

AUMENTO DA ATIVIDADE LOCOMOTORA E EXPLORATÓRIA EM RATOS ADOLESCENTES MACHOS SUBMETIDOS AO *STATUS EPILEPTICUS*.

INCREASED LOCOMOTOR AND EXPLORATORY ACTIVITIES IN MALE ADOLESCENT RATS SUBJECTED TO STATUS EPILEPTICUS.

Geraldo Henrique Lemos Barbosa
Miriam de Oliveira Ribeiro
Roberta Monterazzo Cysneiros

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Sobre os autores

Geraldo Henrique Lemos Barbosa

Psicólogo, doutorando em Distúrbios do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie.

Email:

geraldohenrique.barbosa@mackenzie.br

Miriam Oliveira Ribeiro

Docente do Programa de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, Universidade Presbiteriana Mackenzie.

Email: miriamribeiro@mackenzie.br

Roberta Monterazzo Cysneiros

Docente do Programa de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, Universidade Presbiteriana Mackenzie.

Email: rcysneiros@yahoo.com

RESUMO

A epilepsia do lobo temporal (ELT), a forma mais comum de epilepsia é frequentemente associada com transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), psicose, distúrbios cognitivos e alterações de personalidade. Dentre as comorbidades psiquiátricas em crianças com epilepsia, o TDAH apresenta uma prevalência estimada de 12 a 39%. No nosso conhecimento, não existem modelos animais nos quais ambas as condições estejam presentes e que possam auxiliar na compreensão da complexidade desta associação. O objetivo deste estudo foi avaliar a atividade locomotora e exploratória em ratos jovens submetidos ao *status epilepticus*. Ratos Wistar machos com 25 dias pós-natal foram submetidos ao *status epilepticus* (SE) pela administração sistêmica da pilocarpina 350mg/kg, i.p. As atividades locomotora e exploratória foram avaliadas a partir do quinto dia pós-SE, empregando-se o campo aberto e o labirinto em cruz elevado. As atividades locomotora e exploratória foram significativamente maiores nos animais experimentais no decorrer do período de exposição à arena de campo aberto, bem como evidenciou-se aumento da atividade locomotora no labirinto em cruz elevado sem alteração da emocionalidade. Os resultados observados nesse estudo argumentam a favor da presença de hiperatividade no modelo de ELT. Além disso, mostra evidências que as alterações comportamentais se manifestam precocemente, antes mesmo da instalação das crises epiléticas comportamentais. Neste aspecto, abre-se uma janela de oportunidades para se buscar intervenções precoces que possam minimizar as consequências deletérias das crises convulsivas.

Palavras-chave: Epilepsia do Lobo Temporal, *Status Epilepticus*, Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade.

ABSTRACT

The temporal lobe epilepsy (TLE), the most common form of epilepsy, is frequently associated with psychiatric disorders, including depression, anxiety disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), psychosis, cognitive and personality changes. Among the psychiatric comorbidities in children with epilepsy, ADHD has an estimated prevalence of 12-39%. To the best of our knowledge, there are no animal models in which ELT and ADHD are present and that might contribute in understanding the complexity of this association. The goal of this study was to evaluate the locomotor and exploratory activities in young rats subjected to *status epilepticus*. To do so, male Wistar rats at 25 days postnatal were submitted to a single episode of *status epilepticus* (SE) by pilocarpine injection (350 mg/kg, i.p.) and control animals received saline (0.9 %, 0,1mL/10 g). The locomotor and exploratory activities were assessed from the fifth day post-SE, using the open field and elevated plus maze. The locomotor and exploratory activities were significantly higher in the experimental group over the period of observation in the open field arena, and increased locomotor activity was noted in the elevated plus maze with no change in emotionality. The results observed argue in favor of presence of hyperactivity in the ELT model. Furthermore, evidence shows that the early behavioral changes start even before the installation of the behavioral seizures. In this respect, these results open up a window of opportunity to seek of early interventions that could minimize the harmful consequences of seizures.

Keywords: Temporal Lobe Epilepsy, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Behavioral Repertoire.

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia do lobo temporal (ELT), a forma bastante comum de epilepsia, compreende cerca de 40% de todos os casos, tem início, geralmente, na primeira década da vida, é comumente refratária à medicação e pode ter um impacto substancial no processo cognitivo e no comportamento da pessoa afetada. (HERMANN et al., 2008). Muitos pacientes com epilepsia sofrem de transtornos psiquiátricos, incluindo: depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), psicose, distúrbios cognitivos e alterações de personalidade, mas os mecanismos subjacentes à associação entre epilepsia e as psicopatologias são ainda pouco compreendidas. Os déficits cognitivos têm sido parcialmente atribuídos à neuropatologia primária mais frequente, a esclerose hipocampal. No entanto, investigações neuropsicológicas mais detalhadas em pacientes com ELT fármaco-resistentes encontram prejuízos cognitivos que se estenderam além do déficit de memória, como comprometimento de outras funções cognitivas, tais como linguagem, função executiva, organização espacial e inteligência, e que não podem ser explicadas isoladamente pela esclerose hipocampal (MARQUES et al., 2007, HERMANN et al., 2008).

Os fatores que contribuem para os prejuízos cognitivos incluem a duração da epilepsia, frequência e severidade das crises, etiologia, efeitos adversos dos medicamentos, complicações médicas (*status epilepticus*) e anormalidades eletroencefalográficas (HERMANN et al., 2002, 2008). Estudos de neuroimagem têm contribuído para elucidação da progressão destes prejuízos ao relacionar a perda progressiva do volume de várias estruturas como hipocampo, amígdala, córtex entorrinal, fórnix, giro parahipocampal, gânglios da base, tálamo (GONG et al., 2008) e córtex pré-frontal (TAKAYA et al., 2006) com a duração e severidade da epilepsia.

Dentre as comorbidades psiquiátricas em crianças com epilepsia, o TDAH apresenta uma prevalência estimada de 12 a 39% (DUNN, AUSTIN, HAREZLAK E AMBROSIUS, 2009), sendo muito superior a observada em crianças em idade escolar que é de 3% a 7% (American Psychiatric Association, 2000).

Os modelos animais de epilepsia são úteis para estudar a relação entre epilepsia e os distúrbios comportamentais. O modelo de epilepsia do lobo temporal pela administração sistêmica de pilocarpina, descrito por Turski e colaboradores em 1983, é um dos mais utilizados tendo em vista que suas características histológicas, bioquímicas, eletrofisiológicas e comportamentais reproduzem de forma fidedigna as encontradas na ELT em humanos. Nos modelos animais de epilepsia, as crises prolongadas ou breves produzem déficits cognitivos e comportamentais, mesmo na ausência de alterações estruturais significativas. Estas alterações comportamentais e cognitivas mimetizam àquelas observados na condição humana. (SONTAG et al., 2010). Utilizando uma bateria de testes para o estudo das alterações comportamentais e cognitivas no modelo de pilocarpina da ELT em camundongos C57BL/6, Muller et al., (2009) observaram que os camundongos com epilepsia apresentaram aumento significativo do comportamento tipo ansioso em campo aberto e na caixa claro-escuro. Hiperatividade foi também registrada no campo aberto, no labirinto em cruz elevado e na tábua de buracos. Hiperatividade foi também registrada por Stewart e Leung, (2003) em ratos que experimentaram *status epilepticus* induzido pela pilocarpina e por Brandt et al., 2006 em ratos que experimentaram *status epilepticus* induzido pela estimulação elétrica prolongada da amígdala basal. O conjunto de evidências sugere que o modelo de epilepsia induzido pela pilocarpina é bastante apropriado para o estudo das alterações comportamentais da ELT, incluindo o TDAH. Considerando que as crianças com epilepsia e TDAH são mais propensas a experimentar *status epilepticus*, nos interessou avaliar se o *status epilepticus* é mandatório para produzir mudanças comportamentais TDAH-like. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar a atividade locomotora e exploratória de ratos jovens submetidos ao *status epilepticus*.

2. MÉTODO

2.1 Animais

Todos os animais foram tratados de acordo com os protocolos para o cuidado dos animais estabelecidos pelo comitê de ética da Universidade Presbiteriana Mackenzie, São Paulo, processo nº 082/05/2011. Foram utilizados ratos Wistar machos com idade de 25 dias pós-natal mantidos em condições controladas (7 – 19 horas, ciclo claro /escuro, 22-24°C) e com livre acesso a água e a comida.

2.2 Indução do *Status Epilepticus*

Os animais foram aleatoriamente divididos em 2 grupos (experimental e controle) de 12 animais cada. O *status epilepticus* foi induzido pela administração sistêmica da pilocarpina (350mg/kg, i.p.). Os animais foram previamente tratados com metilescopolamina (1mg/kg, s.c) e após 30 minutos o grupo experimental recebeu pilocarpina e o grupo controle recebeu salina (0,1 mL/10 gramas). Após 4 horas do início do *status epilepticus*, este foi interrompido mediante a administração de diazepam (7,5mg/kg, s.c). Todos os animais receberam diazepam, inclusive os controles.

2.3 Testes Comportamentais

Os testes comportamentais tiveram início 5 dias após o SE e foram concluídos em até 15 dias.

2.3.1 Campo Aberto

O aparato consistiu de uma arena circular de acrílico branco com 60 cm de diâmetro x 50 cm de altura subdividido em 12 zonas, sendo 8 periféricas e 4 centrais (Insight Ltda, Brasil). Os animais foram colocados na área central e observados por 10 minutos. Durante este período, foram mensurados a atividade locomotora central, periférica e total e o tempo de imobilidade. Cada unidade de locomoção correspondeu ao ato do animal entrar com as 4 patas em qualquer um dos quadrantes do campo aberto. O teste foi repetido 7 e 15 dias após a exposição inicial a fim de investigar a habituação.

2.3.2 Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O teste apresenta ao animal o conflito entre sua tendência natural de explorar um novo ambiente e sua relutância em se expor em território aberto no qual o risco de quedas e predadores é maior. Como consequência, os menos ansiosos exploram mais o braço aberto. O LCE foi composto de 4 braços, sendo 2 abertos (10 x 50 cm) e dois fechados (10 x 50 x 45 cm), arranjados de forma que os braços do mesmo tipo ficaram em oposição entre si, ligados por uma área central (10 x 10 cm). O aparelho foi elevado a 40 cm do chão (Insight Ltda, Brasil) (Fig. 4). Cada animal foi submetido a uma única sessão de cinco minutos. Os animais foram posicionados no centro da plataforma com a face voltada para o braço aberto e foram mensurados o número de entradas e o tempo de permanência em cada um dos braços (aberto/fechado). Os parâmetros foram expressos como porcentagem de entradas ou tempo nos braços abertos utilizando-se a seguinte fórmula: $[(\text{braços abertos} / \text{braços abertos} + \text{braços fechados}) \times 100]$.

3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados foram expressos com média \pm erro padrão. Os parâmetros avaliados no campo aberto foram analisados empregando-se a

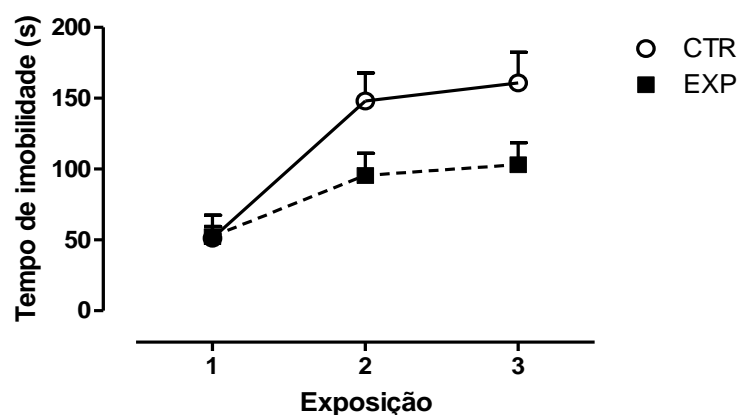
ANOVA de 2 vias (2-way ANOVA) com medidas repetidas, seguido pelo pós-teste de Bonferroni. Para o labirinto em cruz elevado utilizou-se o test t de Student para amostras independentes. As diferenças foram consideradas significantes para um valor de $p \leq 0,05$. As análises foram efetuadas utilizando-se o Prism versão comercial 5.03 para Windows.

4. RESULTADOS

4.1 Campo Aberto

Para o *tempo de imobilidade* a análise de variância de 2 vias com medidas repetidas mostrou efeito significativo do fator *exposição* [$F_{[2,44]} = 16,55$; $p < 0,0001$] e do fator *grupo* ($F_{[2,44]} = 5,43$; $p = 0,029$) (Figura 1). O tempo de imobilidade aumentou significativamente a partir da 2ª exposição somente no grupo controle (CTR, 1ª x 2ª, $t = 4,51$, $p < 0,01$; EXP, 1ª x 2ª, $t = 2,017$, $p > 0,05$) e estabilizou na 3ª exposição à arena em ambos os grupos (CTR, 1ª x 3ª, $t = 5,1$, $p < 0,001$, EXP, 1ª x 3ª, $t = 2,36$, $p < 0,05$). Na 3ª exposição, o tempo de imobilidade foi significativamente menor no grupo experimental comparativamente ao controle ($103 \pm 15,59$ x $160.7 \pm 21,68$; $t = 2,46$, $p < 0,05$).

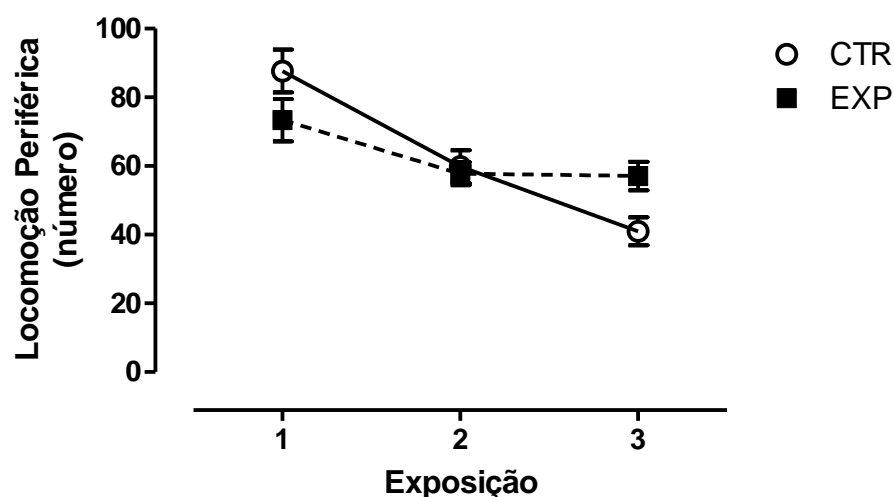
Figura 1. Tempo de imobilidade, representado como média \pm erro padrão, dos grupos controle (n=12) experimental (n=12). O tempo de imobilidade aumentou ao longo do tempo para ambos os grupos, mas manteve-se menor no grupo experimental.



Na *locomção* periférica (LP) observou-se efeito significativo do fator *exposição* ($F_{[2,44]} = 24,17$; $p < 0,0001$), interação entre os fatores ($F_{[2,44]} = 5,22$; $p = 0,009$) sem diferença entre os outros grupos ($F_{[2,44]} = 0,072$; NS). O efeito significativo da interação entre os fatores revela a locomoção periférica se portou diferentemente ao longo do tempo entre os grupos. No grupo controle, a locomoção periférica decaiu no

decorrer das exposições. No grupo experimental, a locomoção periférica reduziu ligeiramente na 2^a exposição e estabilizou (Figura 2). Este resultado está em consonância com o tempo de imobilidade que foi significativamente inferior no grupo experimental comparativamente ao grupo controle na 3^a exposição à arena do campo aberto, Figura 1.

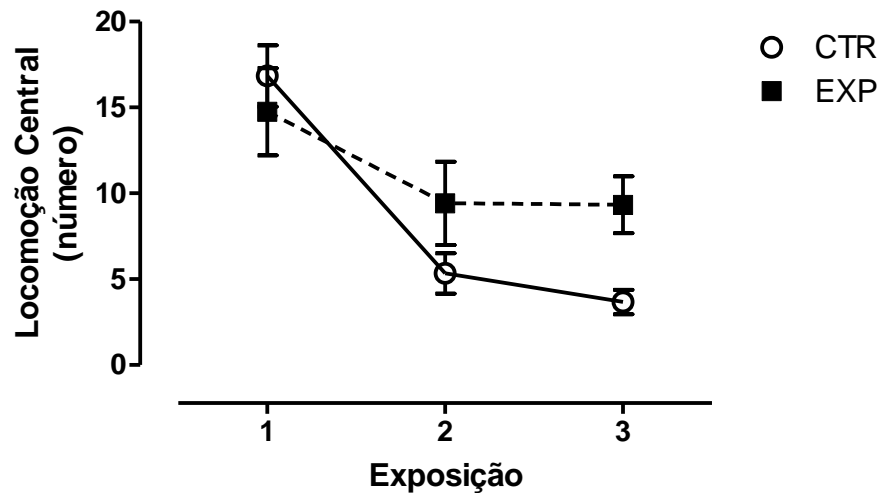
Figura 2. Locomoção Periférica (LP), representada como média \pm erro padrão, dos grupos controle (n=12) e experimental (n=12). A LP reduziu ao longo das exposições no grupo controle e estabilizou a partir da segunda exposição no grupo experimental.



Na *locomção central* (LC) observou-se efeito significativo do fator *exposição* ($F_{[2,44]} = 22,69$; $p < 0,0001$), interação entre os fatores ($F_{[2,44]} = 3,61$; $p = 0,035$) sem diferença entre os grupos ($F_{[2,44]} = 1,79$; NS). A semelhança da locomoção periférica, o efeito significativo da interação revelou que a LC se portou diferentemente entre os grupos ao longo do tempo. No grupo

controle, a LC reduziu drasticamente na 2^a exposição e permaneceu decaindo na 3^a exposição. Contrariamente, no grupo experimental, a LC que foi inferior a do grupo controle na 1^a exposição, decaiu de forma branda na 2^a exposição e permaneceu estável em um patamar superior ao do grupo controle (Figura 3).

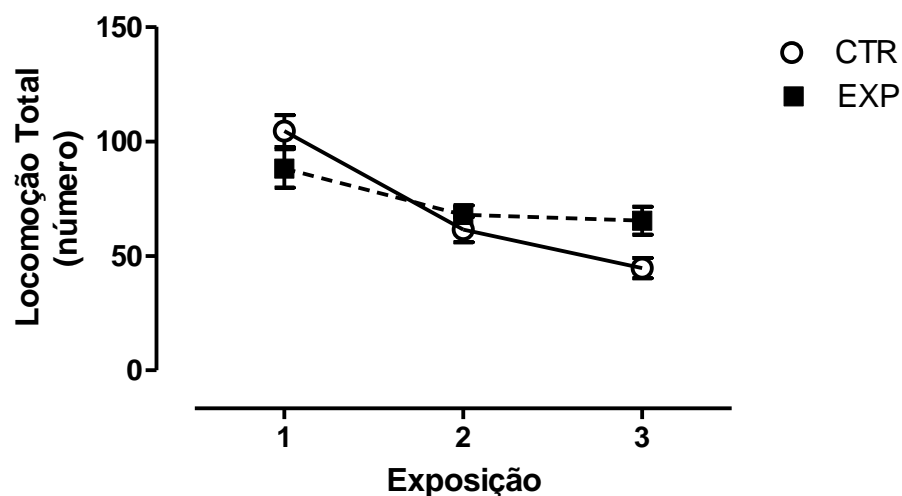
Figura 3. Locomoção Central (LC), representada como média \pm erro padrão, dos grupos controle (n=12) e experimental (n=12). A LC reduziu ao longo das exposições no grupo controle e estabilizou a partir da segunda exposição no grupo experimental.



Na *locomoção total* (LT), que representa a somatória da LC e LP, resultados similares foram observados. A análise estatística revelou efeito significativo do fator exposição ($F_{[2,44]} = 25,90$; $p < 0,0001$), interação entre os fatores ($F_{[2,44]} = 4,87$; $p = 0,012$) sem diferença entre os grupos ($F_{[1,44]} = 0,5$; NS). A partir do efeito

significante da interação entre os fatores, é possível observar que a LT decaiu ao longo do tempo em ambos os grupos, mas no grupo experimental, a LT estabilizou a partir da segunda exposição em nível superior ao observado no grupo controle (Figura 4).

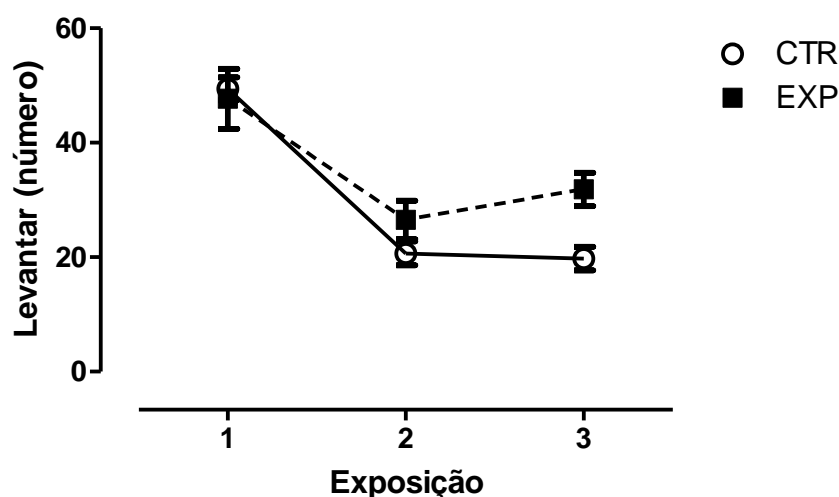
Figura 4. Locomoção total (LT), representada como média \pm erro padrão, dos grupos controle (n=12) e experimental (n=12). A LT reduziu ao longo das exposições no grupo controle e estabilizou a partir da segunda exposição no grupo experimental.



Quanto ao comportamento exploratório, se observou efeito significativo do fator exposição ($F_{[2,44]} = 45,31$; $p < 0,0001$) sem diferença entre os grupos ($F_{[2,44]} = 3,37$; $p < 0,079$). O número de eventos decaiu a partir da 2ª exposição em ambos os grupos (CTR, 1ª x 2ª $t = 7,00$, $p < 0,001$; EXP, 1ª x 2ª $t = 5,15$; $p < 0,05$), prosseguiu

decaindo no grupo controle, e marginalmente se elevou no grupo experimental (CTR, 1ª x 3ª, $t = 7,22$, $p < 0,001$; EXP 1ª x 3ª $t = 3,85$; $p < 0,001$). Na 3ª exposição, o grupo experimental exibiu maior comportamento exploratório comparativamente ao grupo controle ($31,83 \pm 2,88$ versus $19,75 \pm 2,05$, $t = 12,08$; $p < 0,05$) (Figura 5).

Figura 5. Levantar, representada como média \pm erro padrão dos grupos controle (n=12) e experimental (n=12). O número de eventos reduziu no decorrer das sessões, mas manteve-se superior no grupo experimental comparativamente ao controle da terceira exposição à arena (* $p < 0,05$).

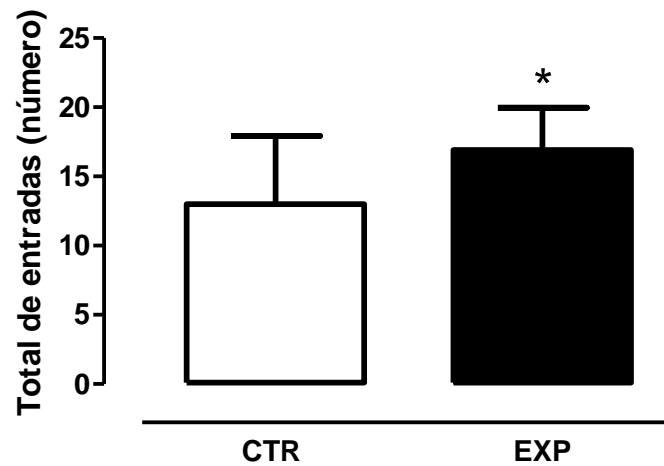


A análise dos dados revela que os animais experimentais apresentaram maior atividade locomotora e exploratória que os animais controle no decorrer das exposições.

4.2 Labirinto em Cruz Elevado (LCE)

O número total de entradas foi significativamente maior no grupo experimental em comparação ao grupo controle ($16,92 \pm 0,88$ versus $13,00 \pm 1,42$, $t = 2,336$; $df = 22$; $p = 0,029$) (Figura 6), refletindo aumento da atividade locomotora.

Figura 6. Número total de entradas, representada como média \pm erro padrão, dos grupos controle (n=12) e experimental (n=12). Grupo experimental apresentou maior número de entradas quando comparados como grupo controle. *p < 0,05.



Entretanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos para a percentagem de entradas (t=1,18, gl=22;

p=0,24) ou tempo nos braços abertos (t=0,19; gl=22; p=0,85) (Figuras 7 e 8).

Figura 7. Percentagem de entradas nos braços abertos (EBA), representada como média \pm erro padrão, dos grupos CTR (n=12) e EXP (n=12). A percentagem de entradas nos braços abertos não diferiu entre os grupos.

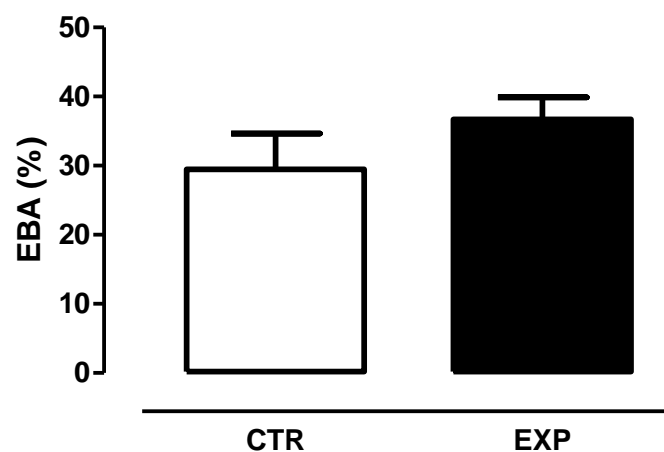
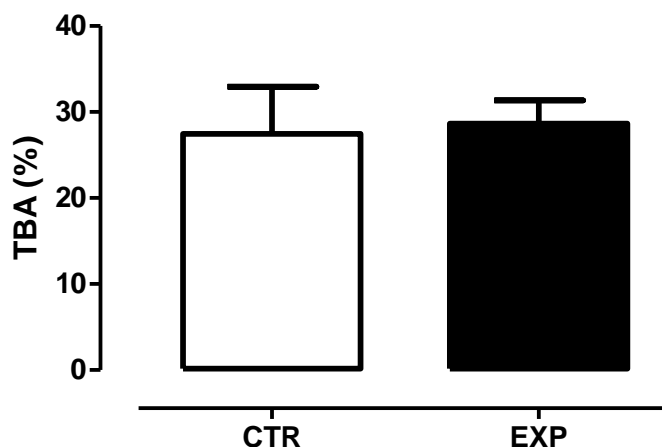


Figura 8. Percentagem de tempo nos braços abertos (TBA), representada como média \pm erro padrão, dos grupos CTR (n=12) e EXP (n=12). A percentagem de tempo nos braços abertos não diferiu entre os grupos.



A análise dos dados revela que os animais experimentais apresentaram aumento da atividade locomotora sem alteração do estado de ansiedade.

5. DISCUSSÃO

A presença do TDHA em crianças e adolescentes com epilepsia é amplamente descrita na literatura. No nosso conhecimento, não há modelos animais nos quais ambas as condições estejam presentes e que possam auxiliar na compreensão da complexidade desta associação. O presente estudo explorou as alterações comportamentais compatíveis com o TDAH no modelo animal de epilepsia induzido pela pilocarpina.

Para a validade de face de um modelo animal de TDAH defende-se a presença de comportamentos característicos da condição humana. A lista de critérios inclui: impulsividade, inicialmente ausente e que se desenvolve gradualmente ao longo do tempo, déficit de atenção que pode ser observado quando os estímulos são amplamente espaçados, e a hiperatividade que geralmente não é observada em um ambiente novo e não ameaçador, mas que se desenvolve ao longo do

tempo (RUSSEL et al., 2005.). No entanto, neste estudo preliminar focamos nosso interesse na hiperatividade.

O presente trabalho mostrou evidências que animais jovens submetidos ao *status epilepticus* apresentam aumento moderado da atividade locomotora e exploratória sem alteração da emocionalidade. A hiperatividade foi observada ao longo do tempo, quando os animais foram reapresentados a um ambiente com contexto neutro (campo aberto) ou imediatamente, quando expostos a um ambiente ameaçador (LCE). Esses resultados estão em concordância com alguns dos critérios para a validação de face de um modelo de TDHA. A hiperatividade geralmente, mas não sempre, está ausente em situações novas, e presente em ambiente familiar (SAGVOLDEN et al., 2000, SAGVOLDEN et al., 2005). Mas, em situações ameaçadoras ou ansiogênicas, a hiperatividade, pode se apresentar subitamente, como uma tentativa de escape de um perigo iminente.

Estudos comportamentais tendo início logo após o *status epilepticus* são escassos na literatura, dificultando o confronto com os nossos resultados.

Mas, alguns trabalhos podem vir a corroborar. Kubová et al., (2000) relataram hiperatividade em ratos submetidos ao modelo de epilepsia pela administração do ácido caínico aos 25 dias pós-natal. A hiperatividade foi registrada durante todo o período de avaliação: 6, 13, 43 e 73 dias pós-SE. Assim, é possível especular que as alterações comportamentais têm início na fase silenciosa do modelo e que devem se intensificar com a reorganização sináptica ao longo do tempo, e posteriormente com a instalação das crises espontâneas e recorrentes. Por exemplo, Müller et al., (2009) estudaram as alterações comportamentais e cognitivas de camundongos adultos C57BL/6 que foram submetidos ao modelo de ELT pela pilocarpina aos 25 dias pós-natal. Os animais que desenvolveram epilepsia apresentaram comportamento tipo-ansioso, aumento da atividade locomotora no campo aberto, no labirinto em cruz elevado, na placa de buracos, no teste de exploração de objetos, e adicionalmente, déficit de aprendizagem no labirinto aquático de Morris. Estes resultados alertam para busca de intervenções precoces que possam minimizar os danos ocasionados pelas crises convulsivas. Nesta linha, Brandt e colaboradores (2006) investigaram se o ácido valpróico (VPA) era capaz de reduzir os danos cerebrais e as alterações comportamentais no modelo de epilepsia induzido pela estimulação elétrica prolongada da amígdala basal. Após 4 horas de *status epilepticus*, deu-se o início ao tratamento com o VPA ou veículo por 4 semanas. O tratamento com o VPA preveniu a hiperatividade locomotora e a perda neuronal do hipocampo e do hilo, embora não tenha sido capaz de prevenir a ocorrência das crises recorrentes.

Outro aspecto extremamente relevante para validação de um modelo de TDAH, diz respeito à validade de construto. Neste sentido, o modelo proposto deve estar em conformidade com a hipótese teórica para o transtorno (SAGVOLDEN et al., 2000, RUSSEL et al., 2005, SAGVOLDEN et al., 2005, SONTAG et al., 2010).

Apesar do TDAH ser comum entre crianças e adolescentes, pouco se sabe sobre suas bases neurobiológicas. Tem sido sugerido que alterações catecolaminérgicas no sistema fronto-estriatal estejam envolvidas na fisiopatologia do TDAH. A hipótese mais aceita, proposta por Castellanos FX, em 1997, aponta para o envolvimento da dopamina no circuito fronto-estriatal. De acordo com esta hipótese, o déficit de dopamina na via mesocortical (relacionada com os déficits na função executiva e na atenção) coexiste com um estado de hiperatividade dopaminérgica estriatal (relacionada com o comportamento de hiperatividade). No modelo animal utilizado neste trabalho, especialmente nesta faixa etária, os estudos neuroquímicos são escassos, o que dificulta uma correlação com a hipótese neuroquímica proposta para o TDAH. Contudo, Nascimento e colaboradores (2005) observaram no estriado de animais com 21 dias submetidos ao SE pela pilocarpina, redução do conteúdo da dopamina com concomitante aumento do seu metabólito, o ácido homovalínico, e redução na densidade de receptores dopaminérgicos do tipo D1 sem alteração na afinidade. Estas análises foram realizadas agudamente, ou seja, 60 minutos após a indução do SE. Os resultados mostraram que o SE no período agudo aumentou a taxa de utilização da dopamina, ou seja, aumentou a atividade dopaminérgica no estriado, levando a infra-regulação dos receptores D1. Os estudos neuroquímicos, ainda que escassos neste período do modelo de ELT, apontam a existência de uma alteração neuroquímica dopaminérgica que deve contribuir para as alterações comportamentais observadas no nosso estudo.

6. CONCLUSÃO

Os resultados observados nesse estudo argumentam a favor da presença de hiperatividade no modelo de ELT. Além disso, mostra evidências que as alterações comportamentais se manifestam precocemente, antes mesmo da instalação das crises epilépticas comportamentais.

Neste aspecto, abre-se uma janela de oportunidades para se buscar intervenções precoces que possam minimizar as consequências deletérias das crises convulsivas. O estudo apresenta limitações importantes, pois entre outras, focou em somente um dos critérios defendidos para a validação de face de um modelo para TDHA. Estudos posteriores deverão ser conduzidos no período crônico do modelo abarcando a atenção e a impulsividade. A associação de ambas as patologias em um único modelo permitirá agregar conhecimento à fisiopatologia de ambas as condições, estudar o decurso temporal das alterações comportamentais, neuropatológicas, neuroquímicas e testar novas intervenções.

7. REFERÊNCIAS

American Psychiatric Association. **Diagnostic and statistical manual for mental disorders DSM – IV (Text Revision)**. 4 ed. Washington; 2000.

BRANDT C, GASTENS AM, SUN M, HAUSKNECHT M, LÖSCHER W. Treatment with valproate after status epilepticus: effect on neuronal damage, epileptogenesis, and behavioral alterations in rats. **Neuropharmacology**. 2006 Sep; 51(4):789-804.

CASTELLANOS FX. Toward a Pathophysiology of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **CLIN PEDIATR** 1997 36: 381-393.

CRUZ, J. P. G.; MAGRO, D. D. D.; CRUZ, J. N.; ROECKER, R. Efeitos da administração aguda de etanol sobre a aprendizagem no reconhecimento de objetos em camundongos nadadores. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. 6. n. 2. p. 123 – 138.2009.

DUNN DW, AUSTIN JK, HAREZLAK J, AMBROSIUS WT. ADHD and epilepsy in childhood. **Dev Med Child Neurol**. 2003; 45 (1): 50-54.

DUNN DW, AUSTIN JK, PERKINS SM. Prevalence of psychopathology in childhood epilepsy: categorical and dimensional measures. **Dev Med Child Neurol**. 2009; 51: 364-372.

GIZER IR, FICKS C, WALDMAN ID. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. **Hum Genet**.2009; 126: 51-90.

GONG G, CONCHA L, BEAULIEU C, GROSS DW. Thalamic diffusion and volumetry in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. **Epilepsy Res**. 2008 Aug;80(2-3):184-93, 2008.

GRACE L.; HESCHAM S.; KELLAWAY L.A.; BUGARITH K.; RUSSELL V.A. Effect of exercise on learning and memory in a rat model of developmental stress. **Metab Brain Dis**. v. 24. n. 4. p. 643 – 657. 2009.

HAMODA HM, GUILD DJ, GUMLAK S; et al. Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and epilepsy in pediatric populations. **Expert Rev Neurother**. 2009; 9(12):1747-54.

HERMANN B, JONES J, DABBS K; et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset pediatric epilepsy. **Brain**. 2007 Dec; 130 (Pt 12):3:135-48.

HERMANN BP, JONES JE, SHETH R; et al. Growing up with epilepsy: a two-year investigation of cognitive development in children with new onset epilepsy. **Epilepsy**. 2008 Nov;49(11):1847-58.

KAUFFMANN R, GOLDBERG-STERN H, SHUPER A. Attention-deficit disorders and epilepsy in childhood: incidence, causative relations and treatment possibilities. **J. Child Neurol**. 2009; 24: 727-733.

- KLITGAARD H, MATAGNE A, VANNESTE-GOEMAERE J, MARGINEANU DG. Pilocarpine-induced epileptogenesis in the rat: impact of initial duration of status epilepticus on electrophysiological and neuropathological alterations. **Epilepsy Res.** 2002 Sep;51(1-2):93-107.
- KONESKI J.A.S, CASELLA E.B. Attention deficit and hyperactivity disorder in people with epilepsy. **Arq. Neuropsiquiatr.** 2010;68(1):107-114.
- KUBOVÁ, H; HAUGVICOVÁ R; SUCHOMELOVÁ L; MARES P. Does status epilepticus influence the motor development of immature rats? **Epilepsy.** 2000; 41(Suppl 6): S64-S69.
- LI JS, HSIAO KY, CHEN WM. Effects of medial prefrontal cortex lesions in rats on the what-where-when memory of a fear-conditioning event. **Behav Brain Res.** 17;218(1):94-8. 2011.
- MÜLLER, Christine J.; GRÖTICKE, Ina; BANKSTAHL, Marion; LÖSCHER, Wolfgang. Behavioral and cognitive alterations, spontaneous seizures, and neuropathology developing after a pilocarpine-induced status epilepticus in C57BL/6 mice. **Experimental Neurology** 219: 284-297,2009.
- NASCIMENTO, V.S; OLIVEIRA A. A; FREITAS R.M; et al. Pilocarpine-induced status epilepticus: Monoamine level, muscarinic and dopaminergic receptors in striatum of young rats. **Neuroscience Letters.** 2005.383. 165-170.
- NAVARRO M. G, BRAMANTI P, OSCULATI F; et al. Does pilocarpine-induced epilepsy in adult rats require status epilepticus? **PLoS One.** 2009 Jun 2;4(6):e 5759.
- PARISI P, MOAVERO R, VERROTTI A, CURATOLO P. Attention deficit hyperactivity disorder in children with epilepsy. **Brain & Development** 2010; 32: 10-16.
- PHELPS EA, LEDOUX JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. **Neuron.** 2005 Oct 20; 48(2):175-87.
- REILLY, C. J. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in childhood epilepsy. **Rev Dev Disabil.** 2010; 32(3):883-93.
- RUSSELL VA, SAGVOLDEN T, JOHANSEN EB. Animal models of attention-deficit hyperactivity disorder. **Behavioral and Brain Functions** 2005, 1:9. 1-17.
- SAGVOLDEN T. Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD). **Neurosci Biobehav Rev** 2000; 24:31–39.
- SAGVOLDEN T, RUSSELL VA, AASE H; et al. Rodent models of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biol Psychiatry** 2005, 57:1239–1247.
- SCORZA FA, ARIDA RM, PRIEL M; et al. The contribution of the lateral posterior and anteroventral thalamic nuclei on spontaneous recurrent seizures in the pilocarpine model of epilepsy. **Arq Neuropsiquiatr** 2002;60(3-A):572-575.
- SCORZA FA, ARIDA RM, CYSNEIROS RM; et al. Estudo qualitativo da formação hipocampal de animais hipertensos com epilepsia. **Arq. Neuropsiquiatr.** 2005;63(2-A):283-288.
- SONTAG, Thomas A.; TUCHA, Oliver; WALITZA, Susanne; LANGE, Klaus W. Animal models of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a critical review. **ADHD Atten Def Hyp Disord** (2010) 2:1–20.
- STEWART LS, LEUNG LS. Temporal lobe seizures alter the amplitude and timing of rat behavioral rhythms. **Epilepsy Behav.** 2003 Apr;4(2):153-60
- TAKAYA S, HANAKAWA T, HASHIKAWA K; et al. Prefrontal hypofunction in patients with

intractable mesial temporal lobe epilepsy.
Neurology. 2006 Nov 14;67(9):1674-6.

TURSKI, WA; CAVALHEIRO, EA;
SCHWARZ, M; CZUCZWAR, SJ;
KLEINROK, Z; TURSKI, L. Limbic seizures
produced by pilocarpine in rats: a behavioural,
electroencephalographic and neuropathological
study. **Behav. Brain Res.** 9;315-35, 1983.

YOUSUF S.; ATIF F.; AHMAD M.; ISHRAT
.T.; KHAN B.; ISLAM F. Neuroprotection
Offered by Majun Khadar, A Traditional Unani
Medicine, during Cerebral Ischemic Damage in
Rats. **Evid Based Complement Alternat Med.**
2011.