UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS – DEPTO BIOLOGIA
NÚCLEO DE ESTUDOS EM NEUROCIÊNCIA E COMPORTAMENTO - IP

Epilepsia espontânea em *Trinomys yonenagae* (Rodentia, Echimyidae): ocorrência e comportamento

Lais Mendes Ruiz Cantano

São Paulo
2013

LAIS MENDES RUIZ CANTANO

Epilepsia espontânea em *Trinomys yonenagae* (Rodentia, Echimyidae): ocorrência e comportamento

(Versão original)

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (USP) para obtenção do título de Mestre em Neurociências e Comportamento.

Área de concentração: Neurociências e comportamento

Orientadora: Prof. Drª. Elisabeth Spinelli de Oliveira

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catalogação na publicação
Biblioteca Dante Moreira Leite
Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo

Cantano, Lais Mendes Ruiz.
Epilepsia espontânea em *Trinomys yonenagae* (*Rodentia, Echimyidae*): ocorrência e comportamento / Lais Mendes Ruiz Cantano; orientadora Elisabeth Spinelli de Oliveira. -- São Paulo, 2013.
112 f.
Dissertação (Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Psicologia. Área de Concentração: Neurociências e Comportamento) – Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo.

1. Roedores 2. Epilepsia 3. Reprodução 4. Balanço hídrico 5. Etologia animal I. Título.

QL737.R6

Folha de aprovação

Lais Mendes Ruiz Cantano

Epilepsia espontânea em *Trinomys yonenagae* (Rodentia, Echimyidae): ocorrência e comportamento

Dissertação apresentada ao Instituto de Psicologia da USP para obtenção do título de Mestre em Neurociências e comportamento.

Aprovada em:_____/_____/_____

Banca Examinadora

_____
Profª. Drª Elisabeth Spinelli de Oliveira
Depto de Biologia da FFCLRP/USP, Rib. Preto

_____
Profª. Drª Eliane Comoli
Depto de Fisiologia da FMRP/USP, Rib. Preto

_____
Prof. Dr. Monica Andersen
Depto. Psicobiologia da UNIFESP, São Paulo

_____
Profª. Drª Patrícia Monticelli-Almada
Depto de Psicologia da FFCLRP/USP; Rib.Preto

_____
Prof. Dr. Wagner Ferreira dos Santos
Depto. de Biologia da FFCLRP/USP, Rib. Preto

_____
Prof. Dr. Wilfred Klein
Depto. de Biologia da FFCLRP/USP, Rib. Preto

"Há apenas duas maneiras de se ver a vida: Uma é pensar

que não existem milagres

e a outra é acreditar que tudo é um milagre."

Albert Einstein

Agradecimentos:

Agradeço aos meus pais que sempre me deram muito amor, carinho, apoio e educação. Sem eles, eu não teria chegado aonde cheguei.

Às minhas irmãs pelo companheirismo e paciência nesta etapa da minha vida.

Aos velhos e novos amigos

Aos amigos do cinema, pelos filmes clássicos.

Aos amigos do Coral Minaz.

Aos amigos do LECO e companheiros de congresso e viagens, foi um prazer trabalhar com vocês.

À minha professora e estimada orientadora Elisabeth Spinelli de Oliveira, obrigada pela oportunidade, paciência, atenção e confiança depositada em mim.

A Prof.ª Patrícia Monticelli, pelo companheirismo, principalmente na organização do EAE.

A técnica, à bioterista, ao LECO e todos do bloco 14 que de alguma forma me ajudaram.

Ao Depto de Biologia da FFCLRP-USP. Ao NeC e ao IP-USP/SP e a todos os professores das disciplinas cursadas.

A CAPES e FAPESP pelo apoio financeiro, especialmente à FAPESP pela oportunidade de participar do Congresso Internacional Behavior 2011 em Indiana, EUA.

Aos rabos-de-facho que me inspiravam todos os dias a trabalhar e querer conhecê-los cada vez mais.

Lista de siglas

ACTH- hormônio adrenocorticotrófico

CEUA- Comissão de Ética no Uso de Animais-

COBEA- Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

DCA- acetato de deoxicorticosterona

DE- Indivíduos descendentes de epilépticos

EE- Indivíduos epilépticos

IE- epilepsia idiopática

KA- ácido caínico

LECO- Laboratório de Ecofisiologia de Comportamento de Roedores Silvestres

NE- Indivíduos não epilépticos

PTZ- pentilenetetrazol

SE- estado epiléptico

TLE- epilepsia do lobo temporal

WAG- epilepsia audiogênica

SUMÁRIO:

RESUMO 8
ABSTRACT 9
INTRODUÇÃO 10
Epilepsia 10
Epilepsia e Trinomys yonenagae 15
Trinomys yonenagae, um roedor equimídeo Neotropical 16
Análise comportamental de animais epilépticos 24
Modelos de epilepsia experimental 27
A epilepsia espontânea em *Trinomys yonenagae* 29
OBJETIVO 31
MATERIAL e MÉTODOS 32
Sujeitos 32
Cadastro do Biotério do LECO 34
Manutenção dos animais 33
Procedimentos 35
Padrão comportamental no teste de arena 36
Grupos experimentais 36
Equipamentos e procedimentos na arena 36
Balanço hídrico-alimentar de *T. yonenagae* em situação *ad libitum* 38
Procedimentos experimentais 38
Análise estatística 40
RESULTADOS e DISCUSSÃO 41
A) 41
Atualização dos dados disponíveis no cadastro do Biotério do LECO 41
Padrão de ocorrência das crises epilépticas 43
Avaliação pela escala de Racine 44
Análise dos aspectos da procriação 51
B) 53
Padrão comportamental no teste de arena 53
Balanço hídrico-alimentar diário 62
CONCLUSÃO 70
ANEXOS 72
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 94

RESUMO

CANTANO, L. M. R. EPILEPSIA ESPONTÂNEA EM *TRINOMYS YONENAGAE* (RODENTIA, ECHIMYIDAE): OCORRÊNCIA E COMPORTAMENTO. 2013. 112 p. Dissertação (Mestrado). Instituto de Psicologia – Neurociências e Comportamento – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Apresentamos dados e argumentos que indicam que: a) as crises epilépticas apresentadas por *Trinomys yonenagae* em campo e em cativeiro são espontâneas e idiopáticas; e b) elas podem ser decorrentes de processos evolutivos. A epilepsia nesta espécie foi caracterizada em cativeiro a partir de um cadastro iniciado há 16 anos, formado por progenitores e descendentes de seis colônias de *T. yonenagae*, coletados na Caatinga de Ibiraba (BA), ♂ e ♀ adultos (129,90 ± 5,92g) e filhotes nascidos em cativeiro num total de 295 indivíduos. A prevalência e a incidência em indivíduos epilépticos (EE) foram estimadas e as crises epilépticas foram analisadas por meio das manifestações comportamentais, baseando-se na escala de Racine. Aspectos da procriação (n=11), a locomoção, a ansiedade (testes de arena, n= 35) e índices fisiológicos (balanço hídrico-alimentar, n=6), importantes ao *fitness*, foram mensurados. Somente duas colônias apresentaram EE representando 9% e 28% dos nascimentos. Do total de indivíduos (165♂ e 130♀) 9,8% são EE (n=29; 14♂ e 15♀), sendo que as ♀ representam 52% e os ♂ 48%. A prevalência é de 20 a 30% e a incidência variou de 2 a 10 casos/ano, nos últimos cinco anos. As crises são observadas somente em adultos (n=24) a menor latência é de 13m e a frequência é variável (1 a 24 em seis anos). A maioria iniciou-se por congelamento e 50% atingiram o estágio 5 da escala de Racine. Em todos os casais, de 5 a 50% dos filhotes são EE e ocorreu estro pós-parto, como esperado para a espécie. Os filhotes são saudáveis e tanto a média de filhotes por ninhada (1,9±0,3), como a média do número de ninhadas por casal (6,5±5,0) é igual à de casais não epilépticos (NE). O teste de arena indica que ♀ descendentes de EE (DE) e as EE são menos ansiosas que as NE. Não há diferença entre os grupos dos índices fisiológicos estimados. A diferença no número de EE nas colônias, a alta prevalência e % de filhotes EE, e a diferença de comportamento das fêmeas DE indicam a base genética desta epilepsia. Neste contexto, consideramos que em *Trinomys yonenagae*, a epilepsia límbica não compromete o *fitness*, o que abre possibilidades de ser decorrente de processos evolutivos envolvendo o escalonamento de respostas de anti-predação.
Palavras-chave: equimídeo, crises epilépticas límbicas, reprodução, balanço hídrico e alimentar, escala de Racine, teste de arena, *Trinomys yonenagae*

ABSTRACT

CANTANO, L. M. R. SPONTANEOUS EPILEPSY IN *TRINOMYS YONENAGAE* (RODENTIA, ECHIMYIDAE): OCCURRENCE AND BEHAVIOR. 2013. 112 p. Dissertação (Master). Instituto de Psicologia – NeC – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

We present data and discuss the possibility that: a) the seizures presented by *Trinomys yonenagae* in the wild and in captivity are spontaneous and idiopathic, and b) they may be due to evolutionary processes. Epilepsy was characterized in this species in captivity from a survey started 16 years ago, made up of parents and descendants from six colonies of *T. yonenagae* collected in the Caatinga of Ibiraba (BA), ♂ and ♀ adults (129.90 ± 5.92 g) and pups born in captivity in a total of 295 individuals. The prevalence and incidence in individuals with epilepsy (EE) were estimated and seizures were analyzed by behavioral manifestations, based on Racine´s scale. Locomotion and anxiety indexes (open-field test, n = 35), as well as aspects of breeding (n = 11) and physiological indicators (balance food and water, n = 6), important to fitness were measured. Only two colonies showed EE, representing 9% and 28% of births. Approximately 10% of total individuals (165 ♂ and 130 ♀) are EE (n = 29, 14 ♂ and 15 ♀), and the ♀ represent 52 and ♂ 48%. In the last five years prevalence is 20-30%, and incidence ranged from 2 to 10 cases/ year. Seizures are only observed in adults (n = 24), the lowest latency is 13 months and the frequency is variable (1 to 24 in six years). The first stage is freezing and 50% reached stage 5 of Racine´s scale. In all couples, 5-50% of puppies are EE and occurred postpartum estrus, as expected for the species. The puppies are healthy and both the average offspring per litter (1.9 ± 0.3), as well as the average number of litters per couple (6.5 ± 5.0) is equal to values presented by non-epileptic couples (NE). The open-field test indicates that ♀ descendants of EE (DE) and EE are less anxious than NE. There is no difference between EE and NE regarding food and water intake. The difference in the number of EE in the colonies, the high percentage of EE pups, and the difference in the behavior of DE ♀ indicate the genetic basis of this epilepsy. In this context, we consider that in *Trinomys yonenagae* the limbic epilepsy seems to not compromise the fitness, which opens possibilities to be the result of evolutionary processes involving the escalation of antipredator responses. **Key words:** Echimyidae, limbic epileptic seizures, reproduction, food and hydric balance, Racine´s scale, open-field test, *Trinomys yonenagae*

INTRODUÇÃO

Epilepsia

A epilepsia é uma palavra do grego antigo ἐπιληψία significando "apreensão". As primeiras descrições surgiram por volta de 3.500 a.C, pelos egípcios e sumérios. Na Suméria (Mesopotâmia), houve registros de crises epilépticas e as ideias relacionadas à medicina eram vinculadas à fenômenos sobrenaturais, magia e maldições.

No século VI, a medicina grega avançou na compreensão das doenças e do papel funcional do sistema nervoso. Por volta de 400 a.C, Hipócrates, afirmou que a causa da epilepsia estava no cérebro, e não em espíritos malignos, tentando desfazer mitos sobrenaturais. O cérebro também foi identificado como o local-chave para o entendimento do comportamento humano. Remédios, dieta e hábitos saudáveis poderiam tratar os epilépticos; e não sacrifícios aos deuses, rezas ou magias. O diagnóstico era baseado nos sintomas do doente. Há descrições de auras visuais, auditivas e vegetativas na epilepsia. O termo "aura" (em grego: "brisa") designa a sensação que ocorre no início da crise e ao perguntar a um epiléptico o que ele havia sentido durante a crise, este não soube responder. No final do século XIX e no início do século XX, o estudo das auras era importante para a localização da região do cérebro que gerou as crises.

Posteriormente, diversos pesquisadores estudaram a epilepsia, entre eles Areteus da Capadocia, Galeno de Pergamo e Celso Aureliano. Na Idade Média a epilepsia era considerada uma doença contagiosa, um tabu que persistem até hoje, devido à falta de divulgação de informações. Na Renascença e com a Revolução Científica, o conhecimento do corpo humano voltou a ser estudado com as dissecções. René Descartes realizou estudos fisiológicos e anatômicos com animais, investigando o sistema nervoso e iniciando a pesquisa neurofisiológica experimental. O neurologista John Hughlings

Jackson (século XVIII) afirmou que a disfunção era causada por uma descarga anormal das células nervosas (Liga Brasileira de Epilepsia).

Existem relatos de episódios de epilepsias em animais domésticos desde épocas passadas. Em diferentes culturas, a epilepsia é vista de formas diferentes. Atualmente é considerada uma desordem crônica na qual ocorre alteração temporária e reversível da atividade elétrica cerebral, a epilepsia é uma das afecções neurológicas mais comuns na população mundial. Pode se expressar principalmente na forma de crises em diferentes locais do sistema nervoso.

Distúrbios do sistema nervoso podem apresentar além de uma causa proximal, uma causa distal ou evolutiva. Por exemplo: náuseas e vômitos relacionados à gravidez revelam um processo de significado adaptativo de proteção do tecido nervoso fetal (NESSE, 1964). Neste contexto, a compreensão da origem evolutiva da epilepsia pode ser um importante passo para libertar epilépticos do preconceito, até mesmo em sociedades ocidentais. Por outro lado a ocorrência de epilepsia espontânea em populações silvestres reforça uma interpretação dentro de uma visão evolutiva dos processos fisiopatológicos e abre possibilidades para estudar a origem distal da epilepsia.

A epilepsia pode ter diversas origens: lesão cerebral por trauma, doenças sistêmicas, acidente vascular cerebral e infecções (por ex. meningite, encefalite, cisticercose). O diagnóstico é basicamente clínico, mas pode ser complementado por estudos de eletroencefalograma. Embora esteja associada a várias patologias, em uma parcela significativa da população humana a origem das crises é desconhecida, chamada de epilepsia idiopática.

Cada episódio de distúrbio neurológico é chamado de crise epiléptica. Esta pode ser convulsiva, quando acompanhada por manifestações motoras, ou não convulsiva;

quando se manifesta por meio de outras alterações, como sensoriais, cognitivas e emocionais (LORENZATO et al. 2002).

Convulsões reflexas são crises que podem ser provocadas por estímulos específicos ou eventos. O gatilho mais comum em pessoas é a oscilação de luz, geralmente a partir de uma televisão, no entanto imersão em água quente, leitura, certos sons, e comer também podem desencadear crises. Pacientes humanos descrevem sensações diferentes durante suas auras, incluindo tonturas, formigamento e ansiedade. Manifestações comuns de auras em animais são quando o animal se esconde, buscando o proprietário, agitação e vômitos (THOMAS 2010).

De 45 a 100 milhões de pessoas no mundo sofrem de epilepsia ativa (FONG e FONG, 2001 *apud* PARINEJAD et al. 2009), sendo a incidência de epilépticos maior em países em desenvolvimento (MAC et al. 2007 *apud* PARINEJAD et al. 2009). Nos EUA 1 % da população é afetada por esta disfunção da excitabilidade neuronal, e é bastante comum a crise epiléptica se expressar na forma de convulsões (HAUSER e HESDORFFER, 1990 *apud* MCNAMARA, 1994). A epilepsia acomete indivíduos de ambos os sexos e de todas as faixas etárias, com maior frequência em crianças abaixo de 2 anos e idosos acima de 65 anos.

As epilepsias podem ser classificadas de acordo com a etiologia, idade de início das crises, topografia das descargas elétricas, manifestações clínicas, achados eletroencefalográficos ou tipos de crises. A classificação mais usada é proposta pela Liga Internacional contra a Epilepsia. Crises parciais ou focais, que ocorrem em uma região cortical localizada, representada pelo foco epiléptico. Já crises generalizadas envolvem simultaneamente todo o córtex (Lorenzato et al. 2002), ambos os hemisférios; crises generalizadas tônico-clônicas (grande mal) são o tipo mais comum de crise reconhecida

em animais e o tipo de crise frequentemente vista em animais com epilepsia idiopática (KNOWLES, 1998).

Em humanos, a forma mais frequente é a epilepsia do lobo temporal (TLE) (CHAKIR et al. 2006 *apud* PARINEJAD et al. 2009) e mais de 40% dos pacientes com epilepsia tornam-se resistentes às drogas anticonvulsionantes (FRENCH, 2007 *apud* PARINEJAD et al. 2009). Pelo menos de 40 a 50% de todas as formas de epilepsia são idiopáticas, e isso indica uma origem genética. As características genéticas e fisiopatológicas envolvidas na epilepsia são críticas para uma melhora no tratamento de um terço de pacientes epilépticos que não respondem bem a medicamentos.

Epilepsia idiopática (IE) é uma das mais comuns e tratáveis desordens neurológicas em pequenos mamíferos; não tem especificamente fatores causadores identificáveis e uma base genética tem sido suspeita (ANDERMAN 1982 *apud* FRANKEL et al. 1994, KNOWLES, 1998). A designação de IE implica em crises recorrentes não provocadas, nas quais nenhuma anormalidade cerebral existe ou pode ser identificada.

Cachorros e humanos, ambos sofrem de ocorrência natural de epilepsia, a estimativa da incidência de epilepsia canina é de 1 a 2%. Há dois tipos de epilepsia canina: a epilepsia progressiva mioclônica (PMEs) e a idiopática (EKENSTEDT et al. 2012). Pode existir uma predisposição dos machos à IE. A facilidade com que a crise pode ser induzida varia entre os animais, devido a diferenças individuais de limiar (KNOWLES, 1998). A maioria dos cães com IE sofre sua primeira crise entre 1 e 5 anos de idade, embora as apreensões ocasionalmente comecem antes dos 6 meses ou por volta dos 10 anos de idade, sendo que qualquer raça, incluindo mistura de raças, pode ser afetada.

Com base na análise do pedigree, uma base genética para a epilepsia idiopática é suspeita de várias raças, incluindo o *beagle, Tervuren belga, Keeshond, dachshund,*

Alsation britânico, labrador, golden retriever, Pastor de Shetland, wolfhound irlandês, Vizsla, cachorro Bernese montanha e Inglês springer spaniel. Fatores genéticos são prováveis em outras raças afetadas, embora estudos não tenham sido publicados (THOMAS, 2010). A base hereditária familiar ou genética tem sido investigada e proposta para cada uma das raças, descrevendo o fenótipo clinico, examinando os pedigrees e sugerindo um modo potencial de herança. A idade de início das crises variou: das 20 raças estudadas oito delas iniciaram as crises com no mínimo um ano de idade (EKENSTEDT et al. 2012).

A IE é menos comum em gatos do que em cães, no entanto, ela ocorre. A base genética para convulsões não foi documentada em gatos e a epilepsia felina é mais provável de ser sintomática do que idiopática, quando comparado aos cães. Em um estudo recente, a maioria dos gatos com epilepsia idiopática teve sua primeira crise entre cerca de 1 e 5 anos de idade (THOMAS, 2010).

O rato EL/Suz tem sido descrito como modelo genético para crises parciais complexas em humanos com generalizações secundárias (BRIGANDE et al. 1989 e SEYFRIED et al. 1992 *apud* LEGARE et al. 2000). As crises são originadas no córtex parietal (ISHIDA et al. 1993 *apud* LEGARE et al. 2000) ou hipocampo (MUTOH et al. 1993 *apud* LEGARE et al. 2000), e aos 90 dias de idade, os ratos EL se tornam susceptíveis às crises após manejo de rotina (*handling*) (LEGARE et al. 2000).

Em cavalos, convulsões sem danos estruturais do cérebro ou fenômenos metabólicos são chamadas de idiopáticas, mas uma predisposição genética é suspeita (LACOMBE et al, 2011; MITTEL, 1987 *apud* LICHTER-PELED et al. 2012). A epilepsia idiopática juvenil (JIE) é uma desordem neurológica que resulta em crises tônico-clônicas em potros jovens árabes, que vão a partir de 2 dias a 6 meses de idade (MITTEL,1987, MAYHEW, 1989, ALEMAN et al, 2006 *apud* LICHTER-PELED et al. 2012).

A epilepsia é muito estudada em diferentes modelos animais (ver, por exemplo, PTÁCEK et al. 2003; CAVALHEIRO et al. 1990; HOLMES et al. 1993; STAFSTROM et al. 1993; S. LETTY et al. 1995; ONGINI et al. 1995; DEPAULIS et al. 1997; CARVALHO et al. 2003; BELZUNG et al. 2003; ERDOGAN, 2004, 2005; MIDZYANOVSKAYA et al. 2005; ARIDA et al. 2005; OKAICHI et al. 2006; STEWART et al. 2006; BROMFIELD et al. 2008; PAN et al. 2009; PARINEJAD et al. 2009; MATOS et al. 2010; EKENSTEDT et al. 2012; KNOWLES, 1998; THOMAS, 2010; MITTEL,1987; MAYHEW, 1989; LEGARE et al. 2000) incluindo grupos naturais de roedores como o gerbil, *Meriones unguiculatus* (LOMAX et al. 1976, 1983) e os ratos-de-espinho *Proechimys guyannensis* e *Trinomys yonenagae* (ARIDA et al. 2005; CARVALHO et al. 2003; NASCIMENTO et al. 2007; CANTANO et al. 2009; 2010, 2011 e 2012).

Os modelos de experimentação mais comuns abordados nesta dissertação para discussão são: WAG (epilepsia audiogênica) (MIDZYANOVSKAYA et al. 2005), PTZ (pentilenetetrazol) (ERDOGAN et al. 2005), ácido caínico, pilocarpina (epileptogênico agonista colinérgico muscarínico) e o *kindling* da amígdala.

Epilepsia e Trinomys yonenagae

Durante expedições de coleta realizadas na Caatinga no estado da Bahia (10°48'S, 42°50'W) foram observadas crises epilépticas, aparentemente espontâneas, em roedores conhecidos como *Trinomys yonenagae* (Rocha, 1995). Rocha (comunicação pessoal) relatou que alguns animais apresentavam prostração, ausência de reação e salivação quando os trabalhos de coleta estavam sendo finalizados, ou seja, quando possivelmente alguns animais estavam há um certo tempo restritos às armadilhas e expostos à queda de temperatura noturna que ocorre na Caatinga semiárida. O quadro apontado por Rocha foi considerado por nós como semelhante ao de crises epilépticas.

Após este relato passamos a observar atentamente o comportamento desses animais mantidos em colônias no Biotério de Roedores Silvestres do Laboratório de Ecofisiologia e Comportamento (LECO) e pudemos confirmar a ocorrência de epilepsia nesses roedores. A partir daí houve o interesse e a necessidade de caracterizá-la em *T. yonenagae* mantidos em cativeiro.

Trinomys yonenagae, um roedor equimídeo Neotropical

A ordem dos roedores constitui a mais numerosa ordem de mamíferos com placenta contendo mais de 2000 espécies (NOWAK, 1999). Corresponde a cerca de 40% das espécies viventes da classe dos mamíferos recentes (WOODS, 1993). A ordem é dividida em subordens segundo critérios anatômicos. Considerando as diferenças no arco do zigomático e no músculo masseter (ver WOOD, 1948; WILSON e REEDER, 2005) ela é dividida em três subordens: Sciuromorpha (esquilos), Myomorpha (ratos e camundongos) e Hystricomorpha (capivaras e pacas).

A família Echimyidae forma o mais abundante grupo de mamíferos não-voadores nas florestas úmidas, constituída por 15 gêneros (EMMONS, 1997*)* e é a maior e mais variada família dos Caviomorfos. Sua distribuição encontra-se na figura 1 (retirada de MARES & OJEDA, 1982). O grupo é de interesse já que permite estudos comparativos de espécies filogeneticamente próximas, mas que vivem em ambientes distintos entre si como as florestas neotropicais e a Caatinga.

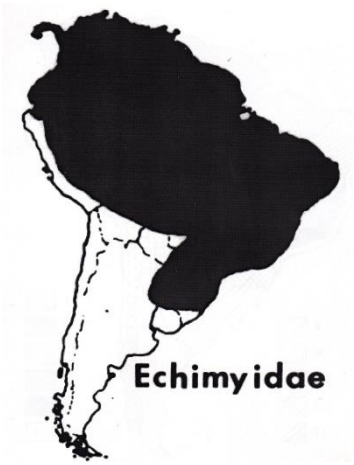


Figura 1. Distribuição geográfica dos roedores da família Echimyidae na América do Sul segundo Mares & Ojeda (1982)

Ratos-de-espinho ou equimídeos como são chamados, possuem formas bem diversas em suas adaptações gerais, nas suas dimensões (MOOJEN, 1952) e geralmente são ativos à noite (NOWAK, 1991).

Nesta família, o gênero *Proechimys* apresenta o maior número de espécies distribuídas nas florestas da América Central e do Sul, da Nicarágua até o norte do Paraguai, estão entre os mais numerosos mamíferos terrestres (EMMONS, 1982, 1990). São solitários e considera-se que o gênero compreenda mais de 70 táxons, figurando entre os maiores contribuintes para a biomassa de mamíferos não voadores. Estes animais alimentam-se basicamente de sementes, frutos, fungos e artrópodes (EMMONS, 1982).

Proechimys era reconhecido com dois subgêneros *Proechimys (Proechimys)* J. A. Allen, 1899 e *Proechimys (Trinomys)* Thomas, 1921. A inclusão de dados moleculares nos estudos da filogenia de roedores trouxe modificações significativas a este cenário, como será discutido abaixo.

Lara e colaboradores (1996) propuseram a elevação de *Trinomys* a gênero baseado em estudos com DNA mitocondrial. *Trinomys* ocupa o sudoeste do Brasil, desde São Paulo até a Bahia, é constituído por várias espécies de animais noturnos que, na sua

maioria, habitam florestas ou clareiras, frequentemente perto da água (MOOJEN, 1952). Recentemente Lara e Patton (2000) sugeriram uma filogenia para o gênero que é composto de três clados distintos (Fig. 2) sendo um distribuído ao longo das matas da costa sudeste, um nas florestas semidecíduas internas e o terceiro na vegetação xérica, e um aumento no número de espécies, inclusive a espécie de nosso estudo.

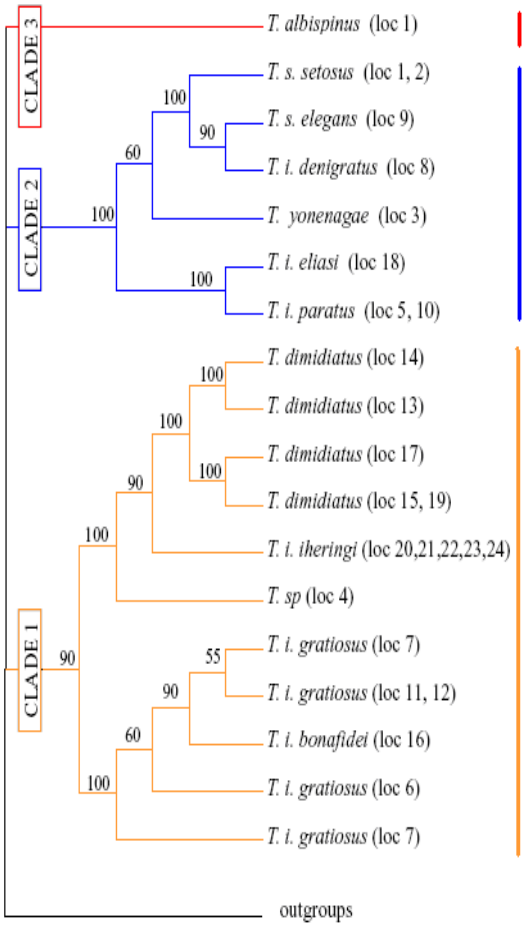


Figura 2. Filogenia proposta por Lara & Patton (2000) com os três clados para o gênero *Trinomys*. *Trinomys yonenagae* está destacado no clado 2 que tem espécies ligadas a ambientes com vegetação xérica

Apesar da espécie *T. yonenagae* viver no semiárido, há a hipótese de que ela tenha um ancestral de ambiente florestado úmido, o que é refletido em aspectos fisiológicos, como o balanço hídrico, que em muitos aspectos é semelhante às espécies de mata, diferente do que seria esperado para espécies de ambientes secos (OLIVEIRA et al 1995; MENDES, 1998; SCHMIDT-NIELSEN, 1964).

Trinomys yonenagae (Rocha, 1995) é uma espécie de roedor neotropical, social, terrestre, noturno e fossorial (ROCHA, 1995) (Fig.3). É considerada uma exceção por habitar túneis escavados em dunas formando tocas (Fig.4) onde permanecem durante o dia, vive em colônias; e é considerada a menor espécie do gênero, o que estaria relacionado com uma diminuição de gastos de manutenção do corpo (ROCHA, 1992).

O rabo-de-facho é conhecido e estudado nos aspectos comportamentais e fisiológicos (SPINELLI OLIVEIRA et al. 1995; MENDES et al. 1998; MANAF 2000, MANAF et al. 2003a, 2003b; MARCONATO et al. 2003; FREITAS et al. 2003, 2005; LUCHESI et al. 2010; ROSA et al. 2011). É endêmico e o único representante de mamíferos de pequeno porte de campos de dunas fixas localizadas à margem esquerda do Rio São Francisco, BA na Caatinga (ROCHA, 1992). É considerada uma espécie monogâmica (MANAF &SPINELLI DE OLIVEIRA 2009), a gestação tem duração de três meses e a média do número de ninhadas por casal é de 7,2 com número de filhotes por ninhada igual a 2,0 ± 0,61 (LUCHESI et al. 2010).

Possui características convergentes com roedores de deserto como patas traseiras mais longas, locomoção saltatorial ao invés de exclusivamente quadrupetal (ROCHA, 2007), pincel de pelos na extremidade da cauda (o que os tornam conhecidos localmente como rabos-de-facho) que estabiliza a sua locomoção, pelagem críptica que atua como camuflagem no ambiente e bula timpânica inflada, a maior do gênero, que pode possibilitar detecção de ondas sonoras de baixa frequência (ROCHA, 1991 e 1995). Essas

características são vantajosas em um ambiente como a Caatinga, um bioma brasileiro característico por um regime de chuvas escassas e irregulares, baixa umidade relativa do ar, alta intensidade solar e altas temperaturas (REIS, 1976).

Figura 3. Três exemplares de *Trinomys yonenagae* em cativeiro, sendo dois adultos (m=130g) e um filhote (m=25g)

Figura 4. Entrada da toca de *Trinomys yonenagae* na Caatinga, BA (Martim de França Silveira Ribeiro)

O ambiente da Caatinga:

A Caatinga está localizada na região nordeste do Brasil, em uma área de aproximadamente 844.453 km² (IBGE 2004). É caracterizada por um regime escasso e irregular de chuvas, um alto grau de radiação solar, a mais alta variação de temperatura e a mais baixa umidade relativa do ar no Brasil (AB'SABER, 1970; REIS, 1976).

A vegetação é esparsa e rasteira, formada por arbustos e árvores de pequeno porte (1,5m a 2,0m), podendo-se observar a presença de bromeliaceas e cactáceas próximas às tocas de *Trinomys yonenagae*. (ver ROCHA, 1992). As dunas de areia onde são encontrados os rabos-de-facho estão localizadas à margem oeste do São Francisco (BA) e podem chegar a 100m em relação ao nível do rio (RODRIGUES, 1991), sendo que as diferenças entre os cumes e vales atingem valores entre 10 e 30m de altura (ROCHA, 1992). A região de 7.000 km^2 abriga uma fauna com altos índices de endemismos (RODRIGUES, 1996), e presentemente é conhecida como "Área de Preservação Ambiental das Dunas e Veredas do Médio Rio São Francisco", de acordo com o Centro de Recursos Ambientais da Bahia.

Estudos realizados no LECO caracterizaram o comportamento de enterrar e estocar alimentos (MARCONATO, 2000), ambos de importância para uma espécie de dunas. MARCOMINI & SPINELLI (2003) e MARCOMINI (2004) estudaram o ritmo de atividade-repouso de *T. yonenagae*, e confirmaram que é uma espécie de hábitos noturnos, como a maioria dos roedores, apresentando pico de atividade durante a noite, o que evita a exposição às altas temperaturas da Caatinga, que são encontradas em situação de ensolação. *T. yonenagae* apresenta uma ampla variedade de comportamentos anti-predatórios como saltar, tamborilar e pular, e de comunicação tátil e auditiva (MANAF & OLIVEIRA, 2000), sugerindo a existência de uma organização comunal complexa e com alto grau de tolerância, inclusive com cuidados parentais e alo parentais. Estas

características foram comprovadas em estudos do comportamento aflitivo do rabo-de-facho, comparado intra e interespecificamente. A intensidade de afiliação tem um grau alto, sendo a espécie de maior grau de afiliação entre os *Trinomys* já estudados e não difere entre animais de um mesmo grupo social e de diferentes grupos sociais (FREITAS et al. 2008 e 2009).

MANAF, BRITO-GITIRANA e SPINELLI OLIVEIRA (2003) constataram a presença de uma glândula anal complexa cuja secreção, em contato com o ar, exala um odor parecido com o de *tutti-fruti*. Essa glândula parece ter importância nas interações sociais e está presente em outros membros da família Echimyidae (MANAF & SPINELLI OLIVEIRA, 2006).

Em estudos de balanço alimentar, *T. yonenagae* parece ser tolerante a aumentos da concentração osmótica do sangue, já que mantém a ingestão de alimento em regime de restrição hídrica e diminuiu o volume de excreção de urina, evitando a perda de água, de um modo diferente de outros roedores de deserto, que geralmente concentram urina (MENDES et al. 1998).

Diante disso, atualmente *T. yonenagae* é uma das espécies mais conhecidas entre os equimídeos principalmente por ser adequada a estudos da interação entre ambiente e filogenia, possibilitando comparações evolutivas com outras espécies próximas de habitat distinto (BARROS et al, 1998; FREITAS et al, 2003, 2008, 2010; FONSECA, 1998; MANAF, 2000, 2005; MANAF & SPINELLI OLIVEIRA, 2000, 2006, 2009; MANAF et al, 2003a, 2003b; MARCOMINI, 2004; MARCOMINI & SPINELLI OLIVEIRA, 2003; MARCONATO, 2003, MENDES, 1998; MONEIA, 2004; RIBEIRO, 2004; ROCHA, 1992, 1995; SPINELLI OLIVEIRA, 2003; SANTOS, 1997, 2004).

Este conjunto de dados a respeito de *T. yonenagae* permite a elaboração de hipóteses relacionadas a aspectos de importância para a sobrevivência da espécie e que

ainda não foram estudados. A hipótese do presente trabalho é que indivíduos epilépticos (EE) desta espécie se diferenciariam dos não epilépticos (NE) no teste de arena, já que dados da literatura indicam esta possibilidade em outros modelos de epilepsia (OKAICHI et al. 2006; ERDOGAN, 2004, 2005; PAN et al. 2009). Porém em relação aos aspectos da reprodução e fisiológicos, os epilépticos não se diferenciariam dos não epilépticos já que propomos que em *T. yonenagae* a epilepsia não parece afetar o fitness da espécie.

Crises epilépticas aparentemente espontâneas (não induzidas) e idiopáticas (sem causa conhecida) foram observadas em situação de campo e cativeiro durante o contato com indivíduos desta espécie. Os rabos-de-facho são dóceis e de fácil manuseio em laboratório, no entanto, os animais epilépticos e filhos de epilépticos (grupo experimental) aparentemente mostram uma atividade motora maior do que os outros animais não epilépticos (grupo controle). Com o intuito de verificar a atividade motora e outros comportamentos, que são influenciados pela epilepsia, realizamos os experimentos no teste de arena com fêmeas e machos (epilépticos e não epilépticos).

Análise comportamental de animais epilépticos

Testes de arena ou *open-field test* têm sido utilizados para aferir o comportamento de ratos da linhagem Wistar sob os efeitos da epilepsia experimental. O grupo com epilepsia induzida cruzou mais quadrados na arena do que o grupo controle, mostrando que o teste de arena é capaz de detectar diferenças comportamentais, no caso a atividade locomotora, decorrentes da epilepsia em situação experimentais (PAN et al. 2009).

Este teste também demonstra que o hipocampo é essencial em diversos aspectos do comportamento. Danos no hipocampo podem liberar tendências inibitórias naturais em ratos normais, e foi demonstrado que a atividade exploratória no teste de arena aumenta depois da indução KA, como resultado de um dano hipocampal em ratos adultos ou imaturos (STAFSTROM, 1993).

Em estudos-piloto com *T. yonenagae*, Cantano e colaboradores (2009) mostraram que fêmeas descendentes de epilépticos também cruzaram mais quadrados do que fêmeas sem parentesco epiléptico. Além disso, passaram mais tempo na área aversiva (central) da arena do que as fêmeas do grupo controle, demonstrando menor ansiedade quando expostas a um novo ambiente. Os dados confirmaram a nossa hipótese inicial, já que no contexto de rotina do Biotério do LECO é possível observar que as fêmeas com parentes epilépticos são mais agitadas e se locomovem mais nas gaiolas de manutenção, embora não apresentem crise. O fato do teste de arena apontar diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos experimentais aponta para a existência de um componente genético na epilepsia experimental vista em *Trinomys yonenagae*. Este dado deve ser mais estudado já que pode representar um modelo adequado para estudos de epilepsia.

O teste de arena foi introduzido por Calvin Hall, em 1934. O aparato constitui uma arena com uma área periférica e uma área central, marcadas por quadrados,

permitindo uma quantificação da atividade do animal, que é colocado na arena por um período fixo de tempo (ver DENENBERG, 1969, TREIT et al. 1989, LISTER, 1990; RAMOS, 1998). No teste, há um paradigma, pois o animal está em uma situação de conflito no novo ambiente, podendo explorá-lo à procura de parceiro sexual, alimento, abrigo ou ter medo e não explorar, permanecendo em áreas protegidas, no caso da arena a área periférica. A preferência de ratos de laboratório pela periferia da arena está associada à tigmotaxia (SIMON et al. 1994) e é considerada como parte do repertório defensivo natural de um roedor. O teste de arena já foi utilizado para estimar diferenças comportamentais, como o nível de ansiedade e a atividade locomotora, decorrentes da epilepsia experimental. STAFSTROM et al. (1993) ratos adultos ou imaturos com dano hipocampal induzido pelo ácido kaínico mostraram aumento da atividade exploratória no teste de arena.

A hipótese é a de que os rabos-de-facho que apresentam crises epilépticas se diferenciariam do grupo controle, no teste de arena (PAN et al. 2009). Para tanto existem as seguintes justificativas: a) a observação de que os animais epilépticos são aparentemente mais ativos, que pode ser revelado pelo teste de arena; b) dados da literatura em que ratos dos modelos WAG e PTZ apresentaram hiperlocomoção quando submetidos ao teste (BELZUNG et al. 2003; ERDOGAN et al. 2005; MIDZYANOVSKAYA et al. 2005; BROMFIELD et al. 2008). Seria esperada para os ratos epilépticos uma alteração no índice de ansiedade. Na literatura, ratos Wistar WAG mostraram um aumento da ansiedade (MIDZYANOVSKAYA et al. 2005). Já ratos tratados com PTZ tiveram uma diminuição da ansiedade (ERDOGAN et al. 2005).

Em vista do valor da reprodução para a aptidão (*fitness*) da espécie nos propomos a estudar aspectos da reprodução em *T. yonenagae* de ambos os sexos, portadores de epilepsia. Na literatura, a gravidez de mulheres com epilepsia apresenta maior risco de complicações, como doença hipertensiva específica da gravidez, parto cesárea, parto pré-

termo, recém-nascidos de baixo peso, malformações congênitas e mortalidade perinatal. A gravidez pode alterar o curso da epilepsia, alterando a frequência das crises (LORENZATO et al. 2002) e segundo Bromfield et al (2008), em modelos animais, a prole de mães epilépticas recebe menos cuidado parental. Pretendemos levantar evidências se há um comprometimento da reprodução nos rabos-de-facho epilépticos.

Na espécie humana, a epilepsia manifesta-se em diferentes idades, sendo mais comum em crianças e idosos. A literatura mostra que crises associadas a estados febris são comuns em crianças, afetando de 3 a 5% delas (SHINNAR et al., 1990; VERITY et al. 1991; HAUSER, 1994 *apud* DUBE et al. 2000). Pretendemos identificar padrões de ocorrência das crises em rabos-de-facho de acordo com a idade do animal.

Modelos de epilepsia experimental

Sendo a epilepsia uma das doenças crônicas neurológicas mais comuns, caracterizada em populações de neurônios, em neurônios individuais ou canais iônicos (MCNAMARA, 1994), por crises repetidas devido a uma disfunção da excitabilidade neuronal, há grande interesse no desenvolvimento de modelos experimentais para estudos de diferentes enfoques. Esses estudos em animais têm contribuído para o entendimento da epileptogênese e do mecanismo de ação de drogas antiepilépticas (PITKÄNEN et al. 2005).

A bomba de sódio e potássio (Na^+, K^+ ATPase) controla a excitabilidade neuronal mantendo gradientes eletroquímicos de Na^+ e K^+ que atravessam a membrana plasmática. Portanto, tem sido sugerido que uma anormalidade na bomba de Na^+ e K^+ poderia desencadear crises epiléticas. Dentro deste contexto inibições parciais da atividade da bomba de Na^+/K^+ com glicosídeos cardíacos tem sido utilizadas para induzir crises epiléticas em ratos (CLAPCOTE et al. 2009).

Modelos de epilepsia límbica induzida pelo ácido caínico (KA) e *kindling* da amígdala são também exaustivamente estudados. Foi mostrado que o reconhecimento social depende da amígdala (THOMPSON *apud* S. LETTY et al. 1995), enquanto que a memória espacial depende principalmente do hipocampo (KESNER *apud* S. LETTY et al. 1995*)*. O hipocampo está envolvido com o desenvolvimento de crises focais e generalizadas, tanto no modelo do *kindling* da amígdala, como na epilepsia induzida por injeção intra-amígdala de KA (BEN-ARI, ENGEL *apud* S. LETTY et al. 1995).

Pan e colaboradores (2009) estudaram o modelo de epilepsia da penicilina, em ratos de diferentes idades. As habilidades exploratórias foram testadas através da arena, ratos adultos foram mais sensíveis aos danos da epilepsia, enquanto que ratos mais jovens foram mais resistentes. Erdogan (2004) demonstrou que o estado epiléptico (SE) é mais prevalente em crianças do que em adultos. Já o uso de PTZ (pentilenetetrazol) induziu o

SE, com disfunção temporária emocional da memória, em ratos adultos (ERDOGAN et al. 2005). Ratos imaturos tratados com PTZ tiveram redução do medo e da ansiedade depois do SE. Um SE generalizado causou uma hiperatividade temporária, ansiedade reduzida e efeitos hipocampais transitórios em cérebros em desenvolvimento, enquanto que esses efeitos não puderam ser vistos em ratos adultos (ERDOGAN, 2005).

A associação entre crises epilépticas e ciclo ovulatório foi investigada por Herkes (1993), que concluiu que o número de crises aumenta na fase perimenstrual (ao redor da menstruação), e que há um aumento da atividade da crise na fase folicular, quando o nível de estradiol está alto. Estrógenos, ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e cortisona tendem a aumentar a susceptibilidade a convulsões, enquanto que testosterona, progesterona e DCA (acetato de deoxicorticosterona) tendem a diminuir a excitabilidade do cérebro (LONGO et al., 1956).

A epilepsia espontânea em *Trinomys yonenagae*

Crises epilépticas foram observadas em *Trinomys yonenagae* tanto no campo como em cativeiro. Nesses animais, a epilepsia parece ser idiopática e do lobo temporal (límbica), que está relacionada com o hipocampo (estrutura envolvida com aprendizado, memória e emoções). A ocorrência de epilepsia espontânea em populações silvestres pode ter uma interpretação não patológica dentro de uma visão evolutiva dos processos fisiopatológicos. Assim como ocorre com a imobilidade tônica, que é considerada um último recurso anti-predatório (SARGEANT et al. 1975; TESCHKE et al. 1975), a epilepsia pode não ser necessariamente uma patologia, tendo um significado biológico próprio.

Proechimys guyannensis, um equimídeo da Amazônia, é considerado resistente à pilocarpina – epileptogênico agonista colinérgico muscarínico (CARVALHO et al. 1999) e ao *kindling* da amígdala, podendo ter mecanismos anticonvulsionantes endógenos naturais e ser um modelo de animais resistentes a tratamentos epileptogênicos (ARIDA et al. 2005; CARVALHO et al. 2003; CAVALHEIRO et al. 2007). Esses dados são de grande importância pela proximidade filogenética de *P. guyannensis* e *T. yonenagae*, uma vez que pertencem à mesma família de roedores.

Em parceria com o laboratório de Neurologia Experimental da UNIFESP-SP foram feitos estudos eletrofisiológicos *in vitro* do hipocampo de *T. yonenagae* e de ratos Wistar, não se observando atividade epileptiforme espontânea e nem diferença entre as espécies com relação ao limiar das populações de neurônios, mesmo com altas concentrações de potássio extracelular (NASCIMENTO et al. 2007). Os dados também mostraram que com o aumento das concentrações extracelulares de potássio, e estimulação máxima de 50 volts, houve um aumento significante da amplitude em *T. yonenagae*. Um aumento na concentração do potássio extracelular poderia ocorrer em certas situações naturais em *T. yonenagae*, pois foi visto que mesmo em restrição hídrica,

este roedor continua a comer (MENDES, 1998). Como esse roedor é incapaz de produzir uma urina hiperosmótica supõem se que ocorra um aumento da concentração osmótica do sangue nessa situação. A alimentação está relacionada com um aumento do potássio extracelular e este aumento despolarizaria neurônios, aumentando a excitabilidade da membrana.

OBJETIVO

O objetivo geral deste trabalho é estudar a epilepsia em *Trinomys yonenagae*, utilizando manifestações clinicas e comportamentais em cativeiro. Os objetivos específicos são:

1. Caracterizar a epilepsia em rabos-de-facho quanto ao tipo, através da escala de Racine e ao padrão de ocorrência das crises epilépticas em fêmeas e machos verificando a ocorrência das crises em diferentes idades;
2. Estimar a prevalência e incidência de epilépticos no LECO nos últimos cinco anos;
3. Em casais epilépticos, estimar aspectos da reprodução (número de ninhadas, total de filhotes e % de epilépticos, a existência de estro-pós parto, o número e o intervalo entre as gestações) devido à importância desta para a aptidão da espécie.
4. Aplicar teste de arena, estimando locomoção e ansiedade;
5. Aplicar teste de balanço hídrico-alimentar, mensurando a quantidade de alimento e água ingerida, assim como a massa corporal; como índices fisiológicos fundamentais para a sobrevivência da espécie;

Este trabalho pretende contribuir para compreender a origem das epilepsias idiopáticas; apresentando dados e argumentos que favorecem o ponto de vista que certos tipos de epilepsia podem ser decorrência de processos adaptativos; estabelecendo que é uma epilepsia, usá-la como modelo de estudo de epilepsia.

MATERIAL e MÉTODOS

Todos os experimentos foram realizados sob a licença da Comissão de Ética no Uso de Animais-CEUA (Protocolo n° 09.1.1084.53.4) da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Todos os cuidados foram tomados para assegurar o bem-estar dos animais; seguimos as recomendações do COBEA, especialmente devido à peculiaridade dos animais. Somente pessoas autorizadas entram no biotério do LECO.

Definimos como epilépticos, os animais que apresentaram pelo menos uma crise, considerando esta a manifestação comportamental da epilepsia. O número de crises únicas foi estimado a partir de uma população de 24 animais machos e fêmeas adultos e epilépticos, de 2008 a 2012.

Definimos como prevalência, o número total de casos existentes numa determinada população em um determinado momento temporal, expresso em porcentagem e incidência como o número de casos novos como consta a literatura.

Sujeitos

T. yonenagae adultos (129,90 ± 5,92g) nascidos no LECO e/ou coletados em Ibiraba, BA (10°48'S, 42°50'W) (licença IBAMA n°. 129/98).

O estudo do padrão de ocorrência das crises epilépticas em fêmeas e machos de acordo com a idade foi feita em 24 animais (12♂ e 12♀). Foram analisados aspectos da procriação em 11 casais epilépticos, sendo que pelo menos um indivíduo de cada casal é epiléptico.

A duração das crises e a avaliação pela escala de Racine foram mensuradas através de 35 filmagens (de 18♀ e 17♂; sendo dez ♀ e nove♂ diferentes). Além destas,

foram realizadas 5 filmagens de animais epilépticos, com duração de aproximadamente 12h cada filmagem e em 5 animais foram realizadas tentativas de induzir as crises, mimetizando a pesagem dos animais.

Nos experimentos da arena foram utilizados trinta e cinco animais (14♂ e 21♀), e no teste de balanço hídrico-alimentar, seis fêmeas nascidas e alojadas no Biotério do LECO da FFCLRP-USP, divididas em grupos de descendentes de epilépticos (DE), epilépticos (EE) e não epilépticos (NE).

O número de entrada/nascimento e a filiação dos animais encontram-se em anexo (IV).

Manutenção dos animais

Os animais foram mantidos em salas isoladas de interferências externas, com sistema de renovação de ar (Springer- Carrier modelo *Splitt*, *on* a cada 6h), temperatura controlada (24,0 ± 2,0·C), ciclo claro/escuro invertido (12h escuro: 12h claro – luzes acessas às 2:00h). A limpeza das gaiolas, dunas ou baias, como a troca de maravalha e higienização, foram feitas semanalmente, assim como a pesagem dos animais.

Os animais são alojados em gaiolas de polipropileno tamanho-padrão (40 x 33 x 16 cm) com tampo de metal, aos pares ou em grupos de dois ou três adultos; as famílias são alojadas em gaiolas dunas (38 x 64 x 29cm) ou em baias no chão (25 x 60 x 60cm), com número variável de filhotes de até três meses de idade; quando atingem a maturidade sexual. A alimentação e água são oferecidas *ad libitum*: ração para roedores (Nuvilab CR-1 para ratos e camundongos, Nuvital Nutrientes Ltda., Brasil) complementada uma vez por semana frutas e sementes variadas (sementes para papagaio).

Cadastro do Biotério do LECO

Todos os animais coletados ou nascidos no LECO fazem parte de um cadastro que é rotineiramente atualizado e que contém todos os dados referentes a cada indivíduo. Utilizamos dados desse cadastro referentes à formação de seis colônias a partir de ratos coletados (n=23). Os critérios para a escolha dos animais que formaram as colônias foram: ter boa saúde, apresentar massa corporal similar e ser oriundo de sistemas de tocas distantes, o que assegura que não sejam parentes.

Um mapa genealógico foi feito à medida que ocorriam os nascimentos de filhotes nas colônias; os dados desse mapa foram usados para: a) quantificar o total de animais nascidos, separados por sexo, idade e filiação; b) quantificar o total de animais epilépticos nascidos, também separados por sexo, idade e filiação e a porcentagem desses na amostra populacional das colônias; c) quantificar todos os registros de ocorrência de crises de epilepsia e d) fazer a análise de parâmetros reprodutivos de casais epilépticos.

Procedimentos

A equipe de trabalho foi treinada para reconhecer episódios de crise epiléptica em *T. yonenagae* e documentá-las nos cadernos de registros do Biotério. As crises epilépticas estimadas em *T. yonenagae* ocorreram principalmente em situações de rotina, como durante a limpeza de gaiolas e a pesagem dos animais (período de 3h, 1x por semana). A pesagem é feita com um pote de plástico com tampa (9,5 x 10 x 14,5cm), no qual os animais são transportados individualmente de uma gaiola pra outra.

O fato das crises ocorrerem aleatoriamente em situações de rotina, não significa que elas não ocorram em outras situações, já que a janela de tempo em que fazemos as observações é pequena. Possivelmente a amostra que temos refere-se a algumas horas de alguns dias, estamos subestimando o total de crises.

Selecionamos alguns animais que apresentavam epilepsia com alta frequência de crises epilépticas para estudos-piloto de indução de crises. Foram feitas tentativas de mimetizar as situações de rotina, em que o animal (n=5) ficava no pote de plástico por um tempo maior (aproximadamente 5min) do que o de costume nessas situações. Foram feitas também tentativas de filmagens por 12h de registro continuo (60h) de epilépticos no período de atividade dos animais.

Padrão comportamental no teste de arena

Grupos experimentais

Para o teste de arena, os animais foram divididos em dois grupos de acordo com a disponibilidade do Biotério: o grupo de *T. yonenagae* epilépticos, denominado EE e o grupo controle (sem parentesco com epilépticos) denominado NE; sendo EE ♀ (n=10), NE ♀ (n=11), EE ♂(n=7) e NE ♂(n=7). Todos os animais foram alojados individualmente com um mês de antecedência antes do teste. É importante lembrar que utilizamos um grupo heterogêneo em relação a idade, porém acreditamos que a idade não influencia nossos resultados, já que sabemos que nesta espécie os animais em cativeiro são de vida longa, podendo atingir > de 10 anos de idade com plenitude de desempenho motor e reprodutivo (Spinelli Oliveira e Manaf, em preparação).

Equipamentos e procedimentos na arena

O teste foi feito baseado no protocolo de Manaf et al (2003) que foi modificado em relação ao equipamento utilizado (as medidas da arena utilizada são maiores do que a do protocolo). Os animais foram colocados em uma arena de madeira (94 x 94 x 40 cm) quadriculada com 81 quadrados, dividida em uma área periférica e uma área central (32 e 49 quadrados, respectivamente) (Fig.5), com nível máximo de luminosidade de dez lux. Foi feita a filmagem através de um sistema de vídeo (câmera Sony handycam DCR-DVD810, televisão Toshiba TV-2066 SU 20”, VCR Samsung VM-K87e aparelho de DVD LG). Cada sessão durou 5min e entre as sessões, a arena foi completamente limpa com pano úmido embebido em álcool 70%.

Figura 5. Aparato de madeira utilizado no teste de arena (94 x 94 x 40 cm)

O teste de arena foi feito de modo duplo-cego, onde o observador não sabia qual animal pertencia a qual grupo. Na fase de treinamento, a confiabilidade das medidas comportamentais foi confirmada entre medidas de duas observadoras através do teste de concordância (Kappa) na qual as estagiárias quantificaram o desempenho dos animais no teste de arena e depois era feita uma comparação entre os resultados com o objetivo de padronizar a análise, diminuindo o número de erros. Os comportamentos foram analisados através do programa Etholog 2.2 (OTTONI 2000) e os seguintes parâmetros foram medidos: o tempo na área central (C) e periférica (P), o número de quadrados cruzados em C, em P e total de quadrados cruzados (T) e a relação C/T (número de quadrados centrais cruzados/número de quadrados totais cruzados), levantar (*rearing*), auto-limpeza (*grooming*), defecação (número de bolos fecais).

Balanço hídrico-alimentar de *T. yonenagae* em situação *ad libitum*

Realizamos experimentos de balanço hídrico-alimentar diário de *T. yonenagae* epilépticos e não epilépticos com o intuito de verificar a hipótese da hiperlocomoção (se o animal epiléptico consome a mesma quantidade de alimento que os não epilépticos e tem menor massa corporal, significa um maior gasto energético, consequentemente uma maior locomoção).

Procedimentos experimentais

Inicialmente os animais foram colocados em gaiola metabólica (diâmetro: 20 cm e altura: 18 cm; Movart, Brasil) por sessões de 24 horas, até que a perda ou ganho de massa corporal fosse considerada irrelevante (menor que 10% da massa do animal) considerando a quantidade de fezes e urina eliminadas, esse período foi denominado habituação. Após a habituação os animais foram submetidos a duas sessões experimentais consecutivas.

Assim como feito por RIBEIRO *et al* (2004) e MENDES *et al* (2005), cada sessão teve inicio com a pesagem dos animais, que em seguida foram colocados em gaiolas metabólicas individuais. Cada gaiola disponha de água e comida (NUVLAB CR1 – Alimento completo para camundongos e ratos) *ad libitum* em quantidades iguais entre as gaiolas e conhecidas pelo experimentador. Também foram colocados tubos Falcon para estimar a perda de urina pela evaporação.

Após 24h, os animais foram pesados novamente e foram recolhidas as fezes, urina, ração e água deixados pelo animal e foram recolhidos os tubos para estimativa de perda de urina por evaporação. Água e fezes encontradas na gaiola foram pesadas. Em seguida as fezes foram levadas para a estufa (65ºC) por cinco dias, juntamente com a ração coletada. Após esse período a ração foi pesada pela primeira vez e as fezes foram

pesadas pela segunda no intuito de aferir a massa seca das fezes. Com os dados coletados foram calculados: alimento ingerido, água ingerida (ração + bebedouro), fezes úmidas, fezes secas, perda de água nas fezes, volume de urina e aproveitamento alimentar.

Análise estatística

Para o teste de arena e experimento de balanço hídrico-alimentar, a comparação estatística foi realizada entre os grupos EE e NE, tanto em machos como em fêmeas, para cada variável estudada. O teste t de *Student* para dados independentes (ZAR, 1999) foi aplicado. Os cálculos estatísticos foram efetuados através do programa SPSS 16.0 e o nível de significância (α) adotado foi de 5%.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

A escolha pela analise sintomatológica das crises em detrimento do uso de EEG foi feita para evitar o uso de técnicas invasivas, assegurando o bem-estar do animal já que a expressão da epilepsia é feita basicamente por um diagnóstico clinico. Esta sintomatologia é muito clara e na espécie humana e esta mesma abordagem tem sido suficiente para diagnosticar a epilepsia.

Os resultados apresentados serão divididos em duas partes: A) aqueles obtidos a partir do cadastro do LECO e B) aqueles obtidos através de experimentos (teste de arena e balanço hídrico-alimentar).

A)

Atualização dos dados disponíveis no cadastro do Biotério do LECO

Segundo a análise dos dados disponíveis no cadastro de ocorrência de eventos epilépticos, verificamos que a porcentagem de epilépticos é relativamente alta, sendo semelhante entre machos e fêmeas nesta população (Fig.6).

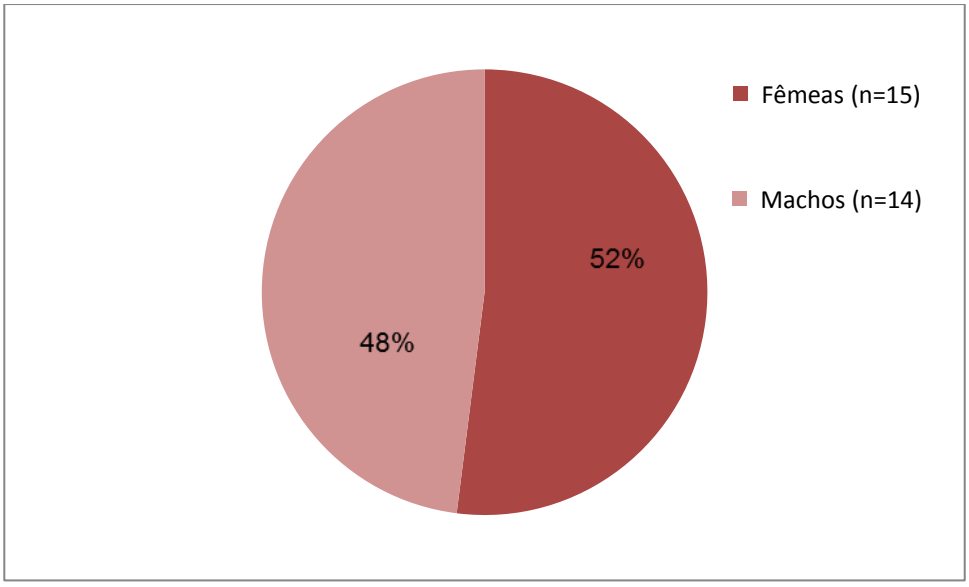


Figura 6. Porcentagem de fêmeas e machos em uma população de epilépticos de *T. yonenagae* (n=29) mantidos no LECO (Laboratório de Ecofisiologia e Comportamento), representando 9,8% de epilépticos (de uma amostra de 295 ratos) e observada ao longo de dezesseis anos, de 1996 a 2012. As colônias foram formadas a partir de ratos coletados (n=23) em campos de dunas de Ibiraba (BA)

Da análise da primeira geração de cada colônia inicial de ratos (Tab.1) foi observado que a prevalência de epilepsia variou de acordo com as colônias. A colônia 1 (n=21) teve dois EE (1M/1F; 9,5% dos nascimentos) e a colônia 6 (n=7) teve duas fêmeas EE, representando 28,6% dos nascimentos. As colônias 2 (n=12), 3 (n=11), 4 (n=7) e 5 (n=7) não tiveram nenhum caso de epilepsia observado. Os valores da porcentagem de EE nesta amostragem, tanto os 9,8% resultante do cruzamento aleatório de membros das diversas colônias, como os da primeira geração das colônias 1 e 6 (9,5% e 28,6%, respectivamente) é muito superior ao encontrado nas populações humanas (redor de 1%) (HAUSER e HESDORFFER, 1990 *apud* MCNAMARA, 1994). O fato de haver uma grande diferença da prevalência de epilepsia entre as colônias sugere um componente genético, o que merece ser futuramente estudado.

Tabela 1. Seis colônias de *T. yonenagae* formadas a partir de ratos coletados na Caatinga (n=23), com o total de filhotes, número de filhotes epilépticos (EE) e porcentagem de epilépticos

Colônia	Nº filhotes	Filhotes EE	% de EE
1	21	2	9,5
2	12	0	-
3	11	0	-
4	7	0	-
5	7	0	-
6	7	2	28,6

No LECO, a incidência variou entre 2 e 10 casos, enquanto que a prevalência manteve-se na faixa de 19,8 e 30,2 % e o número total de crises foi de 157, sendo 84 em fêmeas e 73 em machos, em um intervalo de cinco anos (Tab. 2).

Tabela 2. Número total de indivíduos *Trinomys yonenagae*, número total de epilépticos (EE), prevalência (%) incidência (número de casos novos) e número total de crises no LECO por ano em um período de cinco anos

Ano	n (total)	n (EE)	P (%)	I	n (crises)
2008	63	19	30,2	2	2
2009	86	17	19,8	4	11
2010	77	17	22,1	10	34
2011	72	16	22,2	6	37
2012	66	16	24,2	7	73

N: número; EE: epilépticos; P: prevalência; I:incidência

Com relação a este tópico, os dados mostram que um número de crises em fêmeas é maior do que machos, a prevalência mantem-se em um número elevado e a incidência tende a estabilizar-se ao redor de sete casos/ano.

Esses valores relativamente altos quando comparados com a espécie humana, podem ser em parte explicados pelo fato de estarmos lidando com animais mantidos em cativeiro que são acasalados a partir das matrizes iniciais. Temos indícios que a % de EE também é alta em campo. O conjunto de dados sustenta a interpretação de que a epilepsia em *T. yonenagae* é idiopática com base genética.

Padrão de ocorrência das crises epilépticas

As crises ocorreram principalmente em situações de rotina de limpeza de gaiolas e a pesagem dos animais, que possibilitavam um contato próximo e prolongado entre o pesquisador/tratador e os animais. Nessas situações, embora se tenha atenção e cuidado em minimizar os ruídos e o desconforto causado pela situação e não existe manuseio propriamente dito (*handling)*, pois os animais são transportados num pote de plástico, ainda assim há certo impacto devido ao tempo necessário para a limpeza de todas as gaiolas, já nas situações experimentais somente um animal por vez é trocado de gaiola.

Nos estudos-piloto, foram feitas tentativas de mimetizar as situações de rotina e tentativas de filmagens (60h) de epilépticos (que apresentavam crises com alta frequência) alojados individualmente e em todas essas tentativas, os animais não desencadearam nenhuma crise epiléptica; durante o período de atividade.

Embora as crises epilépticas em *T. yonenagae* ocorram em situações de rotina de limpeza e pesagem dos animais, consideramos que elas são de natureza espontânea. Ao longo dos dezesseis anos, somente em duas ocasiões ocorreram crises epilépticas durante diferentes situações experimentais, uma delas, no teste de arena e em outra, durante teste de discriminação olfatória. Tanto as situações de rotina como as experimentais envolvem a manipulação dos animais, porém as crises tem um caráter de ocorrência aleatório já que não ocorrem em todas as situações e em todos os animais. Os dados são fortes para dispensar um diagnóstico pela abordagem eletroencefalográfica, embora seja importante em estudos futuros.

Avaliação pela escala de Racine

As crises epilépticas seguem o padrão da escala de Racine (Racine, 1972), podendo ser acrescidas de vocalização, piloereção e exoftalmia. A maioria das crises (70%) iniciam-se por congelamento e 50% delas atinge o estágio 5, porém nem todas ocorrem na mesma ordem da escala, algumas terminam antes do 5, outras chegam até o 5 e recomeçam imediatamente a partir do 1 (Tab. 3). A escala de Racine tem sido utilizada para caracterizar a epilepsia do lobo temporal, portanto, nossos resultados indicam que *T. yonenagae* apresenta epilepsia límbica (do lobo temporal).

Tabela 3. Crises epilépticas (n=35) em *Trinomys yonenagae* (n=19; machos e fêmeas adultos) segundo a escala de Racine, de seis estágios de comportamentos

Análise das filmagens das crises epilépticas em *Trinomys yonenagae*						
	Escala de Racine (estágios)					
	0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Animal	Imobilidade	Automatismos facias	Mioclonias de cabeça e pescoço	Clonus das patas dianteiras	Elevação	Queda
1	x					
1	x		x	x		x
2	x					
2			x	x		x
2		x				x
2	x	x	x	x		x
3	x	x	x	x	x	x
3		x	x	x	x	x
3		x	x	x	x	x
3		x	x	x	x	x
3		x	x	x	x	x
3		x	x	x	x	x
3	x	x	x	x	x	x
4	x	x				
4		x		x	x	
4	x				x	
4		x		x	x	x
4		x		x	x	x
5	x					
5		x		x	x	x
6	x	x				
6	x	x	x	x	x	x
7	x	x				
8	x	x	x	x	x	
9	x	x				
10	x	x				
11	x	x	x	x	x	x
12	x	x		x		
13	x	x		x		
14	x				x	x
15	x	x	x			
16	x					
17	x	x	x	x	x	x
18	x	x	x			
19	x	x		x		

Nesta tabela, foi usada a terminologia original da escala de Racine (ex. imobilidade=freezing). O número do animal está representado de 1 a 19, sendo que os números repetidos correspondem aos mesmos animais com diferentes crises, e estas estão em ordem crescente. A marcação com x significa que o animal apresentou determinado estágio durante a crise.

As crises são límbicas iniciando-se por congelamento, que em outras circunstâncias é considerada uma estratégia anti-predatória. Do levantamento de crises epilépticas verificamos que: a) crises epilépticas não foram observadas em filhotes (< três meses); b) em todos os animais (n=24; 12♀ e 12♂), a primeira crise ocorreu a partir do primeiro ano de idade (de 13 a 92m em machos; mediana: 39m e de 14-81m em fêmeas; mediana: 38,5m); c) As crises variaram em frequência (1 a 24) e duração (de 24s a 780s, mediana: 3min).

De acordo com dados da literatura a duração das crises varia de acordo com o modelo experimental. As induzidas pelo ácido caínico em ratos Wistar podem atingir de 10 a 180min (TOWFIGHI et al. 1999). Já a duração da primeira crise espontânea no modelo de pilocarpina com ratos Wistar não ultrapassa 50-60s (CAVALHEIRO et al. 1991) enquanto que as recorrentes tem maior duração. Os valores estimados em *Trinomys yonenagae* são intermediários aos desses exemplos.

A ocorrência de animais com somente uma crise é de 35% (n=8) em uma amostra que compreende os ratos epilépticos (n=24). Para alguns autores considera-se que o animal é epiléptico quando ele apresenta mais de um evento. No entanto, como estamos estudando eventos aparentemente não induzidos decidimos considerar também os animais que apresentaram somente uma crise como ratos epilépticos. Chama também a atenção o fato de que alguns animais apresentam repetidas crises. Entretanto esses ratos que apresentam maior frequência de crises aparentemente não são comportamentalmente diferentes dos demais, sejam esses não epilépticos ou epilépticos com somente um único evento de epilepsia. Aparentemente também não apresentam déficits fisiológicos ou físicos, o que merece uma análise mais detalhada.

Em modelos de pilocarpina, convulsões espontâneas podem desenvolver-se depois de uma latência média de 14 a 15 dias, e permanecem constantes por vários meses

(Cavalheiro et al. 1991). Na amostra do LECO ainda não conseguimos explicar a grande variação existente na frequência das crises, o que pode ser decorrente de fatores genéticos que levariam a uma maior susceptibilidade de alguns indivíduos a agentes promotores ou facilitadores. As condições de manutenção no LECO são constantes, mas consideramos que seria de interesse provocar variações principalmente, do nível de glicemia, do grau de confinamento ou da temperatura ambiente, que parecem ser fatores desencadeadores de crises nos episódios das coletas no campo.

O estudo do padrão de ocorrência das crises de epilepsia mostra que existe variação entre os indivíduos, porém alguns indivíduos, tanto fêmeas (Fig. 7) como machos (Fig.8) apresentam certa regularidade nos intervalos das crises. O maior número de crises em quatro anos foi em um macho, com 24 eventos de crises epilépticas. O restante apresentou de duas a 20 crises no intervalo de seis anos.

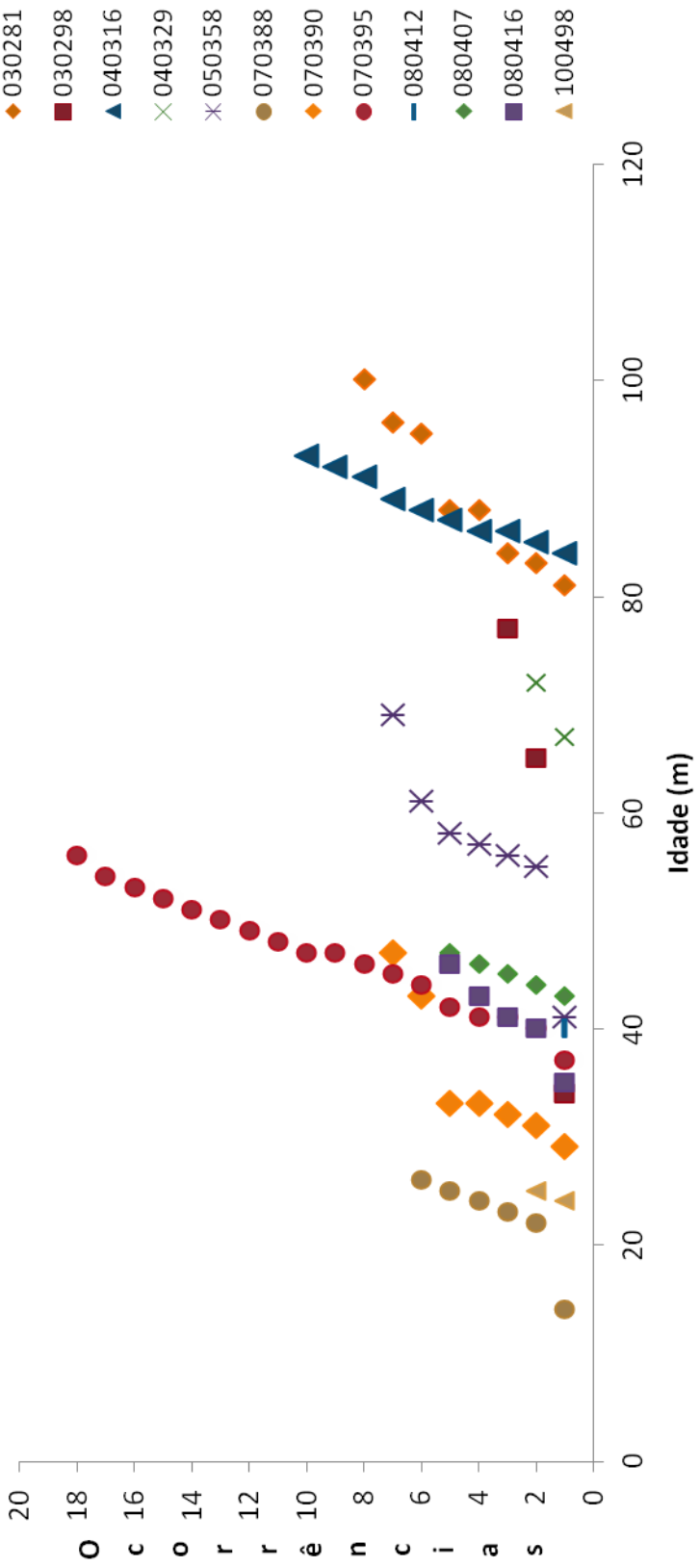


Figura 7. Ocorrência de crises epilépticas em fêmeas de *Trinomys yonenagae* em relação à idade (m) em um período de seis anos. A coluna à direita mostra os indivíduos, sendo que os dois primeiros números representam o ano de nascimento de cada animal (n=12)

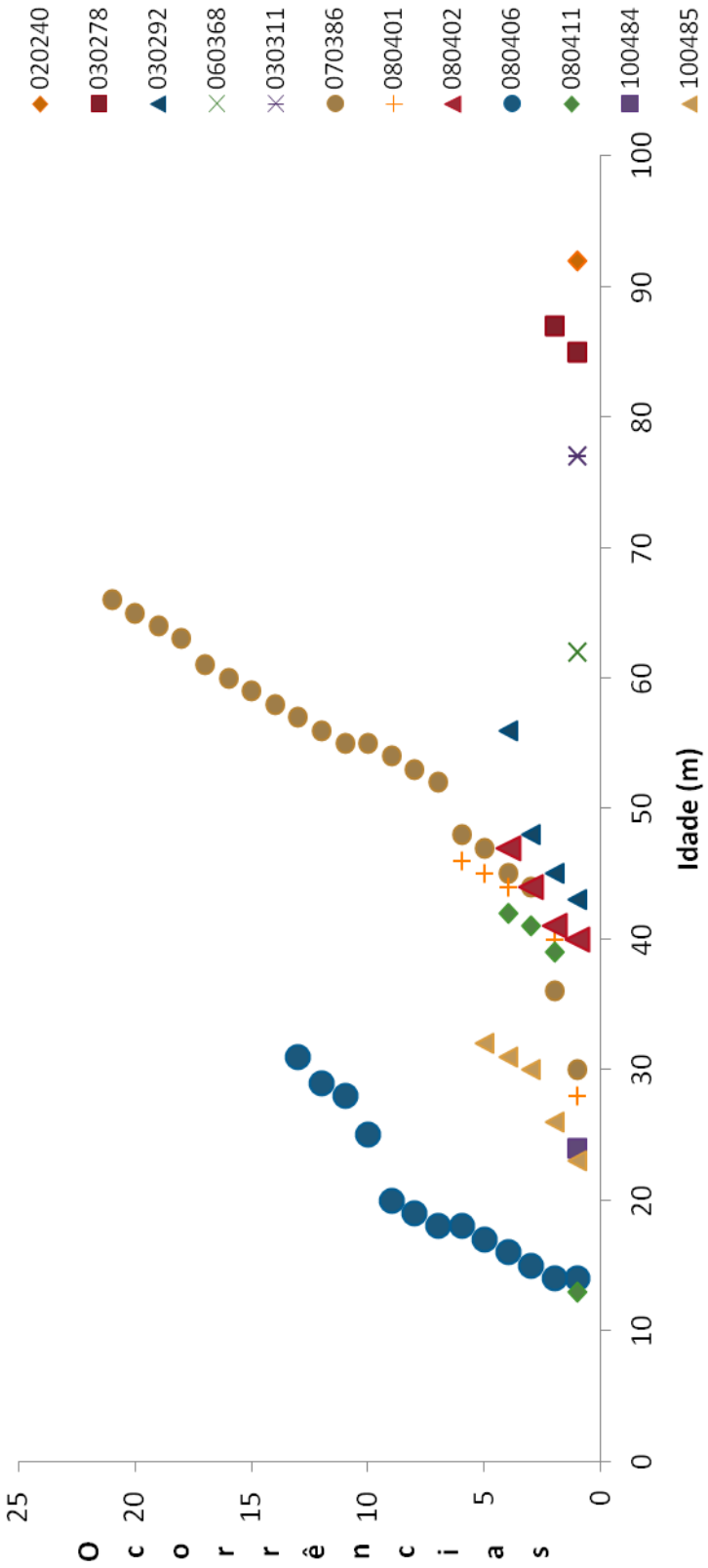


Figura 8. Ocorrência de crises epilépticas em machos de *Trinomys yonenagae* em relação à idade (m) em um período de cinco anos. A coluna à direita mostra os indivíduos, sendo que os dois primeiros números representam o ano de nascimento de cada animal (n=12)

Nas figuras 7 e 8 temos a ocorrência de crises epilépticas em 12 fêmeas e em 12 machos de *T. yonenagae* em relação à idade. Embora exista variação entre os indivíduos, em alguns machos um padrão semelhante é mantido até os cinco anos de idade. Já para as fêmeas não foi possível delimitar um padrão em relação à idade, mas também houve regularidade individual. Há alguns indivíduos que tiveram sua primeira crise com 6-8 anos de idade, sendo que a mediana para a primeira crise em fêmeas é de 38 meses e meio; e para machos 39 meses.

Uma analise qualitativa mais detalhada das figuras mostra animais com dois padrões diferentes: chamamos de padrão A aquele que tem duas fases, onde a primeira fase compreende a ocorrência de um intervalo grande entre a primeira e a segunda crise; a segunda fase compreende um aumento de frequência nas crises com certa regularidade entre os intervalos. Já o padrão B é irregular. Fêmeas adultas, em geral mostram um intervalo grande entre as primeiras crises, e depois regularidade. Os indivíduos machos 070386 e 080406 são irmãos, e apresentam padrão de distribuição das crises semelhante e são os dois que apresentam mais crises entre os machos. Neste caso, embora não possamos afirmar, há uma indicação de uma base genética para esses comportamentos durante a crise.

Análise dos aspectos da procriação

Através da análise dos onze casais (Anexo III), nos quais pelo menos um indivíduo é epiléptico, observamos que pais epilépticos são capazes de ter uma vida reprodutiva normal (Tab. 4), ou seja, os pais epilépticos reproduzem-se e tem cuidado parental com os filhotes. O intervalo entre cada gestação (mediana: 136.5d) foi equivalente ao período gestacional estimado para a espécie (mediana: 90d). Também se observa a presença de estro pós-parto, outra característica da espécie (SPINELLI OLIVEIRA E MANAF, em preparação).

O número de filhotes variou (dois a 37) e 12,4% são epilépticos depois de adultos. A média de filhotes por ninhada (1,95±0,30) e do número de ninhadas por casal (6,45±5,05) é igual à de casais não epilépticos (2,0±0,6 e 7,2; respectivamente) (LUCHESI, 2010). A fêmea mais reprodutiva (do casal 8) teve 15 ninhadas gerando 37 filhotes, e presença de estro pós-parto sete vezes em um intervalo de 5 anos. Em um caso especifico, o casal 2 (ambos epilépticos) tiveram 14 ninhadas, gerando um total de 32 filhotes (9% são epilépticos) em um período de 53m; todos eles foram aparentemente bem cuidados e criados. Tanto ♂ como ♀ epilépticas reproduzem-se; ocorreu estro pós-parto, os filhotes são saudáveis e se reproduzem quando adultos.

Tabela 4. Reprodução em casais de *Trinomys yonenagae* (n=11) em que pelo menos um individuo de cada casal é epiléptico (EE)

Casal	n ninhadas	I	T (filhotes nascidos)	n EE	% EE	F/N
1	6	7-20	11	2	18	1,8
2	14	3-6	32	3	9	2,3
3	3	6-15	5	1	20	1,7
4	7	5-12	11	2	18	1,6
5	6	3-11	13	2	15	2,2
6	3	1-22	6	1	17	2,0
7	2	5	4	1	25	2,0
8	15	2-17	37	2	5	2,5
9	12	3-10	21	2	10	1,8
10	1	-	2	1	50	2,0
11	2	1-12	3	1	33	1,5
Total	71	-	145	18		
Média	6,5	-	13,2	1,6	20	1,9
dp	5,0					0,3

A tabela mostra o número (n) de ninhadas, intervalo entre as gestações (I), total de filhotes nascidos (T), total de filhotes epilépticos nascidos (n EE) e sua porcentagem (%EE); número de filhotes nascidos por ninhada (F/N).

Segundo a literatura, mulheres grávidas com epilepsia apresentaram risco maior para uma variedade de complicações (LORENZATO et al. 2002; YERBY et al. 2004). Em roedores, mães epilépticas têm alto risco de afetar a prole, são mais lentas para iniciar o cuidado parental e passam menos tempo amamentando (BROMFIELD et al. 2008). Seria esperado que se esse fenômeno – comprometimento do cuidado parental e do aleitamento - ocorresse em rabos-de-facho os filhotes teriam menor chance de sobrevivência, o que aparentemente não ocorre.

B)

Padrão comportamental no teste de arena

Os resultados dos testes na arena estão organizados e separados por sexo. Os dados individuais das medidas comportamentais estão em anexo (VI a IX e XI, XII e XIV).

Fêmeas

O grupo EE passou mais tempo em C (217,4 ± 58,6s) do que NE (151,8 ± 49,7s) [p = 0,03; t= 2,3], o tempo gasto em P para EE (82,7 ± 58,6s) foi inferior e estatisticamente diferente de NE (148,2 ± 49,7s) [p=0,03; t= -2,3] (Fig. 9).

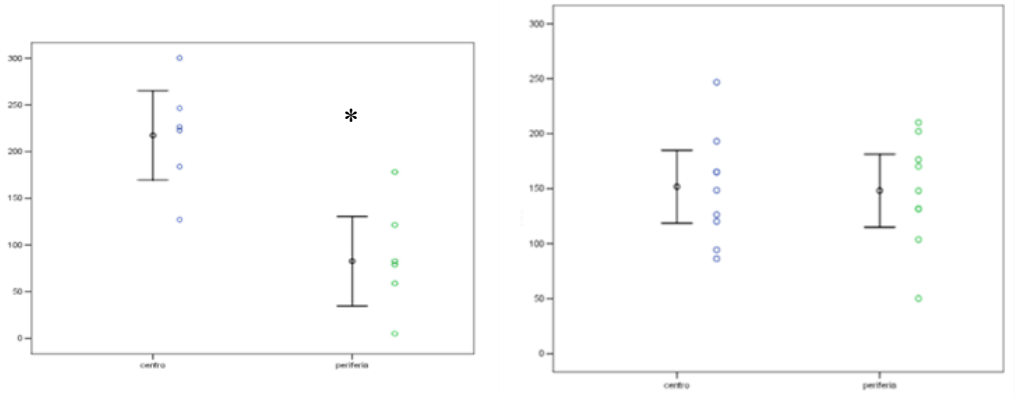


Figura 9. Tempo (s) gasto no centro e periferia da arena por fêmeas epilépticas (EE) (n=6) à esquerda e não epilépticas (NE) (n=9) à direita. Média ± EPM. Teste *t-Student* [p *= 0,03; t= 2,3]

O número de quadrados cruzados em C por EE foi 198,0 ± 152,6 e por NE: 96,0 ± 67,1 [p= 0,07; t= 1,92]. O número de quadrados periféricos cruzados por EE foi 108,0 ± 90,7 e NE 104,0 ± 77,0 [p= 0,78; t= 0,28]. A relação C/T (número de quadrados centrais/total de quadrados cruzados) para EE e NE foi 0,7 ± 0,2 e 0,5 ± 0,1; respectivamente [p= 0,05; t= 2,1] o que sugere um menor nível de ansiedade em EE. Os resultados da medida do tempo nas duas áreas da arena também apontam para um menor nível de ansiedade entre epilépticos.

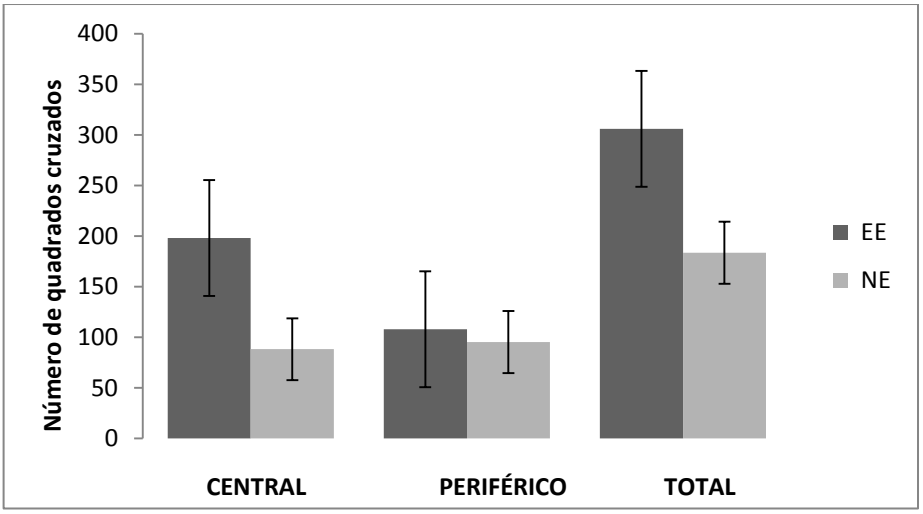


Figura 10. Média do número de quadrados cruzados na área central (C), periférica (P) e total (T) para as fêmeas epilépticas (EE) e fêmeas não epilépticas (NE). Média ± EPM

O total de quadrados cruzados pelo grupo EE (306,0 ± 232,5) e NE (200,0 ± 136,6) [p= 0,2; t= 1,2] não foi estatisticamente diferente (Fig. 10). Embora o teste estatístico não tenha apontado diferenças significativas para este parâmetro (que indicariam hiperlocomoção), é observado no Biotério que os EE são aparentemente mais ativos. Outra maneira de se avaliar o grau de atividade seria através da comparação das massas corporais (Anexo XV) já que as massas refletem o gasto de energia, sendo esperada menor massa corporal nos EE. Houve diferença estatística entre fêmeas EE (124,3 ± 11,7g) e NE (136,9 ± 7,2g) [p= 0,03; t= -2,4] (Fig. 11), mas não entre machos EE (132,9 ± 13,1g) e NE (138,3 ± 8,4g) [p= 0,3; t= -0,9].

Esses dados mostram que fêmeas EE possuem menor massa corporal do que fêmeas NE; indicando novamente uma diferença da epilepsia quanto ao gênero.

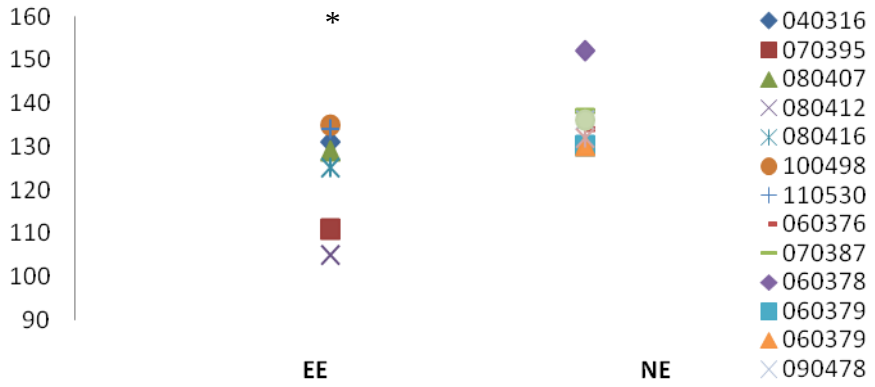


Figura 11. Massa corporal (g) de fêmeas epilépticas (EE) e não epilépticas (NE) de *Trinomys yonenagae*. O teste estatístico indica que as fêmeas EE apresentam menor massa corporal que as NE. Os dois primeiros números à direita corresponde ao ano de nascimento dos animais. * p=0,03 Teste *t-Student*

Com relação à ansiedade medida pelo teste de arena, na literatura existem controvérsias. Os estudos de Midzyanovskaya et al. (2005) com ratos Wistar geneticamente modificados (WAG) mostraram um aumento da ansiedade, definido pelo aumento da auto-limpeza (*grooming*). Já ratos tratados com PTZ (pentilenotetrazol, um antagonista gabaérgico) tiveram uma diminuição da ansiedade (ERDOGAN et al. 2005). Testes de arena mostram que ratos com epilepsia, por exemplo, nos modelos WAG e PTZ, apresentam hiperlocomoção, (BELZUNG et al. 2003; ERDOGAN et al. 2005; MIDZYANOVSKAYA et al. 2005; BROMFIELD et al. 2008).

Machos

Não houve diferença estatística entre EE e NE em nenhuma variável medida: tempo gasto na área central (EE: 185,5 ± 54,0s e NE: 154,09 ± 63,08s) [p= 0,65]; tempo gasto na área periférica (EE: 114,56 ± 53,97s e NE: 145,95 ± 63,05s) [p= 0,65; -1,23]; (Tab.1); o total de quadrados cruzados (EE: 136,20 ± 74,70; NE: 127,00 ± 49,00) (p= 0,25; t= 1,19), a relação C/T (EE: 0,61 ± 0,11 e NE: 0,62 ± 0,12) [p= 0,24]; número de quadrados cruzados em C: EE: 84,70 ± 53,00; NE: 78,00 ± 35,00 [p= 0,60; t= 0,52] e em P (EE: 51,50 ± 31,60; NE: 49,00 ± 26,00) [p= 0,16; p= 1,48] (Fig. 12). Os dados com *T. yonenagae* indicam diferenças entre os machos e as fêmeas epilépticos quando comparados com grupos do mesmo sexo sem epilepsia, sendo as fêmeas epilépticas diferentes no grau de ansiedade das não epilépticas.

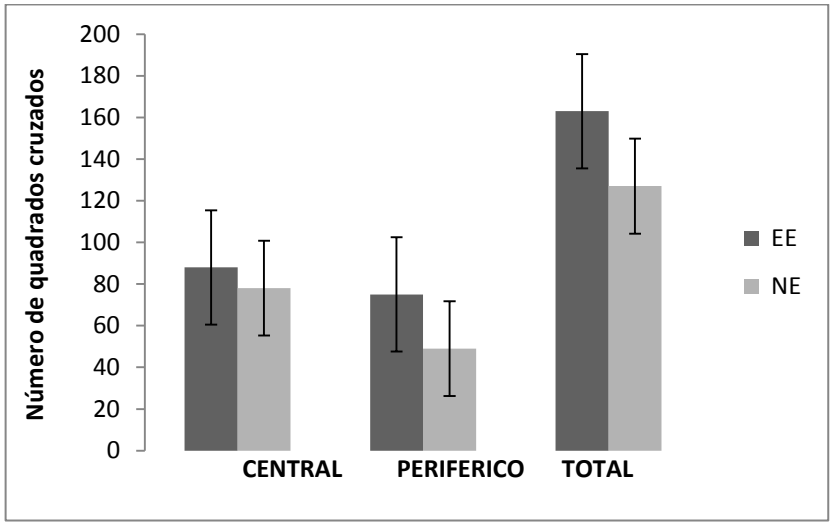


Figura 12. Média do número de quadrados cruzados na área central (C), periférica (P) e total (T) para machos epilépticos (EE) e machos não epilépticos (NE) . Média ± EPM.

No grupo das fêmeas e dos machos não houve diferença estatística quanto à frequência e tempo (s) de auto-limpeza, levantar e o número de bolos fecais não foram

diferentes entre os dois grupos de fêmeas e machos. Nenhuma fêmea EE apresentou comportamento de auto-limpeza, mas em fêmeas NE o tempo de auto-limpeza foi de 3,93 ± 7,67s [p= 0,23] e a frequência de auto-limpeza (0,37 ± 0,51) [p= 0,10; t= 1,75]. Fêmeas EE apresentaram levantar por 8,54 ± 9,10s., sendo a frequência do levantar 1,66 ± 4,08. Já fêmeas NE apresentaram levantar por 9,66 ± 13,01s [p= 0,85 t= -0,18], sendo a frequência de 1,75 ± 3,80 [p= 0,97; t= -0,03].

Para machos EE, o tempo gasto em auto-limpeza foi de 1,05 ± 2,78s e para NE 1,06 ± 1,40s [p= 0,99]. A frequência de auto-limpeza para EE foi 0,43 ± 1,13 e para NE: 0,43 ± 0,53 [p= 1; t= 0]. O tempo gasto em levantar para EE foi de 17,95 ± 18,27s e para NE: 8,67 ± 8,83s [p= 0,25]. A frequência de levantar para EE foi 7,14 ± 5,87 e para NE: 3,85 ± 3,28 [p= 0,22; t= 1,29]. O número de bolos fecais para machos foi zero em ambos os grupos, e para fêmeas EE foi 0,16 ± 0,40 e para NE: 0,83 ± 2,04 [p= 0,45].

Estudos com roedores Caviomorfos na arena (SUAREZ et al. 1982, MANAF et al. 2003) mostraram resultados semelhantes em relação a auto-limpeza, o levantar e a defecação. Três espécies de *Trinomys*, incluindo *T. yonenagae* (MANAF et al. 2003) e *Cavia porcellus* (porquinho-da-índia) (SUAREZ et al. 1982), foram investigadas e mostraram baixa taxa de defecação em resposta ao novo ambiente da arena, característica que parece ser compartilhada por membros do grupo, e que pode ser indicativa de uma resposta anti-predatória. Com relação a esses aspectos etológicos a epilepsia parece não afetá-los, já que essas variáveis não foram diferentes no teste de arena feito durante o presente estudo.

Com relação à ansiedade e locomoção as três espécies de *Trinomys* mostraram uma preferência para as áreas protegidas no teste de arena (área periférica), o que é esperado para roedores (MANAF et al. 2003). No entanto, o tamanho da arena utilizada foi de 60 x 60 x 30cm, sendo que a área central compreendia 16 quadrados, e a periférica, 20

quadrados (MANAF et al. 2003). A arena que utilizamos é 2,4 vezes maior do que a citada, a área central é maior que a periférica (49 e 32 quadrados, respectivamente) sendo, portanto, mais provável que o animal passasse mais tempo na área central, porém os resultados indicam que as fêmeas epilépticas passaram mais tempo ainda do que as não epilépticas na área central.

A presença de dimorfismo sexual em testes de ansiedade já foi demonstrada (ver, por exemplo: ARCHER, 1975 e FILE et al 1991) sendo que as fêmeas de ratos Wistar parecem ser menos ansiosas do que machos em diferentes modelos de ansiedade (GRAY, 1979; FARABOLLINI et al, 1987 *apud* LISTER, 1990). Este fato está de acordo com nossos resultados que indicam que fêmeas EE apresentam menor grau de ansiedade do que fêmeas NE no teste de arena, e que machos EE e NE não se diferiram no teste.

Embora não sejam apresentadas evidências experimentais de que a origem da epilepsia em rabos-de-facho seja espontânea, as circunstâncias em que as crises ocorrem não parecem estar relacionadas a eventos identificáveis, como por exemplo, situações de estresse. Desta maneira sugerimos e consideramos que a epilepsia em *Trinomys yonenagae* é espontânea e idiopática.

Testes de arena mostram que ratos com epilepsia, por exemplo, nos modelos com ratos Wistar geneticamente modificados (WAG) e tratados com PTZ (pentilenetetrazol, um antagonista gabaérgico), apresentam hiperlocomoção, (BELZUNG et al. 2003; ERDOGAN et al. 2005; MIDZYANOVSKAYA et al. 2005; BROMFIELD et al. 2008). Com relação à ansiedade medida pelo teste de arena existem controvérsias. Os estudos de Midzyanovskaya et al. (2005) com ratos WAG mostraram um aumento da ansiedade, definido pelo aumento da auto-limpeza (*grooming*). Já ratos tratados com PTZ tiveram uma diminuição da ansiedade (ERDOGAN et al. 2005).

Devido ao aumento da disponibilidade de fêmeas epilépticas e ao fato de não termos tido aumento da locomoção vista na literatura em epilépticos, resolvemos ampliar o n amostral de fêmeas, posteriormente utilizamos outras fêmeas epilépticas (n=5) que apresentaram mais de uma crise no LECO e não epilépticas (n=5) no teste de arena.

Ao compararmos estas com as fêmeas já utilizadas no teste anterior obtivemos diferença estatística no parâmetro tempo no centro (EE: 196,38±57,03; NE: 147,20±49,22; p=0,04), tempo na periferia (EE: 103,65±57,01; NE: 152,82±49,20; p=0,04) (Fig.13) e relação C/T (número de quadrados centrais/total de quadrados cruzados) para EE e NE foi 0,6±0,2 e 0,5±0,1 respectivamente [p=0,05; t=2,0] o que sugere um menor nível de ansiedade em EE. Os resultados da medida do tempo nas duas áreas da arena também apontam para um menor nível de ansiedade entre epilépticos.

Em relação ao número de quadrados cruzados não houve diferença estatística: o número de quadrados cruzados no centro por EE foi 192,3±142,6 e por NE foi 99,1 ±60,2 [p= 0,06; t=1,9]. O número de quadrados periféricos cruzados por EE foi 111,4 ±72,8 e por NE foi 116,4±74,3[p=0,8; t=-0,1]. O número de quadrados cruzados total foi de 303,7 ±206,1 para EE e 215,5±124,4 para NE [p=0,2; t=1,2].

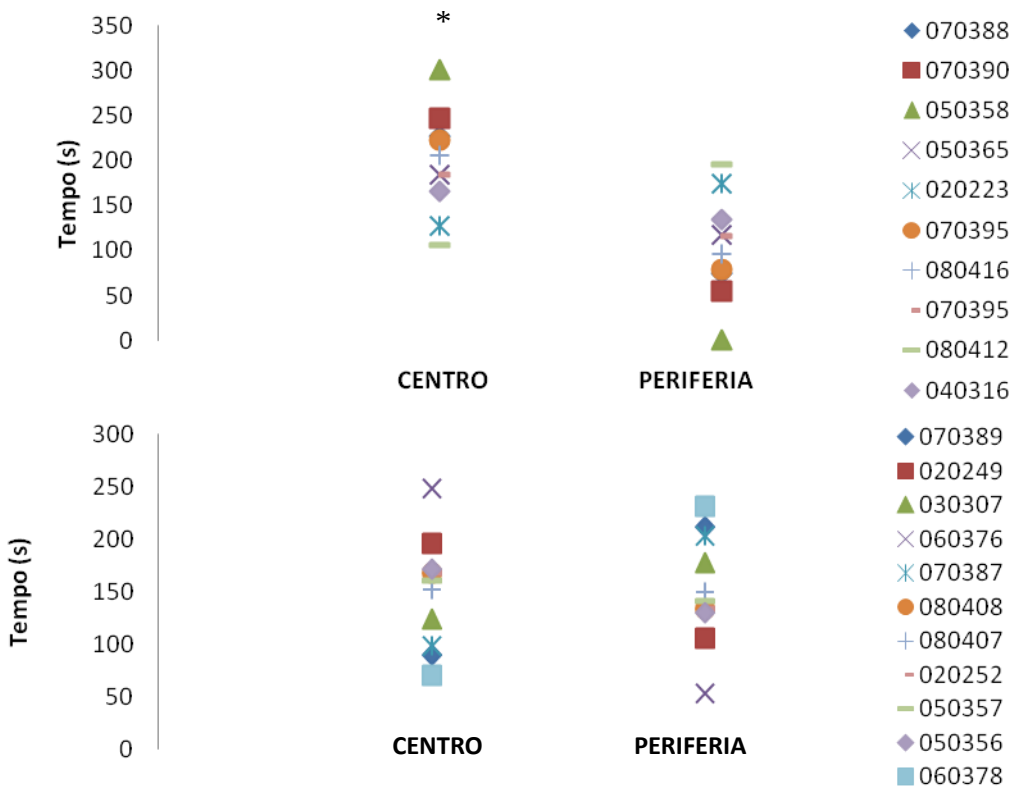


Figura 13. Tempo (s) no centro e periferia da arena para fêmeas epilépticas (EE) acima, e não epilépticas (NE) abaixo. Os dois primeiros números dos animais indicam o ano de nascimento dos mesmos; *p=0,04 Teste *t-Student*

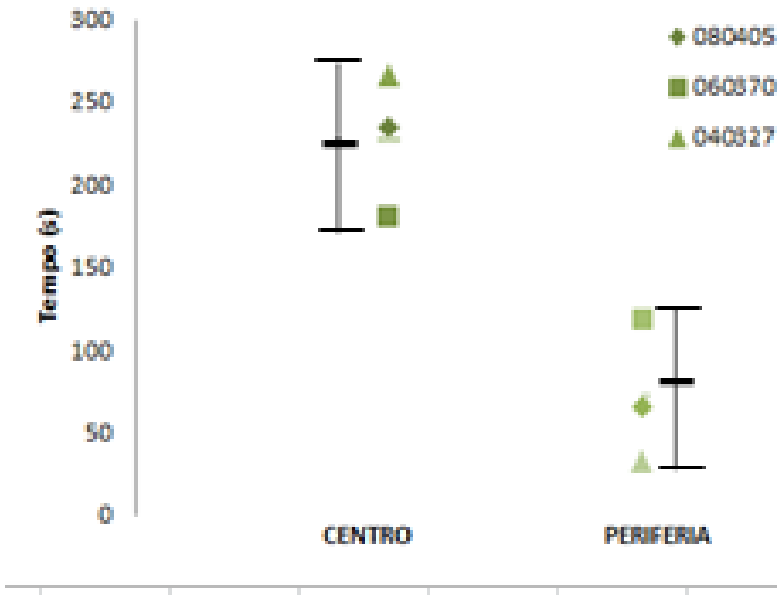


Figura 14. Tempo (s) no centro e na periferia da arena para fêmeas descendentes de epilépticas (DE). A barra preta corresponde a média dos pontos. Os dois primeiros números dos animais indicam o ano de nascimento dos mesmos

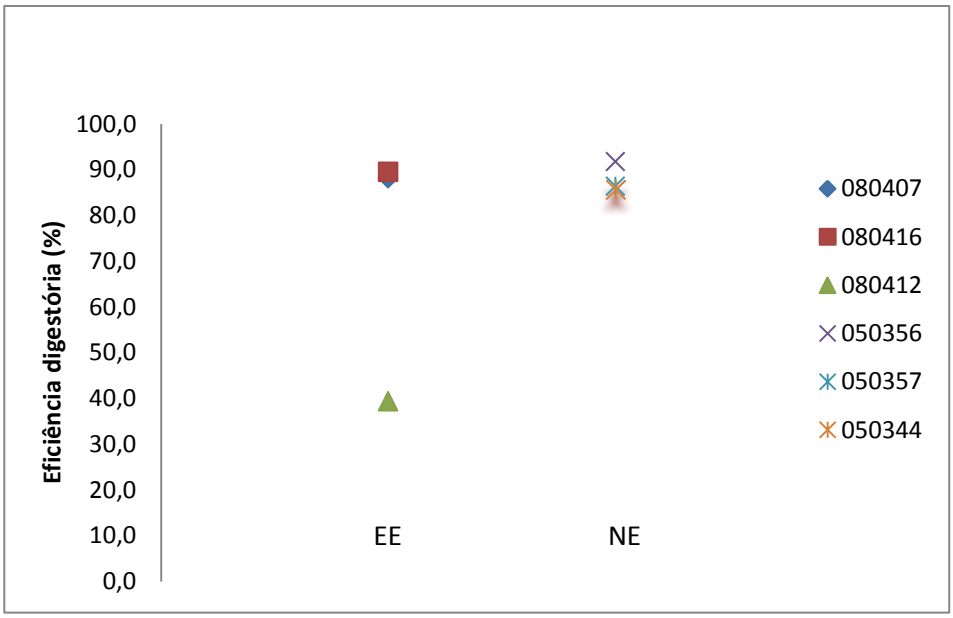
Quanto ao nível de ansiedade, o teste de arena somente foi capaz de discriminar fêmeas EE de NE (Teste *t-Student* para dados independentes; tempo no centro= 217,4±58,6s e 151,8±49,7s, p = 0,03; relação número de quadrados cruzados centrais/total 0,7±0,2 e 0,5±0,1, p= 0,05, respectivamente).

A comparação de fêmeas descendentes de epilépticos que não mostraram crise epiléptica no LECO (DE; n=3) e NE (n=3) também revelou diferença significativa quanto à ansiedade (tempo no centro= 227,3±43,3s e 103,2±17,5 p= 0,01; e a relação número de quadrados centrais/total=0,7±0,1 e 0,5±0,1, p=0,05, respectivamente) (Fig. 14). Os dados indicam que fêmeas EE e DE são menos ansiosas que as NE no teste de arena.

Balanço hídrico-alimentar diário

Os conjuntos dos resultados do teste de balanço hídrico-alimentar diário *ad libitum* não indicam diferença entre as fêmeas EE e NE de *T. yonenagae* adultas. A figura 15 mostra que o valor da eficiência digestória foi ao redor de 90% que é semelhante ao encontrado em dados da literatura (MENDES, 1998; MARCOMINI, 2000; FABIO BRAGA, 2012). Os valores individuais de consumo alimentar relativo estão representados na figura 16 e os testes não mostraram diferença estatisticamente significante entre os grupos (EE:5,5g e NE:7,5g; Teste *t-Student* [p=0,35; t=-1,03] na sessão 2 e EE: 8,5g e NE: 8,7g; Teste *t-Student* [p=0,9; t=-0,1] na sessão 3). Esses valores são semelhantes ao encontrado na literatura.

A figura 17 mostra os valores individuais de consumo hídrico relativo e os testes não mostraram diferença estatisticamente significante entre os grupos (EE: 8,8g e NE: 9,7g; Teste *t-Student* [p=0,06; t=-2,5] na sessão 2 e EE:9,9g e NE:11,1g; Teste *t-Student* [p=0,7; t=-0,4] na sessão 3. Os valores são compatíveis com os encontrados na literatura e parece que em NE, a dispersão dos valores é menor do que em EE. Os dados brutos estão em anexo (XIX e XX).



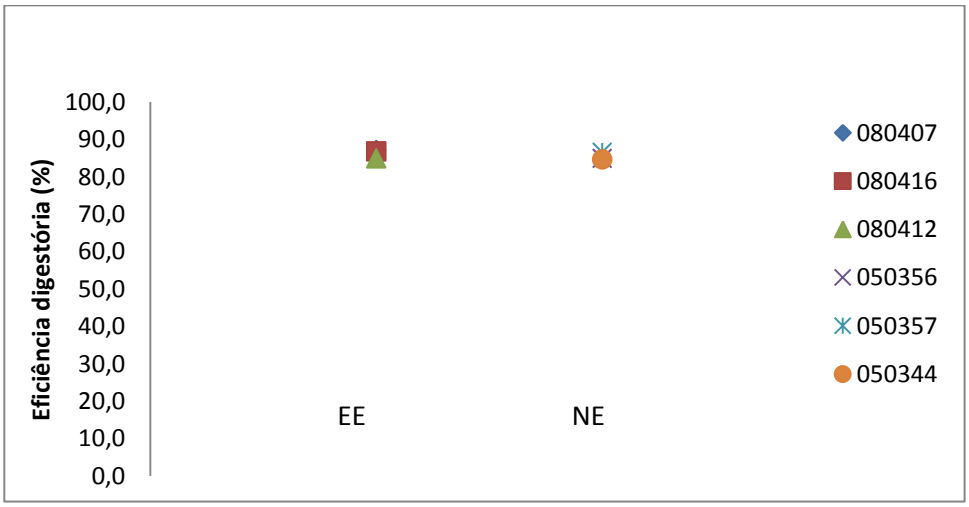
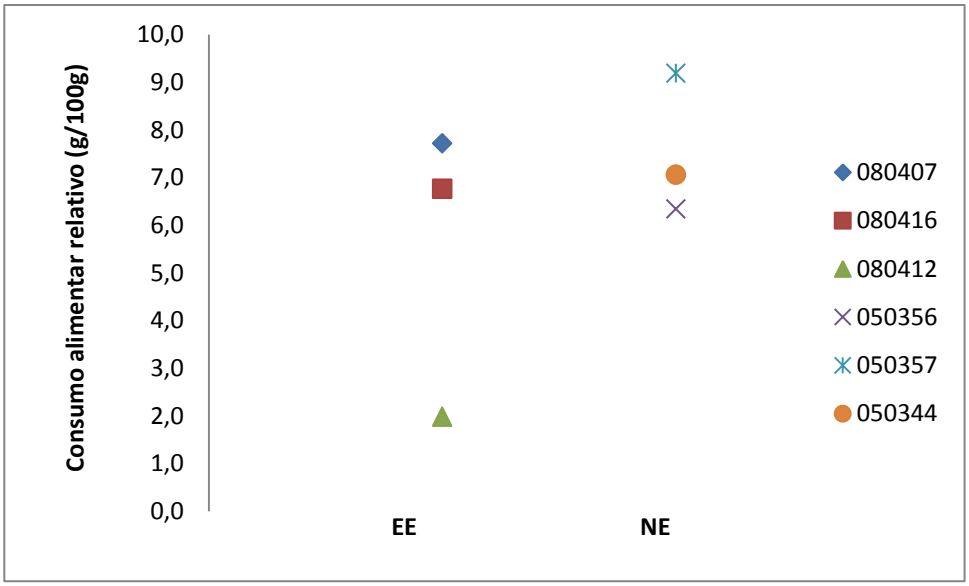


Figura 15. Valores individuais semelhantes de eficiência digestória (%) de fêmeas epilépticas (EE) e não epilépticas (NE) nas sessões 2 (acima) e 3 (abaixo) de 24h, em sequencia com oferta de alimento e água *ad libtum.* Os dois primeiros números dos animais indicam o ano de nascimento dos mesmos. Não foi realizado teste estatístico para este parâmetro



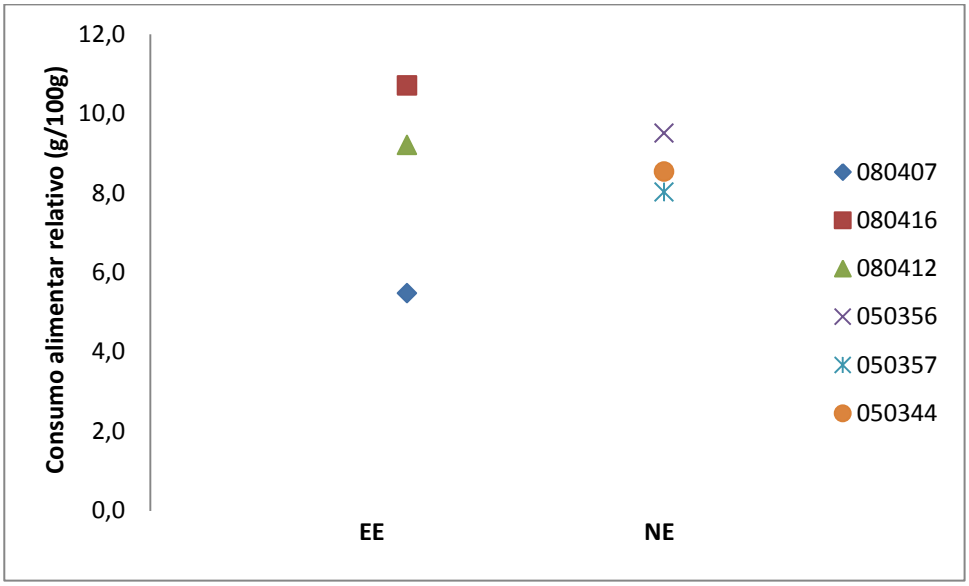
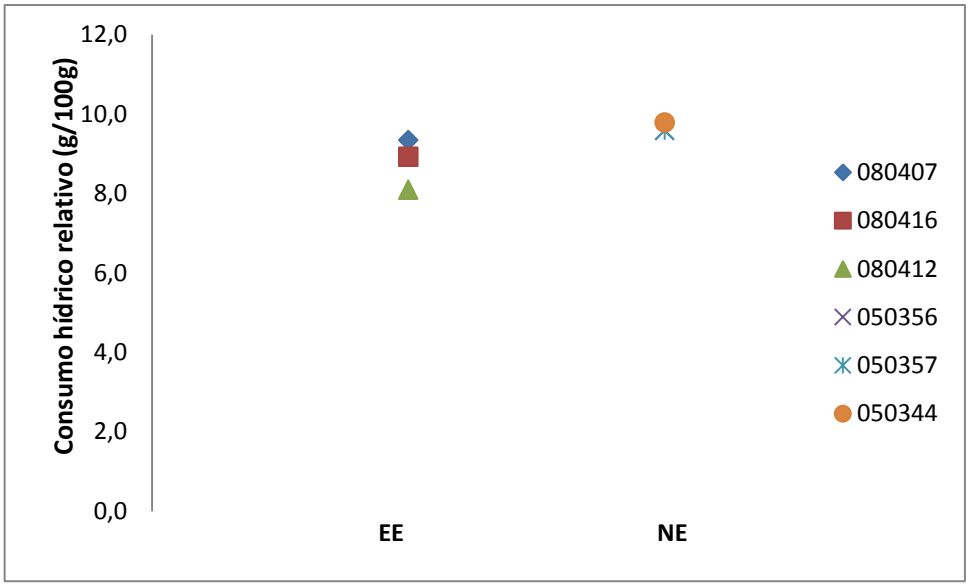


Figura 16. Valores individuais de consumo alimentar relativo/100g de massa corporal (g) de fêmeas epilépticas (EE) e não epilépticas (NE) nas sessões 2 (acima) e 3 (abaixo) de 24h, em sequencia com oferta de alimento e água *ad libtum*. Os dois primeiros números dos animais indicam o ano de nascimento dos mesmos. Teste *t-Student* [p=0,35; t=-1,03] na sessão 2 e [p=0,9; t=-0,1] na sessão 3



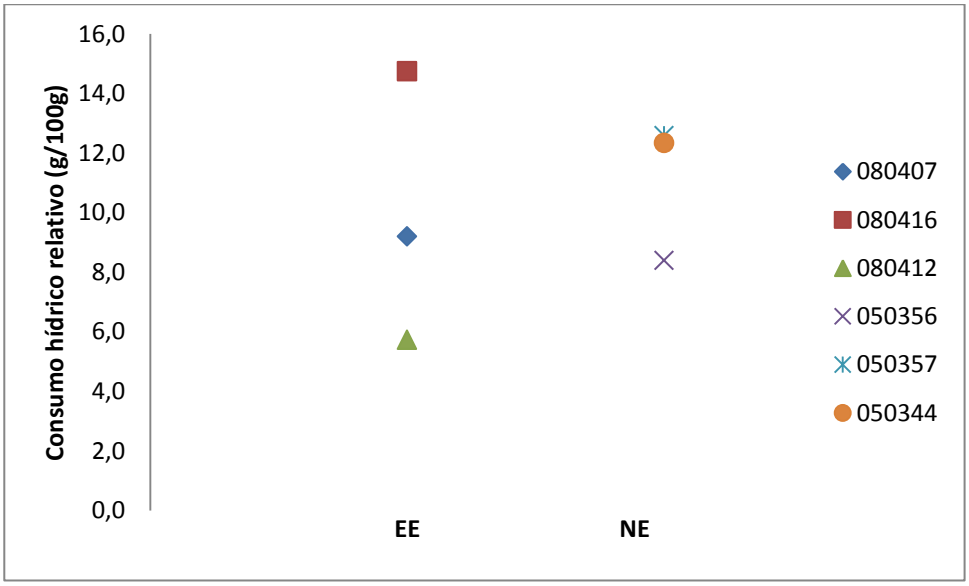


Figura 17. Valores individuais de consumo hídrico relativo/100g de massa corporal (g) de fêmeas epilépticas (EE) e não epilépticas (NE) nas sessões 2 (acima) e 3 (abaixo) de 24h, em sequencia com oferta de alimento e água *ad libtum* Os dois primeiros números dos animais indicam o ano de nascimento dos mesmos. Teste *t-Student* [p=0,06; t=-2,5] na sessão 2 e [p=0,7; t=-0,4] na sessão 3

Embora usamos uma amostra pequena para as analises fisiológicas, os dados são confiáveis já que os valores obtidos foram semelhantes aos encontrados na literatura. Consequentemente podemos assumir que o aspecto do consumo alimentar e hídrico importante para o *fitness* esta dentro da normalidade.

Não houve diferença no consumo alimentar e hídrico absoluto e relativo e na eficiência digestória, o que corrobora nossa hipótese de que a epilepsia nesses animais não afeta parâmetros fisiológicos básicos fundamentais para a vida.

Do ponto de vista fisiológico, os animais epilépticos parecem ser tão saudáveis quanto os não epilépticos e na população geral de animais se mantem ao redor de 60 indivíduos por ano (ver tabela 2). Não observamos um aumento no numero de natimortos e as mortes desses animais são raras e distribuídas aleatoriamente entre epilépticos e não epilépticos.

A fisiologia e anatomia do hipocampo estão alteradas nas epilepsias do lobo temporal. Um aspecto que ainda precisa ser abordado é a questão do comprometimento do hipocampo nos animais epilépticos. É conhecido pela literatura que modelos de epilepsia do lobo temporal apresentam um comprometimento na memória espacial. (SCHAWARTZKROIN, 1994; ANG et al. 2006).

Em epilepsias do lobo temporal, há uma diminuição do limiar para crises no hipocampo. Estudos eletrofisiológicos feitos in vitro em colaboração da UNIFESP mostram que não existem diferenças em relação aos condições basais, mas há diferenças quando é mudada as concentrações externas de potássio. Esses dados mostram que possivelmente há uma diferença na excitabilidade da membrana do hipocampo nos *T. yonenagae* epilépticos em relação aos indivíduos normais. A histologia do hipocampo não mostra diferenças na organização neuronal entre EE e NE (Fúlvio Scorza, comunicação pessoal). Este é outro aspecto que necessita ser detalhado já que dados comparativos de ratos normais (*T. yonenagae* e Wistar) mostram que a massa cerebral e o volume do hipocampo de *T. yonenagae* são maiores, e ainda o volume da formação hipocampal é maior nos rabos-de-facho (ROBERTO, 2012).

Por outro lado, estudos-pilotos do comportamento de EE e NE no labirinto complexo (J. N de Freitas comunicação pessoal) mostraram não haver diferença entre animais epilépticos (n=5; sendo 2 ♀ e 3♂) e não epilépticos (n=5) em relação ao desempenho no labirinto (tempo gasto até o final do labirinto e número de erros cometidos durante o teste).

A epilepsia é uma doença conhecida há mais de três mil anos, atravessando culturas e civilizações. Neste trabalho, especulamos se a epilepsia não é o escalonamento de respostas anti-predatórias, relacionadas a processos evolutivos (causa distal). Esta possibilidade de que doenças e distúrbios mentais também apresentam uma causa distal, além da causa proximal está consolidada na literatura (NESSE, 1964). Por exemplo, náuseas em mulheres grávidas podem ter um significado adaptativo já que náuseas e vômitos protegem as mulheres grávidas e seus embriões de substâncias nocivas dos alimentos, como microrganismos patogênicos e agentes neurotóxicos (SHERMAN AND FLAXMAN, 2002).

Como é proposto por Nesse, 1964 "*For every biological phenomenon, two different kinds of causes must be understood. Proximate (immediate) causes are those that explain a structure or event in an individual organism. Ultimate (evolutionary) causes are those that explain the existence of a structure or capacity in all members of a specie*". Também de acordo com o mesmo artigo: "*The logical pattern for an evolutionary analysis of a psychiatric phenomenon is essentially the same as the pattern for analysis of any behavior: 1. Define the phenomenon to be explained. 2. Explicate the proximal causes (environmental, psychological, and neurochemical). 3. Hypothesize possible ultimate causes. 4. Drive predictions from these hypotheses. 5. Test the predictions against the data. 6. If the phenomenon is not an adaptation, but is thought to represent pathology, then find the level, nature, and etiology of the defect in the functional adaptive system affected.*"

Em cativeiro, as crises observadas em *Trinomys yonenagae* iniciaram-se pelo estágio de congelamento - (*freezing*) que é o componente inicial da escala de Racine (utilizada para caracterização de epilepsia do lobo temporal) - que também é considerado uma estratégia anti-predatória. O escalonamento do congelamento nesses roedores

poderia ter um papel evolutivo, considerando a ecologia do animal, o ambiente extremo em que ele vive e por ser um animal predado.

CONCLUSÃO

Quanto à caracterização da epilepsia em *Trinomys yonenagae* a prevalência e incidência são altas quando comparadas à epilepsia humana. Tanto a duração das crises, a frequência, e o padrão de ocorrência variam entre os indivíduos. Os dados também indicam que há diferença entre os sexos com relação ao nível de ansiedade no teste de arena. As crises ocorreram durante situações de rotina e temos ciência de que subestimamos o número de crises que ocorrem, devido a nossa janela amostral, sabendo que a frequência de crises pode ser maior do que a que foi observada. Embora não sejam apresentadas evidências experimentais de que a origem da epilepsia em rabos-de-facho seja espontânea, as circunstâncias em que as crises ocorrem não parecem estar relacionadas a eventos identificáveis, como por exemplo, situações de estresse agudo.

Propomos que a epilepsia em *T. yonenagae* tem uma base genética por se expressar diferentemente em colônias formadas a partir de ratos coletados aleatoriamente na natureza, pela alta prevalência de EE e alta % de filhotes EE nos casais formados por pelo menos um indivíduo EE, indivíduos EE irmãos com padrão semelhante de crise e frequência alta, e pela diferença entre fêmeas DE e NE no teste de arena.

Uma vez que as crises epilépticas não ocorrem durante a infância e consequentemente poupam a vida adulta dos efeitos negativos relacionados ao desenvolvimento cerebral, há uma indicação que crises epilépticas podem ser parte do ciclo natural para esta espécie selvagem. Os dados indicam que a epilepsia em rabos-de-facho é límbica, sendo, portanto, da esfera emocional e aparentemente não afeta o desenvolvimento e a reprodução do animal.

Em vista destes dados propomos um papel evolutivo (causa distal) para esta disfunção, que aqui não consideramos como uma patologia e sim como o escalonamento de uma estratégia anti-predatória da espécie; já que o primeiro componente das crises

observadas em rabos-de-facho é o congelamento. Apresentamos um modelo natural de epilepsia que compartilha algumas características com outros modelos, entretanto, estudos futuros são necessários para a identificação dos fatores facilitadores/ desencadeadores das crises neste roedor. Uma possibilidade seria investigar o comportamento de *T. yonenegae* neste contexto frente a predadores de significado ecológico para a espécie.

ANEXOS

Esses anexos compreendem todos os dados brutos de cada analise que foi feita no trabalho por ordem de apresentação dos resultados.

Anexo I. Relação de *Trinomys yonenagae* nascidos no LECO em um intervalo de 14 anos. Número total de filhotes nascidos, fêmeas e machos

	Nascidos		
Ano	**Total**	**Fêmeas**	**Machos**
1997-2001	53	18	35
2002-2003	88	43	45
2004	31	12	19
2005	25	14	11
2006	16	11	5
2007	14	8	6
2008	20	7	13
2009	20	8	12
2010	16	6	10
2011	12	3	9
Total	295	130	165

Anexo II. *Trinomys yonenagae* (n=18) utilizados na análise das filmagens de crises epilépticas. A tabela contem filiação e data de nascimento. Os dois primeiros números correspondem ao ano de nascimento dos animais

Animal	**Pais**	**Data de nascimento**
♂030311	♀ 030281 e ♂ 030276	17/12/2003
♂060368	♀000189 e ♂990167	25/02/2006
♂070386	♀030284 e ♂030272	25/05/2007
♂080401	♀030281 e ♂000177	21/06/2008
♂080406	♀030284 e ♂ 030272	24/09/2008
♂080411	♀ 020222 e ♂ 010207	05/12/2008
♂090452	♀ 050365 e ♂ 030285	25/05/2009
♂100485	♀030284 e ♂ 030272	11/01/2010
♂110523	♀ 080398 e ♂ 030311	20/04/2011
♀030281	♀ 990169 e ♂ 000192	01/06/2003
♀030298	♀ 960034 e ♂960019	26/09/2003
♀040316	♀ 960030 e ♂ 970009/960038	01/03/2004
♀040329	♀030271 e ♂030272	24/06/2004
♀050358	♀000189E e ♂990167	24/08/2005
♀070395	♀020222 e ♂010207	17/12/2007
♀080407	♀030284 e ♂030272	24/09/2008
♀080416	♀030284 e ♂030272	23/12/2008
♀100498	♀ 080398 e ♂ 030311	20/10/2010

Anexo III. Onze casais epilépticos de *Trinomys yonenagae*, nos quais pelo menos um indivíduo de cada casal é epiléptico, utilizados na mensuração de parâmetros reprodutivos. Os dois primeiros números dos animais correspondem ao ano de nascimento dos mesmos

Casal	
1	♂960019 e ♀960034
2	♂990167E e ♀000189E
3	♂010207E e ♀020222E
4	♂000177 e ♀000193E
5	♂030272 e ♀030284E
6	♂970020 e ♀970007
7	♂030272 e ♀030271
8	♂010199 e ♀010211
9	♂97009/960038 e ♀960030
10	♂000185 e ♀ 000187
11	♂030276 e ♀030281

Anexo IV. *Trinomys yonenagae* (n=35) submetidos ao teste de arena contendo filiação e data de nascimento. Os dois primeiros números dos animais correspondem ao ano de nascimento dos mesmos

Número	**Nascimento**	**Mãe**	**Pai**
Machos			
010209	22/10/01	000193	000177
020240	27/07/02	960034	960019
030276	05/05/03	000189	990167
030278	17/05/03	960030	970009/960038
030294	23/07/03	010196	010205
060368	25/02/06	000189	990167
070386	25/05/07	030284	030272
070391	31/10/07	010211	010199
070392	31/10/07	010211	010199
080403	29/06/08	060381	060380
080404	29/06/08	060381	060380
080406	24/09/08	030284	030272
080409	02/10/08	060381	060380
080411	05/12/08	020222	010207
Fêmeas			
020223	04/03/02	000189	990167
020249	18/10/02	010211	010199
020252	18/11/02	010196	010205
030307	10/11/03	010211	010199
040316	01/03/04	960030	970009/960038
050344	17/01/2005	030281	030276
050356	13-20/7/05	030284	030272
050358	24/08/05	000189	990167
050365	02/12/05	010211	010199
060376	31/05/06	010211	010199
060378	04/09/2006	010211	010199
060379	04/09/2006	010211	010199
070387	25/05/07	030284	030272
070388	24/06/2007	020222	010207
070389	04/08/07	010211	010199
070390	31/10/07	010211	010199
070395	17/12/07	020222	010207
080407	24/09/08	030284	030272
080408	02/10/08	060381	060380
080412	5/12/08	020222 E	010207 E
080416	23/12/08	030284	030272

Anexo V. Etograma com a relação e descrição dos comportamentos observados em *Trinomys yonenagae* utilizados na análise do teste de arena

Comportamentos	**Descrição**
Auto-limpeza ou *grooming*	Ato de auto-limpeza do animal caracterizada por lamber as patas dianteiras passando-as depois pelo focinho
Levantar ou *rearing*	Quando o animal faz uma elevação do tronco apoiando ou não as patas dianteiras na parede da arena
Defecar	Excreção de fezes caracterizada pelo número de bolos fecais
Repouso ou parado	Ausência de movimento, o animal encontra-se imóvel com as quatro patas no chão
Locomoção ou andar	Deslocamento do animal sobre as quatro patas, podendo ser na área central ou na área periférica da arena
Cruzamento de quadrados	Quando o animal cruza de um quadrado a outro, colocando as quatro patas no chão do outro quadrado

Anexo VI. Tempo (s) no centro e na periferia da arena para fêmeas e machos EE (epilépticas/os) e NE (não epilépticas/os) de *Trinomys yonenagae;* com a massa corporal (g)

Fêmeas				**Machos**			
		Tempo(s)				**Tempo(s)**	
EE	**Massa corporal (g)**	**Centro ***	**Periferia ***	**EE**	**Massa corporal (g)**	**Centro**	**Periferia**
020223	104,00	126,46	173,54	010209	120,00	153,02	147,02
050358	124,00	300,03	0	030276	129,00	127,04	172,97
050365	143,00	183,42	116,67	030278	134,00	220,35	79,70
070388	119,00	226,04	74,06	060368	133,00	150,20	149,80
070390	137,00	246,03	54,05	070386	125,00	225,16	74,87
070395	103,00	222,30	77,74	080406	154,00	108,34	191,65
				080411	133,00	188,02	112,02
media	121,67	217,38	82,68	media	132,50	167,45	132,58
mediana	121,50	224,17	75,90	mediana	133,00	153,02	147,02
dp	16,51	58,60	58,59	dp	10,72	45,06	45,05
NE		*****	*****	**NE**			
020249	132,00	194,83	105,24	020240	118,00	140,19	159,84
020252	130,00	167,07	133,04	030294	125,00	198,44	101,67
030307	114,00	122,81	177,23	070391	149,00	139,96	160,00
040316	126,00	128,88	171,13	070392	149,00	166,81	133,24
060376	131,00	247,86	52,20	080403	131,00	251,55	48,55
070387	143,00	97,27	202,73	080404	136,00	134,72	165,26
070389	133,00	89,37	210,63	080409	140,00	46,96	253,11
080407	134,00	150,86	149,14				
080408	127,00	167,35	132,71				
media	130,00	151,81	148,23	media	135,42	154,09	145,95
mediana	131,00	150,86	149,14	mediana	136,00	140,19	159,84
dp	7,75	49,74	49,71	dp	11,70	63,08	63,05

Foram comparadas as médias do tempo (s) nas áreas do centro e periferia da arena entre os grupos EE e NE. O teste utilizado foi o teste *t-Student* (Independente), * $p<0,05$. Os dois primeiros números dos animais corresponde ao ano de nascimento dos mesmos

Anexo VII. Número de quadrados cruzados centrais (C), periféricos (P), total (T) e relação C/T fêmeas e machos EE (epilépticas/os) e NE (não epilépticas/os) de *T. yonenagae*

Fêmeas	**Número de quadrados**				**Machos**	**Número de quadrados**			
EE	**Central**	**Periférico**	**Total**	**C/T ***	**EE**	**Central**	**Periférico**	**Total**	**C/T**
020223	27	32	59	0,46	010209	107	84	191	0,56
050358	14	0	14	1,00	030276	107	124	231	0,46
050365	184	177	361	0,51	030278	142	42	184	0,77
070388	288	106	394	0,73	060368	65	112	177	0,37
070390	282	86	368	0,77	070386	67	61	128	0,52
070395	393	244	637	0,62	080406	20	14	34	0,59
					080411	110	89	199	0,55
media	198	108	306	0,68	media	88	75	163	0,55
mediana	233	96	365	0,62	mediana	107	84	184	0,55
dp	153	91	233	0,20	dp	40	39	65	0,12
NE				*	**NE**				
020249	38	24	62	0,61	020240	56	28	84	0,67
020252	211	228	439	0,48	030294	97	59	156	0,62
030307	146	161	307	0,48	070391	93	65	158	0,59
060376	126	49	175	0,72	070392	72	55	127	0,57
070387	101	89	190	0,53	080403	136	37	173	0,79
070389	106	168	274	0,39	080404	64	88	152	0,42
080407	11	8	19	0,58	080409	26	10	36	0,72
080408	31	105	136	0,23					
media	96	104	200	0,50	media	78	49	127	0,62
mediana	104	97	183	0,53	mediana	72	55	152	0,62
dp	67	77	137	0,15	dp	35	26	49	0,12

Foram comparadas as médias do número de quadrados C, P, T e C/T entre os grupos EE e NE. O teste utilizado foi o *t-Student* (Independente), *p<0,05. Os dois primeiros números dos animais corresponde ao ano de nascimento dos mesmos

Anexo VIII. Relação do número de quadrados centrais cruzados/total de quadrados cruzados para fêmeas de *Trinomys yonenagae* EE e NE. (n=15)

C/T			
EE	*	NE	*
020223	0,46	020249	0,61
050358	1	020252	0,48
050365	0,51	030307	0,48
070388	0,73	040316	0,48
070390	0,77	060376	0,72
070395	0,62	070387	0,53
		070389	0,39
		080407	0,58
		080408	0,23
media	0,68		0,50
mediana	0,62		0,48
dp	0,2		0,14

Anexo IX. Relação do número de quadrados centrais cruzados/total de quadrados cruzados para machos de *Trinomys yonenagae* EE e NE. (n=14)

C/T			
EE		NE	
010209	0,56	020240	0,67
030276	0,46	030294	0,62
030278	0,77	070391	0,59
060368	0,37	070392	0,57
070386	0,52	080403	0,79
080406	0,59	080404	0,42
080411	0,55	080409	0,72
media	0,55		0,62
mediana	0,55		0,62
dp	0,12		0,12

Anexo X. Teste estatístico *t-Student* para a relação do número de quadrados centrais cruzados/total de quadrados cruzados (C/T) em fêmeas e machos de *Trinomys yonenagae* epilépticas/os (EE) e epilépticas/os (NE)

		MÉDIA	DESV.PADRÃO	ERRO PADRÃO	p	t
RELAÇÃO C/T FÊMEAS	EE	0,68	0,20	0,08	***0,05**	2,10
	NE	0,50	0,14	0,05		

		MÉDIA	DESV.PADRÃO	p
RELAÇÃO C/T MACHOS	EE	0,61	0,11	0,24
	NE	0,62	0,12	

Anexo XI. Tempo (s) no centro e na periferia da arena gasto por fêmeas de *Trinomys yonenagae* EE (epilépticas) e NE (não epilépticas). Os dois primeiros números dos animais correspondem ao ano de nascimento dos mesmos (n=21)

EE n=10	**Tempo(s)**	
Animal	**CENTRO**	**PERIFERIA**
020223	126,46	173,54
040316	165,64	134,33
050358	300,03	0
050365	183,42	116,67
070388	226,04	74,06
070390	246,03	54,05
070395	222,3	77,74
070395	184,28	115,81
080412	105,26	194,76
080416	204,42	95,63
média	196,39	103,66
dp	57,03	57,02

NE n=11		
020249	194,83	105,24
020252	167,07	133,04
030307	122,81	177,23
050356	170,95	129,04
050357	159,28	140,76
060376	247,86	52,2
060378	69,96	230,04
070387	97,27	202,73
070389	89,37	210,63
080407	150,86	149,14
080408	167,35	132,71
media	148,87	151,16
dp	51,28	51,25

Anexo XII. Número de quadrados cruzados por fêmeas de *Trinomys yonenagae* EE (epilépticas) e NE (não epilépticas) na área central, periférica, total de quadrados e relação C/T (número de quadrados cruzados no centro/total). Os dois primeiros números dos animais correspondem ao ano de nascimento dos mesmos

Fêmeas	**Número de quadrados**			
EE	**Central**	**Periférico**	**Total**	**C/T**
020223	27	32	59	0,46
040316	110	109	219	0,50
050358	14	0	14	1
050365	184	177	361	0,51
070388	288	106	394	0,73
070390	282	86	368	0,77
070395	393	244	637	0,62
070395	378	180	558	0,68
080412	35	69	104	0,34
080416	212	111	323	0,66
media	192,3	111,4	303,7	0,6
dp	142,6	72,9	206,2	0,2
NE				
020249	38	24	62	0,61
020252	211	228	439	0,48
030307	146	161	307	0,48
050356	161	159	320	0,50
050357	72	78	150	0,48
060376	126	49	175	0,72
060378	87	212	299	0,29
070387	101	89	190	0,53
070389	106	168	274	0,39
080407	11	8	19	0,58
080408	31	105	136	0,23
media	99,1	116,5	215,5	0,5
dp	60,3	74,3	124,4	0,1

Anexo XIII. Teste estatístico (teste-*t Student* Independente) para fêmeas de *Trinomys yonenagae* epilépticas (EE) e não epilépticas (NE) utilizadas no teste de arena. Os parâmetros testados foram: tempo no centro; tempo na periferia; qdcentral: número de quadrados cruzados no centro; qdperiferico: número de quadrados cruzados na periferia; qdtotal: número de quadrados cruzados totais e relação do número de quadrados cruzados no centro/ periferia

					Independent Samples Test						
	Levene's Test for Equality of Variances					t-test for Equality of Means					
							95% Confidence Interval of the Difference				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	ean Differe	Error Diffe	Lower	Upper	
tempocentro	Equal variances assumed	0,084	0,775	2,011	19	0,059	47,514	23,629	-1,942	96,971	
	Equal variances not assumed			2	18,228	0,061	47,514	23,755	-2,349	97,377	
tempoperiferia	Equal variances assumed	0,083	0,776	-2,011	19	0,059	-47,489	23,615	-96,917	1,938	
	Equal variances not assumed			-2	18,229	0,061	-47,489	23,741	-97,322	2,344	
qdcentral	Equal variances assumed	9,206	0,007	1,985	19	0,062	93,2091	46,952	-5,0625	191,481	
	Equal variances not assumed			1,917	11,879	0,08	93,2091	48,6246	-12,855	199,273	
qdperiferico	Equal variances assumed	0,289	0,597	-0,157	19	0,877	-5,0546	32,1752	-72,398	62,2888	
	Equal variances not assumed			-0,157	18,878	0,877	-5,0546	32,1431	-72,36	62,2513	
qdototal	Equal variances assumed	2,452	0,134	1,2	19	0,245	88,1546	73,4742	-65,629	241,938	
	Equal variances not assumed			1,172	14,511	0,26	88,1546	75,2141	-72,632	248,941	
relacao	Equal variances assumed	0,924	0,349	2,044	19	0,055	0,146	0,071	-0,003	0,296	
	Equal variances not assumed			2,015	16,584	0,06	0,146	0,072	-0,007	0,299	

Anexo XIV. Tempo (s) no centro e na periferia da arena e relação do número de quadrados centrais cruzados/total de quadrados cruzados (C/T) para fêmeas de *Trinomys yonenagae* descendentes de epilépticos (DE) e não epilépticas (NE)

	Tempo (s)	
DE	Centro	Periferia
080405	234,2	65,8
060370	180,9	119,1
040327	266,7	33,3
media	227,3	72,7
mediana	234,2	65,8
dp	43,3	43,3
NE		
070389	89,4	210,6
030307	122,8	177,2
070387	97,3	202,7
media	103,2	196,9
mediana	97,3	202,7
dp	17,5	17,5

	RELAÇÃO C/
DE	T
080405	0,7
060370	0,6
040327	0,8
media	0,7
mediana	0,7
dp	0,1
NE	
070389	0,4
030307	0,6
070387	0,5
media	0,5
mediana	0,5
dp	0,1

Anexo XV. Massa corporal (g) de fêmeas e machos de *Trinomys yonenagae* epilépticos (EE) e não epilépticos (NE) utilizados na comparação de massa corporal. Os dois primeiros números dos animais correspondem ao ano de nascimento dos mesmos

Fêmeas			
EE		**NE**	
040316	131	060376	134
070395	111	070387	138
080407	129	060378	152
080412	105	060379	130
080416	125	090478	136
100498	135	050344	132
110530	134	020252	136
media	**124,3**		**136,9**
dp	**11,7**		**7,2**
Machos			
EE		**NE**	
060368	146	030276	136
070386	136	080413	126
080401	136	080414	133
080402	112	080415	136
090452	117	070392	151
100484	141	030283	139
100485	142	030294	147
media	**132,9**		**138,3**
dp	**13,1**		**8,4**

Anexo XVI Teste estatístico (teste-*t Student* Independente) para massa corporal (g) de fêmeas *Trinomys yonenagae* epilépticas (EE) e não epilépticas (NE)

Group Statistics

	GRUPO	N	Mean	Std. Deviation
MASSACORPORAL	1	7	124,29	11,73
	2	7	136,86	7,20

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95%	
									Lower	Upper
		F	Sig.	t	df	ig. (2-tailec	an Differen	Error Differ		
massacorporal	ariances as	2,402	,147	-2,417	12	0,032	-12,57143	5,20139	-23,9043	-1,23858
Equal variances not assumed				-2,417	9,958	0,036	-12,5714	5,20139	-24,1675	-0,97537

Anexo XVII. Escala de Racine (1972): escala de estágios analisados na crise de ratos Wistar induzido por pilocarpina no modelo animal de epilepsia do lobo temporal. Há ainda em *Trinomys yonenagae* o aumento da salivação, saliência dos olhos e eriçamento dos pêlos

Escala de Racine

1. Imobilidade seguida de automatismos faciais;
2. Mioclonias de cabeça e pescoço;
3. Clonus das patas dianteiras;
4. Elevação;
5. Elevação e queda

Anexo XVIII. Análise das filmagens das crises epilépticas em *Trinomys yonenagae*, segundo a escala de Racine. As marcações em x indicam que o animal expressou o comportamento de determinado estágio durante a crise (n=35 filmagens)

Análise das filmagens das crises epilépticas em *Trinomys yonenagae*							
		Escala de Racine (estágios)					
		0	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**
Animal	**Data da crise**	Imobilidade	Automatismos facias	Mioclonias de cabeça e pescoço	Clonus das patas dianteiras	Elevação	Queda
♂080406	20/04/2010	x					
♀030298	20/04/2010	x	x	x	x	x	
♀050358	26/04/2010	x	x	x	x	x	x
♂070386	05/05/2010	x					
♂080406	05/05/2010	x		x	x		x
♀040329	05/05/2010	x	x				
♂030311	19/05/2010	x	x				
♀030281	19/05/2010	x	x				
♀070395	26/01/2011	x	x	x	x	x	x
♀100498	05/11/2011	x	x	x			
♂060368	05/11/2011	x	x		x		
♂100485	05/11/2011	x	x				
♀070395	05/12/2011		x	x	x	x	x
♂070386	05/12/2011			x	x		x
♀040316	05/12/2011	x	x				
♀080416	05/12/2011	x					
♂100485	05/12/2011		x		x	x	
♂070386	14/03/2012		x				x
♀070395	14/03/2012		x	x	x	x	x
♂080401	14/03/2012	x	x		x		
♂100485	14/03/2012	x				x	
♀070395	15/03/2012		x	x	x	x	x
♀070395	05/06/2012		x	x	x	x	x
♀080407	05/06/2012	x					
♂080411	05/06/2012	x	x	x			
♀040316	16/07/2012	x	x	x	x	x	x
♀070395	29/08/2012		x	x	x	x	x
♀080407	12/09/2012		x		x	x	x
♂090452	12/09/2012	x	x	x	x	x	x
♀080405	08/10/2012	x				x	x
♂070386	08/10/2012	x	x	x	x		x
♂100485	08/10/2012		x		x	x	x
♀070395	27/02/2013	x	x	x	x	x	x
♂100485	27/02/2013		x		x	x	x
♂110523	27/02/2013	x	x		x		

Anexo XIX. Valores brutos do experimento consumo alimentar e hídrico *ad libtum* em fêmeas de *Trinomys yonenagae* epilépticas (EE) e não epilépticas (NE) nas sessões 2 e 3

Animal	Massa inicial (g)	Experimento Consumo alimentar e hídrico diário ad libtum Sessão 2												
		Alimento			Fezes				Urina		Água			Animal
		Comida inicial (g)	Comida restante (g)	Comida ingerida (g)	úmido (g)	seco (g)	nº	água perdida	Massa urina (g)	Osm (mmol/kg)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa consumida (g)	Massa final (g)
EE														
080407	123	40,1	30,6	9,5	1,3	1,1	80,0	0,1	zero	zero	60	48,5	11,5	121
080416	126	40,0	31,5	8,5	1,0	0,9	44,0	0,1	zero	zero	60	48,8	11,2	120
080412	102	40,1	38,1	2,0	1,5	1,2	54,0	0,3	zero	zero	60	51,7	8,3	105
NE														
050356	123	40,0	32,2	7,8	0,7	0,6	48,0	0,1	zero	zero	60	48,2	11,8	119
050357	126	40,0	28,5	11,6	1,8	1,6	86,0	0,2	2,7	1122	60	47,9	12,1	132
050344	125	40,1	31,2	8,8	1,4	1,3	56,0	0,2	zero	zero	60	47,8	12,2	121
media				**8,0**	**1,3**	**1,1**	**61,3**	**0,2**	**2,7**		**60,0**	**48,8**	**11,2**	**119,7**
dp				**3,2**	**0,4**	**0,3**	**17,4**	**0,1**			**0,0**	**1,5**	**1,5**	**8,6**

Animal	Massa inicial (g)	Experimento Consumo alimentar e hídrico diário ad libtum Sessão 3												
		Alimento			Fezes				Urina		Água			Animal
		Comida inicial (g)	Comida restante (g)	Comida ingerida (g)	úmido (g)	seco (g)	nº	água perdida	Massa urina (g)	Osm (mmol/kg)	Massa inicial (g)	Massa final (g)	Massa consumida (g)	Massa final (g)
EE														
080407	121	40,0	33,4	6,6	0,8	0,7	59	0,1	ZERO	ZERO	60	48,9	11,1	121
080416	120	40,5	27,7	12,8	1,7	1,4	64	0,2	ZERO	ZERO	60	42,3	17,7	127
080412	105	39,4	29,7	9,7	1,6	1,4	55	0,2	1,49	1979	60	54,0	6,0	103
NE														
050356	119	40,5	29,2	11,3	1,6	1,4	81	0,2	ZERO	ZERO	60	50,0	10,0	118
050357	132	40,5	29,9	10,6	1,2	1,1	58	0,2	4,704	946	60	43,4	16,6	134
050344	121	40,4	30,1	10,3	1,6	1,3	53	0,3	0,31	1361	60	45,1	14,9	121
media				10,2	1,4	1,2	61,7	0,2	2,2			47,3	12,7	120,7
dp				2,1	0,3	0,3	10,2	0,1	2,3			4,5	4,5	10,4

Anexo XX. Valores do consumo alimentar, hídrico e da eficiência digestória do experimento consumo alimentar e hídrico *ad libtum* em fêmeas de *Trinomys yonenagae* epilépticas e não epilépticas nas sessões 2 e 3

Animal	Sessão 2				Sessão 3		
EE	Consumo Alimentar	Consumo Hídrico	Eficiência Digestória		Consumo Alimentar	Consumo Hídrico	Eficiência Digestória
080407	7,7	9,3	88,2		5,5	9,2	89,4
080416	6,8	8,9	89,5		10,7	14,7	89,0
080412	2,0	8,1	39,3		9,2	5,7	85,6
media	**5,5**	**8,8**	**72,3**		**8,5**	**9,9**	**88,0**
dp	**3,1**	**0,6**	**28,6**		**2,7**	**4,5**	**2,1**
NE							
050356	6,3	9,6	91,8		9,5	8,4	87,9
050357	9,2	9,6	86,4		8,0	12,6	89,8
050344	7,1	9,8	85,7		8,5	12,3	87,3
media	**7,5**	**9,7**	**88,0**		**8,7**	**11,1**	**88,3**
dp	**1,5**	**0,1**	**3,3**		**0,8**	**2,4**	**1,3**

Anexo XXI. Teste estatístico (teste-*t Student* Independente) para o consumo alimentar em fêmeas de *Trinomys yonenagae* epilépticas (EE) e não epilépticas (NE) nas sessões 2 e 3

Group Statistics						
		grupo	N	Mean	Std. Devia	Std. Error Mean
	DIA2	1	3	5,49	3,076638	1,776298
		2	3	7,53	1,481992	0,855628

CONSUMO ALIMENTAR/100g massa corporal

Independent Samples Test										
		for Equality of Variar		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail	Mean Diff	Std. Error	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
DIA2	Equal variar	2,831672	0,167712	-1,03468	4	0,359271	-2,04	1,971632	-7,51413	3,434128
	Equal variances not assumed			-1,03468	2,880695	0,379746	-2,04	1,971632	-8,46422	4,384217

Group Statistics				
	grupo	N	Mean	Std. Deviation
DIA3	1	3	8,466667	2,67644
	2	3	8,666667	0,763763

Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances				t-test for Equality of Means				
									95% Confidence Inte	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailan Differe		Std. Error	Lower	Upper
DIA3	Equal vari	4,285	0,107	-0,124	4	0,907	-0,2	1,60693	-4,66155	4,26155
	Equal variances not assumed			-0,124	2,324	0,911	-0,2	1,60693	-6,26859	5,86859

Anexo XXI. Teste estatístico (teste-*t Student* Independente) para o consumo hídrico em fêmeas de *Trinomys yonenagae* epilépticas (EE) e não epilépticas (NE) nas sessões 2 e 3

Group Statistics

	grupo	N	Mean	Std. Deviation
DIA2	1	3	8,766667	0,61101
	2	3	9,666667	0,11547

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Inte	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tail	Mean Diff	Std. Error	Lower	Upper
DIA2	Equal variar	4,83	0,093	-2,507	4	0,066	-0,9	0,35901	-1,89677	0,09677
	Equal variances not assumed			-2,507	2,143	0,121	-0,9	0,35901	-2,3502	0,5502

Group Statistics

	grupo	N	Mean	Std. Deviation
dia3hidrico	1	3	9,633333	4,166933
	2	3	10,8	2,078461

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Inte	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailan	Differe	Std. Error	Lower	Upper
dia3hidric	Equal vari	1,005	0,373	-0,434	4	0,687	-1,167	2,688	-8,631	6,298
	Equal variances not assumed			-0,434	2,937	0,694	-1,167	2,688	-9,827	7,494

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AB'SABER, A. N. Os domínios de natureza no Brasil: potencialidades paisagísticas. 4ª edição. Ateliê editorial. São Paulo, pp. 83-100. 2007.

ANG, C. W.; CARLSON, G.C; COULTER; D. A. Massive and Specific Dysregulation of Direct Cortical Input to the Hippocampus in Temporal Lobe Epilepsy.***J Neurosci***. 2006 November 15; 26(46): 11850–11856.

ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. **Animal Behavior**, v.21, pp.205-235, 1973.

ARCHER, J. Rodent sex differences in emotional and related behavior. **Behavioral Biology**, Abstract No. 4298, 14, pp. 451-479, 1975.

ARIDA, R. M., SCORZA, F. A., CARVALHO, E. A., CAVALHEIRO, E. A. *Proechimys guyannensis*: an animal model of resistance to epilepsy. **Epilepsia,** v.46, Suppl. 5, pp.189-197, 2005.

BEN-ARI, Y.; TREMBLAY, E.; OTTERSEN, O. P. Injections of kainic acid into the amygdaloid complex of the rat: an electrographic, clinical and histological study in relation to the pathology of epilepsy. **Neuroscience**, v.5, pp.515-28, 1980.

BERTORELLI, R.; ADAMI, M.; ONGINI, E. The Mongolian gerbil in experimental epilepsy. **Ital J Neurol Sci**. 16 (1-2): 101-6; 1995.

BOUKHEZRA, O.; RIVIELLO, P.; FU, D. D.; LUI, X.; ZHAO, Q.; AKMAN, C.; Holmes, G. L. Effects of postictal state on visual-spatial memory in immature rats. **Epilepsy Research** 55; 165-175; 2003.

BROADHURST, P. L. Determinants of emotionality in the rat: I. Situational factors. **Brit. J. Psychol**., v.48, pp.1-12, 1957.

BROMFIELD, E. B.; HEINRICHS, S. Behavioral measures in animal studies: Relevance to patients with epilepsy. **Epilepsy & Behavior**; 12; 612-621; 2008.

CANTANO, L. M. R, LUCHESI, L. C., SPINELLI OLIVEIRA, E. Epilepsy and open field test in *Trinomys yonenagae*. In: **Abstract 46 th Annual Meeting of the Animal Behavior Society**, p.55, Brazil, jun. 2009.

CANTANO, L. M. R.; MANAF, P.; SPINELLI OLIVEIRA, E. . Epilepsia espontânea em um roedor neotropical *Trinomys yonenagae* (Hystricognathi: Echimyidae). In: **Encontro Anual de Etologia**, Bonito-MS. XXVII Encontro Anual de Etologia, 2009.

CANTANO, L. M. R.; LUCHESI, L. C.; SPINELLI OLIVEIRA, E. . Testes de arena discriminam machos de ratos-de-espinho, *Trinomys yonenagae*, epilépticos espontâneos de não-epilépticos? In: **XXVIII Encontro Anual de Etologia**, 2010, Alfenas. XXVIII Encontro Anual de Etologia, 2010.

CANTANO, L. M. R.; SPINELLI OLIVEIRA, E. Behavioral characterization of spontaneous epilepsy in *Trinomys yonenagae*, a Neotropical rodent. In: **Behavior, 2011**, Bloomington. Behavior; p. 36-36; 2011.

CANTANO, L. M. R.; SPINELLI OLIVEIRA, E. Spontaneous epilepsy and fitness in a wild living rat (*Trinomys yonenagae*). In: **Behavior, 2011**, Bloomington. Behavior, 2011.

CANTANO, L. M. R., SPINELLI OLIVEIRA, E. Epilepsia como uma perspectiva evolutiva em um roedor neotropical da Caatinga. In: **XXX Encontro Anual de Etologia**, 2012, Ribeirão Preto-SP. XXX Encontro Anual de Etologia, 2012.

CARVALHO, R. A., ARIDA, R. M., CAVALHEIRO, E. A. Amygdala kindling in *Proechimys guyannensis* rat: an animal model of resistance to epilepsy. **Epilepsia**, v.44, n.2, pp. 165-170, 2003.

CAVALHEIRO, E. A.; LEITE, J. P.; BORTOLOTTO, Z. A. Spontaneous recurrent seizures in rats: An experimental model of partial epilepsy. **Neuroscience and Behavior Reviews**, v.14, pp. 511-517, 1990.

CAVALHEIRO, E. A.; LEITE, J. P.; BORTOLOTTO, Z. A.; TURSKI,W. A.; IKONOMIDOU, C.; TURSKI, L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. **Epilepsia**, 32 (6): 778-782; 1991.

CAVALHEIRO, E. A.; SANTOS, N. F.; PRIEL, M. R. The pilocarpine model of epilepsy in mice **Epilepsia**, 37 (10): 1015-1019, 1996.

CAVALHEIRO, E. A.; SILVA, A. C.; NASCIMENTO, A. L; SPINELLI OLIVEIRA, E. Hippocampal electrophysiology in two animal species of the Cavia Family: one resistant to epileptogenesis and another seizure-prone. In: **27th Epilepsy Congress**, 2007, Singapore. Abstract Book, v.1, p. 90-90, 2007.

CHAKIR, A., FABENE, P. F., OUAZZANI, R., BENTIVOGLIO, M. Drug resistance and hippocampal damage after delayed treatment of pilocarpine-induced epilepsy in the rat. **Brain Research Bulletin,** v.71, pp.127—138, 2006.

CLAPCOTE, S .J; DUFFYA, S.; XIEA, G.; KIRSHENBAUMA, G.; BECHARDA, A.R.; SCHACKD, V.R.; PETERSEND, J.; SINAIA, L.; SAABA, B. J.; LERCHE, J. P.; MINASSIANCE, B. A.; ARCKERLEYE, C. A.; SLED, J. G.; CORTEZC, M. A.; HENDERSONC, J .T.; VILSEND, B.; RODERA, J. Mutation I810N in the 3 isoform of NaK-ATPase causes impairments in the sodium pump and hyperexcitability in the CNS. Proceedings of the national academy of sciences, v.106, pp. 14085-14090, 2009.

COPOLLA, G.; PASCOTTO, A. Melatonin in wake-sleep disorders in children, adolescents and young adults with mental retardation with or without epilepsy: a double-blind, cross-over, placebo-controlled Trial. **Brain Dev**. 26:373-376, 2004.

COX, B.; LOMAX, P. Brain amines and spontaneous epileptic seizures in the Mongolian gerbil. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, vol.4, pp.263-267, 1976.

CRUSIO, W. E. Genetic dissection of mouse exploratory behavior. **Behavioural Brain Research**, 125; 127-132; 2001.

D´HOOGE, R.; DE DEYN, P. P. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. **Brain Research Reviews** v.36, pp. 60–90, 2001.

DENENBERG, V. H. Open-field behavior in the rat: what does it mean? **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.159, pp.852-859, 1969.

DENENBERG, V. H. Critical periods, stimulus input, and emotional activity: A theory of infantile stimulation. **Psychological Review**, v.71, p. 335, 1970.

DEPAULIS, A.; HELFER, V.; DERANSART, C.; MARESCAUX, C H. Anxiogenic-like consequences in animal models of complex partial seizures. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, vol.21, n.6, pp.767-774, 1997.

DUBE, C; CHEN, K. Prolonged febrile seizures in the immature rat model enhance hippocampal excitability long term. **Ann Neurol**.; 47 (3); 336-344; 2000.

EMMONS, L. H. Ecology of Proechimys (Rodentia: Echimyidae) in southeastern Peru. **Tropical Ecology**, v.23, n.2, 1982.

EMMONS, L. H., **Neotropical rainforest mammals (A field guide).** , 2ªed, Chicago. The University of Chicago Press, 307p, 1997.

ENGEL, J. J.; WOLFSON, L.; BROWN, L. Anatomical correlates of electrical and behavioral events related to amygdaloid kindling. **Annals of Neurology**. v.3, pp.538-44, 1978.

EKENSTEDT, K. J.; PATTERSON, E. E.; MICKELSON, J. R. Canine epilepsy genetics. **Mamm Genome**. 23:28-39; 2012.

ERDOGAN, F.; GÖLGELI, A.; ARMAN, F.; ERSOY, A. The effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory and learning in rats. **Epilepsy Behavior**, v.5, pp.388-393, 2004.

ERDOGAN, F.; GÖLGELI, A.; KÜÇÜK, A.; ARMAN, F.; KARAMAN, Y.; ERSOY, A., Effects of pentylenetetrazole-induced status epilepticus on behavior, emotional memory and learning in immature rats, **Epilepsy & behavior**, v. 6, pp. 537-542, 2005.

FABENE, P. F.; CORREIA, L.; CARVALHO, R. A.; CAVALHEIRO, E. A; BENTIVOGLIO, M. The spiny rat *Proechimys guyannensis* as model of resistance to epilepsy: chemical characterization of hippocampal cell populations and pilocarpine-induced changes. Neuroscience vol. 104, n. 4, pp. 979-1002, 2001.

FABIO BRAGA, A. P. Balanço hídrico-alimentar de *Trinomys iheringi denigratus* em cativeiro em um contexto evolutivo. 2012 31 p. (Monografia)-Universidade de São Paulo, FFCLRP/SP.

FARABOLLINI, F.; FILE, S. E.; JOHSTON, A. L. and Wilson, C. A. An analysis of sex differences in the open-field and tests of exploration and anxiety. **British Journal of Pharmacology**, v.90: p.263, 1987.

FLAXMAN, S. M.; SHERMAN, P. W. Nausea and vomiting of pregnancy in an evolutionary perspective. **Am. J. Obstret. Gynecol**.; 2002

FONG, G. C., FONG, J. K. Recent advances in the diagnosis and management of epilepsy. **Hong Kong Medicine Journal,** v.7, pp.73—84, 2001.

FRABOTTA, L. J. **Insights into relationships among rodent's lineages based on mitochondrial genome sequence data.** Dissertation (Doctor of Philosophy) submitted to the office of graduate studies of Texas, 2005.

FRANKEL, W. N.; TAYLOR, B. A.; NOEBELS, J. L.; LUTZ, C. M. Genetic epilepsy model derived from common inbred mouse strains. **Genetics** 138: 481-489; 1994.

FREITAS, J. N. S.; EL-HANI, C. N.; ROCHA, P. B. L. Affiliation in the Torch Tail Rat, *Trinomys yonenagae* (Rodentia: Echimyidae), a Sand-dwelling rodent from Brazilian Semiarid Caatinga: Evolutionary Implications. **Revista de Etologia**, v.5, n.2, pp. 61-73, 2003.

FREITAS, J. N. S.; EL-HANI, C. N.; ROCHA, P. L. B. Affiliation in Four Echimyid Rodent species based on Intrasexual Dyadic Encounters: Evolutionary implications. **Ethology**, v. 114, pp. 389-397, 2008.

FREITAS, J. N. S. ; SILVA CARVALHO, L. A.; E-HANI, .N.; ROCHA, P. L. B. Affiliation in the social interactions in captivity of the torch tail rat, *Trinomys yonenagae* (Rodentia: Echimyidae). **Journal of Ethology**, 2009.

FRENCH, J.A. Refractory epilepsy: clinical overview. **Epilepsia** 48 (suppl. 1), pp.3—7, 2007.

GALEWSKI T, J; MAUFFREY, J-F.; LEITE, Y. L. R.; PATTON, J. L.; DOUZERY, E. J. P. Ecomorphological diversification among South American spiny rats (Rodentia; Echimyidae): a phylogenetic and chronological approach. **Molecular Phylogenetics and Evolution,** v. 34, n. 3, pp. 601-615, 2005.

GOPINATH, M.; SARMA, P. S.; THOMAS, S. V. Gender-specific psychosocial outcome for women with epilepsy. **Epilepsy & Behavior** 20; 44-47; 2011.

HALL, C.S. Emotional behavior in the rat: I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. **Journal of Comparative Physiology,** v.18, pp.385-403, 1934.

HALL, C. S. Emotional behavior in the rat. III. The relationship between emotionality and ambulatory behavior. **Journal of Comparative Physiology,** v.22, pp.345-352, 1936.

HERKES, G. K.; EADIE, M.J.; SHARBROUGH, F.; MOYER, T.; Patterns of seizures occurrence in catamenial epilepsy. **Epilepsy Research**, v.15, pp.47-52, 1993.

HOLMES, G. L.; CHRONOPOULOS, A.; STAFSTROM, C. E.; MIKATI, M. A.; THURBER, A. J.; HYDE, P. A.; THOMPSON, J. L. Effects of kindling on subsequent learning, memory, behavior, and seizure susceptibility. **Developmental Brain Research**, v.73, pp.71-77, 1993.

HUCHON, D; DOUZERY, E. J. P. From the Old World to the New World: A Molecular Chronicle of the Phylogeny and Biogeography of Hystricognath Rodents. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v. 20, n. 2, pp. 238–251, 2001.

JANSZKY, J.; SCHULZ, R.; JANSZKY, I.; EBNER, A. Medial temporal lobe epilepsy: gender differences**. J. Neurol Neurosurg Psychiatry**; 75:773-775; 2004.

JONES, R. B., MILLS, A. D. and FAURE, J. J., Genetic and experiential manipulation of fear-related behavior in Japanese quail chicks (*Coturnix coturnix japonica*). **Journal of Comparative Physiology**, v.105, pp.15-24, 1991.

KESNER, R. P., BOLLAND, B. L., DAKIS, M. Memory for spatial locations, motor responses, and objects: triple dissociation among the hippocampus, caudate nucleus, and extrastriate visual cortex. **Experimental Brain Research**, v.93, pp.462-70, 1993.

KNOWLES, K. Idiopathic epilepsy. **Clinical Techniques in Small Animal Practice**, vol. 13, n.3; 1998: pp. 144-151.

LACOMBE, V. A.; MAYES M; MOSSERI S; REED S. M; FENNER W. R; H. T. OU. Epilepsy in horses: Aetiological classification and predictive factors. **Equine Veterinary Journal** 44, 646–651, 2011

LARA, M. C.; PATTON, J. L.; DA SILVA, M. N. F. The simultaneous diversification of South American echimyid rodents (Hystricognathi) based on complete cytocrome b sequences. **Molecular Phylogenetics and Evolution**, v.5, pp. 403-413, 1996.

LARA, M. C.; PATTON, J. L. Evolutionary diversification of spiny rats (genus Trinomys, Rodentia: Echimyidae) in the Atlantic Forest of Brazil. **Zoolical Journal of Linnean Society**, v.130, pp.661-686, 2000.

LEE, R. J.; BAJOREK, J. G.; LOMAX, P. Opioid peptides and seizures in the spontaneously epileptic Mongolian gerbil. **Life sciences**, vol.33, Sup.1, pp.567-570, 1983.

LEGARE, M. E.; BARTLETT II, F. S; FRANKEL, W. N. A Major Effect QTL Determined by Multiple Genes in Epileptic EL Mice. **Cold Spring Harbor Laboratory Press** 10:42–48 ;2000.

LETTY, S.; LERNER-NATOLI, M.; RONDOUIN, G. Differential impairments of spatial memory and social behavior in two models of limbic epilepsy. **Epilepsia**, v.36, n.10, pp. 973-982, 1995.

LICHT, B. G.; LIN, S.; LUO, Y.; HYSON, L. L.; LICHT, M. H.; HARPER, K. M.; SULLIVAN, S.A.; FERNANDEZ, S. A.; JOHNSTON, E. V. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. **JAVMA**, vol. 231, n.10; 2007.

LICHTER-PELED, A., et al. Role of KCNQ2 and KCNQ3 genes in juvenile idiopathic epilepsy in Arabian foals. The Veterinary Journal (2012). Disponível em <http://dx.doi.org/10.1016/j.tvjl.2012.08.024> Acesso em: 08 jan de 2013.

Liga Brasileira de Epilepsia. Disponível em <http://www.epilepsia.org.br/site/artigo_int.php?id_artigo=10 >Acesso em: 25 jan.2013

LISTER, R. G., Ethologically-based animal models of anxiety disorders, **Pharmacology & Therapeutics**, v. 46, n. 3, pp.321-340, 1990.

LORENZATO, R. Z; CAVALLI, R. DE CARVALHO; DUARTE, G.; SAKAMOTO A. C.; MAUAD FILHO, F.; NOGUEIRA, A. A.; CUNHA S. P. DA. Epilepsia e Gravidez: Evolução e Repercussões. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia** 24 (8): 521-526 2002

LUCHESI, L. C. **Maturação sexual, ciclos reprodutivos e da temperatura no rabo-de-facho (*Trinomys yonenagae*, Echimyidae)**. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo-USP São Paulo, 2010, 106p.

MAC, T. L.; TRAN, D. S.; QUET, F.; ODERMATT, P.; PREUX, P. M.; TAN, C.T. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. **Lancet Neurology,** v.6, pp.533—543, 2007.

MALANGE, J. **Relações filogenéticas de Rodentia: uma abordagem comportamental**. Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo-USP São Paulo, 2009, 119p.

MANAF, P., SPINELLI OLIVEIRA, E. 2000. Behavioral repertoire of the spiny rat Proechimys [Trinomys] yonenagae (Rodentia: Echimyidae) in captivity. **Revista de Etologia** 2 (1): 3-15.

MANAF, P.; MORATO, S.; SPINELLI OLIVEIRA, E. Profile of wild Neotropical spiny rats (*Trinomys*, Echimyidae) in two behavioral tests. **Physiology & Behavior,** v. 79, pp. 129-133, 2003.

MANAF, P; BRITO-GITIRANA, L; SPINELLI OLIVEIRA, E. Evidence of chemical communication in the spiny rat *Trinomys yonenagae* (Echimyidae): anal scent gland and social interactions **Canadian Journal of Zoology**, v.81, n.7, pp. 1138–1143, 2003.

MANAF, P. **Estudo do comportamento social de uma população de Proechimys yonenagae (Rodentia: Echimyidae) em cativeiro.** 2000, 114p. Dissertação (Mestrado em psicologia) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

MANAF, P.; SPINELLI OLIVEIRA, E. Roedores com cheiro de tutti-frutti. **Ciência hoje,** v. 38, pp. 68-70, 2006.

MANAF, P.; SPINELLI OLIVEIRA, E. Female choice in *Trinomys yonenagae* , a spiny rat from the Brazilian Caatinga. **Revista Brasileira de Zoociências** 11(3): 201-208, dezembro 2009.

MARCOMINI, M. **Estudo do ciclo atividade-repouso de Proechimys [Trinomys] albispinus (Rodentia, Echimyidae) em cativeiro** 2000, 37p. (Monografia)- Universidade de São Paulo, FFCLRP/SP.

MARCOMINI, M. & SPINELLI OLIVEIRA, E. 2003. Activity pattern of echimyid rodent species from the Brazilian Caatinga in captivity. **Biological Rhythm Research.** 34, 157-166.

MARCOMINI, M. **Cronobiologia de duas espécies de Trinomys (Rodentia, Echimyidae).** 2004. 73p. Dissertação (Mestrado em psicologia) – Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

MARCONATO, D. A. E**studo do comportamento de cavar em uma população de *Proechimys [Trinomys] yonenagae* (Rodentia: Echimyidae) em cativeiro**, 60 pp., 2000.

MARES, M. A.; OJEDA, R. A. Patterns of diversity and adaptation in South America Hystricognathi rodents. **Mammalian biology in South America – Special Publication Series**, v.6, 1982.

MARK S. YERBY; PETER KAPLAN; TERESA TRAN. Risks and management of pregnancy in women with epilepsy. **Cleveland Clinic Journal of Medicine** v.71 • Supplement 2; 2004

MARTIN, T. Schmelzmikrostruktur in den Inzisiven alt-und neuweltlicher hystricognather Nagetiere. **Paleovertebrata, Montpellier, Mémoire Extraordinaire**, pp. 1–168, 1992.

MATOS G et al. The sleep-wake cycle in adult rats following pilocarpine-induced temporal lobe epilepsy. **Epilepsy and Behav** (2010). doi:10.1016/j.yebeh.2009.11.015

McADAM, A. G.; KRAMER, D. L. L. Vigilance as a benefit of intermittent locomotion in small mammals. **Animal Behavior**, v.55, pp.109-117, 1998.

McNAMARA, J. O.; Cellular and molecular basis of epilepsy, **The Journal of Neuroscience**, June 1994, v.14, n.6, 3143-3425.

MELLO, P. B. **Efeitos do exercício físico sobre diferentes tipos de memória em ratos normais e com prejuízo mnemônico causado pela separação maternal**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

MENDES, L. A. F. **Estudo da Biologia de Roedores Silvestres Brasileiros: aspectos do balanço hídrico e do consumo alimentar.** 1998. 67p. Monografia (Iniciação Científica) – Departamento de Biologia da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo.

MENDES, L.A. F.; ROCHA, P. L. B.; RIBEIRO, M. F. S.; PERRY, S. F.; SPINELLI OLIVEIRA, E. Differences in ingestive balance of two populations of Neotropical *Thrichomys apereoides* (Rodentia, Echimyidae). **Comparative Biochemistry and Physiology.** Parte A: Molecular & Integrative Physiology, v. 138, p. 327-332, 2004.

MIDZYANOVSKAYA, I. S.; SHATSKOVA, A.B.; SARKISOVA, K. Yu.; LUIJTELAAR, G.van.; TUOMISTO, L.; KUZNETSOVA, G.D. Convulsive and nonconvulsive epilepsy in rats: effects on behavioral response to novelty stress. **Epilepsy & Behavior**, 6, 543-551, 2005.

MONTGOMERY, K. C.; MONKMAN, J. A., The relation between fear and exploratory behavior, **Journal of Comparative Physiology**, v.48, pp 132-136, 1955.

MOOJEN, J. **Os roedores do Brasil**, Rio de Janeiro: 1952.

MORELL, M. J. Reproductive and Metabolic Disorders in Women with Epilepsy. **Epilepsia**, 44(Suppl. 4):11–20, 2003.

MORI, M.; KAWADA,T.; TORII,K., Appetite and taste preference in growing rats given various levels of protein nutrition, **Brain Research Bulletin**, v.27n.3-4, pp. 417-22, 1991.

MORMÈDE, P.; GARCÍA-BELENGUER, S.; DULLUC, J.; OLIVER, C. Independent segregation of a hyperactive hypothalamic-hypophyso-adrenal axis and a reduced behavioral reactivity in pigs. **Psychoneuroendocrinology**, v.19, pp. 305-311, 1994.

NASCIMENTO, A.L; SILVA, A.C.; SCORZA, F.A.; SPINELLI OLIVEIRA, E.; PRIEL, M.R.; CAVALHEIRO, E.A. In vitro hippocampal electrophysiological study of the rodent *Trinomys yonenagae*: an animal species with spontaneous seizures. *In*: 27 th Epilepsy Congress, 2007, Singapore. Abstract Book, 2007. v. 1 pp.

NESSE, R. M. An Evolutionary Perspective on Psychiatry .**Comprehensive Psychiatry** Vol. 25, No. 6, (November/December) 1964.

NOWAK, R. M.; **Walker´s Mammals of the world**, Baltimore, The Johns Hopkins University Press, v. 2, 50. Ed, 1629 p., 1999.

OKAICHI, Y.; AMANO, S.; IHARA, N.; HAYASE, Y.;TAZUMI, T.; OKAICHI,H. Open-field behaviors and water-maze learning in the f substrain of ihara epileptic rats. **Epilepsia**, v. 47, pp. 55-63, 2006.

OLIVEIRA SPINELLI, E.; COIMBRA, T. M.; ROCHA, P. L. B. Determinação de alguns parâmetros fisiológicos do roedor Proechimys sp. In: **X Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental – FeSBE**, São Paulo, 1995.

OTTONI, E. B. **Etholog 2.25** Ethological transcription tool software.

PAN, J.; LONG, L.; CHEN, Y, LIANG, J. **Effects of experimental epilepsy on rats exploring ability**. Disponível em: < http://www.docin.com/p-7484721.html#documentinfo>. Acesso em: 12 ago. 2009.

PARINEJAD, N.; KESHAVARZI, S.; MOVAHEDIN, M.; RAZA, M., Behavioral and histological assessment of the effect of intermittent feeding in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy, **Epilepsy Research**, 2009.

PITÁCEK, L. J. FU, YING-HUI. What´s new in epilepsy genetics? **Molecular Psychiatry** (2003) 8, 463-465. doi: 10.1038/sj.mp.4001292.

PORTARIA SAS/MS Nº492, DE 23 DE SETEMBRO DE 2010. MINISTERIO DA SAÚDE. SECRETARIA DA ATEBÇAO A SAUDE.

PRUT, L; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European Journal of Pharmacology**, 463; 3; 33; 2003.

QUIGG M. Circadian rhythms: interactions with seizures and epilepsy. **Epilepsy Res**; 42:43-55, 2000.

RACINE, R. J. Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. **Eletroenceph.clin.Neurophysiol**. 32: 281-294; 1972.

RAMOS, A.; MORMÈDE, P., Stress and emotionality: a multidimensional and genetic approach, **Neuroscience & biobehavioral reviews**, v.22, n.1, pp 33-57, 1998.

REIS, A. C. S. Clima da Caatinga. **Anais da Academia Brasileira de Ciência**, v.48, n.2, pp.325-335, 1976.

RIBEIRO, M. F. S.; ROCHA, P. L. B.; MENDES, L. A. F.; PERRY, S. F.; SPINELLI OLIVEIRA, E. Physiological effects of short-term water deprivation in the South American sigmodontine rice rat *Oligoryzomys nigripes* and water rat *Nectomys squamipes* within a phylogenetic context. **Canadian Journal of Zoology**, v. 82, p. 1326-1335, 2004.

ROBERTO, L. F. **Estudo neuroanatômico do *Trinomys yonenagae*, um pequeno roedor silvestre de hábito fossorial, ilustra a importância do hipocampo às pressões ambientais do paleodeserto**. 2012. 38 p. Monografia (Iniciação Científica) Departamento de Biologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo, Brasil.

ROCHA, P. L. B. **Ecologia e morfologia de uma nova espécie de *Proechimys* (Rodentia: Echimyidae) das dunas interiores do rio São Francisco (BA).** 1992. Dissertação (Mestrado em zoologia) – Depto. de Zoologia do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1992.

ROCHA, P.L. B. *Proechimys yonenagae*, a new species of spiny rat (Rodentia: Echimyidae) from fossil sand dunes in the Brazilian Caatinga. **Mammalia**, v. 59, n. 4, pp. 537-549, 1995.

ROCHA, P.L.B.; RENOUS, S.; ABOURACHID, A.; HOFLING, E. Evolution toward asymmetrical gaits in Neotropical spiny rats (Rodentia: Echimyidae): evidences favoring adaptation. (Report) **Canadian Journal of Zoology**, 2007.

RODRIGUES, M. T. Herpetofauna das dunas interiores do Rio São Francisco, Bahia, Brasil. I. Introdução à área e descrição de um novo gênero de microteídeo (*Calyptommatus*) com notas sobre sua ecologia, distribuição e especiação (Sáuria, Teiidae). **Papéis Avulsos de Zoologia**, v. 37, n. 20, pp. 321-327, 1991.

RODRIGUES, M. T. Lizards, Snakes, and Amphisbaenians from the Quaternary Sand Dunes of the Middle Rio São Francisco, Bahia, Brazil. **Journal of Herpetology**, v.30, n.4, pp. 513-523, 1996.

ROSA, R. L. B. Discriminação olfatória no roedor social ***Trinomys yonenagae* (*Caviomorpha: Echimyidae*).** Dissertação de Mestrado, Instituto de Psicologia, Universidade de São Paulo-USP São Paulo, 2011, 63p.

ROWLANDS, I.; WEIR, B. **The Biology of Hystricomorph Rodents**. Symposia of The Zoological Society of London, n.34. Academic Press, 1974.

ROYCE, J.R On the construct validity of open-field measures. **Psychological Bulletin**, v.84, n.6, 1098-1106, 1977.

SANCHES LONGO, L. P.; GONZÁLES SALDAÑA, L. E. Hormones and their influence in epilepsy, **Acta Neurol Latinoam**., 12: 29-47, 1966.

SCHMIDT-NIELSEN, K. **Desert animals*:*** Physiological problems of heat and water. Dover Publications. New York. 1964.

SCHWARTZKROIN, P. A. (1994), Role of the hippocampus in epilepsy. **Hippocampus,** 4:239–242. doi: 10.1002/hipo.450040302

SHINNAR S, BERG AT, MOSHÉ SL. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. **Pediatrics** 1990; 85:1076-1085.

SIMON, P., DUPUIS, R., COSTENTIN, J. Thigmotaxis as an index of anxiety in mice. Influence of dopaminergic transmissions. **Behavioural Brain Research**, v. 61, n.1, pp.59-64, 1994.

SNEAD III O. C. Daily rhythms of seizure activity and behavior in a model of atypical absence epilepsy. **Epilepsy and Behavior**; 9:564-572, 2006.

STAFSTROM, C. E. CHRONOPOULOS A.,THURBER, S. THOMPSON, J. L. HOLMES, G. L. Age-dependent cognitive and behavioral deficits after kainic acid seizures. **Epilepsia**, v.34, pp.420-432, 1993.

STAFSTROM, C. E., SUTULA, T. P., SAYIN, U. Seizures in the developing brain cause adverse long-term effects on spatial learning and anxiety. **Epilepsia**, 45 (12); 1539-1548; 2004.

STEWART, L. S; BERCOVICI, E; SHUKLA, R; SERBANESCU, I; PERSAD. V.; MISTRY, N.; CORTEZ, M. A.; SNEAD III O. C. Daily rhythms of seizure activity and behavior in a model of atypical absence epilepsy. **Epilepsy and Behavior** 2006; 9: 564-572.

SUAREZ, S. D., GALLUP, G. G. Open-field behavior in guinea pigs: developmental and adaptive considerations. **Behavioral Processes**, v.7., pp.267-274, 1982.

THOMAS, W. B. Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. **Vet Clin Small Anim** 40; 161–179; 2010.

THOMPSON, C. I. **Long-term behavioral development of Rhesus monkeys after amygdalectomy in infanty.** *In*: Ben-Ari Y, ed. The amydaloid complex. Amsterdam: Elsevier, pp.259-70, 1981.

TOWFIGHI, J.; HOUSMAN, C.; MAUGER, D.; VANNUCCI, R. C. Effects of seizures on cerebral hypoxic-ischemic lesions in immature rats. **Developmental Brain Research** 113; 83-95; 1999.

TREIT, D., FUNDYTUS, M. Thigmotaxis as a test for ansiolytic activity in rats. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, v.31, pp.959-962, 1989.

VALOTTA, A. DA SILVA, CAVALHEIRO, E. A. Epilepsia: uma janela para o cérebro. Laboratório de Neurologia Experimental da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESPEPM). **A Mente Humana** 3; 2004

VERITY CM, GOLDING J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study.**BMJ** 1991; 303:1373–6.

WESTBROOK, G. L., Crises e epilepsia. In: KANDEL, E. R.; SCHWARTZ, J. H, **Fundamentos da neurociência e do comportamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, pp. 910-935, 1997.

WHIMBEY, A. E.; DENENBERG, V. H. Two independent behavioral dimensions in open-field performance. **Journal of Comparative Physiology and Psychology**, v. 63, n.3, p. 500 -504, June 1967.

WHISHAW, I. Q.; HAUN, F.; KOLB, B., Analysis of behavior in laboratory rodents. In: WINDHORST U., JOHANSON, H Ed(s) **Modern Techniques in neuroscience research**, Spinger, pp. 1243-1275, 1999.

WILSON, D. E. & REEDER, D. M. (eds.). **Mammal Species of the World:** A Taxonomic and Geographic Reference. 3rd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2005.

WOODS, C.A. Suborder Hystricognathi. In: WILSON, D.E., REEDER, D.M. (Eds.), **Mammals Species of the World**: A Taxonomic and Geographic Reference. Smithsonian Institution Press, Washington, pp. 771–806, 1993.

ZAR, J. H., **Biostatistical analysis**. 3 ed., New Jersey: Prentice-hall. Inc., 662p. 1996.

Redigido de acordo com as diretrizes:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação: Referência –Elaboração; Rio de Janeiro, 2002.

_____. **NBR 10520**: Informação e documentação: citações em documentos - apresentação. Rio de Janeiro, 2002.

_____. **NBR 6024:** Informação e documentação - Numeração progressiva das seções de um documento escrito – Apresentação, Rio de Janeiro, 2003.

MALERBO, M. B. **Referências e citações bibliográficas: Manual de orientação**, Ribeirão Preto, PCARP – USP (Serviço de Biblioteca e documentação), 1996.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Sistema Integrado de bibliotecas. Grupo DiTesis. In: FURANO, V.M. B. de O. (coord.). **Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP:** documento eletrônico e impresso. São Paulo: SIBi-USP, 110p., 2004.