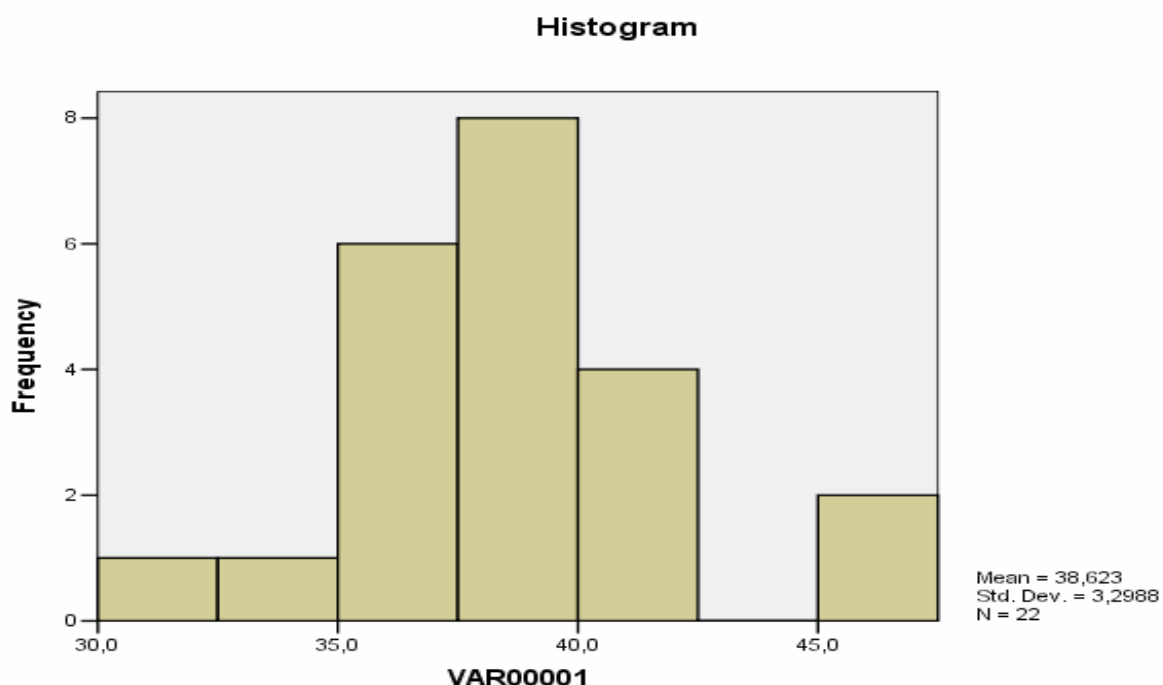


Gráfico 1 - Histograma da Pesagem dos Animais

Instalações: os camundongos foram transportados desde o CBR até o Biotério de Experimentação do Departamento de Fisiologia, do ICB da UFJF para ambientação de 7 dias, onde foram acomodados individualmente em gaiolas de polipropileno forradas com maravalha e alimentados com ração apropriada e água *ad libitum*. O biotério possui 2 prateleiras de aço equidistantes da iluminação do teto, além de 2 exaustores e 1 medidor de tempo claro-escuro

programado para iluminar das 7 às 19 horas. A sala de experimentação fica ao lado do biotério e foi destinada aos testes de comportamento. Ambas as salas ficam em comunicação com uma terceira sala, sendo utilizada para manuseio dos animais e administração de substâncias. A temperatura e a umidade foram medidas e consideradas adequadas durante o estudo.

Equipamentos: aparato quadrangular com paredes laterais elevadas, projetado em acrílico e plástico sintético para realização do teste da arena em campo aberto em camundongos (45 cm de lado X 15 cm de altura), tingido em branco e com piso levemente áspero subdividido em 36 pequenos quadrados (7,5 cm de aresta). Filmadora DVD portátil de boa resolução acoplada a um tripé (1,4 m de altura) e focalizada no open field.

Soluções: cloreto de sódio (0,9%) e topiramato. Foram utilizados comprimidos de Topamax® (25mg), os quais foram macerados e bem diluídos em soro fisiológico, tendo em vista o peso dos animais e a dose de 10 mg/kg.

Experimento: no período de ambientação, a troca da maravalha, reposição de água, ração e a higienização das gaiolas foram feitas a cada 2 dias. Os testes de comportamento foram realizados em seguida, onde aleatoriamente as gaiolas foram numeradas de 1 a 20, sendo que os animais pares (grupo controle) receberam 1 ml de soro fisiológico e os ímpares (grupo teste) 1 ml da solução de topiramato, todos através de agulha hipodérmica ultrafina por via IP.

Sequência Experimental: cada animal, em intervalos de 10 minutos, recebia sua solução prevista, permanecia 30 minutos na gaiola e era filmado durante 5 minutos no open field. Houve o cuidado de higienizar-se a arena com álcool isopropílico (70%) no intervalo entre os testes, já que os animais defecam e deixam odores que poderiam influenciar de forma indesejável o comportamento dos animais subsequentes. Foram necessários 2 dias para os experimentos, iniciando às 19 e findando às 21 horas e 5 minutos.

Nas filmagens, eram observadas e contadas as seguintes variáveis:

Número de quadrados explorados: número de pequenos quadrados percorridos pelo animal na arena durante os 5 minutos de filmagem. Foi contabilizado um quadrado

explorado, sempre que o camundongo cruzava uma das arestas (linhas) do quadrado, com pelo menos as duas patas dianteiras. Essa contagem em particular, foi mais difícil pela velocidade dos animais, sendo a visualização das filmagens feita em câmera lenta.

Tempo de imobilidade: tempo em que o animal não se movimentou pelos pequenos quadrados do aparato durante os 5 minutos de filmagem.

Velocidade escalar média: obtida através do cálculo do número de quadros explorados, pelo tempo em que o animal se movimentou durante a filmagem.

Tempo na área central: tempo de permanência do camundongo na área constituída pelos 16 pequenos quadrados centrais da arena durante os 5 minutos de filmagem. O animal tinha que estar com as duas patas proximais (ou distais no caso de rearing ou grooming) em um desses quadrados para iniciar-se a cronometragem.

Tempo na periferia: tempo de permanência do camundongo na área constituída pelos 20 pequenos quadrados periféricos da arena durante os 5 minutos de filmagem. O animal tinha que estar com as duas patas dianteiras (ou traseiras no caso de rearing ou grooming) em um desses quadrados para iniciar-se a cronometragem.

Frequência de rearings: número de vezes que o camundongo fez rearing, apoiando-se ou não nas paredes laterais da arena durante os 5 minutos de filmagem. Tal comportamento exploratório é típico de roedores, sendo verificado quando o camundongo eleva seu corpo e patas dianteiras apoiando somente sobre as traseiras, verticalizando-se como se buscasse observar mais a distância.

Tempo de rearing: tempo despendido pelo animal realizando esse comportamento durante os 5 minutos de filmagem na arena.

Frequência de groomings: número de vezes que o camundongo realizou grooming durante os 5 minutos de filmagem. O grooming é outro comportamento típico de roedores. É semelhante a uma auto-limpeza, embora exista muita discussão sobre os motivos pelos quais

esses animais demonstrem esse tipo de comportamento e quais as combinações de movimento podem ser chamadas de grooming. É observado quando o animal interrompe o que está fazendo para se limpar, coçar, ou algo parecido.

Tempo de grooming: tempo despendido pelo animal realizando esse comportamento durante os 5 minutos de filmagem na arena.

Verificação das Variáveis: a pessoa responsável pela observação das filmagens e contagem das variáveis não tinha conhecimento de quais eram os animais pertencentes ao grupo teste e ao grupo controle. Todas as variáveis foram contadas novamente e reconferidas.

Análise Estatística: os dados obtidos foram submetidos ao teste *t* de *Sudent* ($p < 0,1$) para comparação de médias (GUYATT *et al.* 1995). O programa de computador utilizado foi o *STATISTICA* (versão 7.0).

3 - RESULTADOS

Com relação ao número de quadrados explorados (linhas cruzadas), o GT explorou uma média de 409,1 quadrados, com EP = 60,5. O GC explorou uma média de 287,3 quadrados, com EP = 25,1 (Gráfico 2).

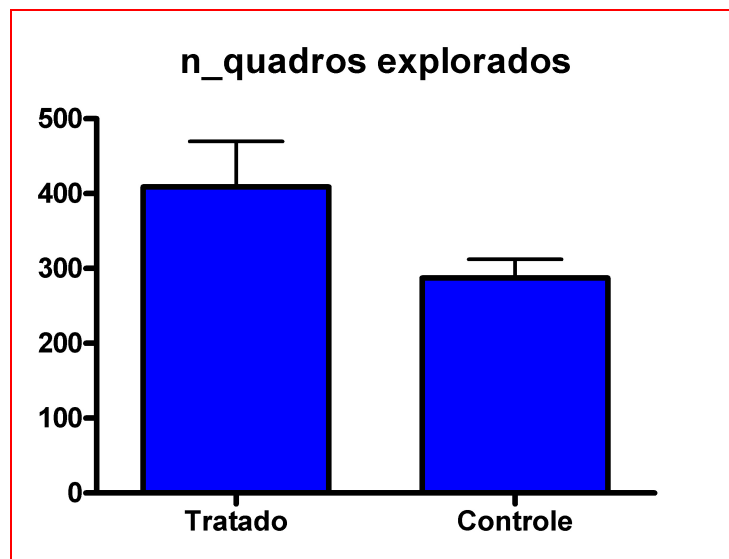


Gráfico 2 - Número de Quadrados Explorados

A média do tempo de imobilidade no GT foi de 30,9 segundos, com EP = 9,5. No GC, a média foi de 31,6 segundos, com EP = 8,2 (Gráfico 3).

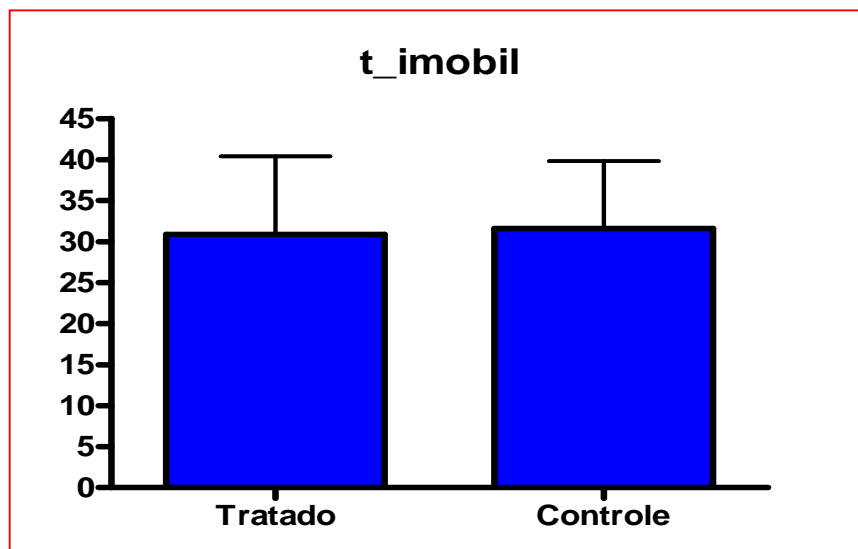


Gráfico 3 - Tempo de Imobilidade

A VEM do GT foi de 85,9 quadros/min, com EP = 12,5. No GC, a média foi de 59,8 quadros/min, com EP = 5,1 (Gráfico 4).

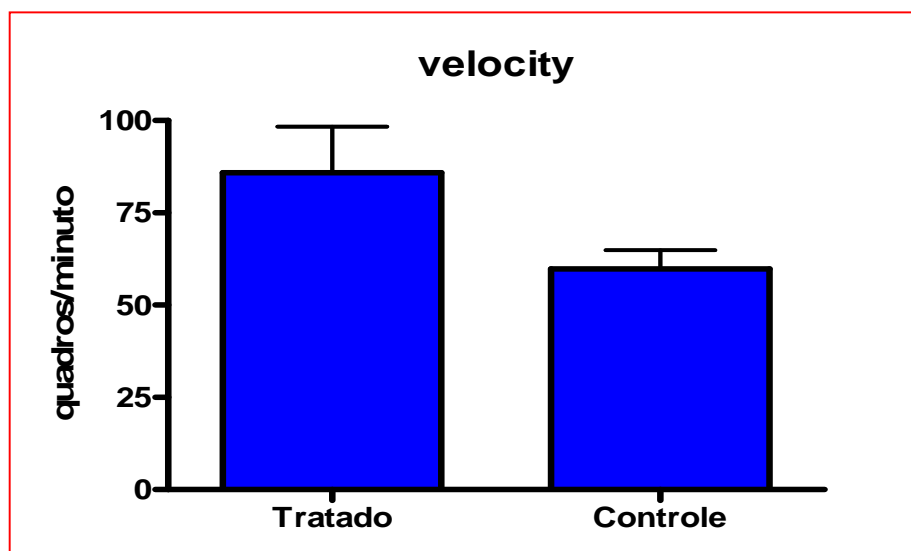


Gráfico 4 - Velocidade Escalar Média

A média de tempo na área central no GT foi de 76,1 segundos, com EP = 14,3. No GC, a média foi de 63,4 segundos, com EP = 6,8 (Gráfico 5).

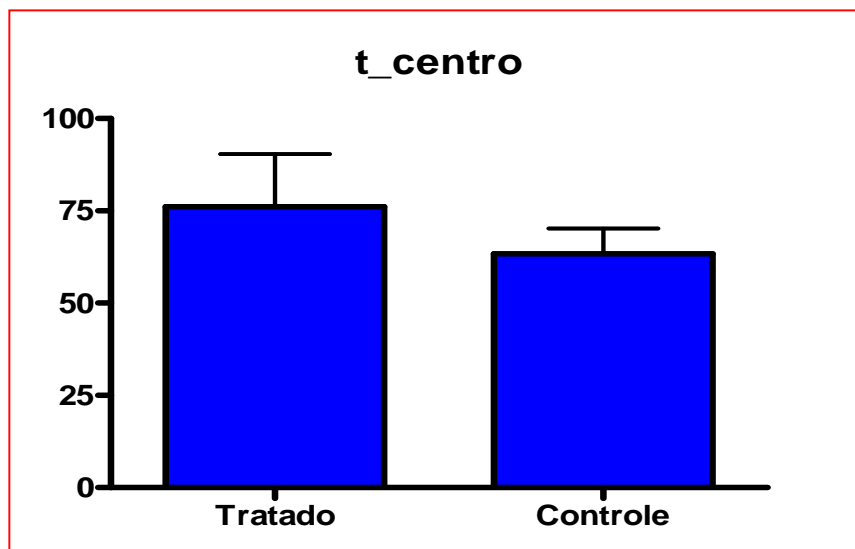


Gráfico 5 - Tempo na Área Central

A média de tempo na periferia no GT foi de 223 segundos, com EP = 14,3. No GC, a média foi de 236 segundos, com EP = 6,8 (Gráfico 6).

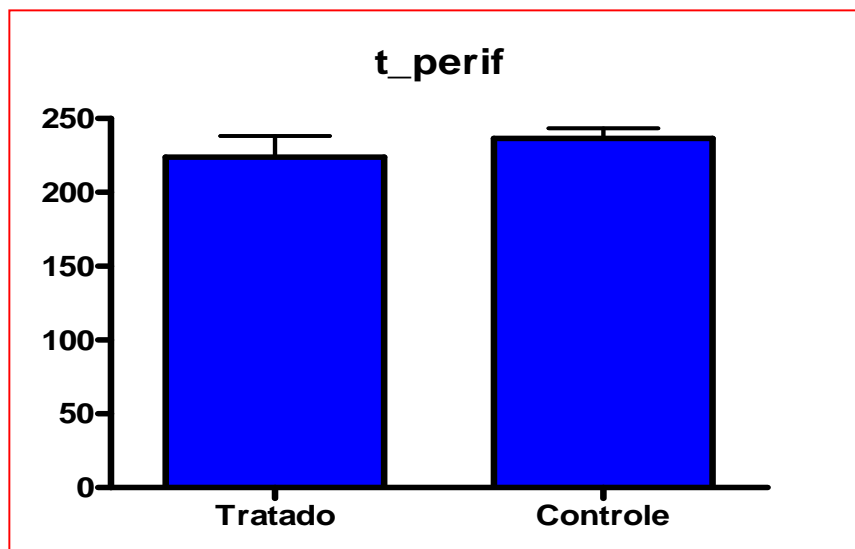


Gráfico 6 - Tempo na Periferia

No GT, a frequência média de rearings foi de 13,2 com EP = 3,1. No GC, a média foi de 19,9 com EP = 5,9 (Gráfico 7).

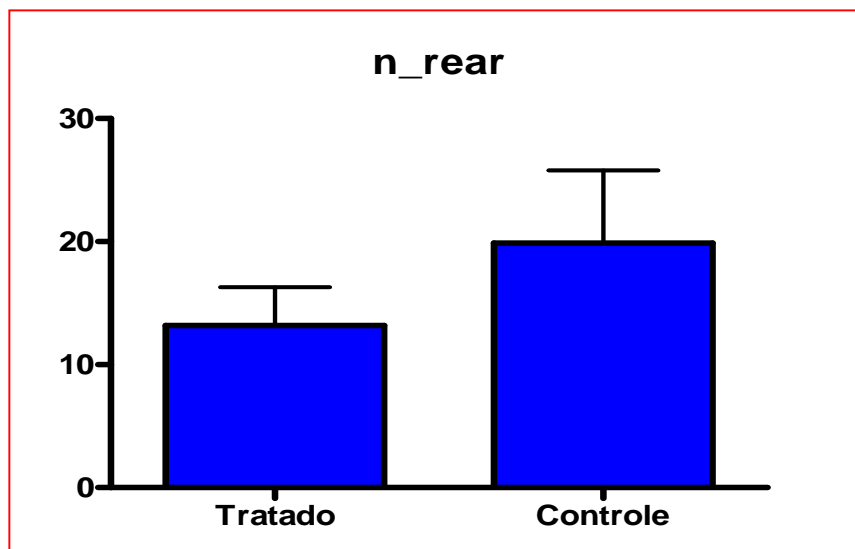


Gráfico 7 - Frequência de Rearings

A média do tempo de rearing no GT foi de 16,2 segundos, com EP = 3,1. No GC, a média foi de 21 segundos, com EP = 6,2 (Gráfico 8).

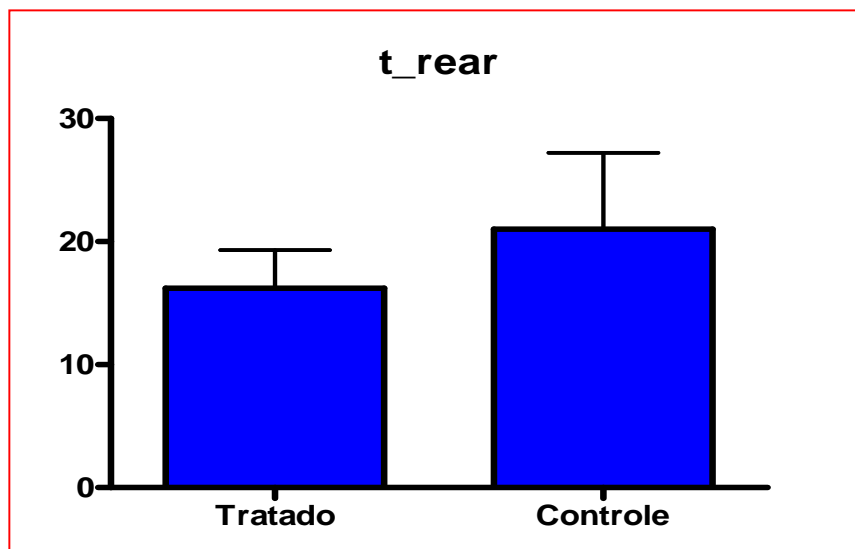


Gráfico 8 - Tempo de Rearing

No GT, a frequência média de groomings foi de 7,6 com EP = 4,2. No GC, a média foi de 2,6 com EP = 6,9 (Gráfico 9).

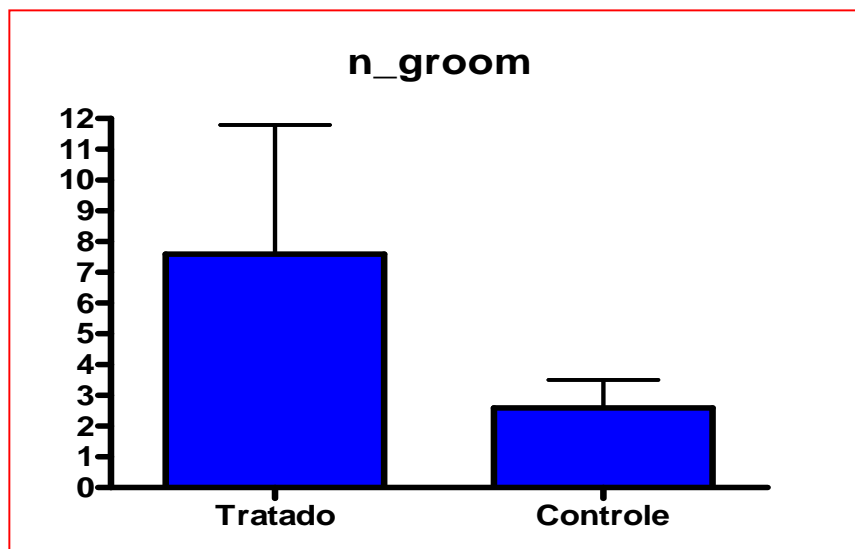


Gráfico 9 - Frequência de Groomings

A média do tempo de grooming no GT foi de 14,7 segundos, com EP = 7,5. No GC, a média foi de 10,6 segundos, com EP = 4,1 (Gráfico 10).

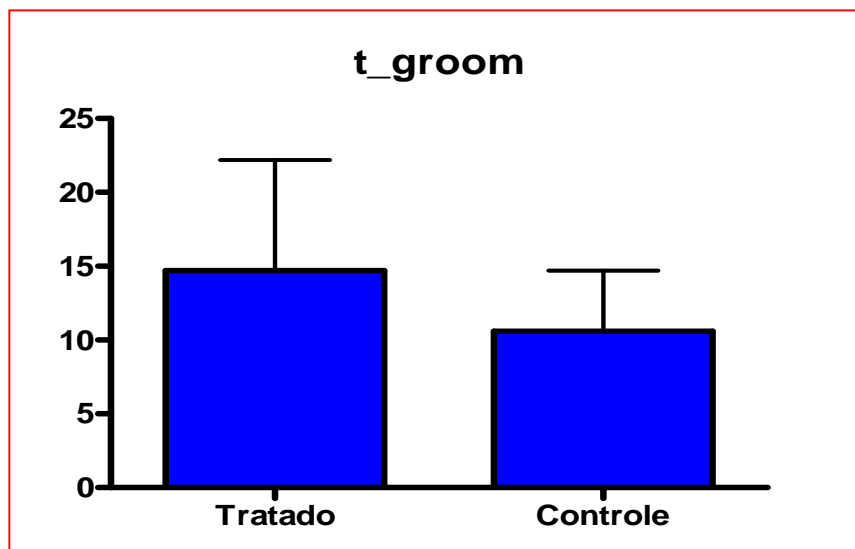


Gráfico 10 - Tempo de Grooming

4 - DISCUSSÃO

A história da psicofarmacologia moderna teve início no final da década de 40, quando foram introduzidos os primeiros fármacos com a finalidade específica de tratar os distúrbios psiquiátricos. O primeiro ansiolítico foi o meprobamato (1954), seguindo-se uma gama de benzodiazepínicos (GORENSTEIN & SCAVONE 1999).

O topiramato é um anticonvulsivante de nova geração agonista dos receptores GABA, antagonista do glutamato, além de modular canais de cloro (GABA dependente), cálcio e sobretudo de sódio voltagem dependente (DALVI & RODGERS 1996). Sua utilização inicial foi como anticonvulsivante, mas ultimamente tem sido usado também para inúmeras outras indicações, dentre elas estão diversos distúrbios do comportamento, como ansiedade e depressão (HARGREAVES & MCGREGOR 2007, NICKEL & LOEW 2008).

Na utilização do TPM na prática clínica, foram observados vários efeitos adversos, sendo um deles muito comentado e estudado na literatura, a perda ponderal, que tem sido manuseada positivamente em alguns pacientes, embora a FDA recomende sua monitoração pela possibilidade do TPM causar anorexia patológica, principalmente nos que ficaram obesos por uso de drogas psicotrópicas (TREMBLAY & CHAPUT 2007). Apesar disso, existem muitos trabalhos estudando e correlacionando o TPM, tanto em humanos, como em modelos animais, com obesidade, hormônios, distúrbios alimentares, ansiedade e depressão (YORK et al. 2000, RICHARD *et al.* 2002, TATA & KOCKLER 2006, TIETJEN *et al.* 2007, KHAZAAL *et al.* 2007).

HUSUM *et al.* (2003), administrando TPM em ratos depressivos, encontraram elevação da leptina sérica, galanina, NPY e CRH sem alterações dos níveis de corticosteróides. Os autores sugerem que os efeitos distintos sobre os níveis hipocámpais anormais de NPY podem ter implicação no efeito anticonvulsivante e na estabilização do humor. Sugerem ainda, que o estímulo hipotalâmico de NPY-LI, CRH-LI e galanina, além do aumento dos níveis de leptina, podem estar associados com a perda de peso induzida pelo TPM. Já LI *et al.* (2007) obtiveram diminuição dos níveis de leptina com o TPM.

Assim como o TPM, outros psicofármacos atuam inibindo ou liberando neurotransmissores, ou ainda agindo na recaptura desses: os antidepressivos inibem a MAO e/ou a recaptura de outros neurotransmissores, antipsicóticos antagonizam receptores

dopaminérgicos centrais, o lítio inibe a enzima inositol monofosfatase, e os benzodiazepínicos potencializam as ações inibitórias do GABA (GORENSTEIN & SCAVONE 1999, ALVAREZ *et al.* 2006).

Como tanto o TPM, como os ansiolíticos agem em receptores comuns, e a partir da premissa teórica da associação entre ansiedade e obesidade, procuramos associar o uso do primeiro com modificações do comportamento emocional em camundongos, principalmente após observações clínicas e experimentais de perda de peso e modificações de comportamento com o uso da droga (KHAZAAL *et al.* 2007, KLEIN *et al.* 2008).

Outra variável a ser considerada, é a aplicação aguda e crônica de psicofármacos. Os antidepressivos por exemplo, possuem um efeito latente conhecido entre 2 e 3 semanas após o início de sua administração, o que é uma evidência de que são necessárias alterações na função neural para se obter um efeito terapêutico, além do que, os fenômenos de tolerância e dependência que também estão relacionados ao tratamento prolongado com psicoestimulantes não estão completamente elucidados. Algumas alterações metabólicas e funcionais observadas inicialmente nos tratamentos agudos podem não persistir, e, inclusive, ser substituídas por outras diametralmente opostas (GORENSTEIN & SCAVONE 1999, ENNACEUR *et al.* 2006). Em nosso experimento, limitamo-nos a observar o efeito agudo do TPM em camundongos 30 minutos após dose única IP. Outros estudos deverão ainda ser realizados para o entendimento dos efeitos do uso prolongado do fármaco.

Os modelos experimentais em animais, embora não possam reproduzir fidedignamente as características dos transtornos em humanos, tentam estabelecer um paralelo entre os efeitos comportamentais induzidos pelos psicofármacos e os sinais clínicos e/ou neurofisiológicos observados. Os estudos comportamentais, até hoje, têm sido realizados desde a observação da atividade geral na gaiola-moradia, até o uso de modelos experimentais de depressão (desamparo aprendido e separação mãe-lactente em macacos), ansiedade (supressão comportamental) e de dependência de drogas, como na auto-administração de drogas e preferência condicionada de lugar (BERTOGLIO & CAROBREZ 2000, PATTI *et al.* 2005).

Em uma pesquisa no “PubMed” usando a palavra-chave *topiramate* no título, foram encontradas 1021 evidências científicas, sendo 77 revisões. Com *topiramate & behavior*, 8 referências e nenhuma revisão. Já com *topiramate & behavior & rats*, apenas 1 referência; e, com *topiramate & behavior & mice*, nenhuma referência. Apenas HUSUM *et al.* (2003) fazem referência ao comportamento emocional depressivo, em alusão às alterações de

neurotransmissores encontradas em ratos, sem ter feito testes comportamentais. A maioria dos experimentos relata a ação anticonvulsivante, e alguns poucos, alterações de neurotransmissores, sensibilidade à insulina, balanço energético, ou ainda alterações de peso.

O único teste comportamental encontrado utilizando TPM foi o realizado por ALAVERDASHVILI *et al.* (2005). Eles estudaram ratos com idade entre 12 e 25 dias, administrando TPM IP nas doses de 80 e 160 mg/kg, comparando com controles que apenas receberam solvente. Realizaram o teste do campo aberto 1, 3 e 24 horas após sua administração. O efeito do TPM no desempenho motor foi similar ao do grupo controle, encontrando uma pequena diferença apenas nos animais com 12 dias de idade, e 3 horas após a administração. O comportamento dos animais no campo aberto não foi prejudicado, sendo observado ao contrário, um aparente efeito ansiolítico. A diminuição da atividade motora durante os 5 minutos de observação, efeito conhecido como habituação, é uma forma de aprendizado não associativo e também não foi comprometida pelo TPM. Uma dose alta isolada de TPM resultou apenas em modificações transitórias no desempenho motor. Sugeriram então, que um possível efeito ansiolítico observado nos ratos de 25 dias de idade deveria ser estudado.

Optamos por usar o teste comportamental do campo aberto, observando mobilidade (número de quadrados explorados e VEM), tempo de imobilidade, tempo de permanência na área central e na periferia do campo, além da frequência e o tempo de duração de rearing e de grooming dos animais (ORITO *et al.* 2007).

Em roedores, o grooming denotaria particular sensibilidade ao estresse e à manipulação externa, geralmente aumentando sua ocorrência em situações de grande estresse, embora haja muita controvérsia para explicar esse comportamento na literatura (MOYAHO & VALENCIA 2002). O rearing, ao contrário, seria um comportamento exploratório, e estaria diminuído no campo aberto sob condições ansiogênicas (DE SOUZA SPINOSA *et al.* 1999, SONAVANE *et al.* 2002).

Os nossos resultados apontam um aumento considerável do número de quadrados explorados ($p = 0,08$) e também da VEM ($p = 0,07$) nos camundongos do GT. Os tempos de imobilidade praticamente não se alteraram ($p = 0,96$). Também não houve diferença significativa entre as frequências ($p = 0,33$) e os tempos de duração ($p = 0,5$) de rearing, com leve predomínio no GC, e entre as frequências ($p = 0,26$) e os tempos de duração ($p = 0,64$) de grooming, com ligeiro predomínio no GT.

Ratos com emocionalidade elevada, aumentam sua atividade locomotora, entretanto, se essa emocionalidade for muito elevada, tendem a ficar imóveis (freezing) e a diminuir seus movimentos exploratórios (HATA *et al.* 1988). Animais com níveis elevados de ansiedade tendem a permanecer próximos às paredes laterais do campo aberto, onde se encontrariam mais protegidos, permanecendo assim menos tempo na área central da arena (SAJDYK *et al.* 2002, LACERDA 2006). Em nosso estudo, apesar de haver um discreto aumento no tempo de permanência na área central do campo nos animais do GT, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,43$).

Trabalhos relatam uma estreita relação entre atividade locomotora e tônus dopaminérgico nos núcleos da base (GAINETDINOV *et al.* 1999, JONES *et al.* 1999). Já foi demonstrado também, que os receptores glutamatérgicos NMDA e também os receptores dopaminérgicos interferem com a atividade locomotora, agindo em vários locais do SNC. Tem sido levantada a hipótese da interação entre esses dois sistemas neurotransmissores no núcleo acumbens, córtex pré-frontal e núcleos da base, modulando a atividade locomotora (ADRIANI *et al.* 1998). O TPM atua na via dopaminérgica cortico-mesolímbica, e, possivelmente, altera a liberação de dopamina no córtex pré-frontal medial (JOHNSON 2004, ELTAYB *et al.* 2005). Atua, além disso, no tônus glutamatérgico, principalmente nos receptores AMPA, kainato e possivelmente também em receptores NMDA (DRAPALSKI *et al.* 2001, DEUTSCH *et al.* 2003).

Resumindo, o TPM é uma droga utilizada principalmente em doenças convulsivantes, embora venha sendo empregada em alguns distúrbios de comportamento. Um único estudo comportamental em ratos observou um aparente efeito ansiolítico, mas sem alteração no desempenho motor. Não encontramos estudos comportamentais realizados em outras espécies animais. O nosso estudo mostrou um aumento considerável do número de quadrados explorados e da VEM dos camundongos suíços tratados com dose única IP de TPM ($p < 0,1$). Não houve diferença significativa entre os tempos de imobilidade, assim como entre os tempos de permanência dos camundongos na área central e na periferia da arena ($p > 0,1$). Também não houve significância nas diferenças entre as frequências e os tempos de duração de rearing e de grooming ($p > 0,1$).

Sugerimos novos estudos comportamentais utilizando outros aparatos, como por exemplo, o labirinto em cruz elevado, além de diferentes doses de TPM, comparações com administrações crônicas e com outras drogas sabidamente ansiolíticas e ansiogênicas, bem como a utilização de outras espécies animais.

5 - CONCLUSÕES

A avaliação do comportamento espontâneo de camundongos suíços no teste da arena em campo aberto, após 30 minutos da administração intraperitoneal de topiramato, na dose de 10 mg/kg, mostrou um aumento considerável na atividade locomotora dos animais, evidenciado pelo aumento significativo do número de quadrados explorados e da velocidade escalar média. Não houve efeito ansiolítico aparente nos testes, já que não ocorreu diferença significativa entre os tempos de permanência na área central e na periferia do aparato, bem como entre os tempos de imobilidade dos animais. Não houve diferença significativa entre as frequências e os tempos de rearing e de grooming.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADRIANI, W.; A. FELICI; F. SARGOLINI; P. ROULLET; A. USIELLO; A. OLIVERIO & A. MELE. 1998. N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. **Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale**. Berlin, **123** (1-2): 52-59.
- ALAVERDASHVILI, M.; H. KUBOVÁ & P. MARES. 2005. Motor performance and behavior of immature rats are not compromised by a high dose of topiramate. **Epilepsy & Behavior : E&B**, San Diego, **7** (2): 220-230.
- ALONSO-NAVARRO, H.; L. RUBIO & F.J. JIMENEZ-JIMENEZ. 2007. Topiramate as treatment for hemifacial spasm. **Clinical Neuropharmacology**, New York, **30** (5): 308-309.
- ALVAREZ, J.N.; D.F. FUKUSHIRO; J.A. TATSU; E.P. de CARVALHO; A.C. GANDOLFI; J.B. TSUCHIYA; P.F. CARRARA-NASCIMENTO; M.L. LIMA; R.G. BELLOT & R. FRUSSA-FILHO. 2006. Amphetamine-induced rapid-onset sensitization: role of novelty, conditioning and behavioral parameters. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, Phoenix, **83** (4): 500-507.
- AUTUNNO, M.; C. MESSINA; A. BLANDINO & C. RODOLICO. 2008. Hypnic headache responsive to low-dose topiramate: a case report. **Headache**, St. Louis, **48** (2): 292-294.
- BARBEE, J.G. 2003. Topiramate in the treatment of severe bulimia nervosa with comorbid mood disorders: a case series. **The International Journal of Eating Disorders**, New York, **33** (4): 468-472.
- BARBOSA, P.R. 2006. Estudo da ação psicofarmacológica de extratos de *Passiflora alata* Dryander e *Passiflora edulis* Sims. **Dissertação de Mestrado**. UNESC, Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais, Criciúma, 69p.
- BERTOGLIO, L.J. & A.P. CAROBREZ. 2000. Previous maze experience required to increase open arms avoidance in rats submitted to the elevated plus-maze model of anxiety. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, **198** (2): 197-203.
- CASTRO, L.A. & C. COUZI. 2006. Potential use of the anticonvulsants in the outpatient treatment of alcohol dependence. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, Rio de Janeiro, **55** (3): 212-217.
- CELEBISOY, N.; F. GÖKÇAY; H. SIRIN & O. AKYÜREKLI. 2007. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, **116** (5): 322-327.

- CLAUDINO, A.M.; I.R. DE OLIVEIRA; J.C. APPOLINARIO; T.A. CORDÁS; M. DUCHESNE; R. SICHIERI & J. BACALTCHUK. 2007. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of topiramate plus cognitive-behavior therapy in binge-eating disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, **68** (9): 1324-1332.
- COPPOLA, G.; A. VERROTTI; G. RESTCATO; S. FERRARELLI; G. AURICCHIO; F.F. OPERTO & A. PASCOTTO. 2008. Topiramate in children and adolescents with epilepsy and mental retardation: a prospective study on behavior and cognitive effects. **Epilepsy & Behavior : E&B**, San Diego, **12** (2): 253-256.
- DALVI, A. & R.J. RODGERS. 1996. GABAergic influences on plus-maze behaviour in mice. **Psychopharmacology**, Berlin, **128** (4): 380-397.
- DE SOUSA, A.A.; J. DE SOUSA & H. KAPOOR. 2008. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. **Journal of Substance Abuse Treatment**, New York.
- DE SOUZA SPINOSA, H.; Y.M. SILVA; A.A. NICOLAU; M.M. BERNARDI & A. LUCISANO. 1999. Possible anxiogenic effects of fenvalerate, a type II pyrethroid pesticide, in rats. **Physiology & Behavior**, Oxford, **67** (4): 611-615.
- DEUTSCH, S.I.; B.L. SCHWARTZ; R.B. ROSSE; J. MASTROPAOLO; C.L. MARVEL & A.L. DRAPALSKI. 2003. Adjuvant topiramate administration: a pharmacologic strategy for addressing NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. **Clinical Neuropharmacology**, New York, **26** (4): 199-206.
- DODGSON, S.J.; R.P. SHANK & B.E. MARYANOFF. 2000. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. **Epilepsia**, New York, **41** (Suppl. 1): S35-S39.
- DODICK, D.W.; S. SILBERSTEIN; J. SAPER; F.G. FREITAG; R.K. CADY; A.M. RAPOPORT; N.T. MATHEW; J. HULIHAN; C. CRIVERA; M.F. RUPNOW; L. MAO; G. FINLAYSON & S.J. GREENBERG. 2007. The impact of topiramate on health-related quality of life indicators in chronic migraine. **Headache**, St. Louis, **47** (10): 1398-1408.
- DOMINGUES, R.B.; G.W. KUSTER & C.C.H. AQUINO. 2007. Treatment of trigeminal neuralgia with low doses of topiramate. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, **65** (3B): 792-794.
- DRAPALSKI, A.L.; R.B. ROSSE; R.R. PEEBLES; B.L. SCHWARTZ; C.L. MARVEL & S.I. DEUTSCH. 2001. Topiramate improves deficit symptoms in a patient with schizophrenia when added to a stable regimen of antipsychotic medication. **Clinical Neuropharmacology**, New York, **24** (5): 290-294.
- ELTAYB, A.; M.L. WADENBERG; B. SCHILSTRÖM & T.H. SVENSSON. 2005. Topiramate augments the antipsychotic-like effect and cortical dopamine output of raclopride. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, Berlin, **372** (3): 195-202.

- ENNACEUR, A.; S. MICHALIKOVA & P.L. CHAZOT. 2006. Models of anxiety: responses of rats to novelty in an open space and an enclosed space. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, **171** (1): 26-49.
- FONTEBASSO, M. 2007. Topiramate for migraine prophylaxis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, London, **8** (16): 2811-2823.
- FREEMAN, R.; K.A. MCINTOSH; U. VIJAPURKAR & U. THIENEL. 2007. Topiramate and physiologic measures of nerve function in polyneuropathy. **Acta Neurologica Scandinavica**, Copenhagen, **115** (4): 222-231.
- GAINETDINOV, R.R.; W.C. WETSEL; S.R. JONES; E.D. LEVIN; M. JABER & M.G. CARON. 1999. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. **Science**, New York, **283** (5400): 397-401.
- GARDOCKI, J.F.; L.S. LABINSKY; G.L. BROWN & B.E. MARYANOFF. 1986. Anticonvulsant activity of McN-4853 (M) 2,3;4,5-bis-O-[1-methylethylidene]- β -D-fructopyranose sulfamate in mice and rats. **Epilepsia**, New York, **27** (5): 648-649.
- GORENSTEIN, C. & C. SCAVONE. 1999. Advances in psychopharmacology: mechanism of action of psychoactive drugs today. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, **21** (1): 64-73.
- GUYATT, G.; R. JAESCHKE; N. HEDDLE; D. COOK; H. SHANNON & S. WALTER. 1995. Basic statistics for clinicians: 1. Hypothesis testing. **CMAJ : Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne**, Ottawa, **152** (1): 27-32.
- HARGREAVES, G.A. & I.S. MCGREGOR. 2007. Topiramate moderately reduces the motivation to consume alcohol and has a marked antidepressant effect in rats. **Alcoholism, Clinical and Experimental Research**, New York, **31** (11): 1900-1907.
- HATA, T.; Y. NISHIMURA; T. KITA; E. ITOH & A. KAWABATA. 1988. The abnormal open-field behavior of SART-stressed rats and effects of some drugs on it. **Japanese Journal of Pharmacology**, Kyoto, **48** (4): 479-490.
- HEDGES, D.W.; F.W. REIMHERR; S.P. HOOPES; N.R. ROSENTHAL; M. KAMIN; R. KARIM & J.A. CAPECE. 2003. Treatment of bulimia nervosa with topiramate in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, part 2: improvement in psychiatric measures. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, **64** (12): 1449-1454.
- HUSUM, H.; D. VAN KAMMEN; E. TERMEER; T.G. BOLWIG & A.A. MATHE. 2003. Topiramate normalizes hippocampal NPY-LI in flinders sensitive line 'depressed' rats and upregulates NPY, galanin, and CRH-LI in the hypothalamus: implications for mood-stabilizing and weight loss-inducing effects. **Neuropsychopharmacology**, New York, **28** (7): 1292-1299.

- JOHNSON, B.A.; N.R. ROSENTHAL; J.A. CAPECE; F. WIEGAND; L. MAO; K. BEYERS; A. MCKAY; N. AIT-DAOUD; R.F. ANTON; D.A. CIRAULO; H.R. KRANZLER; K. MANN; S.S. O'MALLEY & R.M. SWIFT. 2007. Topiramate for treating alcohol dependence: a randomized controlled trial. **JAMA : The Journal of the American Medical Association**, Chicago, **298** (14): 1641-1651.
- JOHNSON, B.A. 2004. Topiramate-induced neuromodulation of cortico-mesolimbic dopamine function: a new vista for the treatment of comorbid alcohol and nicotine dependence? **Addictive Behaviors**, Oxford, **29** (7): 1465-1479.
- JONES, S.R.; R.R. GAINETDINOV & M.G. CARON. 1999. Application of microdialysis and voltammetry to assess dopamine functions in genetically altered mice: correlation with locomotor activity. **Psychopharmacology**, Berlin, **147** (1): 30-32.
- KHANNA, V.; S. ARUMUGAM; S. ROY; S. MITTRA & V.S. BANSAL. 2008. Topiramate and type 2 diabetes: an old wine in a new bottle. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, London, **12** (1): 81-90.
- KHAZAAL, Y.; A. CHATTON; M. RUSCA; M. PREISIG & D.F. ZULLINO. 2007. Long-term topiramate treatment of psychotropic drug-induced weight gain: a retrospective chart review. **General Hospital Psychiatry**, New York, **29** (5): 446-449.
- KLEIN, K.M.; F. THEISEN; S. KNAKE; W.H. OERTEL; J. HEBEBRAND; F. ROSENOW & H.M. HAMER. 2008. Topiramate, nutrition and weight change: a prospective study. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry with Practical Neurology**, London.
- KRYMCHANTOWSKI, A.V.; C. TAVARES; J.C. PENTEADO & M. ADRIANO. 2004. Topiramate in the preventive treatment of migraine: experience in a tertiary center. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, **62** (1): 91-95.
- KRYMCHANTOWSKI, A.V.; A.M. RAPOPORT & C.C. JEVOUX. 2007. The future of acute care and prevention in headache. **Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology**, Milano, **28** (Suppl. 2): S166-S178.
- LACERDA, G.F.M.L. 2006. Ansiedade em modelos animais: efeito de drogas nas dimensões extraídas da análise fatorial. **Dissertação de Mestrado**. UFPR / Setor de Ciências Biológicas, Curitiba. 74p.
- LI, J.; D. LI & S.P. HUANG. 2007. Effects of topiramate and valproate acid on serum insulin and leptin levels in young and adult rats. **Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi = Chinese Journal of Contemporary Pediatrics**, Changsha, **9** (3): 229-232.
- LIANG, Y.; X. CHEN; M. OSBORNE; S.O. DECARLO; T.L. JETTON & K. DEMAREST. 2005. Topiramate ameliorates hyperglycaemia and improves glucose-stimulated insulin release in ZDF rats and db/db mice. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, Oxford, **7** (4): 360-369.

- LOCHNER, C.; S. SEEDAT; D.J.H. NIEHAUS & D.J. STEIN. 2006. Topiramate in the treatment of trichotillomania: an open-label pilot study. **International Clinical Psychopharmacology**, London, **21** (5): 255-259.
- LUNG, F.W.; C.L. LIU; C.S. WANG & D.S. TZENG. 2007. Adjunctive topiramate treatment for a refractory familial adolescent mania. **The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, Glasgow, : 1-4.
- MA, L.; Y.G. HUANG; Y.C. DENG; J.Y. TIAN; Z.R. RAO; H.L. CHE; H.F. ZHANG & G. ZHAO. 2007. Topiramate reduced sweat secretion and aquaporin-5 expression in sweat glands of mice. **Life Sciences**, Oxford, **80** (26): 2461-2468.
- MARTINEZ-SALIO, A.; S. SOLER-ALGARRA; I. CALVO-GARCIA & M. SANCHEZ-MARTIN. 2007. Nocturnal sleep-related eating disorder that responds to topiramate. **Revista de Neurologia**, Barcelona, **45** (5): 276-279.
- MCDANIEL, W.F.; A.S. SAWITSKY & K.E. VICK. 2007. Topiramate attenuates a transient learning deficit after lesions inducing intracerebral hemorrhage. **Psychological Reports**, Louisville, **100** (1): 164-166.
- MICHOPOULOS, I.; A. DOUZENIS; C. CHRISTODOULOU & L. LYKOURAS. 2006. Topiramate use in alprazolam addiction. **The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, Glasgow, **7** (4): 265-267.
- MILBURN, A.A. 1957. Anxiety, hypertension, obesity and diabetes. **The West Virginia Medical Journal**, Charleston, **53** (10): 420-421.
- MOYAHO, A. & J. VALENCIA. 2002. Grooming and yawning trace adjustment to unfamiliar environments in laboratory Sprague-Dawley rats (*Rattus norvegicus*). **Journal of Comparative Psychology**, Washington, **116** (3): 263-269.
- NAKAMURA, J.; S. TAMURA; T. KANDA; A. ISHII; K. ISHIHARA; T. SERIKAWA; J. YAMADA & M. SASA. 1994. Inhibition by topiramate of seizures in spontaneously epileptic rats and DBA/2 mice. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, **254** (1-2): 83-89.
- NICKEL, M.K. & T.H. LOEW. 2008. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. **European Psychiatry : The Journal of Association of the European Psychiatrists**, Paris.
- NICOLATO, R.; M.A. ROMANO-SILVA; H. CORREA; J.V. SALGADO & A.L. TEIXEIRA. 2007. Lithium and topiramate association in the treatment of comorbid pathological gambling and bipolar disorder. **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, Victoria, **41** (7): 628.
- NIEDERHOFER, H. 2007. Also topiramate might have some benefit in psychopharmacological treatment of autism. **Medical Hypotheses**, Penrith, **70** (2): 455.

- ORITO, K.; N. GOTANDA; M. MURAKAMI; T. IKEDA; N. EGASHIRA; K. MISHIMA & M. FUJIWARA. 2007. Prenatal exposure to 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl (PCB126) promotes anxiogenic behavior in rats. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, Sendai, **212** (2): 151-157.
- PATTI, C.L.; R. FRUSSA-FILHO; R.H. SILVA; R.C. CARVALHO; S.R. KAMEDA; A.L. TAKATSU-COLEMAN; J.L. CUNHA & V.C. ABÍLIO. 2005. Behavioral characterization of morphine effects on motor activity in mice. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, Phoenix, **81** (4): 923-927.
- REID, M.S.; J. PALAMAR; S. RAGHAVAN & F. FLAMMINO. 2007. Effects of topiramate on cue-induced cigarette craving and the response to a smoked cigarette in briefly abstinent smokers. **Psychopharmacology**, Berlin, **192** (1): 147-158.
- RICHARD, D.; F. PICARD; C. LEMIEUX; J. LALONDE; P. SAMSON & Y. DESHAIES. 2002. The effects of topiramate and sex hormones on energy balance of male and female rats. **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders : Journal of International Association for the Study of Obesity**, Hampshire, **26** (3): 344-353.
- ROCHA, C. & S.M.D. BRUCKI. 2001. Topiramate: an experience in children with partial epilepsy. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, **59** (3-B): 768-771.
- ROY CHENGAPPA, K.N.; D.J. KUPFER; H. PAREPALLY; V. JOHN; R. BASU; J. BUTTENFIELD; P. SCHLICHT; P. HOUCK; J.S. BRAR & S. GERSHON. 2007. A placebo-controlled, random-assignment, parallel-group pilot study of adjunctive topiramate for patients with schizoaffective disorder, bipolar type. **Bipolar Disorders**, Copenhagen, **9** (6): 609-617.
- SAJDYK, T.J.; D.A. SCHOBER & D.E. GEHLERT. 2002. Neuropeptide Y receptor subtypes in the basolateral nucleus of the amygdala modulate anxiogenic responses in rats. **Neuropharmacology**, Oxford, **43** (7): 1165-1172.
- SCHNEIDERHAN, M.E. & R. MARVIN. 2007. Is acetazolamide similar to topiramate for reversal of antipsychotic-induced weight gain? **American Journal of Therapeutics**, New York, **14** (6): 581-584.
- SHANK, R.P.; J.F. GARDOCKI; A.J. STREETER & B.E. MARYANOFF. 2000. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. **Epilepsia**, New York, **41** (Suppl. 1): 53-59.
- SHANK, R.P.; J.F. GARDOCKI; J.L. VAUGHT; C.B. DAVIS; J.J. SCHUPSKY; R.B. RAFFA; S.J. DODGSON; S.O. NORTEY & B.E. MARYANOFF. 1994. Topiramate: preclinical evaluation of structurally novel anticonvulsant. **Epilepsia**, New York, **35** (2): 450-460.
- SILLS, G.J.; J.P. LEACH; W.S. KILPATRICK; C.M. FRASER; G.G. THOMPSON & M.J. BRODIE. 2000. Concentration-effect studies with topiramate on selected enzymes and intermediates of the GABA shunt. **Epilepsia**, New York, **41** (Suppl. 1): S30-S34.

- SONAVANE, G.S.; V.P. SARVEIYA; V.S. KASTURE & S.B. KASTURE. 2002. Anxiogenic activity of *Myristica fragrans* seeds. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, Phoenix, 71 (1-2): 239-244.
- STENLÖF, K.; S. RÖSSNER; F. VERCRUYSSSE; A. KUMAR; M. FITCHET & L. SJÖSTRÖM. 2007. Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naive type 2 diabetes. **Diabetes, Obesity & Metabolism**, Oxford, 9 (3): 360-368.
- STREETER, A.J.; P.L. STAHLER; M.L. HOLLAND; J.F. PRITCHARD & A.R. TAKACS. 1995. Pharmacokinetics and bioavailability of topiramate in the beagle dog. **Drug Metabolism and Disposition : The Biological Fate of Chemicals**, Bethesda, 23 (1): 90-93.
- TATA, A.L. & D.R. KOCKLER. 2006. Topiramate for binge-eating disorder associated with obesity. **The Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, 40 (11): 1993-1997.
- TIETJEN, G.E.; B.L. PETERLIN; J.L. BRANDES; F. HAFEEZ; S. HUTCHINSON; V.T. MARTIN; R.M. DAFER; S.K. AURORA; M.R. STEIN; N.A. HERIAL; C. UTLEY; L. WHITE & S.A. KHUDER. 2007. Depression and anxiety: effect on the migraine-obesity relationship. **Headache**, St. Louis, 47 (6): 866-875.
- TREMBLAY, A. & J.P. CHAPUT. 2007. About the appetite-related effects of topiramate. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, 63 (9): 893.
- WHITE, H.S.; S.D. BROWN; J.H. WOODHEAD; G.A. SKEEN & H.H. WOLF. 2000. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. **Epilepsia**, New York, 41 (Suppl. 1): S17-S20.
- WILKES, J.J.; M.T.A. NGUYEN; G.K. BANDYOPADHYAY; E. NELSON & J.M. OLEFSKY. 2005. Topiramate treatment causes skeletal muscle insulin sensitization and increased Acrp30 secretion in high-fat-fed male Wistar rats. **American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism**, Bethesda, 289 (6): E1015-E1022.
- WILLIAMS, A.J.; F.C. TORTELLA; D. GRYDER & J.A. HARTINGS. 2008. Topiramate reduces non-convulsive seizures after focal brain ischemia in the rat. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, 430 (1): 7-12.
- WINKELMAN, J.W. 2006. Efficacy and tolerability of open-label topiramate in the treatment of sleep-related eating disorder: a retrospective case series. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, 67 (11): 1729-1734.
- YORK, D.A.; L. SINGER; S. THOMAS & G.A. BRAY. 2000. Effect of topiramate on body weight and body composition of Osborne-Mendel rats fed a high-fat diet: alterations in hormones, neuropeptide, and uncoupling-protein mRNAs. **Nutrition**, Burbank, 16 (10): 967-975.
- ZESIEWICZ, T.A. 2007. Low-dose topiramate (topamax) in the treatment of essential tremor. **Clinical Neuropharmacology**, New York, 30 (4): 247-248.

APÊNDICE A

Análise Estatística das Variáveis com o Teste *t* de *Student*

Variáveis	xGT	xGC	p	nGT	nGC
Número de quadrados explorados	409,1	287,3	0,08	10	10
Tempo de imobilidade	30,9	31,6	0,96	10	10
Velocidade escalar média	85,9	59,8	0,07	10	10
Tempo na área central	76,1	63,4	0,43	10	10
Tempo na periferia	223,9	236,6	0,43	10	10
Frequência de rearings	13,2	19,9	0,33	10	10
Tempo de rearing	16,2	21,0	0,50	10	10
Frequência de groomings	7,6	2,6	0,26	10	10
Tempo de grooming	14,7	10,6	0,64	10	10

- xGT** - Médias do Grupo Tratado
xGC - Médias do Grupo Controle
p - Nível de Significância Estatístico
nGT - Número de Animais no Grupo Tratado
nGC - Número de Animais no Grupo Controle

APÊNDICE B

Parâmetros dos Grupos Tratado e Controle no Campo Aberto.

Variáveis	GT (n = 10)	GC (n = 10)	p
Número de quadrados explorados	409,1 ± 60,5	287,3 ± 25,1	0,08*
Tempo de imobilidade	30,9 ± 9,5	31,6 ± 8,2	0,96
Velocidade escalar média	85,9 ± 12,5	59,8 ± 5,1	0,07*
Tempo na área central	76,1 ± 14,3	63,4 ± 6,8	0,43
Tempo na periferia	223,9 ± 14,3	236,6 ± 6,8	0,43
Frequência de rearings	13,2 ± 3,1	19,9 ± 5,9	0,33
Tempo de rearing	16,2 ± 3,1	21,0 ± 6,2	0,50
Frequência de groomings	7,6 ± 4,2	2,6 ± 0,9	0,25
Tempo de grooming	14,7 ± 7,5	10,6 ± 4,1	0,64

Dados expressos como média (x) ± erro padrão (EP)

*p < 10%