

**SIMONE NAKAO PINHEIRO**

**EFEITO DO ESCITALOPRAM NAS  
TAREFAS DE ESQUIVA INIBITÓRIA E  
FUGA EM RATOS SUBMETIDOS AO  
LABIRINTO EM T- ELEVADO.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
de Ribeirão Preto da Universidade de São  
Paulo para obtenção do título de Doutor  
junto ao Departamento de Neurologia,  
Psiquiatria e Psicologia Médica.

Ribeirão Preto  
2007

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

**EFEITO DO ESCITALOPRAM NAS  
TAREFAS DE ESQUIVA INIBITÓRIA E  
FUGA EM RATOS SUBMETIDOS AO  
LABIRINTO EM T- ELEVADO.**

Simone Nakao Pinheiro

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para concorrer ao título de Doutor pelo curso de Pós-Graduação em Saúde Mental – Área de Concentração: Saúde Mental.

Orientador: Prof. Dr. Frederico G. Graeff

Ribeirão Preto  
2007

## FICHA CATALOGRÁFICA

Pinheiro, Simone Nakao.

Efeito do escitalopram nas tarefas de esquiva inibitória e fuga em ratos submetidos ao Labirinto em T-elevado/  
Simone Nakao Pinheiro - Ribeirão Preto, 2007.

101 p.; 30 cm

Dissertação (Doutorado) – Faculdade de Medicina de  
Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, 2007.

Orientador: Prof. Dr. Frederico G. Graeff.

1. Escitalopram. 2. Imipramina. 3. Ansiedade. 4.  
Tratamento agudo, sub-crônico, crônico. 5. Labirinto em  
T-elevado.

*Quando uma criatura desperta para um grande sonho e sobre ele lança toda sua alma, todo o universo conspira a seu favor.*

*Goethe*

*Dedico aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio e incentivo constante em tudo que realizo, e a todos os animais cujas vidas são ceifadas em prol da ciência.*

## *Agradecimentos*

- *Ao Prof. Dr Frederico G. Graeff pela rica orientação e convívio ao longo destes meses de trabalho.*
- *A Prof.<sup>a</sup> Dra Cristina Marta Del-Ben, mais conhecida como Kit, minha eterna gratidão pela amizade, presença, orientação e apoio constante neste trabalho .*
- *Ao Prof. Dr Hélio Zangrossi Junior, e em especial ao técnico Afonso, cuja presença foi indispensável para a realização deste estudo.*
- *Aos amigos do laboratório de farmacologia experimental ( Valquíria, Janaina, Roger e Vanessa) pelo convívio e auxílio prestado. Não poderia deixar de agradecer a psicóloga Lara pela amizade no decorrer deste trabalho.*

## SUMÁRIO

Resumo	
Summary/Abstract	
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Conceito de ansiedade.....	1
1.1.1 Transtorno do pânico e farmacoterapia.....	4
1.1.2 Transtorno de ansiedade generalizada e farmacoterapia.....	8
1.2 Substrato neuroquímico da ansiedade.....	12
1.2.1 Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT).....	12
1.2.2 Noradrenalina.....	16
1.3 Teoria de Deakin e Graeff sobre o papel da serotonina na ansiedade...	19
1.4 Modelos animais de ansiedade.....	20
1.4.1 Labirinto em cruz.....	23
1.4.2 Labirinto em T-elevado.....	27
2. OBJETIVOS .....	44
2.1 Objetivo geral.....	44
2.2 Objetivos específico.....	44
3. MATERIAIS E MÉTODOS .....	45
3.1 Sujeitos .....	45
3.2 Drogas.....	45
3.3 Aparelhos experimentais.....	46
3.3.1 Labirinto em T-elevado.....	46
3.3.2 Campo aberto.....	46
3.3.3 Procedimento Experimental.....	48
3.4 Análise estatística.....	50
4. RESULTADOS .....	51
4.1 Experimento 1- Efeito do tratamento agudo (1dia).....	51
4.2 Experimento 2- Efeito do tratamento sub-crônico (14dias).....	53
4.3 Experimento 3- Efeito do tratamento crônico (21 dias).....	55
5. DISCUSSÃO .....	59
6. CONCLUSÕES.....	74

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	76
-------------------------------------	----

## RESUMO

PINHEIRO,S.N. Efeito do escitalopram nas tarefas de esquiiva inibitória e fuga em ratos submetidos ao labirinto em T-elevado. 2007. 101p. Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2007.

O escitalopram é um inibidor da recaptação de serotonina utilizado no tratamento dos transtornos de ansiedade. Existem evidências clínicas demonstrando que o escitalopram tem início de ação mais precoce no transtorno de pânico e de ansiedade generalizada. O presente trabalho teve como objetivo investigar os efeitos do escitalopram em um modelo experimental de ansiedade, o labirinto em T- elevado (LTE). O LTE tem um braço fechado por paredes que são perpendiculares a dois braços abertos. Através deste modelo realizamos duas tarefas comportamentais: esquiiva inibitória e fuga. A esquiiva inibitória tem relação com o transtorno de ansiedade generalizada e a fuga com o transtorno de pânico. Os ratos foram alocados em cinco grupos, sendo administrado respectivamente por via oral: imipramina (15 mg/kg), escitalopram (2, 4 e 8 mg/kg) e solução salina. Foram utilizados três regimes de administração das drogas: agudo (1dia), sub-crônico (14dias) e crônico (21 dias). Depois da realização do teste no LTE, todos os animais foram colocados em um campo aberto com a finalidade de se medir a atividade locomotora. Os resultados demonstraram que a administração aguda das três doses de escitalopram prejudicou a esquiiva inibitória (efeito ansiolítico), enquanto a imipramina foi ineficaz. Ambas as drogas não prejudicaram a fuga. Com a administração sub-crônica ambas as drogas foram ineficazes na esquiiva inibitória e na fuga. Depois do tratamento crônico, a esquiiva inibitória foi prejudicada (efeito ansiolítico) pela imipramina e pelas duas maiores doses de escitalopram. Em adição, a imipramina e a maior dose de escitalopram prejudicaram a fuga (efeito panicolítico). A atividade locomotora dos animais foi aumentada pelas três doses de escitalopram administradas cronicamente. Portanto, a imipramina e o escitalopram apresentaram efeito ansiolítico e panicolítico no LTE com o tratamento crônico; Agudamente, somente o escitalopram diminuiu a ansiedade. Os resultados evidenciaram uma ação ansiolítica precoce do escitalopram, similar aos estudos em humanos, porém o efeito panicolítico só foi observado com o tratamento crônico. Nenhum efeito foi observado com o tratamento sub-crônico, sendo que os mecanismos de ação ansiolítica do escitalopram com o tratamento agudo e crônico provavelmente são diferentes. A administração crônica de escitalopram demonstrou um efeito psicoestimulante nos ratos submetidos ao campo aberto. Este estudo reforça o fato de que o escitalopram pode facilitar a aderência ao tratamento devido a sua precoce ação ansiolítica .

Palavras-chave: Escitalopram; Imipramina; Ansiedade; Tratamento Agudo, Sub-crônico, Crônico; Labirinto em T-elevado.



## SUMMARY

**PINHEIRO,S.N. Escitalopram effects in the inhibitory avoidance and escape task in the rats submitted to elevated T-maze.** 2007. 101p. Thesis (Doctoral)-School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2007.

Escitalopram is a selective inhibitor of serotonin reuptake that is used to treat anxiety disorders. There are clinical evidences indicating that the escitalopram has a precece action in the panic and anxiety generalised disorders. The present work had as objectives identification of escitalopram effects in the elevated T-maze (ETM), an experimental model of anxiety. The ETM has one arm enclosed by walls that is perpendicular to two opposed open arms. Across this model is possible the realization of the two behavioral tasks: inhibitory avoidance and escape. Inhibitory avoidance has been related to generalised anxiety disorder, while escape to panic disorder. Rats were allocated in five groups respectively administered imipramine (15 mg/kg), escitalopram (2, 4 e 8 mg/kg) and saline, orally. Three regimens of drug administration were used: acute (1day), subchronic (14 days) and chronic (21 days). After the ETM test, all rats were placed in a square arena to measure the locomotion. The results demonstrated that acute administration of the three doses of escitalopram impaired inhibitory avoidance (anxiolytic effect), while imipramine was ineffective. Escape was unaffected by either drug. With subchronic administration, both drugs were ineffective on either inhibitory avoidance or escape. After chronic treatment, the inhibitory avoidance was impaired (anxiolytic effect) by imipramine and by the two highest doses of escitalopram. In addition, imipramine and highest dose of escitalopram impaired the escape (panycolytic effect). The locomotor activity of animals was increased by three doses of escitalopram, given chronically. This work conclude that imipramine and escitalopram had anxiolytic and panicolytic effects in the ETM with chronic treatment. Acutely, only escitalopram decreased anxiety. The results showed that escitalopram has an earlier anxiolytic action similar to studies in humans, but panicolytic effect was only observed with chronic treatment. Since no such effect was observed following subchronic administration, the mechanisms of the early and late anxiolytic actions of escitalopram are likely to be different. The chronic administration of escitalopram had a psychostimulant effect in the rats submitted the square arena. This research reinforces that escitalopram administration can make the adherence to the treatment easier due to its fast anxiolytic action.

Keywords: Escitalopram; Imipramine; Anxiety; Acute, Subchronic, Chronic Treatment; Elevated T-maze.