



**Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Nutrição  
Programa de Pós-Graduação  
Mestrado em Nutrição  
Área de Concentração: Bases Experimentais**



**Tereza Cristina Bomfim de Jesus Deiró**

**DESENVOLVIMENTO SOMÁTICO E SENSORIO-MOTOR E PADRÃO  
DO CONSUMO ALIMENTAR, EM RATOS: EFEITOS DO TRATAMENTO  
COM INIBIDOR DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA DURANTE O  
PERÍODO DE CRESCIMENTO RÁPIDO DO ENCÉFALO**

Recife

1998



**Universidade Federal de Pernambuco  
Centro de Ciências da Saúde  
Departamento de Nutrição  
Programa de Pós-Graduação  
Mestrado em Nutrição  
Área de Concentração: Bases Experimentais**



**Tereza Cristina Bomfim de Jesus Deiró**

**DESENVOLVIMENTO SOMÁTICO E SENSÓRIO-MOTOR E PADRÃO  
DO CONSUMO ALIMENTAR, EM RATOS: EFEITOS DO TRATAMENTO  
COM INIBIDOR DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA DURANTE O  
PERÍODO DE CRESCIMENTO RÁPIDO DO ENCÉFALO**

Dissertação apresentada para obtenção do título de Mestre em Fisiologia da Nutrição no Curso de Pós-Graduação do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco.

Contou com o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

**Orientador: Prof. Dr. Raul Manhães de Castro**  
Docteur de l'Université Pierre et Marie Curie  
(Paris 6) Professor Adjunto - Departamento de  
Nutrição - Universidade Federal de Pernambuco

Recife

1998

**Deiró, Tereza Cristina Bomfim de Jesus**

**Desenvolvimento somático e sensório-motor e padrão do consumo alimentar, em ratos: efeitos do tratamento com inibidor de recaptção da serotonina durante o período de crescimento rápido do encéfalo / Tereza Cristina Bomfim de Jesus Deiró. – Recife: O Autor, 1998.**

**117 folhas : il., fig.**

**Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Nutrição, 1998.**

**Inclui bibliografia e anexos.**

**1. Dieta equilibrada - Ratos - Estudo experimental. 2. Aleitamento materno - Ratos Comportamento neonatal e adulto. 3. Serotonina – Sistema nervoso central (SNC) – Antidepressivos – Rato – Estudo experimental. 4. Desenvolvimento e Crescimento (Reflexos e medidas murinométricas\_ -Ratos. I, Título.**

**613.2.083:612.82  
613.20832**

**CDU (2.ed.)  
CDU (21.ed.)**

**UFPE  
BC2004-221**

**Tereza Cristina Bomfim de Jesus Deiró**

**DESENVOLVIMENTO SOMÁTICO E SENSORIO-MOTOR E PADRÃO  
DO CONSUMO ALIMENTAR, EM RATOS: EFEITOS DO  
TRATAMENTO COM INIBIDOR DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA  
DURANTE O PERÍODO DE CRESCIMENTO RÁPIDO DO ENCÉFALO**

Dissertação submetida e aprovada com distinção pela banca examinadora.

Recife, 16 de novembro de 1998

Orientador:



---

Prof. Dr. Raul Manhães de Castro  
(Departamento de Nutrição do CCS-UFPE)

Comissão Examinadora:



---

Prof. José Eulálio Cabral Filho  
(Departamento de Nutrição do CCS - UFPE)



---

Profa. Débora Catarine Nepomuceno de Pontes Pessoa  
(Departamento de Nutrição do CCS - UFPE)



---

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva  
(Departamento de Neuropsiquiatria do CCS - UFPE)

Ainda que eu falasse as línguas dos homens e dos anjos... e conhecesse todos os mistérios e toda ciência e ainda que tivesse toda fé de maneira tal que transportasse os montes, e não tivesse amor nada seria". (Coríntios, 13)

## RESSUSONHANDO

O acaso me fez pensar  
Avariei minha realidade  
Chorei num tronco morto  
Borrei a madeira de suor  
Enxuguei a lágrima de um bêbado  
Dividi a tristeza com um palhaço  
Morri  
Amanheci  
Comi um fruto  
Nasci grão  
Então mutante...  
Amei

Tereza Deiró

*Este poema reflete os meus sentimentos durante a elaboração deste trabalho assim,  
dedico-o a mim mesma*

## Dedicatória

*À minha mãe Eleuzina Maciel Bomfim de Jesus (in memorian) cuja grandeza das estrelas e simplicidade das flores, de mulher e cidadã foi singular, me fazendo ser tudo o que sou, o meu imensurável agradecimento e o meu amor maior.*

*À meu pai Damião Pereira de Jesus homem simples, vítima de um sistema que lhe premiou com o analfabetismo, porém agraciado pela simplicidade dos pássaros, legado da natureza. Obrigada pelo carinho e por ter sempre confiado em mim.*

## AGRADECIMENTOS

À **Deus**, que deu-me o grande prêmio de ter nascido a 16 de novembro, de ter a alegria como uma constante em minha vida, de acreditar em mim e nas pessoas ao meu redor e, pela sensação da sua constante presença. Obrigada.

Ao professor, orientador desta tese **Dr. Raul Manhães de Castro**, pelo incentivo, pela maneira como se conduziu como professor e amigo, fatores determinantes para a elaboração desse trabalho e com quem aprendi lições inesquecíveis. O uso de palavras das mais simples às mais rebuscadas não expressariam toda gratidão, carinho, admiração e o meu enorme respeito.

Ao professor **Rubem Carlos Araújo Guedes**, pelo acompanhamento e pela ajuda sempre oportunos. Expresso aqui o meu maior respeito e estima.

Ao professor **José Eulálio Cabral Filho**, pela orientação nos testes estatísticos tão importantes neste trabalho. Sinceros agradecimentos.

A professora **Fernanda Bezerra Ramos Costa**, pela preciosa ajuda durante a elaboração do projeto. Minha grande estima e amizade.

Às professoras **Florisbela de A. Campos, Francisca Bion** e todos os professores do curso que por ventura tenha omitido os nomes. Obrigada pelos novos conhecimentos e pela amizade.

À **Lucia Pires Ferreira**, de quem jamais quero prescindir a amizade, pela ajuda indispensável nos trabalhos estatísticos e de computação. A minha imensa gratidão e amizade.

Ao professor **José Audísio Costa** pelos ensinamentos e pela admirável forma política de ver a ciência. A minha sincera consideração e amizade.

Ao professor **Everton Almeida** pela colaboração sempre que necessárias ao andamento dos trabalhos do Laboratório de Fisiologia da Nutrição.

Aos funcionários **Hamilton Salviano, José Paulino Ramos, Ana de França, Charles Araújo, Neci do Nascimento, Damiana Torres** pela amizade e ajuda sempre que necessária. O meu muito obrigado.

Às minhas oito irmãs e meu único irmão, (*in memoriam*). Agradeço por terem de alguma forma contribuído para minha formação como pessoa cidadã e meu crescimento sob todos os aspectos.

À minha colega e amiga **Jairza Barreto Medeiros e nossa pequena Mayra** com quem aprendi tanto. Obrigada pela convivência e por dividir comigo as apreensões de uma situação nova em nossas vidas durante este mestrado.

Às amigas **Adenilda Queirós, Daniela Neder e Cristina Lima** que comigo dividiram o espaço, as alegrias e a saudade da terra baiana, a **Joseana Saraiva** minha querida amiga cearense e à colega e amiga **Karla Mônica**. Jamais esquecerei tudo que fizeram por mim.



A todas as colegas de turma do meu ano de ingresso, agradeço imensamente pela acolhida, pela alegria da convivência e apoio recebidos. Jamais esquecerei vocês.

Aos estagiários do Laboratório de Fisiologia da Nutrição, **Rogério Freitas, Paulo Oliveira, Jayse Galvão, Katiane Cavalcanti, Sandra Lopes, Wylla Ferreira, Cristiano Mendes, Ivna Souza e Rogério Gomes**. Seria muito difícil expressar o carinho que tenho por vocês. Obrigada por tudo.

Às colegas da **Escola de Nutrição da UFBA** pelo apoio irrestrito, particularmente à minha liberação para fazer este curso de mestrado. A minha gratidão e profunda amizade.

À PRPPG-UFBA e à **Maísa Sales** pelo acompanhamento eficiente e resolução de problemas pertinentes ao PICDT-UFBA-CAPEs.

À professora e colega **Raquel Santana** que não mediu esforços para as cansativas sessões de fotos. Sinceramente, obrigada.

Aos meus **amigos** deste Brasil afora (particularmente os da Bahia, minha terra que tanto amo) que como eu, pensam em construir um Brasil independente sem as marcas da injustiça, da fome e das desigualdades, companheiros que prescindiram da minha presença na militância política e acreditaram no meu sucesso. A vocês a minha promessa de voltar mais forte para continuar.

Finalmente, a **Haroldo Deiró** meu esposo e grande companheiro pelo amor e tanta tolerância a mim dedicado e, à minha prole: **Ricardo, Pablo, Renata, Paula, Graziela, Haroldo Filho e Rodrigo**. Para vocês todas as palavras se tornam pequenas e insuficientes para expressar o meu agradecimento por tanta compreensão, às vezes ainda inconsciente, durante tantos meses de ausência. Vocês são o que tenho de mais importante na minha vida. Tudo o que faço e farei é pelo amor que tenho por vocês.



## SUMÁRIO

---

**S U M Á R I O**

Abreviaturas	
RESUMO	
INTRODUÇÃO	15
JUSTIFICATIVA	27
OBJETIVOS	29
Objetivo Geral	29
Objetivos Específicos	29
HIPÓTESES	31
METODOLOGIA	33
Delineamento Experimental	33
Estudo dos indicadores de desenvolvimento somático durante o período de aleitamento	34
Estudo de indicadores de desenvolvimento sensório-motor	39
Estudo de indicadores de desenvolvimento após o período de aleitamento	43
Estudo do consumo alimentar	43
Estudo do peso de órgãos	48
Análise estatística	52
RESULTADOS	54
Estudo de indicadores de desenvolvimento durante o período crítico de desenvolvimento neural	54
Avaliações murinométricas	54
Avaliação da maturação de características físicas	60
Avaliação de indicadores de maturação sensório-motora	62
Estudo de indicadores de desenvolvimento após o período de aleitamento	65
Estudo do consumo alimentar	69
Estudo do peso de órgãos	76
DISCUSSÃO	84
CONCLUSÃO	102
PERSPECTIVAS	104
ABSTRACT	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	108
OUTRAS PUBLICAÇÕES	

## Abreviaturas

<b>5-HT</b>	5-hidroxitriptamina, serotonina	<b>PCA</b>	Peso corporal absoluto
<b>5,7 – DHT</b>	5,7 dihidroxitriptamina	<b>PCAFinal</b>	Peso corporal absoluto no final
<b>5-HIAA</b>	Ácido 5-hidroxiindolacético	<b>PCAINicial</b>	Peso corporal absoluto no início
<b>8-OH-DPAT</b>	8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin	<b>pCPA</b>	para-clorofenilalanina
<b>A</b>	Reação de aceleração	<b>PCSA</b>	Peso do cérebro seco absoluto
<b>ACA</b>	Abertura do conduto auditivo	<b>PCSR</b>	Peso do cérebro seco relativo
<b>AO</b>	Abertura dos olhos	<b>PCUA</b>	Peso do cérebro úmido absoluto
<b>AP</b>	Aversão ao precipício	<b>PCUR</b>	Peso de cérebro úmido relativo
<b>APA</b>	ABERTURA DO PAVILHÃO AUDITIVO	<b>PESA</b>	Peso do encéfalo seco absoluto
<b>CAA</b>	Consumo alimentar absoluto	<b>PESR</b>	Peso do encéfalo seco relativo
<b>CAR</b>	Consumo alimentar relativo	<b>PEUA</b>	Peso do encéfalo úmido absoluto
<b>CC</b>	Comprimento da cauda	<b>PEUR</b>	Peso do encéfalo úmido relativo
<b>CHA</b>	Consumo hídrico absoluto	<b>PFSA</b>	Peso do fígado seco absoluto
<b>CHR</b>	Consumo alimentar relativo	<b>PFSR</b>	Peso do fígado seco relativo
<b>Cit</b>	Citalopram	<b>PFUA</b>	Peso do fígado úmido absoluto
<b>Cit10</b>	Grupo citalopram de 10 mg/kg	<b>PFUR</b>	Peso do fígado úmido relativo
<b>Cit20</b>	Grupo citalopram de 20 mg/kg	<b>PN</b>	Pós-natal
<b>Cit5</b>	Grupo citalopram de 5 mg/kg	<b>PP</b>	Preensão palmar, reflexo de
<b>CV</b>	Colocação pelas vibrissas	<b>QAO</b>	Quota de água oferecida
<b>DOI</b>	4-metil-2,5-dimetoxifenilsopropilamina	<b>QF</b>	Quantidade fecal
<b>EAPC</b>	Eixo ântero-posterior do crânio	<b>QHI</b>	Quota hídrica ingerida
<b>EFA</b>	Excreção fecal absoluta	<b>QI</b>	Quota alimentar ingerida
<b>EFR</b>	Excreção fecal relativa	<b>QO</b>	QUOTA OFERECIDA
<b>EL</b>	Eixo longitudinal	<b>RA</b>	Rejeito de água
<b>ELLC</b>	Eixo látero-lateral do crânio	<b>RD</b>	Recuperação de decúbito
<b>EP</b>	Erro padrão	<b>RL</b>	Rejeito limpo
<b>EUA</b>	Excreção urinária absoluta	<b>RS</b>	Resposta ao susto
<b>EUR</b>	Excreção urinária relativa	<b>RJS</b>	Rejeito sujo
<b>GN</b>	Geotaxia negativa	<b>Sal</b>	GRUPO SALINA
<b>III</b>	Irrupção dos incisivos inferiores	<b>SN</b>	Sistema nervoso
<b>Ing</b>	Grupo ingenuo	<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>ISRS</b>	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina	<b>SSRI = ISRS</b>	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina
<b>mCPP</b>	m-clorofenilpiperazina	<b>VPA</b>	Variação do peso absoluto
<b>NaCl</b>	Cloreto de sódio	<b>VPR</b>	Variação do peso relativo
<b>PC</b>	Peso corporal	<b>VU</b>	Volume urinário



## RESUMO

---

RESUMO - Neste trabalho foram investigadas, em ratos, as repercussões do tratamento com inibidor seletivo de serotonina (ISRS) sobre a ontogênese de reflexos, a maturação somática e sensorio-motora e o consumo alimentar no animal adulto. Para isso, ratos Wistar machos foram divididos em grupos recebendo diariamente, do 1º ao 21º dia de vida os seguintes tratamentos s.c. Ingênuo (Ing; n=26), sem tratamento; Salina (Sal; n=24), NaCl a 0,9% (2ml/kg) e; citalopram (Cit) nas doses: 5 mg/kg (Cit5, n=10); 10 mg/kg (Cit10, n=10), ou 20 mg/kg (Cit20, n=26). Foram realizadas diariamente, do 1º ao 21º e, a cada 3 dias, do 24º ao 60º dia pós-natal, as seguintes avaliações murinométricas: peso corporal (PC), comprimento da cauda (CC), eixos do crânio látero-lateral e ântero-posterior (ELLC e EAPC). Registrou-se o dia de aparecimento das seguintes características físicas: abertura do pavilhão auditivo (APA), abertura do conduto auditivo (ACA), irrupção dos incisivos (III) e abertura dos olhos (AO). Foram avaliados diariamente os seguintes reflexos: preensão palmar (PP), aversão ao precipício (AP), geotaxia negativa (GN), resposta ao susto (RS), colocação pelas vibrissas (CV), aceleração (A). Aos 70-80 dias de idade, os animais foram submetidos, durante 7 dias, a estudo de consumo alimentar, através da avaliação de parâmetros, tais como: peso corporal absoluto (PCA), variação do peso absoluto e relativo (VPA; VPR), consumo alimentar absoluto e relativo (CAA; CAR), consumo hídrico absoluto e relativo (CHA; CHR), excreção fecal absoluta e relativa (EFA; EFR), excreção urinária absoluta e relativa (EUR; EUA) e a razão CHA/EUA. Após sacrifício (110-120 dias de idade), foi realizado estudo dos órgãos, obtendo-se os seguintes parâmetros de peso: do encéfalo, úmido absoluto e relativo (PEUA; PEUR), seco absoluto e relativo (PESA; PESR); do cerebelo, úmido absoluto e relativo (PCUA; PCUR), seco absoluto e relativo (PCSA; PCSR); do fígado, úmido absoluto e relativo (PFUA; PFSR), seco absoluto e relativo (PFSA; PFSR). Utilizou-se para a análise estatística, ANOVA seguido do teste de Tukey para dados paramétricos, Kruskal-Wallis seguido de Mann-Whitney para dados não paramétricos.

Não houve diferença entre Ing e Sal em todos os parâmetros analisados; o grupo salina foi então escolhido como controle. Avaliações murinométricas – Comparado ao Sal, durante o aleitamento, houve redução ( $p<0,01$ ): do PC de Cit10, a partir do 15º dia, e de Cit20, a partir do 6º dia; do CC de Cit20, a partir do 9º dia; do ELLC de Cit10, a partir do 15º dia, e de Cit20, a partir do 9º dia; do EAPC de Cit20, a partir do 15º dia. Durante o período do 24º ao 60º dia pós-natal, quando comparados ao Sal, houve redução ( $p<0,01$ ): do PC de Cit10, do 48º ao 60º dia, e de Cit20, do 24º ao 60º dia; do CC de Cit20 a partir do 24º dia; do ELLC de Cit10, do 24º ao 44º dia; e de Cit20 do 24º ao 60º; do EAPC de Cit20 do 34º ao 60º dia. Entretanto, o PC de Cit5 foi maior do que o do Sal do 45º ao 60º dia de vida. Maturação de características físicas – Comparados ao Sal, houve retardo em: ACA em Cit5 e Cit20 ( $p<0,05$ ) e; a III atrasou em Cit5 e Cit10 ( $p<0,05$ ). Desenvolvimento sensorio-motor – Comparados a Sal houve retardo ( $p<0,01$ ): de PP, RD, CV e A em todos os grupos tratados com Cit; de RS, no Cit5, Cit10 e Cit20; de AP no Cit20; de GN no Cit5, Cit10 e Cit20. Consumo alimentar – Comparados ao grupo Sal houve redução ( $p<0,01$ ): do PCA no Cit20; CAA no Cit5, Cit10 e Cit20; do CHA no Cit10 e no Cit20; da EFA no Cit 10 e Cit20; da EUA em Cit20. Todavia, comparado ao Sal, houve aumento ( $p<0,01$ ) do CHR e do CHA/EUA no Cit20. Não houve diferenças da VPA; da VPR, do CAR e da EFR de cada um dos grupos comparados ao Sal. Peso dos órgãos – Comparados ao Sal, houve redução ( $p<0,01$ ): do peso encefálico úmido absoluto

(PEUA), do peso do encéfalo seco absoluto (PESA) e do peso do cerebelo úmido absoluto (PCUA) em Cit20. Entretanto, o peso do encéfalo seco relativo (PESR) e o peso do encéfalo úmido relativo (PEUR) foram maiores no Cit20 comparado a Sal. Quanto ao fígado, comparados ao grupo Sal demonstraram redução: do peso do fígado úmido absoluto (PFUA), o Cit10 e o Cit20; do peso do fígado seco absoluto (PFSA) o Cit10 e o Cit20. O tratamento crônico com ISRS, durante o aleitamento, retarda a ontogênese de reflexos e altera a maturação somática em ratos. Além disso, é observada também alteração da evolução ponderal até a idade adulta. Nesta fase seqüelas observadas no peso corporal e nos pesos de órgãos parecem também estar associadas à manipulação do sistema serotoninérgico. Entretanto, não se descarta aqui efeitos inespecíficos do ISRS empregado. Na dose adulta foram registradas alterações de alguns parâmetros do consumo alimentar. As alterações encontradas se manifestam de maneira distinta, na dependência da dose empregada. Isto sugere a participação de diferentes tipos de receptores serotoninérgicos. Estudos envolvendo manipulação farmacológica com agonistas ou antagonistas serotoninérgicos específicos ainda são necessários. Contudo, os resultados parecem confirmar o papel importante do sistema da 5-HT no desenvolvimento somático e sensório-motor e no padrão adulto do consumo alimentar.



## INTRODUÇÃO

---



Nas últimas décadas, estudos que envolvem os eventos do crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso (SN), têm ocupado lugar de destaque na literatura científica. Uma estratégia para esse tipo de estudo no SN, é a utilização de animais que, como o rato, após o nascimento, apresentam relevante imaturidade neural. O curso dos eventos do desenvolvimento do SN, em animais experimentais, cumpre aproximadamente as mesmas etapas da maturação no ser humano, obedecendo porém a uma relação tempo/evento, de acordo com cada espécie (Morgane et al., 1978; 1993). Estes estudos experimentais são necessários portanto, para melhor compreender vários aspectos intrigantes (anatômicos, bioquímicos e fisiológicos) do desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC), o qual é a base para a expressão comportamental (Morgane et al., 1993). Vários dos achados podem assim, com as devidas precauções, serem extrapolados para humanos.

O crescimento celular em qualquer sistema, inclusive o SNC, passa necessariamente por aumento no número de células, aumento no tamanho de cada célula ou a ocorrência dos dois eventos. O crescimento, portanto, é caracterizado por três importantes fases: uma fase inicial em que as células se dividem muito rapidamente e as células filhas possuem o mesmo tamanho; uma segunda fase em que a divisão se processa, porém de forma mais lenta, resultando no aumento tanto em número quanto nos seus tamanhos individuais; e, finalmente, uma fase em que a divisão cessa ocorrendo crescimento máximo das células. Nesta etapa, no caso do SNC, ocorre diferenciação celular. Essas etapas são classicamente conhecidas como fase de hiperplasia, fase de hiperplasia com hipertrofia e fase de hipertrofia respectivamente (Winick et al., 1972; Morgane et al., 1993).

Durante a ontogênese do SNC, tanto no homem como no rato, a fase que envolve processos de diferenciação neuronal, migração, sinaptogênese, multiplicação glial e mielinização é particularmente decisiva para a determinação das características morfo-funcionais adultas. Este período de rápido crescimento, assim denominado por Smart e Dobbing (1971a), se constitui numa fase mais sensível às agressões, sendo portanto considerado um período crítico do desenvolvimento (Winick et al., 1972; Morgane et al., 1993). No rato, ocorre nas três primeiras semanas após o nascimento e corresponde ao período de aleitamento (Smart e Dobbing, 1971b).

Eventos seqüenciais apresentados pelo SN durante o desenvolvimento pré e pós-natal, determinam a composição neuroquímica e a estrutura morfofuncional definitivas, presentes no adulto (Morgane et al., 1993). Como a estrutura do SN não é homogênea, a proliferação celular varia em intensidade de acordo com a região, o tipo celular e a etapa do desenvolvimento (Winick et al., 1972; Morgane et al., 1993). No cérebro de ratos, a divisão celular vai até os 21 dias após o nascimento; já no cerebelo, não ultrapassa os 16 ou 17 dias (Morgane et al., 1978).

Os sistemas orgânicos, em particular o SN, obedecem a um cronograma de desenvolvimento cujas diferentes fases acontecem numa seqüência temporal geneticamente pré-determinada (Morgane et al., 1993). Assim, além de fatores de crescimento e diferenciação, como parece ser o caso da serotonina (5-HT), dentre outros fatores epigenéticos, o suprimento adequado de nutrientes essenciais durante o período crítico de crescimento do cérebro, é também de extrema relevância tanto em humanos como em ratos (Morgane et al, 1993; Smart e Dobbing, 1971a).

Os eventos do crescimento e desenvolvimento, até aqui mencionados, são observados em todas as regiões do SN e podem ser modificados por fatores exógenos, tais como alterações nutricionais e manipulações farmacológicas dos sistemas de neurotransmissores. Tanto estas, quanto outras agressões durante o

período rápido de crescimento, podem acarretar alterações funcionais irreversíveis no cérebro e em outros tecidos (Winick et al., 1972; Morgane et al., 1993). Por exemplo, o uso de etanol durante a vida intra-uterina em ratos, provoca mudanças específicas que modificam os componentes do sistema serotoninérgico (Kim e Druse, 1996).

Há drásticas mudanças morfofuncionais a nível neuronal quando uma agressão nutricional ou farmacológica ocorre na etapa vulnerável (Noback e Eisenman, 1981; Manhães de Castro et al., 1993). Estas alterações poderão ser parcialmente reversíveis ou não, em função da magnitude da agressão e dos fatores ambientais a que são submetidos os indivíduos (Levitsky e Barnes, 1972; Diamond et al., 1985). Estudos que interpretem a relação entre tais eventos constitui-se em ferramentas utilizadas como agentes agressores para compreensão dos efeitos de insultos ocorridos durante o crescimento e desenvolvimento do SN (Morgane et al., 1993).

Os sistemas de neurotransmissores estão envolvidos na modulação do desenvolvimento e crescimento. Dentre estes, destaca-se o sistema serotoninérgico cuja indolamina é a serotonina. Este neurotransmissor tem como precursor o aminoácido triptofano que é fornecido ao organismo através da dieta. Sua síntese envolve duas reações, uma de hidroxilação onde o triptofano se transforma em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) pela ação da triptofano hidroxilase e outra de descarboxilação em que o 5-HTP dá origem a 5-HT através da enzima 5-hidroxitriptofano descarboxilase (Cooper et al., 1978). Ratos alimentados com dieta suplementada com triptofano apresentaram redução da resposta convulsiva, caracterizando o efeito protetor desse aminoácido. (Cabral-Filho et al., 1987). A serotonina está presente em muitos organismos vivos desde espécies mais primitivas como os artrópodes (onde age como neurohormônio no desenvolvimento do embrião), moluscos e insetos (onde influencia o desenvolvimento de vários tecidos e fenômenos como a metamorfose), até espécies mais evoluídas como o

homem (Turlejsky, 1996). Em ratos, os primeiros neurônios serotoninérgicos aparecem entre o 12<sup>o</sup> e o 14<sup>o</sup> dias da gestação (Lauder e Bloom, 1974).

No animal adulto, a pluralidade de intervenções da 5-HT ao nível central encontra um suporte anatômico; a grande maioria dos corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos estão localizados nos núcleos da rafe no tronco cerebral (Fig. 1), de onde projetam axônios para a maioria das estruturas do SNC (Jacobs e Azmitia, 1992). Todavia, esta disposição anatômica não poderia tudo explicar. De fato, as ações da serotonina resultam mais precisamente de sua interação ao nível celular, com estruturas moleculares específicas denominadas receptores. Estes apresentam uma heterogeneidade surpreendente e localização pré e pós-sináptica (neste último caso, em neurônios serotoninérgicos ou não), existindo cerca de 14 tipos e subtipos de receptores serotoninérgicos (Hoyer et al., 1994; Manhães de Castro, 1995).

Durante evolução ontogenética do cérebro a serotonina atuando em seus múltiplos receptores, possivelmente apresenta-se como um fator neuronal trófico (Hamon e Emerit, 1989). Um dos importantes mecanismos da influência trófica da serotonina é a estimulação da glia para produção de outros fatores tróficos, efeitos inicialmente observados por Whitaker-Azmitia e Azmitia (1989) em estudos *in vitro* e posteriormente confirmados por Liu e Lauder (1992). Também foi observado que a regulação serotoninérgica das interações mesenquima-epitélio têm importante papel na morfogênese craniofacial (Shuey et al, 1992; 1993) .

Em mamíferos, a densidade final e localização de terminais serotoninérgicos são estabelecidas durante a maturação pós-natal do sistema nervoso central que, em ratos, pode durar semanas ou meses (Lidov e Molliver, 1982; Azmitia et al., 1983; Wallace e Lauder, 1983). Entretanto, algumas estruturas nervosas que apresentam inervações serotoninérgicas, passam por etapas de hiperinervação ou de grande expressão temporal de alguns receptores da 5-HT (D'Amato et al., 1987;

Daval et al., 1987). Assim, em ratos neonatos, hiperinervação serotoninérgica durante o desenvolvimento foi encontrada em todas as áreas sensoriais primárias do neocórtex (D'Amato et al., 1987).

Grandes variações nas medidas de ligação específica de agonistas dos receptores 5-HT ocorrem em várias regiões cerebrais, no período de desenvolvimento pós-natal (Daval et al., 1987). Os sítios de ligação 5-HT<sub>1A</sub> são relativamente abundantes no cerebelo de ratos neonatos e dificilmente detectados em ratos adultos (Daval et al., 1987). Entretanto, nestes mesmos animais, um progressivo aumento destes sítios 5-HT<sub>1A</sub> desde o período pós-natal até a fase adulta, é encontrado no girus dentado, no hipocampo e no córtex cerebral (Daval et al., 1987).

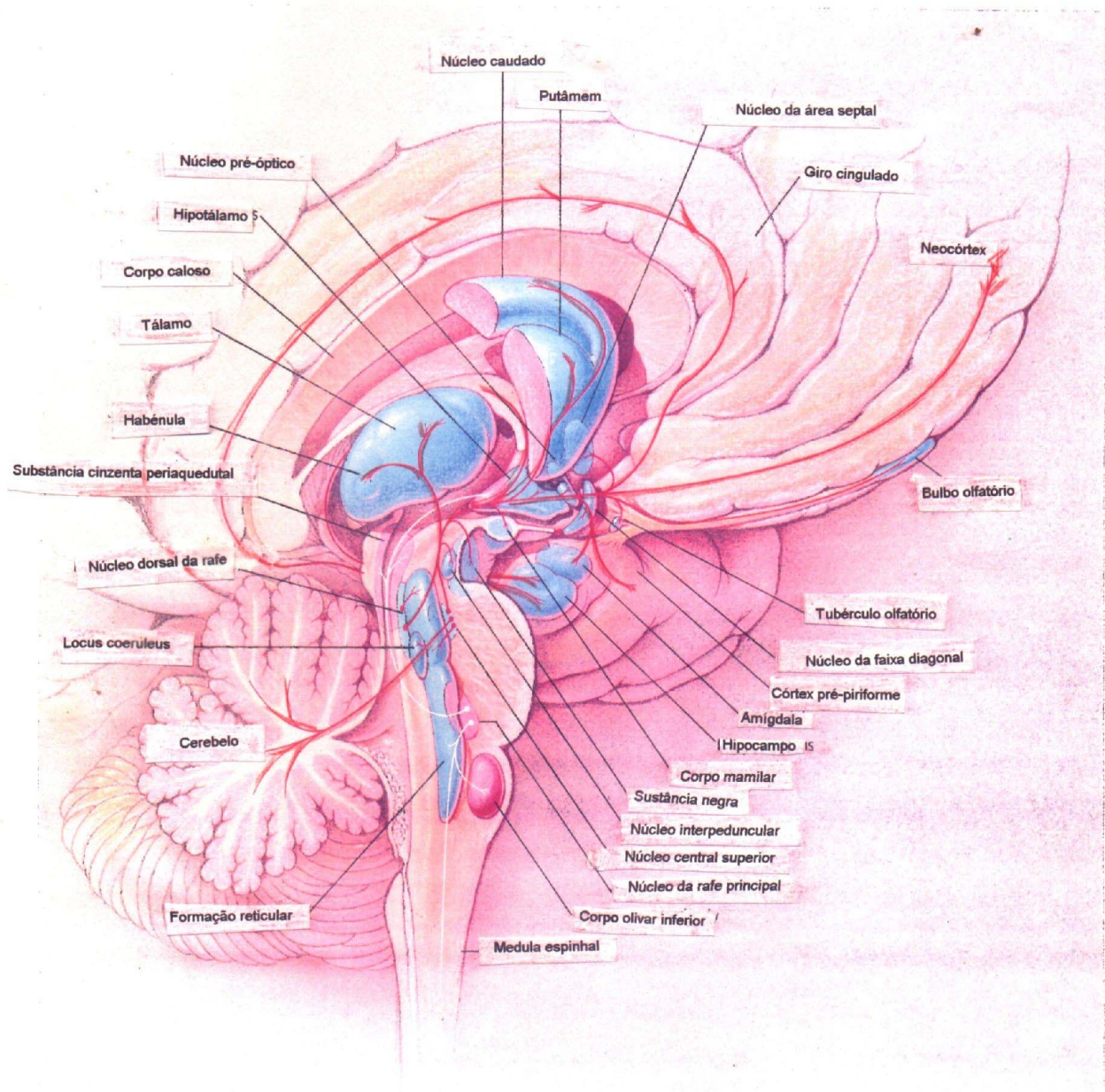


Fig. 1 - Vias serotoninérgicas no cérebro. Modificado de Snyder, S.H. In: Drugs and the Brain. Scientific American Library, 1996.

Ainda, altas densidades de receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>1A</sub> são observados no lobo occipital de cérebros de fetos de macacos; estes receptores parecem estar envolvidos com o estímulo à proliferação de neurônios corticais durante o período de crescimento nestes animais (Lidow e Rakic, 1995). Portanto, os receptores serotoninérgicos poderiam também atuar como sinalizadores do desenvolvimento de diversas estruturas do sistema nervoso, particularmente aquelas associadas a funções nas quais a serotonina desempenha um papel como neurotransmissor.

Em animais adultos, injeção de pequenas doses de serotonina no núcleo paraventricular do hipotálamo leva a uma redução no consumo de carboidratos. Entretanto, quando altas doses de serotonina são injetadas, em geral uma anorexia pode ocorrer. (Toornvliet, 1996). Evidências indicam que a maioria dos tratamentos que aumentam a disponibilidade da 5-HT na fenda sináptica resultam numa redução do consumo alimentar em mamíferos. Outrossim, eventos que direta ou indiretamente diminuem a disponibilidade da 5-HT na fenda sináptica, causam o efeito oposto (Blundel, 1984; 1986; Simansky, 1996). A alteração na disponibilidade sináptica do neurotransmissor afetar a sua interação com os receptores a nível celular. No animal adulto, através da interação com os receptores serotoninérgicos, a serotonina elicia ou modula uma ampla variedade de funções do SNC, dentre as quais, o comportamento alimentar (Chopin et al., 1994).

Dos subtipos de receptores estudados até o momento, as evidências sugerem que 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> e 5-HT<sub>2C</sub> têm papel importante no controle da ingesta alimentar (Halford e Blundel, 1996a, 1996b). Os agonistas não seletivos dos

receptores serotoninérgicos e drogas que independente de sua ação terapêutica aumentam a disponibilidade sináptica de serotonina como precursores, agentes liberadores ou inibidores de recaptção, reduzem o consumo alimentar (Samanin et al., 1972, 1979; Goudie et al., 1976; Sugrue, 1987; Lucki et al., 1988; Clifton et al., 1989).

Os agonistas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> como o 8-OH-DPAT, bupiriona ou gepirona, aumentam o consumo alimentar em ratos e em outras espécies, por ativação dos autoreceptores somatodendríticos localizados nos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe, diminuindo a liberação de serotonina nos seus terminais (Cooper, 1987, 1989; Dourish et al., 1985; Dourish 1995; Hutson et al., 1987, 1988; Curzon, 1990). Este efeito hiperfágico do 8-OH-DPAT é bloqueado em ratos previamente tratados com antagonistas de receptores 5-HT<sub>1A</sub> como espiperona e pindolol (Lucki, 1992).

Uma redução de 57% na ingesta alimentar tem sido mostrada em ratos tratados com o CP-94,253, um agonista do receptor 5-HT<sub>1B</sub> (Halford et al., 1996b). Assim, vários agonistas 5-HT<sub>1B</sub> inibiram o consumo alimentar e diminuíram o ganho de peso em ratos (Samanin et al., 1979; Garattini et al., 1989; Macor et al., 1990; Koe et al., 1992; Halford et al., 1996b).

Estudos de Garattini (1995) mostraram que d-fenfluramina, cuja ação farmacológica é aumentar a disponibilidade sináptica da serotonina, causa redução da ingestão alimentar em ratos. Achados semelhantes foram observados após administração de fluoxetina em animais pré-tratados com pCPA, um inibidor de síntese da 5-HT (Lightowler et al, 1996). Embora o pré-tratamento com pCPA tenha causado uma redução de 90% da 5-HT e 5-HIAA, esses autores observaram que o efeito hipofágico da fluoxetina não foi alterado.

Os receptores 5-HT<sub>2</sub> parecem participar também do controle do comportamento alimentar. Assim, o 4 metil-2,5-dimetoxifenilsopropilamina (DOI), um



agonista dos receptores 5-HT<sub>2</sub>, inibe o consumo alimentar em ratos, efeito que é antagonizado pela ketanserina, um antagonista seletivo dos receptores 5-HT<sub>2</sub> (Titeler et al., 1988).

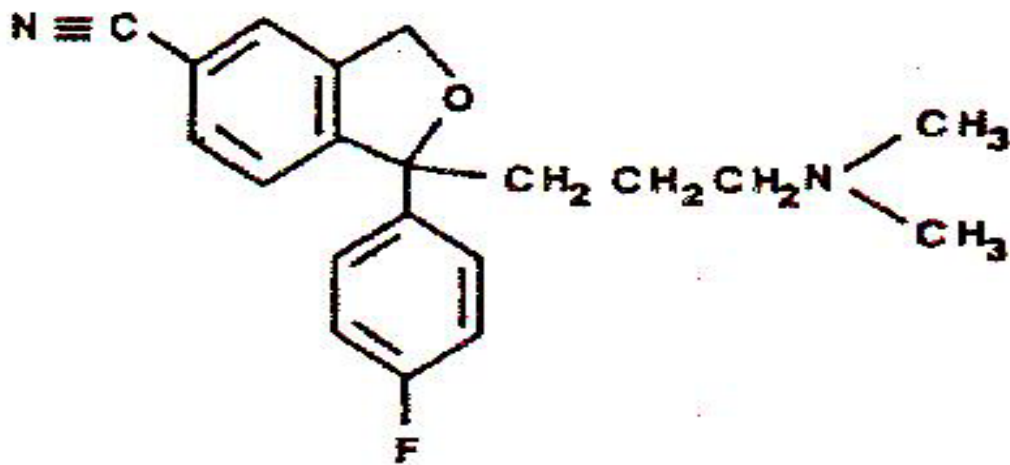
Outro estudo demonstrou que alteração do consumo alimentar por fluoxetina, é semelhante a mecanismos naturais da saciedade, sendo este efeito antagonizado parcialmente por metergolina (antagonista do receptor 5-HT<sub>2C</sub> não específico), (Halford e Blundell, 1996a). Assim, conforme exposto até o momento, os componentes do sistema serotoninérgico parecem estar envolvidos com a evolução do sistema nervoso e desempenham importante função reguladora no comportamento alimentar do animal adulto. Entretanto, é ainda obscuro qual seu papel na ontogênese da expressão de comportamentos reflexos e no desenvolvimento das características físicas em ratos neonatos. Outrossim, a repercussão causada pela alteração do sistema serotoninérgico no período de desenvolvimento rápido do encéfalo é ainda uma incógnita, apesar da utilização por especialistas de agentes serotoninérgicos no tratamento das diversas patologias, inclusive aquelas que envolvem o comportamento alimentar. Estudos sobre as conseqüências de eventuais alterações do sistema serotoninérgico causadas durante o período crítico de desenvolvimento cerebral sobre o comportamento alimentar adulto, não têm sido encontrados na literatura.

Os trabalhos de Morgane et al.,(1978) demonstraram que animais submetidos à agressão nutricional apresentam alterações duradouras dos níveis de serotonina cerebral; entretanto, estes autores, devido à extensão dos danos provocados pela desnutrição (também em outros sistemas de neurotransmissores), não puderam fazer correlações entre a perturbação no sistema da serotonina e as alterações comportamentais observadas.

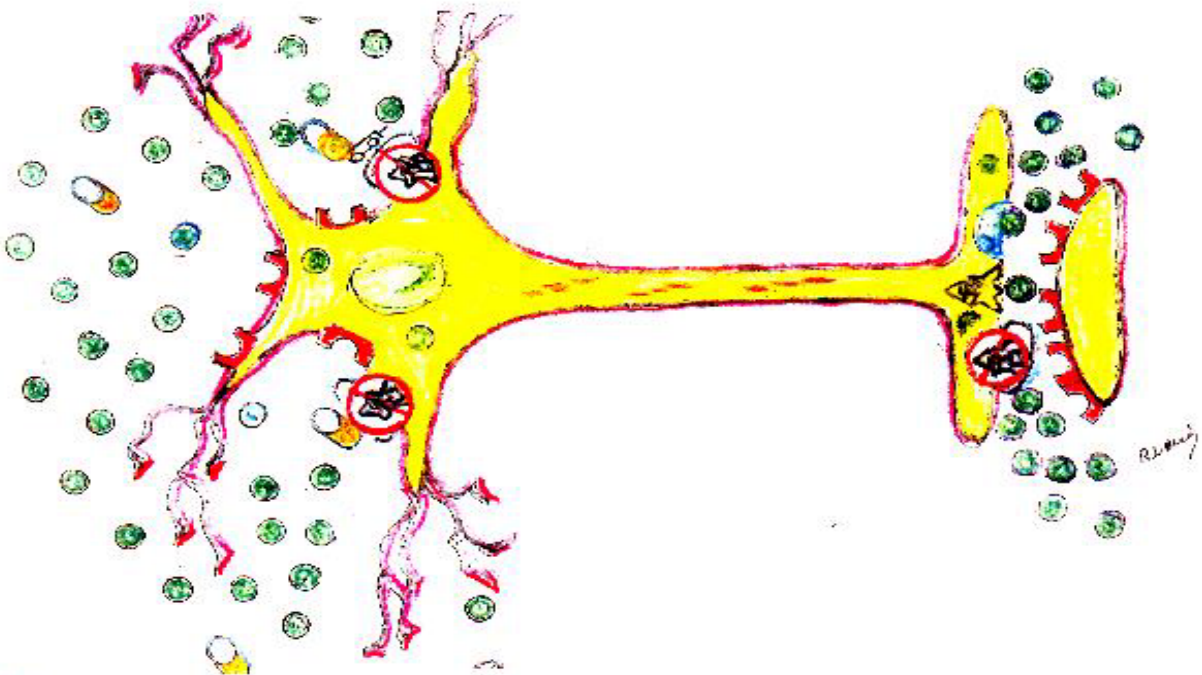
Atualmente, com o avanço da farmacologia, é possível dispor de substâncias altamente seletivas que atuam especificamente em determinados sistemas de neurotransmissores. Estas drogas são a princípio ferramentas farmacológicas que

podem atuar a nível celular. Para aumentar a disponibilidade sináptica de serotonina e assim observar o papel do sistema serotoninérgico nos parâmetros a serem estudados, utilizaremos portanto, no presente trabalho, o citalopram.

Além do citalopram, substâncias que interferem na transmissão sináptica da serotonina, são bem conhecidas a fluoxetina e a paroxetina, potentes inibidores seletivos de recaptção da 5-HT (SSRIs) que diferem em sua estrutura química, metabolismo e farmacocinética, apresentando mecanismos comuns de ação (Fig. 2a e 2b) (Baumman e Rochat, 1995). Fluoxetina e citalopram estão disponíveis quimicamente como racematos. Estudo realizado com ratos, *in vitro*, demonstrou que o citalopram nas suas formas isômeras, S-citalopram e S-demetilcitalopram, são potentes SSRIs (Hyttel, 1994; Baumman e Rochat, 1995). Citalopram é metabolizado a N-demetilcitalopram e a N-didemetilcitalopram, que também são SSRIs menos potentes (Baumman, 1996). Além disso, apresenta alta afinidade por sítios de recaptção da serotonina, o que o torna uma droga modelo, para estudos que envolvam esse neurotransmissor (Arranz e Marcusson, 1994).



**Fig. 2a** - Estrutura química de citalopram, um inibidor de recaptação de serotonina. Modificado de Baumann e Rochat, 1995.



**Fig. 2b** - Desenho esquemático mostrando mecanismo dos SSRIs. Aumento do neurotransmissor na área somatodendrítica; desinibição posterior ativando o fluxo dos impulsos neuronais; aumento da liberação da serotonina no terminal axônico. (Modificado de Stahl, S.M. Psicofarmacologia dos antidepressivos, 1997).



## **JUSTIFICATIVA**

---

O presente estudo, utilizando o rato como modelo experimental, para avaliação do desenvolvimento de reflexos e sinais de maturação de caracteres somáticos, poderá fornecer subsídios para melhor compreensão dos efeitos de agressões farmacológicas durante o período crítico de desenvolvimento do SNC. Além disso, estes estudos poderão contribuir também para esclarecer o possível envolvimento do sistema serotoninérgico no crescimento e desenvolvimento do SNC. Posteriormente, o estudo do consumo alimentar no início da fase adulta, será de grande relevância para melhor compreensão do efeito de manipulações neonatais do sistema serotoninérgico e sua repercussão no padrão adulto desse parâmetro comportamental. Adiante, o estudo dos pesos do encéfalo, cerebelo e fígado poderão contribuir para a avaliação de efeitos duradouros de manipulações farmacológicas do SNC, durante o período de aleitamento. Por último, porém não menos importante, este trabalho poderá auxiliar os especialistas (psiquiatras, nutrólogos, endocrinologistas, etc), que utilizam na terapêutica clínica substâncias inibidoras da recaptação da serotonina, quanto aos possíveis efeitos destas drogas em seus pacientes.



## OBJETIVOS

---

## GERAL

Investigar em ratos, as repercussões do tratamento neonatal, com inibidor seletivo da recaptção da serotonina, sobre a maturação somática, o desenvolvimento sensório-motor e o padrão adulto do consumo alimentar.

## ESPECÍFICOS

Serão avaliados:

- a evolução ponderal antes e depois do desmame;
- crescimento do animal através da evolução dos comprimentos da cauda e longitudinal do corpo;
- crescimento do crânio através da evolução dos seus eixos látero-lateral e ântero-posterior.
- desenvolvimento de caracteres físicos, tais como: a abertura dos olhos, abertura do pavilhão e conduto auditivo e erupção dos incisivos superiores e inferiores;
- desenvolvimento de reflexos (ou involução no caso de reflexo primitivo), tais como: preensão palmar, geotaxia negativa, colocação pelas vibrissas, aversão ao precipício, recuperação de decúbito (endireitamento) e aceleração.
- padrão do consumo alimentar e de água no adulto jovem;
- a eliminação fecal e de urina no adulto jovem;
- os pesos do encéfalo e do cerebelo no adulto;
- peso do fígado no adulto;



## HIPÓTESES

---



Tratamento crônico com inibidor de recaptção de serotonina em ratos neonatos causa:

- Retardo na ontogênese de reflexos;
- Retardo na ontogênese de caracteres somáticos;
- Alteração do padrão do consumo de ração e de água e, da eliminação urinária e fecal no animal adulto;
- Redução nos pesos do encéfalo, cerebelo e fígado de ratos adultos.



## **METODOLOGIA**

---

## DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Foram utilizados ratos albinos da linhagem Wistar, da colônia do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco. Os ratos receberam dieta padrão do biotério (LABINA - Purina do Brasil S/A) e água *ad libitum*, durante todo o experimento. Os animais foram mantidos em sala com temperatura de  $23 \pm 2$  °C, num ciclo de claro (6:00 às 18:00 h) e escuro (18:00 às 6:00 h).

Para o estudo, foram constituídas ninhadas de seis neonatos machos, com no mínimo 6 g de peso corporal. Os filhotes foram mantidos com as mães para amamentação durante 21 dias pós-natal.

O dia do nascimento foi considerado como dia 0 (zero), sendo o tratamento e as avaliações iniciados 24 horas após o parto (1º dia).

Foi utilizado citalopram (Lab. Lundbeck), um inibidor altamente seletivo de recaptação de serotonina (Hyttel, 1994), sempre aplicado por via subcutânea a um volume de 2ml/100g p.c. A solução salina continha cloreto de sódio na concentração de 0,9% (soro fisiológico). O citalopram era dissolvido em solução salina a 0,9% de cloreto de sódio (Sánchez e Hyttel, 1994). As doses utilizadas para o tratamento crônico com citalopram foram 5 mg, 10 mg e 20 mg por Kg de peso corporal diariamente, durante 21 dias pós-natal.

Cada ninhada foi eqüitativamente dividida em 3 grupos:

- 1 - animais não tratados (Grupo Ingênuo; Ing);
- 2 - animais tratados, com solução salina a 0,9% de NaCl, 20 ml/kg sc. (Grupo Salina; Sal), diariamente às 13 h, do 1º ao 21º dia pós-natal (PN);

3 - animais tratados com Citalopram (Cit), diariamente às 13 h, do 1<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal. Segundo a dose de citalopram empregada, as ninhadas apresentavam um dos seguintes grupos: Cit20 - 20 mg de citalopram por Kg de peso corporal; ou Cit10 - 10 mg de citalopram por Kg de peso corporal ou Cit5 - 5 mg de citalopram por Kg de peso corporal.

Os grupos experimentais assim delineados foram submetidos aos procedimentos dos estudos a seguir.

## **ESTUDO DE INDICADORES DE DESENVOLVIMENTO SOMÁTICO DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO**

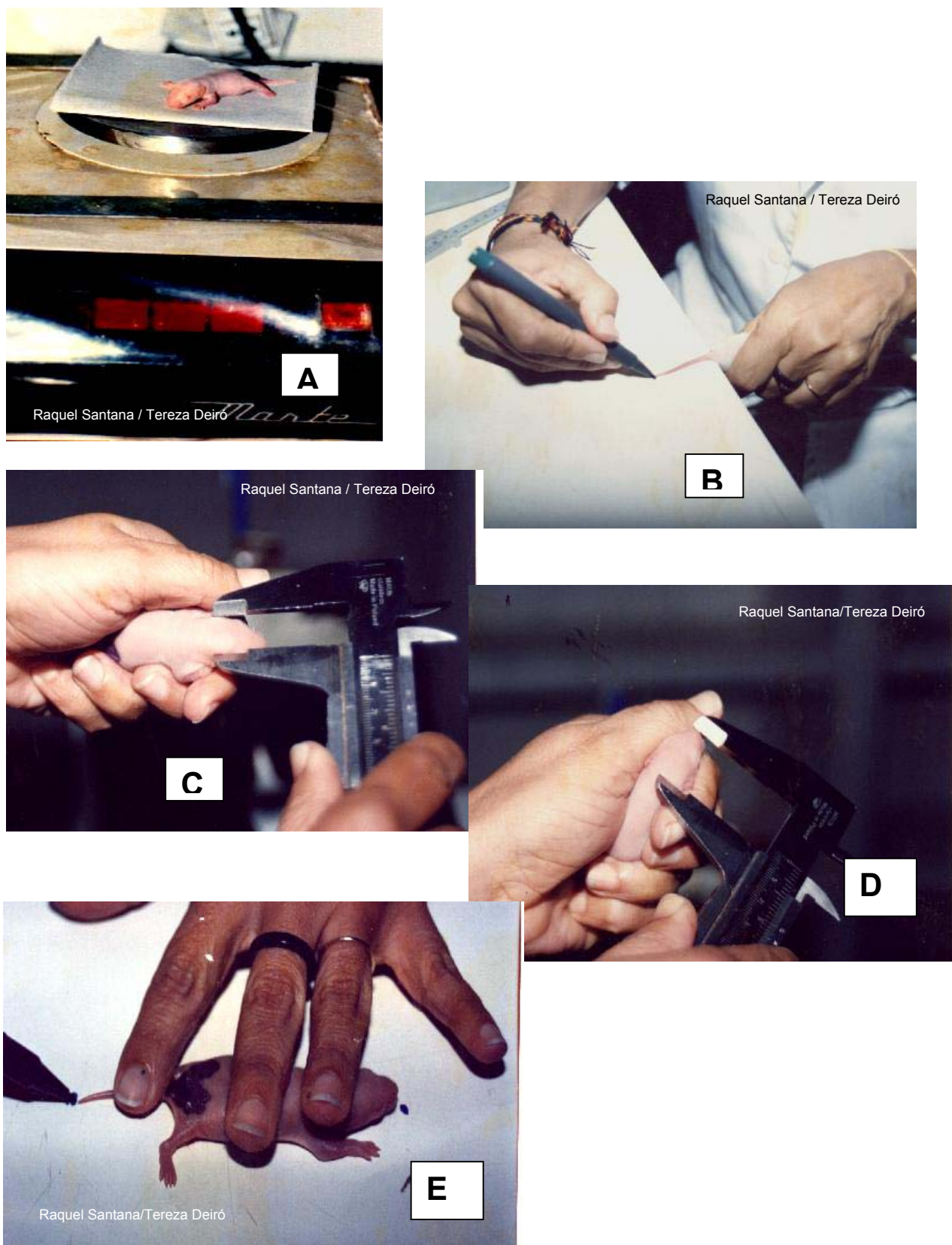
### **Avaliações murinométricas**

Cada animal era avaliado diariamente de 12:00 às 13:00 h quanto às seguintes medidas:

- Peso Corporal (PC) - O peso corporal foi aferido em balança digital (Marte, modelo S-000 com sensibilidade para 0,0001) para se estabelecer a evolução ponderal dos grupos experimentais (Fig. 3A).

- Comprimento da Cauda (CC) - O animal era contido delicadamente com uma das mãos do pesquisador. Em seguida, encostava-se o trem posterior do animal na borda de uma mesa lisa e plana. Por sobre a mesa, a cauda do animal foi delicadamente mantida bem estirada. Com uma caneta, fez-se marcas na mesa, coincidentes com a extremidade e a base da cauda. Mediu-se então, com a ajuda de um paquímetro (marca FWP), a distância entre os pontos obtidos em centímetros (Fig. 3B).

- Eixo Látero-lateral do Crânio (ELLC) - Este, foi considerado, tendo como referência a linha imaginária perpendicular ao eixo longitudinal do crânio, dividindo os pavilhões auriculares ao meio. O pesquisador continha o animal com uma das mãos, tendo a cabeça desse entre os dedos indicador e polegar. Assim, com auxílio do paquímetro, procedia-se à medida do eixo látero-lateral do crânio (Fig. 3C)
- Eixo Ântero-posterior do Crânio (EAPC) - Para a medida do eixo ântero-posterior do crânio, foi tomada como referência, a linha média que vai da extremidade do focinho até o ponto de interseção com outra linha perpendicular imaginária. Essa última passa tangencialmente às extremidades posteriores dos pavilhões auriculares. O pesquisador continha o rato com uma das mãos, mantendo a cabeça do animal entre os dedos indicador e polegar. Procedia-se à medida com auxílio do paquímetro (Fig. 3D).
- Eixo Longitudinal (EL) - O eixo longitudinal foi medido, contendo-se o animal. Para tanto, delicadamente, os dedos anular, médio e indicador do pesquisador comprimiam respectivamente as regiões dorso-anterior, dorso-posterior do corpo e a cauda do animal de encontro a uma superfície plana (mesa). Em seguida, com uma caneta, faziam-se marcas na mesa, coincidentes com o focinho e a base da cauda do animal. Media-se então, com a ajuda de um paquímetro (marca FWP), a distância em cm entre os pontos obtidos (Fig. 3E).



**Fig. 3** - Fotos mostrando manipulação de ratos neonatos para tomada do: peso corporal (A), comprimento da cauda (B), eixo látero-lateral do crânio (C), eixo ântero-posterior do crânio (D), eixo longitudinal (E).  
Fotos.

### **Avaliação da maturação de características físicas**

Cada animal dos diferentes grupos foi analisado diariamente, partindo do 1<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal, entre 12:00 e 13:00 horas, quanto à maturação dos seguintes caracteres físicos:

- Abertura do pavilhão auditivo (APA)
- Abertura do conduto auditivo (ACA)
- Irrupção dos incisivos inferiores (III)
- Abertura dos olhos (AO)

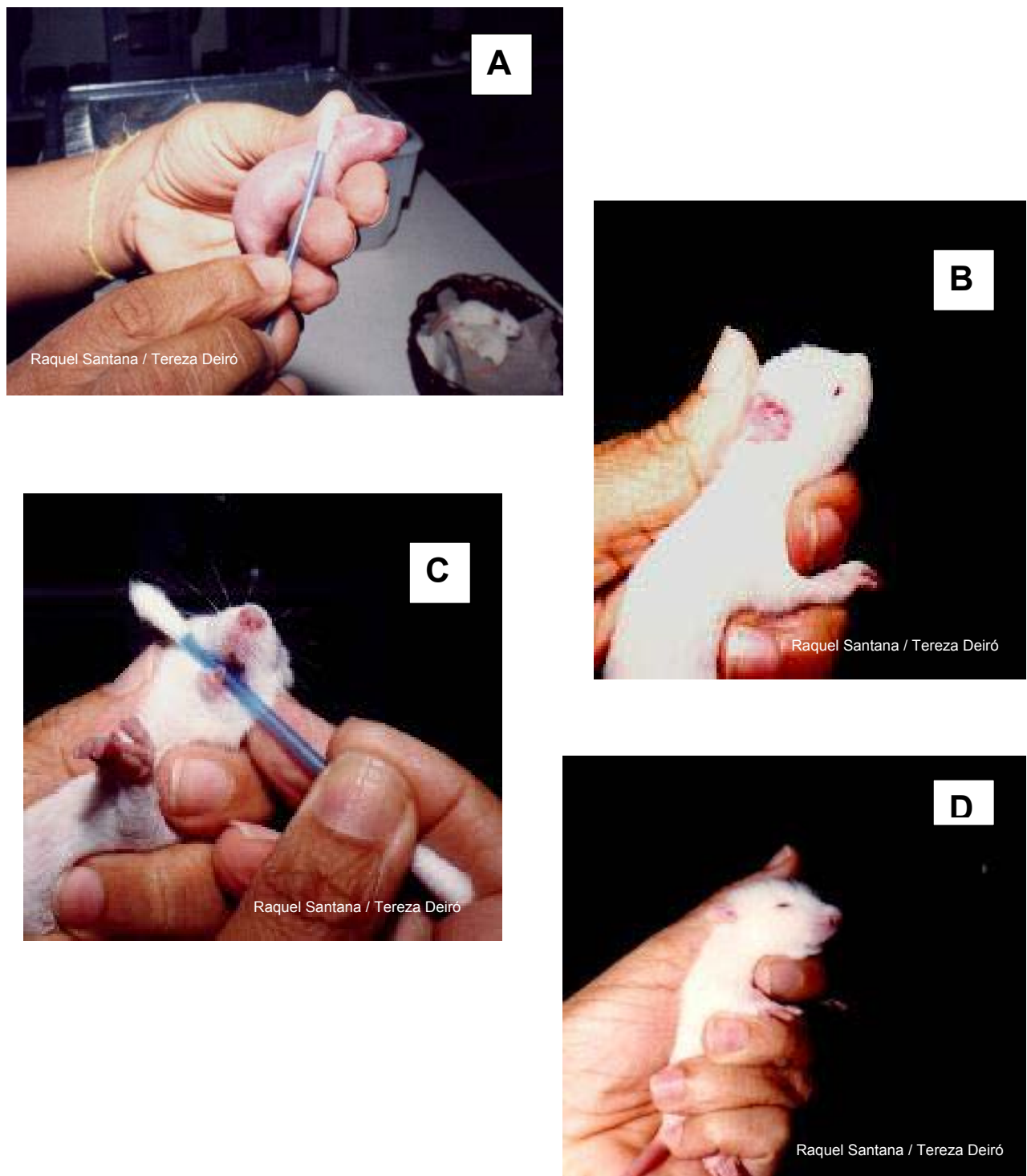
Para cada animal, foi anotado o tempo em dias desde o nascimento até a maturação da característica física avaliada. Cada um destes parâmetros foi pesquisado com a ajuda de uma lupa (2x) com foco luminoso. Foram observados os seguintes procedimentos:

APA - Normalmente dobrado ao nascimento sobre o orifício auricular, o pavilhão desfaz a dobra durante a evolução ontogenética. Assim, a APA foi considerada no dia em que a dobra, uma vez desfeita, tornava-se livre e podia ser palpada pelo pesquisador (Fig. 4A).

ACA - O conduto auricular primitivamente obliterado, abre-se alguns dias após o nascimento. O conduto foi então considerado aberto no dia em que o orifício auricular podia ser visualizado. (Fig. 4B)

III- Considerou-se o rompimento da gengiva com exposição incisal, o dia da irrupção dos incisivos inferiores. (Fig. 4C)

AO - Durante algum tempo após o nascimento, os olhos do rato encontram-se fechados. Assim, esta característica foi considerada no dia em que a abertura total das pálpebras, permitia a exposição normal dos olhos (Fig. 4D).



**Fig. 4** - Fotos mostrando ratos neonatos em diferentes idades, sendo manipulados para observação de características físicas: animal com 3 dias de idade, abertura do pavilhão auditivo (A); animal com 12 dias de idade, abertura do conduto auditivo (B), irrupção dos incisivos (C) e abertura dos olhos (D).



### Estudo dos indicadores de desenvolvimento sensório-motor

Foi analisado diariamente, em cada animal dos diferentes grupos, a partir do 1º dia pós-natal, às 11 horas da manhã, o desenvolvimento dos seguintes reflexos (método modificado de Smart e Dobbing, 1971a):

- preensão palmar (PP);
- recuperação de decúbito (RD);
- colocação pelas vibrissas (CV);
- aversão ao precipício (AP);
- geotaxia negativa (GN);
- resposta ao susto, (RS);
- reação de aceleração (A).

Para cada um dos reflexos acima mencionados, o dia da consolidação do reflexo era considerado o primeiro dia da seqüência de três dias consecutivos de aparecimento completo da resposta reflexa esperada.

A avaliação do desenvolvimento sensório-motor (reflexos), utilizando-se instrumentos elaborados ou existentes no laboratório, foi procedida conforme descrição abaixo:

PP - Utilizando-se um bastonete de metal, com aproximadamente 5 cm de comprimento por 1 mm de diâmetro, fazia-se uma leve percussão na palma da pata dianteira esquerda de cada animal. A resposta era considerada positiva, se houvesse a flexão rápida dos dedos após duas tentativas (Fig. 5A).

RD - O rato era colocado em decúbito dorsal sobre uma superfície plana. Considerava-se a resposta positiva, quando o animal girava o corpo e assumia o decúbito ventral apoiado nas quatro patas, num período máximo de 10 s (Fig. 5B).

CV - O rato era suspenso pela cauda de tal forma que suas vibrissas tocavam

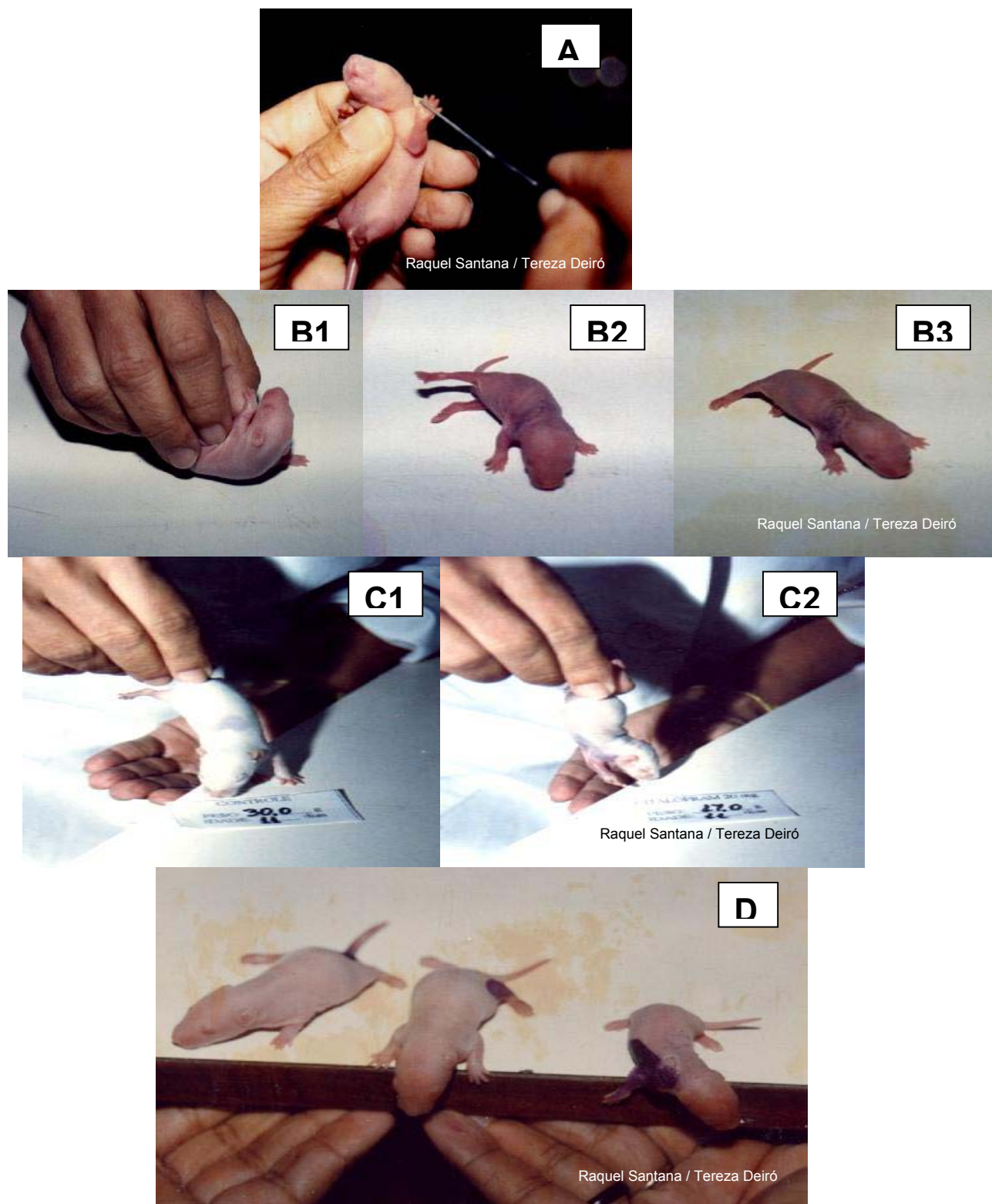
levemente a borda de uma mesa. Considerava-se a resposta positiva, quando o animal, no tempo máximo de 10 s, colocava as patas anteriores sobre a mesa tentando caminhar (Fig. 5C).

AP - O animal era colocado com as patas dianteiras sobre a borda de uma superfície plana e alta (mesa) de maneira a detectar o precipício. Considerava-se a resposta positiva quando o animal, no tempo máximo de 10 s, deslocava-se 45 graus do precipício, caracterizando a aversão. (Fig. 5D).

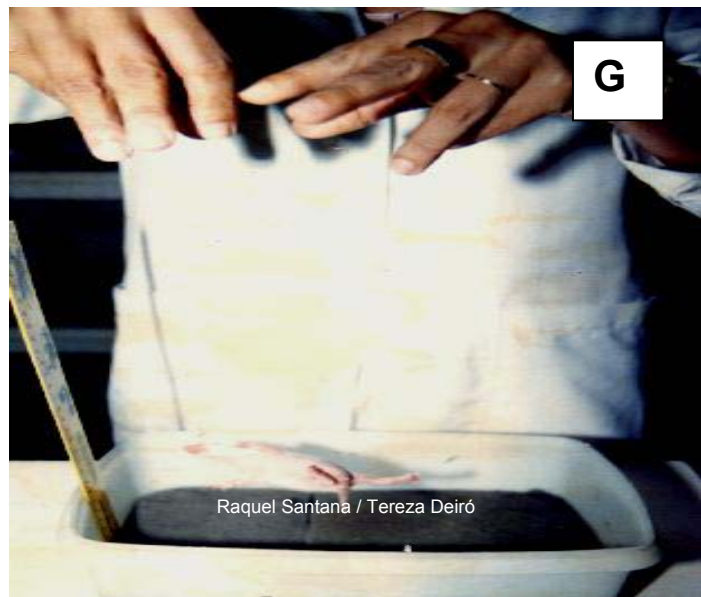
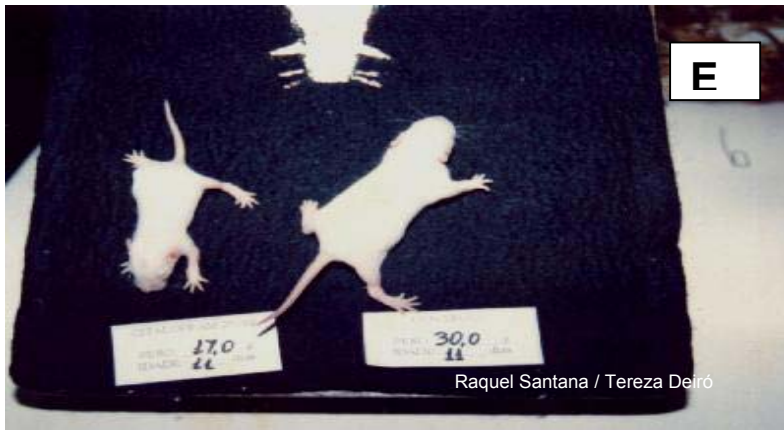
GN - O animal era colocado no centro de uma rampa com a cabeça no sentido descendente. A rampa de 45° de inclinação era constituída de uma prancheta de 34 x 24 cm, revestida com material antiderrapante (papel crepom). A resposta reflexa era considerada positiva quando o animal, num período máximo de 10 s, voltava-se completamente, girando o corpo aproximadamente 140°, posicionando a cabeça em sentido ascendente (Fig. 5E).

RS - O rato era submetido a um estampido agudo, produzido pela percussão de um bastão metálico sobre um recipiente (4,5 cm de diâmetro x 6 cm de altura) também metálico e oco, a uma distância aproximada de 10 cm do animal. A resposta era considerada positiva, quando ocorria uma simultânea e rápida retração com imobilização involuntária do corpo do animal, característica do susto (Fig. 5F).

A - O rato era seguro pelas quatro patas com o dorso voltado para baixo, a uma altura de 30 cm (uma régua de 30 cm, perpendicular ao plano servia como guia). O animal era então solto e observava-se sua queda livre sobre um leito de espuma sintética (30 x 12 cm). A resposta era considerada positiva, quando o animal girava completamente o corpo, voltando o ventre para baixo, caindo na superfície apoiado sobre as quatro patas (Fig. 5G).



**Fig. 5** - Ratos neonatos durante tratamento neonatal com citalopram submetidos aos testes de reflexos: preensão palmar (A); recuperação de decúbito (B1, B2 e B3); colocação pelas vibrissas (C1 e C2); aversão ao precipício (D).



**Fig. 5.1** - Ratos neonatos durante tratamento com citalopram, submetidos aos testes de reflexos: geotaxia negativa (E); resposta ao susto (F); aceleração (G).

## ESTUDO DE INDICADORES DE DESENVOLVIMENTO APÓS O PERÍODO DE ALEITAMENTO

Após o desmame, os animais eram transferidos para gaiolas metálicas. Os animais de cada ninhada permaneciam juntos na mesma gaiola, sendo somente retirados, para tomada das medidas murinométricas, para os estudos de consumo ou para o sacrifício. Durante o período que permaneciam nas gaiolas coletivas, os ratos recebiam dieta de biotério (Labina - Purina do Brasil S/A) e água *ad libitum*.

Algumas medidas murinométricas continuaram a ser efetuadas com a finalidade de acompanhar o desenvolvimento dos animais dos diferentes grupos experimentais. Assim, após o desmame (21<sup>o</sup> dia pós-natal), do 24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia, de 3 em 3 dias, foram realizadas as medidas do peso corporal (PC), do comprimento da cauda (CC) e dos eixos látero-lateral (ELLC) e ântero-posterior (EAPC) do crânio. Os procedimentos foram os mesmos anteriormente descritos para as avaliações durante o período de aleitamento.

## ESTUDO DO CONSUMO ALIMENTAR

Entre 70 a 80 dias de idade, cada animal dos diferentes grupos, foi colocado em gaiola metabólica individual em aço inoxidável. A gaiola metabólica dispõe de comedouro, bebedouro, coletor de fezes e coletor de urina (Fig. 6A e Fig. 6B). Durante o período de 7 dias, foram aferidos diariamente o peso, a ingesta de ração e de água, a eliminação de fezes e de urina. As avaliações foram sempre efetuadas entre 12:00 e 13:00 horas. Para cada animal dos diferentes grupos, os seguintes procedimentos foram adotados:

- Peso corporal - O peso corporal era aferido em balança digital (Marte, modelo S-000, com sensibilidade de 0,0001g).
- Ração - A quota oferecida (QO) em gramas de dieta Labina era colocada no

comedouro. Os rejeitos limpo (RL) e sujo (RjS) em gramas, deixados 24 horas depois pelo animal, respectivamente, dentro e fora do comedouro, eram pesados. Todas as pesagens eram realizadas em balança digital (Marte, modelo S-000, capacidade de 4 kg, precisão de  $10^{-3}$  g).

- Água - A quota de água oferecida (QAO) cada dia, em bebedouro de vidro e padronizada em 250 ml. Após 24 horas, era quantificado em proveta graduada, o rejeito de água (RA) em ml encontrado no bebedouro.
- Fezes - Cada dia, cuidadosamente com ajuda de uma espátula, os bolos fecais eram coletados e transferidos para uma placa de Petri, efetuando-se a pesagem em seguida.
- Urina - A urina coletada era medida em proveta graduada.

Após as avaliações de acordo com os procedimentos acima descritos foram obtidos os seguintes parâmetros:

Peso Corporal Absoluto (PCA) - Corresponde ao peso corporal em gramas de cada animal obtido diariamente durante a avaliação do consumo alimentar.

Varição Ponderal Absoluta (VPA) - Corresponde à diferença entre o PCA do animal no final (PCA final) e aquele aferido no início (PCA inicial) do período de avaliação do consumo alimentar. Assim, obteve-se a VPA utilizando-se a seguinte equação  $VPA = (PCA \text{ final} - PCA \text{ inicial})$ .

Varição Ponderal Relativa (VPR) - Foi calculada utilizando a seguinte equação:  $VPR = (VPA / P_m \times 100)$ . Onde  $P_m$  é a média dos PCA do animal no período de avaliação do seu consumo alimentar (7 dias).

Quota Alimentar Ingerida (QI) - É a quota de ração ingerida em gramas pelo animal diariamente. Para o cálculo, utilizava-se a fórmula:  $QI = QO - (RL + RjS)$ .

Consumo Alimentar Absoluto (CAA) - Corresponde à media das QI no período de avaliação do consumo alimentar:  $CAA = \sum QI / 7$ .

Consumo Alimentar Relativo (CAR) - Foi calculado utilizando a seguinte equação:  $CAR = (CAA / P_m) \times 100$ .

Quota Hídrica Ingerida (QHI) - É a quota de água ingerida em ml pelo animal diariamente. Para o cálculo, utilizava-se a fórmula:  $QHI = QAO - (RA)$ .

Consumo Hídrico Absoluto (CHA) - Corresponde à media das QHI no período de avaliação do consumo alimentar:  $CHA = \sum QHI / 7$ .

Consumo Hídrico Relativo (CHR) - Foi calculado utilizando a seguinte equação:  $CHR = (CHA / P_m) \times 100$ .

Quantidade Fecal (QF) - É a quantidade em gramas de fezes eliminada pelo animal diariamente.

Excreção Fecal Absoluta (EFA) - Corresponde à média das QF no período de avaliação do consumo alimentar:  $EFA = \sum QF / 7$ .

Excreção Fecal Relativa (EFR) - Foi calculada utilizando a seguinte equação:  $EFR = (EFA / P_m) \times 100$ .

Volume Urinário (VU) - É o volume em ml de urina eliminado pelo animal diariamente.

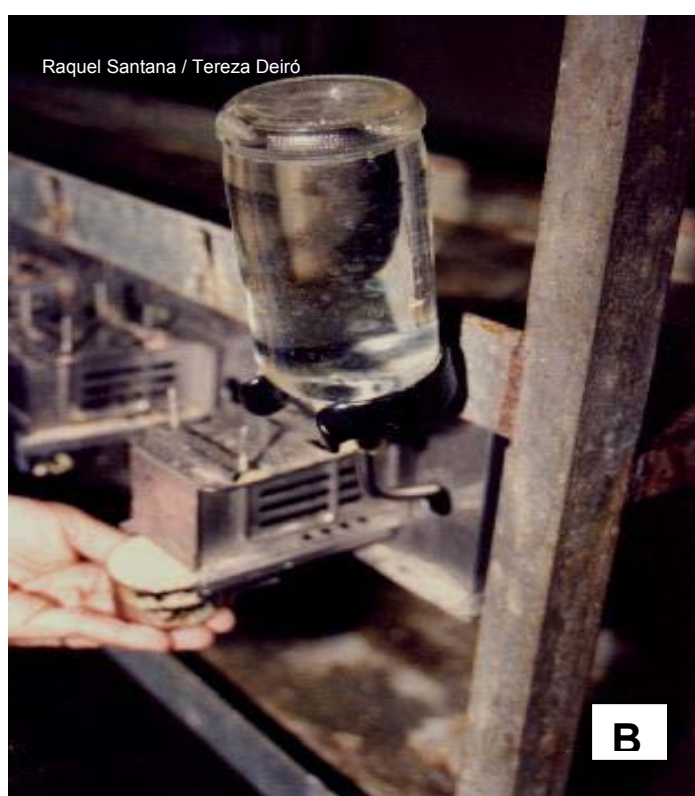
Excreção Urinária Absoluta (EUA) - Corresponde à média dos VU no período

de avaliação do consumo alimentar:  $EUA = \Sigma VU / 7$ .

Excreção Urinária Relativa (EUR) - Foi calculada utilizando a seguinte equação:  $EUR = (EUA / P_m) \times 100$ .

CHA/EUA - É a razão entre o Consumo Hídrico Absoluto e a Excreção de Urina Absoluta no período de avaliação do consumo alimentar.





**Fig. 6** - Gaiola metabólica com ratos adultos (70-80 dias de idade) submetidos ao consumo alimentar (A); parte posterior da gaiola metabólica mostrando bebedouro e comedouro (B).

## **ESTUDO DO PESO DE ÓRGÃOS**

Para retirada e conseqüente estudo de órgãos no animal adulto, cada rato dos diferentes grupos experimentais, na faixa de 110 a 120 dias de idade era pesado e anestesiado. Para isso, colocava-se o animal dentro de uma câmara de vidro contendo algodão embebido em éter anestésico. Uma vez anestesiado, retirava-se o animal da câmara, colocando-o em decúbito dorsal, fixado pelas patas, sobre uma mesa de vivissecação. Após depilação, eram realizadas laparotomia e toracotomia amplas de forma a expor as vísceras torácicas e abdominais.

Em seguida, o animal era perfundido com o objetivo de remover o sangue dos vasos e evitar ao máximo a coagulação dentro dos órgãos. Assim, para perfusão, introduzia-se uma cânula de polietileno no ventrículo esquerdo do coração. Outrossim, uma pequena incisão feita no átrio direito permitia a saída do sangue. Imediatamente, iniciava-se, ainda com a presença de batimentos cardíacos, a injeção lenta de 20-30 ml de soro fisiológico e imediatamente a seguir separava-se a cabeça do corpo e procedia-se à retirada dos órgãos (Fig. 7).

### **Peso Encefálico e Cerebelar**

Após os procedimentos acima descritos, era realizada craniotomia, removendo-se o encéfalo do animal. Uma breve imersão em soro fisiológico era feita para remover resíduos de sangue, enxugando-se em seguida com papel de filtro. O cerebelo era separado do resto do encéfalo. O encéfalo (assim denominado, mesmo estando esse, isento de cerebelo) e o cerebelo eram pesados em balança analítica (modelo Bosh, S-2000, com sensibilidade até 0,1 mg), obtendo-se o peso do encéfalo úmido absoluto e do cerebelo úmido absoluto. Posteriormente, os encéfalos e os cerebelos eram colocados em estufa (FANEM) a 100 °C, sendo então pesados a cada dois dias até atingirem peso constante. A esse peso constante, denominou-se peso do encéfalo seco absoluto e peso do cerebelo seco absoluto.

O peso do encéfalo úmido e o peso do cerebelo úmido assim como o peso do encéfalo seco e o peso do cerebelo seco foram relacionados ao peso corporal do animal no dia do sacrifício. O fator “100” refere-se a 100g do peso corporal do animal. Obteve-se assim o peso do encéfalo úmido relativo, o peso do cerebelo úmido relativo, peso do encéfalo seco relativo e o peso do cerebelo seco relativo (ver fórmulas abaixo).

- Peso do encéfalo úmido relativo = (Peso do encéfalo úmido absoluto / peso corporal no dia do sacrifício) x 100.

- Peso do cerebelo úmido relativo = (Peso do cerebelo úmido absoluto / peso corporal no dia do sacrifício) x 100.

- Peso do encéfalo seco relativo = (Peso do encéfalo seco absoluto / peso corporal no dia do sacrifício) x 100.

- Peso do cerebelo seco relativo = (Peso do cerebelo seco absoluto / peso corporal no dia do sacrifício) x 100.

### **Peso do fígado**

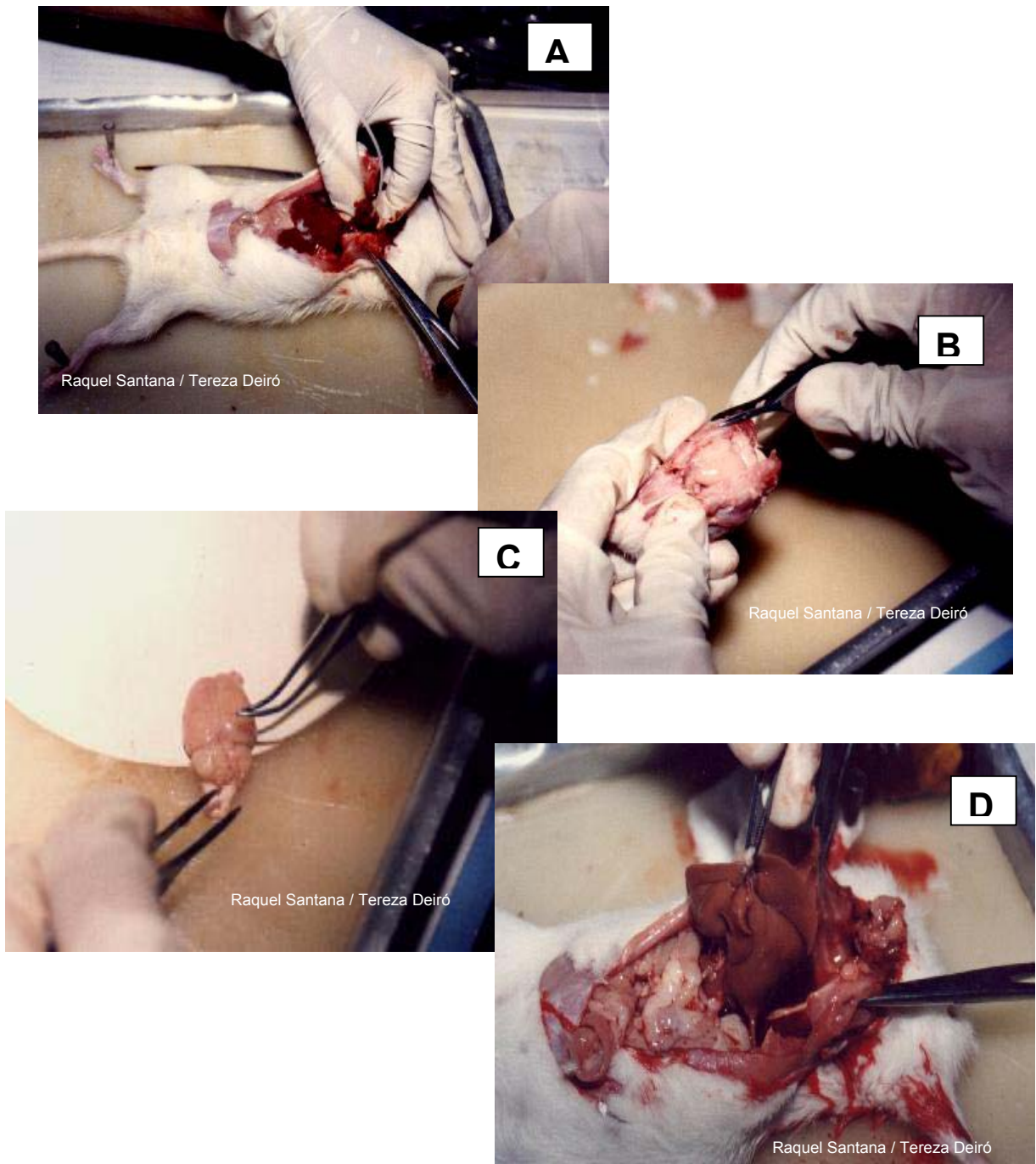
O fígado era retirado logo após a perfusão, com a cuidadosa remoção do diafragma, vasos e tecidos adjacentes (Fig. 7D). Logo após a retirada, o fígado era imerso rapidamente em soro fisiológico e enxugado em papel de filtro. Em seguida, o fígado era pesado nas mesmas condições citadas acima para o encéfalo e cerebelo, obtendo-se o peso do fígado úmido absoluto. Em seguida, eram também colocados em estufa (FANEM) a 100 °C, sendo pesados a cada cinco dias até que o peso fosse constante. A esse peso denominou-se peso do fígado seco absoluto.

Os pesos do fígado úmido e seco foram relacionados ao peso corporal do animal no dia do sacrifício. Obteve-se dessa forma os pesos do fígado úmido e seco

relativos conforme fórmulas abaixo.

- Peso do fígado úmido relativo = (Peso do fígado úmido absoluto / peso corporal no dia do sacrifício) x 100.

- Peso do fígado seco relativo = (Peso do fígado seco absoluto / peso corporal no dia do sacrifício) x 100



**Fig. 7** - Aspectos da retirada de órgãos em ratos (110 a 120 dias de idade) tratados com SSRI - citalopram durante período de aleitamento. Perfusão intraventricular (A); retirada do encéfalo (B); encéfalo (C); retirada do fígado (D).

## **ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Utilizou-se o software Statgraphics - Statistical Graphics Corporation, v 5.1.

Para comparação dos diferentes grupos, a análise de variância (ANOVA) foi empregada sempre que os dados (expressos pela média  $\pm$  erro padrão) eram paramétricos. Quando a ANOVA revelava diferença significativa, era utilizado o teste de Tukey para identificação de quais grupos diferiam entre si.

O teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Mann-Whitney, foi utilizado para os dados não paramétricos, sempre representados no texto, entre parênteses, pela mediana, os valores máximo e mínimo.

A significância estatística era considerada, admitindo-se um nível crítico de  $p < 0,05$  para rejeição da hipótese nula em todos os casos.



## RESULTADOS

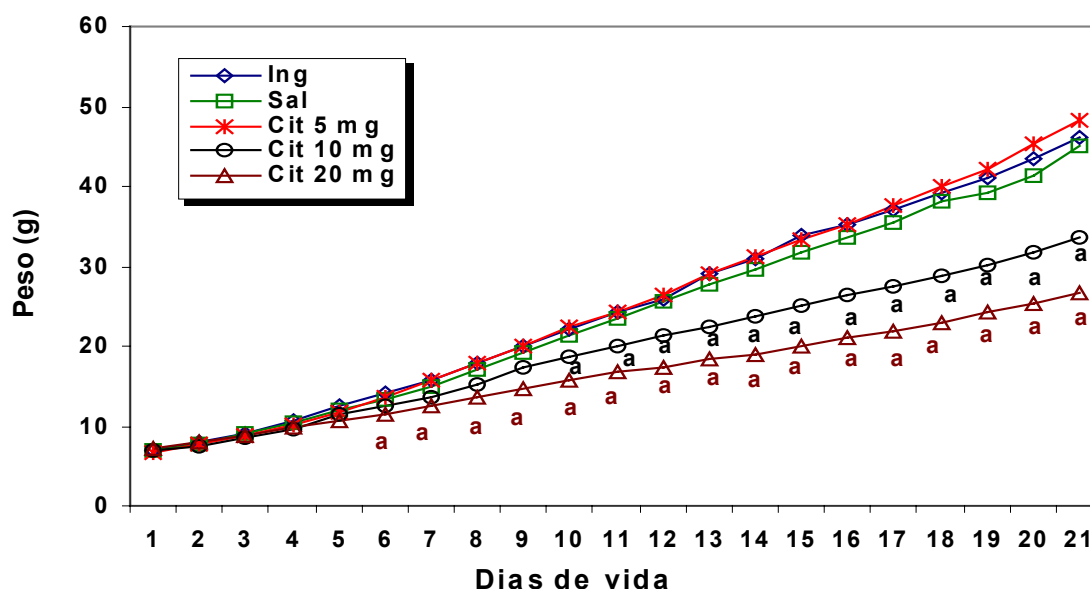
---

## ESTUDO DE INDICADORES DE DESENVOLVIMENTO DURANTE O PERÍODO CRÍTICO DE DESENVOLVIMENTO NEURAL (PERÍODO DE ALEITAMENTO)

### Avaliações murinométricas

Quanto à evolução ponderal, os grupos Ing e Sal não diferiram entre si, durante os 21 dias pós-natal (Fig. 8a). Quando comparados ao grupo Sal, o grupo Cit10 apresentou redução ( $p < 0,01$ ) dos pesos corporais diários do 10º ao 21º dia e, o grupo Cit20, do 6º ao 21º dia pós-natal (Fig. 8a). O grupo Cit5 não diferiu do Sal (Fig. 8a). A Figura 8b ilustra a evolução ponderal de ratos controles e Cit20 em diferentes idades.

### CRESCIMENTO PONDERAL, DO 1º AO 21º DIA PÓS-NATAL, DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO.



**Fig. 8a** - Crescimento ponderal, do 1º ao 21º dia pós-natal, de ratos tratados ou não com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante o período. Durante o aleitamento, grupos de ratos neonatos, ou receberam diariamente (via s.c., 20 ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=26) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=26). Os animais tratados com citalopram foram divididos segundo a dose em grupos: de 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=14), 20 mg (Cit20, n=27). Durante o referido tratamento, em cada animal foi tomado diariamente o peso corporal. Os resultados representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

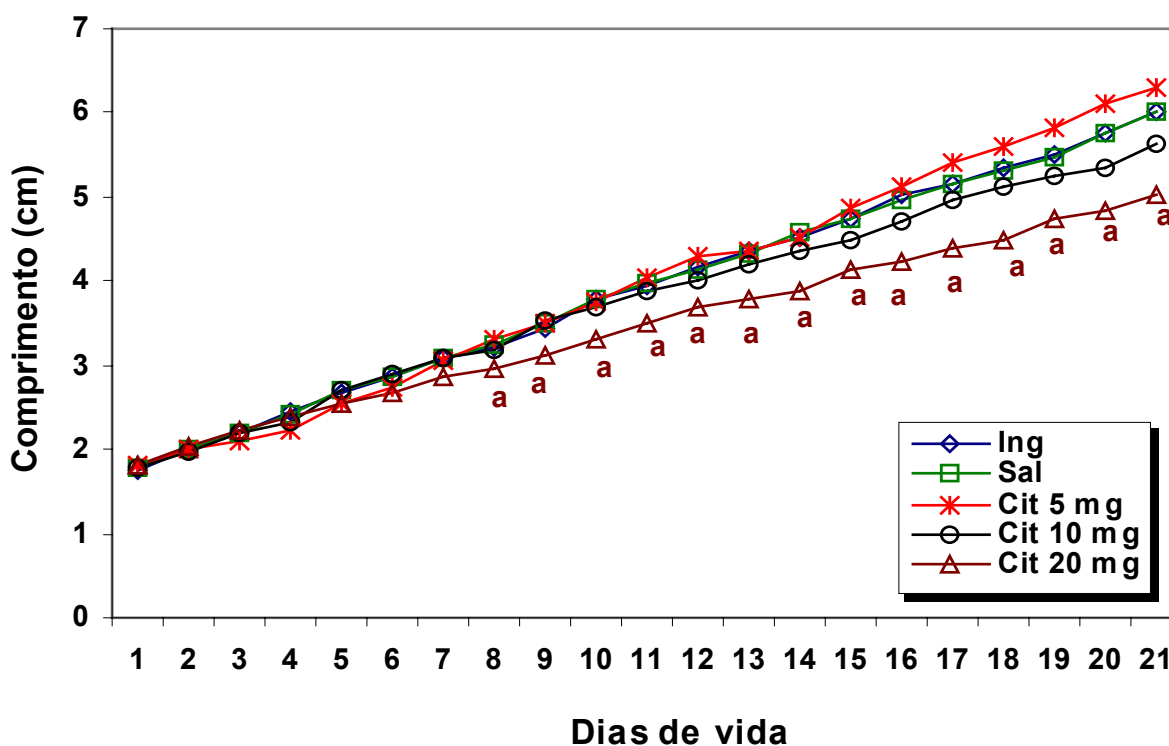




**Fig. 8b** - Fotos de ratos durante o período de aleitamento, recém desmamados e adultos tratados ou não com citalopram durante 21 dias pós-natal, sendo visível a diferença de peso e tamanho nos animais controle e o Cit20. Neonatos com 11 dias (A); com 30 dias (B); com 60 dias (C); e com 93 dias de idade (D).

Não houve diferença no CC entre os grupos Ing e Sal (Fig. 9). O grupo Cit20 apresentou redução ( $p < 0,01$ ) do comprimento da cauda do 8º ao 21º dia quando comparado ao grupo Sal (Fig. 9). O comprimento da cauda dos grupos Cit5 e Cit10 foram similares ao grupo Sal (Fig. 9).

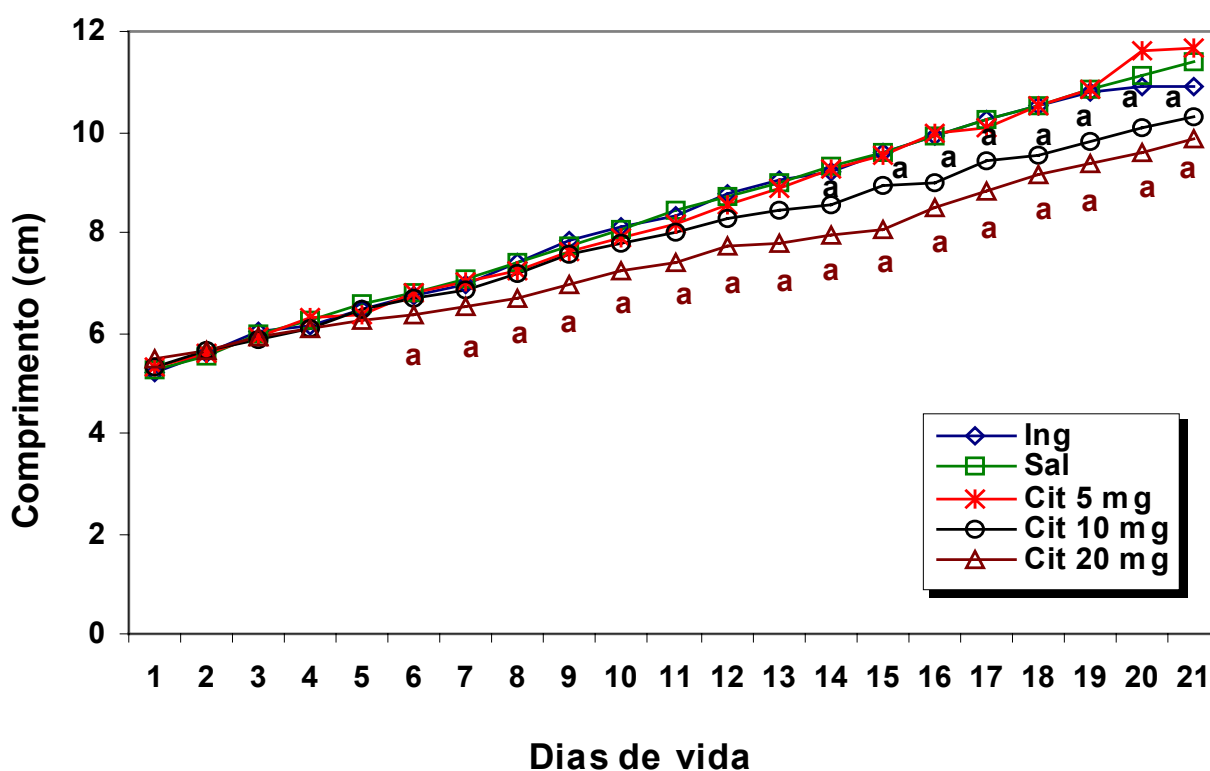
EVOLUÇÃO, 1º AO 21º DIA PÓS-NATAL, DO COMPRIMENTO DA CAUDA DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO.



**Fig. 9** - Evolução, do 1º ao 21º dia pós-natal, do comprimento da cauda de ratos tratados com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante este período. Durante o aleitamento (21 dias pós-natal), grupos de ratos neonatos, ou receberam diariamente (via s.c., 2ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=26) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=26). Os animais tratados com citalopram foram, segundo a dose, divididos em grupos de: 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=14), 20 mg (Cit20, n=27). Durante o referido tratamento, em cada animal foi tomado diariamente a medida do comprimento da cauda. Os resultados são representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

Durante os 21 dias pós-natal, os grupos Ing e Sal não diferiram entre si quanto ao eixo longitudinal corporal (Fig. 10). Quando comparados ao grupo Sal, o grupo Cit10 apresentou redução ( $p < 0,01$ ) do eixo longitudinal do 14<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia e, o grupo Cit20, do 6<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal (Fig. 10). O grupo Cit5 não diferiu do grupo Sal quanto ao eixo longitudinal (Fig. 10).

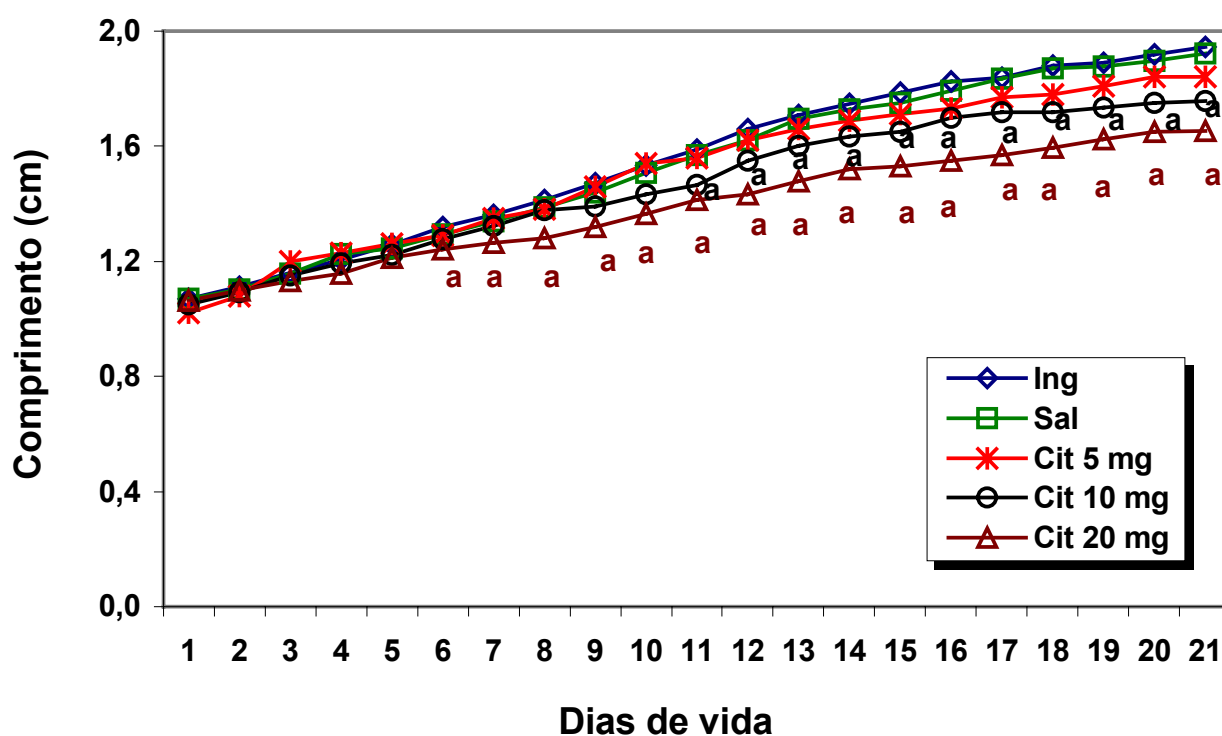
#### EVOLUÇÃO DO EIXO LONGITUDINAL, DO 1<sup>o</sup> AO 21<sup>o</sup> DIA PÓS-NATAL, DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 10** – Evolução, 1<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal, do eixo longitudinal de ratos tratados ou não com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante este período. Durante o aleitamento (21 dias pós-natal), grupos de ratos neonatos, receberam diariamente (via s.c., 2ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=26) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=26). Os animais tratados com citalopram foram divididos, segundo a dose, em grupos de: 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=14), 20 mg (Cit20, n=27). Durante o referido tratamento, em cada animal foi tomado diariamente a medida do eixo longitudinal. Os resultados estão representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

O eixo látero-lateral do crânio do grupo Ing foi semelhante ao do grupo Sal durante os 21 dias pós-natal (Fig. 11). Nesse mesmo período, o eixo látero-lateral do crânio do grupo Cit5 não diferiu daquele do grupo Sal (Fig. 11). Quando comparados ao grupo Sal, o grupo Cit10 apresentou redução ( $p < 0,01$ ) desse eixo do 10<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia e, o grupo Cit20, do 6<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal (Fig. 11).

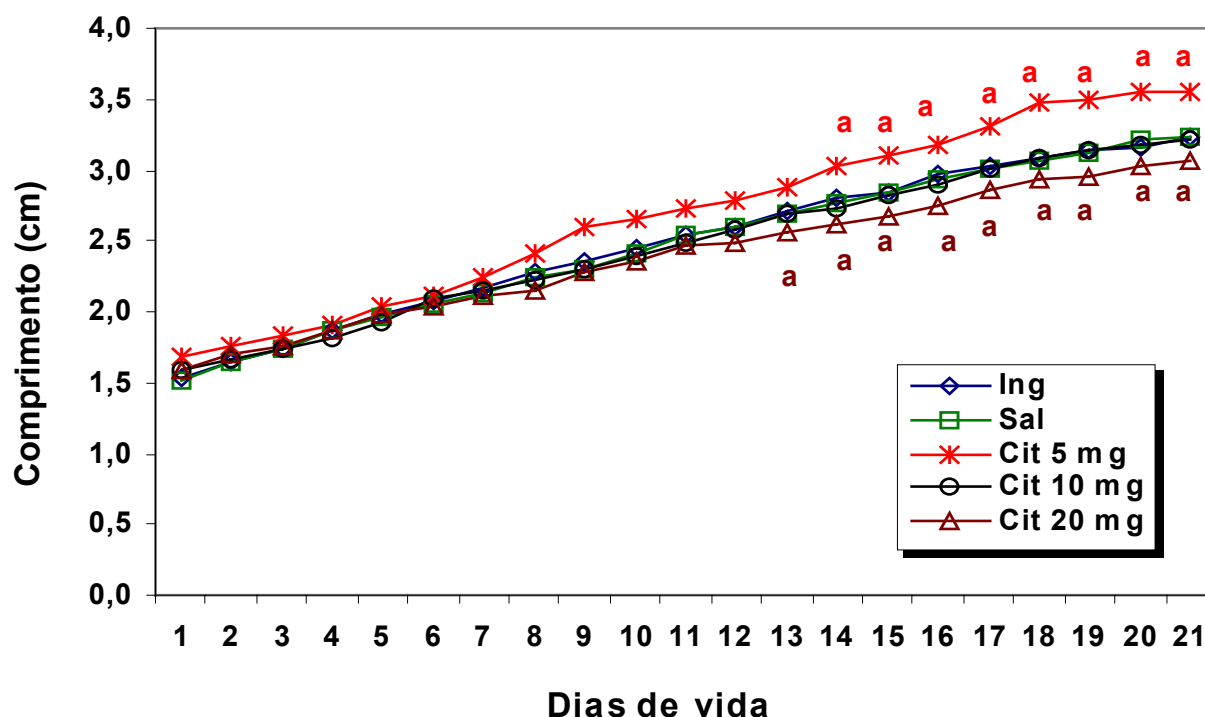
EVOLUÇÃO, DO 1<sup>o</sup> AO 21<sup>o</sup> DIA PÓS-NATAL, DO EIXO LÁTERO-LATERAL DO CRÂNIO DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 11** – Evolução, 1<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal, do eixo látero-lateral do crânio de ratos tratados ou não com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante o período de aleitamento. Durante o aleitamento (21 dias pós-natal), grupos de ratos neonatos, ou receberam diariamente (via s.c., 2ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=26) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=26). Os animais tratados com citalopram foram divididos, segundo a dose, em grupos de: 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=14), 20 mg (Cit20, n=27). Durante o referido tratamento, em cada animal foi tomado diariamente a medida do eixo látero-lateral do crânio. Os resultados estão representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

Durante os 21 dias pós-natal, os grupos Ing e Sal não diferiram entre si quanto ao eixo ântero-posterior do crânio (Fig. 12). Nesse mesmo período, o eixo ântero-posterior do crânio do grupo Cit10 não diferiu daquele do grupo Sal (Fig. 12). Quando comparado ao grupo Sal, o grupo Cit20 apresentou redução ( $p < 0,01$ ) do eixo ântero-posterior do crânio do 13<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal (Fig. 12). Do 14<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal, o grupo Cit5 apresentou eixo ântero-posterior do crânio maior do que aquele do grupo Sal (Fig. 12).

EVOLUÇÃO, DO 1<sup>o</sup> AO 21<sup>o</sup> DIA PÓS-NATAL, DO EIXO ÂNTERO-POSTERIOR DO CRÂNIO DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 12** – Evolução, 1<sup>o</sup> ao 21<sup>o</sup> dia pós-natal, do eixo ântero-posterior do crânio de ratos tratados ou não com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante o período de aleitamento. Durante o aleitamento (21 dias pós-natal), grupos de ratos neonatos, ou receberam diariamente (via s.c., 2ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=26) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=26). Os animais tratados com citalopram foram divididos, segundo a dose, em grupos de: 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=14), 20 mg (Cit20, n=27). Durante o referido tratamento, em cada animal foi tomado diariamente a medida do eixo ântero-posterior do crânio. Os resultados estão representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

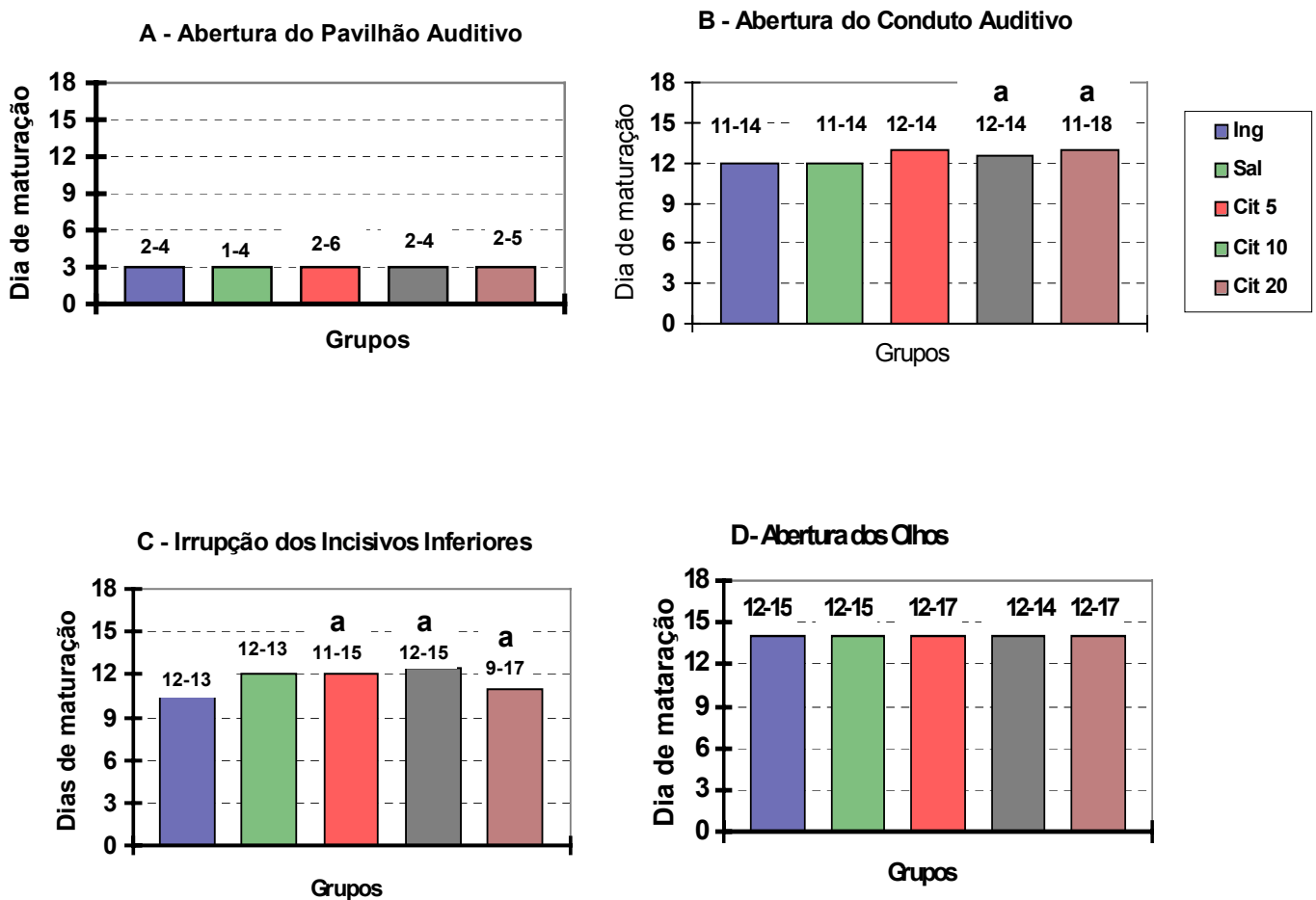
### **Avaliação da maturação de características físicas**

Os grupos Cit5 (3, 2-6), Cit10 (3, 2-4), Cit20 (3, 2-5) e Ing (3, 2-4) e Sal (3, 1-4) apresentaram o mesmo dia de abertura do pavilhão auricular (Fig. 13A). No entanto, conduto auricular apresentou atraso ( $p<0,01$ ) nos grupos Cit5 (13, 12-14) e Cit20 (13, 11-18) quando comparados ao grupo Sal (12, 11-14). O grupo Cit10 (12,5, 12-14), não diferiu do grupo Sal. Os grupos Ing (12, 11-14) e Sal não diferiram entre si quanto à maturação desse indicador. (Fig. 13B).

A irrupção dos incisivos inferiores (III), ocorreu com atraso ( $p<0,01$ ), nos grupos Cit5 (13, 12-14), Cit10 (12, 11-15) e; Cit20 (12, 10-17) comparados ao Sal (12, 9-13). Os grupos Ing (10,5, 9-13) e Sal foram semelhantes. (Fig. 13C).

A abertura dos olhos (AO), nos grupos Ing (14, 12-15), Sal (14, 12-15), Cit5 (14, 12-16) Cit10 (14, 12-14) e; Cit20 (14, 12-17), ocorreu em dias de idade semelhantes. (Fig. 13D)

### MATURAÇÃO DE CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE RATOS NEONATOS TRATADOS COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA



**Fig. 13** - Ratos neonatos receberam citalopram durante 21 dias PN nas doses de 5 mg (Cit 5, n=10) 10 mg (Cit 10, n=14), 20 mg (Cit 20, n=25), solução salina 0,9% (Sal, n=28) ou não tratados (Ing, n=28). Durante o período de aleitamento, foram observados quanto à maturação de características físicas como APA, ACA, III e AO. Os resultados estão apresentados em medianas (colunas) e valores máximos e mínimos (acima das colunas). Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. Teste de Kruskal-Wallis, seguido de Mann-Whitney. **a**,  $p < 0,01$ .

### **Avaliação de indicadores de maturação sensório-motora (reflexos)**

O desaparecimento do reflexo da preensão palmar nos animais do grupo Ing (2,0; 1-6) comparados aos animais do grupo Sal (2,5; 1-9), foi semelhante. Os animais dos grupos Cit5 (6,5; 3-5); Cit10 (6,0; 5-9) e; Cit20 (5,0; 2-11), apresentaram atraso ( $p < 0,01$ ) para o dia de desaparecimento desse reflexo, quando comparados aos animais do grupo Sal. (Fig. 14 A).

O reflexo de recuperação de decúbito (endireitamento) sofreu atraso ( $p < 0,01$ ), nos grupos Cit5 (8; 4-9), Cit10 (9; 5-10) e Cit20 (7; 4-12) quanto ao dia de aparecimento, quando cada um deles foi comparado ao Sal (5; 3-9). Os grupos Ing (4; 2-8) e Sal não diferiram entre si. (Fig. 14B).

Os grupos Ing (12; 8-14) e Sal (11; 8-15) levaram o mesmo tempo para apresentar o reflexo de colocação pelas vibrissas (Fig. 14C). Os grupos Cit5 (13; 11-16); Cit10 (13; 11-17); e Cit20 (12; 9-18) apresentaram atraso ( $p < 0,01$ ), quanto ao aparecimento desse reflexo, quando cada um deles foi comparado ao grupo Sal (Fig. 14C).

Quanto ao teste do reflexo de aversão ao precipício, não houve diferença quando se comparou, os grupos Ing (11; 7-15) e Sal (8; 7-14). Comparados ao Sal, o grupo Cit20, (12; 8-17) apresentou atraso ( $p < 0,01$ ) para o dia de aparecimento desse reflexo. Os grupos Cit5 (10; 8-13) e Cit10 (11; 7-18) não diferiram do Sal. (Fig. 14D).

O dia de aparecimento do reflexo de geotaxia negativa mostrou-se atrasado ( $p < 0,01$ ) nos grupos Sal (12; 9-16), Cit5 (12; 9-16), Cit10 (13; 12-18) e Cit20 (17; 13-22) quando comparados ao grupo Ing (10; 8-16). Os resultados estão representados na Fig. 14E.

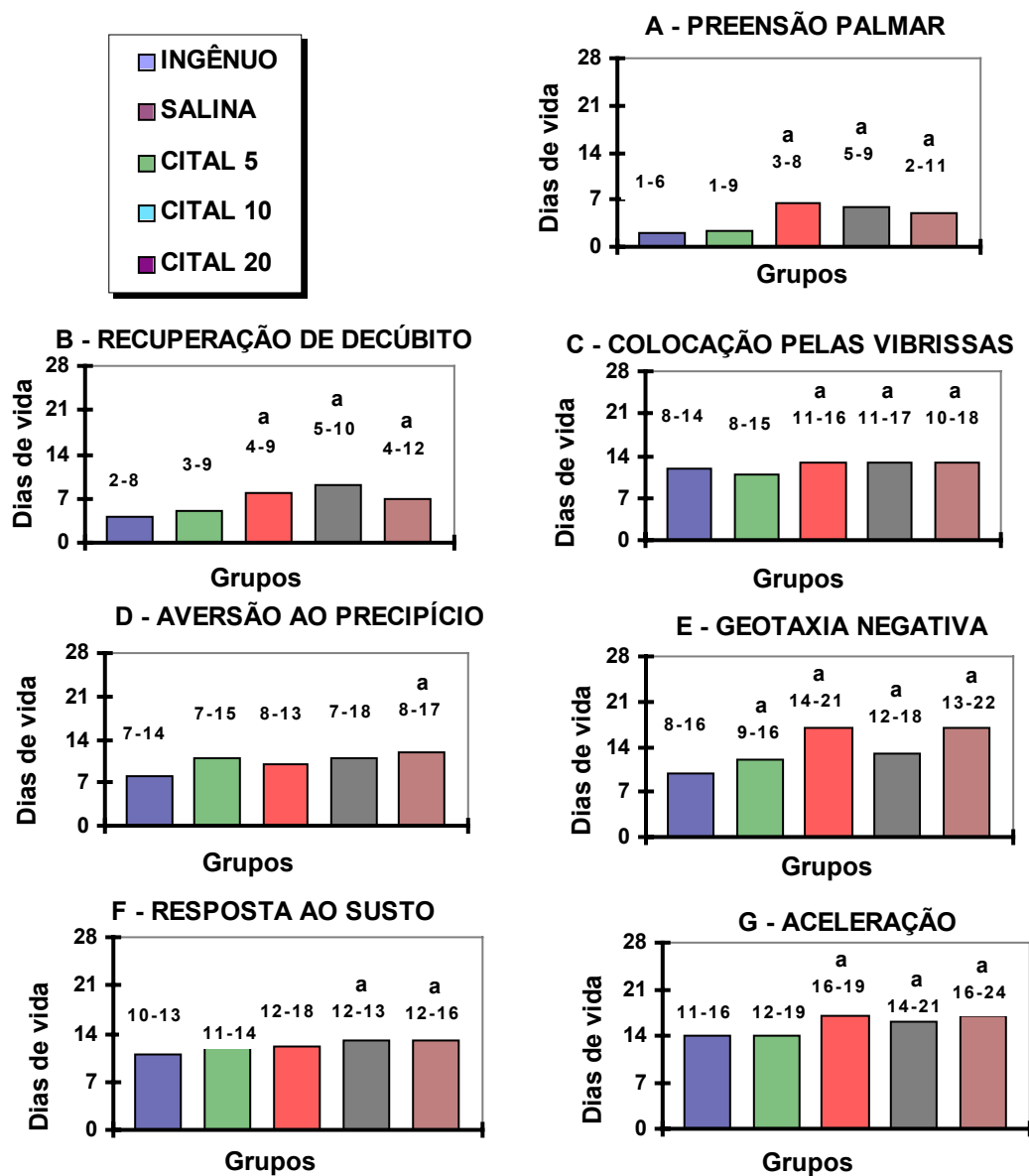
O reflexo de resposta ao susto atrasou ( $p < 0,01$ ) nos grupos Cit10 (13; 12-18) e Cit20 (13; 12-16), quanto ao dia de aparecimento, quando comparados àquele do



grupo Sal (Fig. 14F). Os grupos Cit5 (12; 12-18), Ing (11; 10-13) e Sal (11; 11-14), apresentaram o reflexo da resposta ao susto em dias semelhantes (Fig. 14F).

Quando se comparou os grupos Ing e Sal (14; 11-16) e (14; 12-18) respectivamente, estes mostraram dias semelhantes para o aparecimento do reflexo de aceleração (Fig. 14G). Os grupos Cit5 (17; 16-19), Cit10 (16; 14-21) e Cit20 (17; 16-24) atrasaram ( $p < 0,01$ ) o aparecimento desse reflexo comparados ao Sal (Fig. 14G).

## ONTOGÊNESE DE REFLEXOS DE RATOS NEONATOS TRATADOS COM INIBIDOR DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO

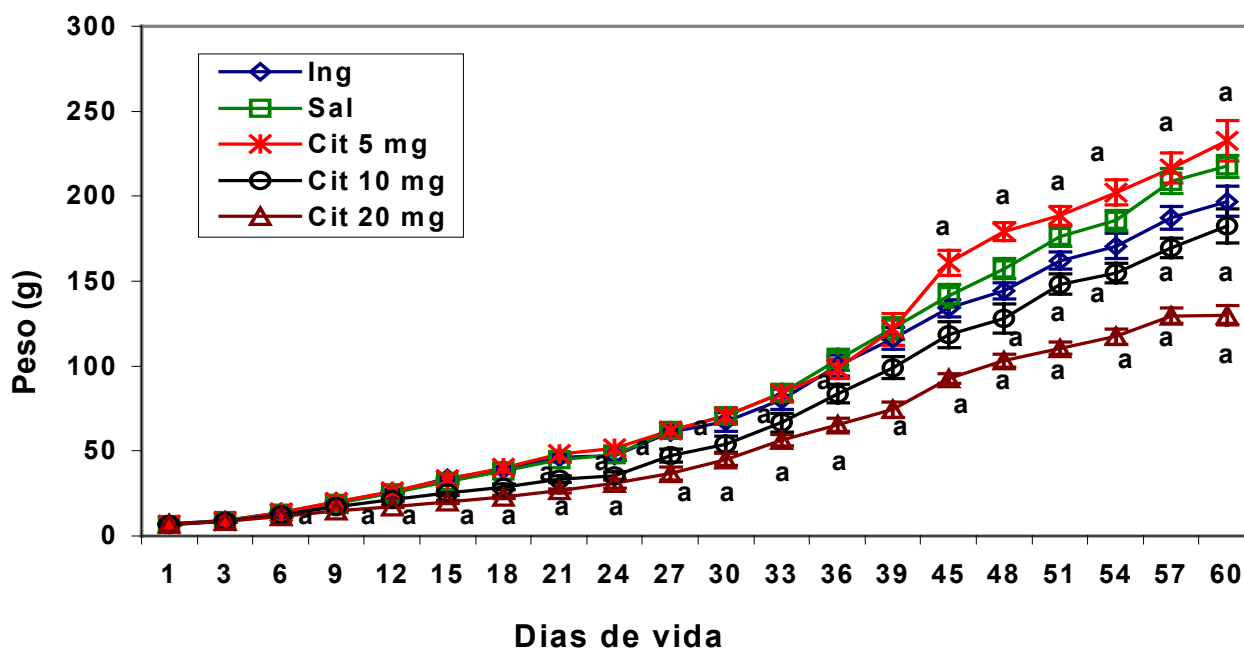


**Fig. 14** - Ratos neonatos receberam citalopram durante 21 dias PN nas doses de 5 mg (Cit5, n=10) 10 mg (Cit10, n=14), 20 mg (Cit20, n=25), solução salina 0,9% (Sal, n=28) ou não tratados (Ing, n=28). Durante o período de aleitamento, foram observados quanto ao aparecimento de reflexos de PP (A) RD (B), CV (C), AP (D), GN (E), RS (F) e A (G). Os resultados estão apresentados em medianas (colunas) e valores máximos e mínimos (dentro das colunas). Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. Teste de Kruskal-Wallis, seguido de Mann-Whitney. a,  $p < 0,01$ .

## ESTUDO DE INDICADORES DE DESENVOLVIMENTO, APÓS O PERÍODO DE ALEITAMENTO

A continuidade das avaliações do peso corporal após o tratamento (24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup>-dia) demonstrou que, os grupos Ing e Sal mantiveram pesos semelhantes (Fig. 15). Quando comparados ao grupo Sal, os grupos Cit10 e Cit20 apresentaram reduções ( $p < 0,01$ ) dos pesos corporais; o primeiro grupo do 48<sup>o</sup> aos 60<sup>o</sup> dia e o segundo do 24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia de idade (Fig. 15). O grupo Cit5 apresentou aumento ( $p < 0,01$ ) do peso corporal no período de 45<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia quando comparado ao Sal (Fig. 15).

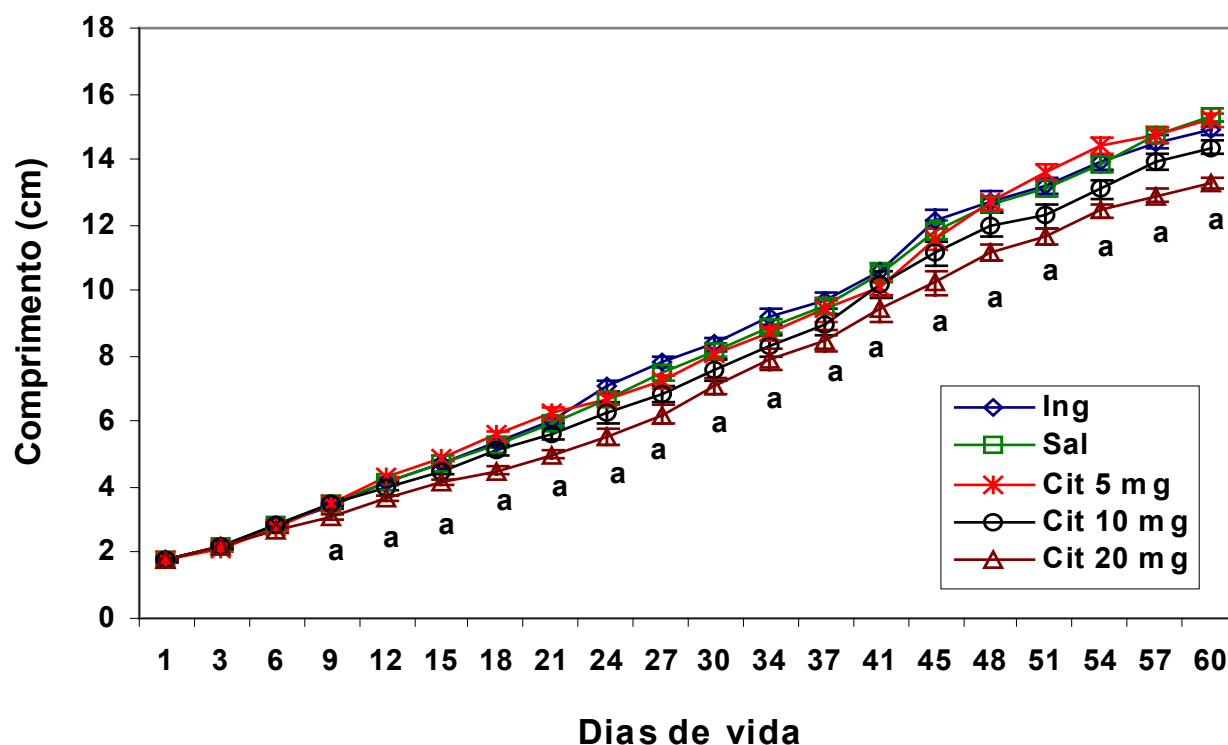
### CRESCIMENTO PONDERAL, DO 1<sup>o</sup> AO 60<sup>o</sup> DIA PÓS-NATAL, DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 15** - Crescimento ponderal, do 1<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia pós-natal, de ratos tratados ou não com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante este período. Durante o aleitamento (21 dias pós-natal), grupos de ratos neonatos, ou receberam diariamente (via s.c., 2ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=26) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=26). Os animais tratados com citalopram foram, segundo a dose, divididos nos grupos de: 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=14), 20 mg (Cit20, n=27). Durante o referido tratamento, em cada animal, além do 1<sup>o</sup> dia, foi tomado o peso corporal de 3 em 3 dias, do 3<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia de vida pós-natal. Os resultados estão representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

A continuidade das avaliações do comprimento da cauda após o tratamento (24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia) demonstrou que não houve diferença entre os grupos Ing e Sal. (Fig. 16). O grupo Cit20 apresentou redução do CC ( $p < 0,01$ ) do 24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia de idade quando comparado ao grupo Sal (Fig. 16). O comprimento da cauda dos grupos Cit5 e Cit10 foram similares ao grupo Sal (Fig. 16).

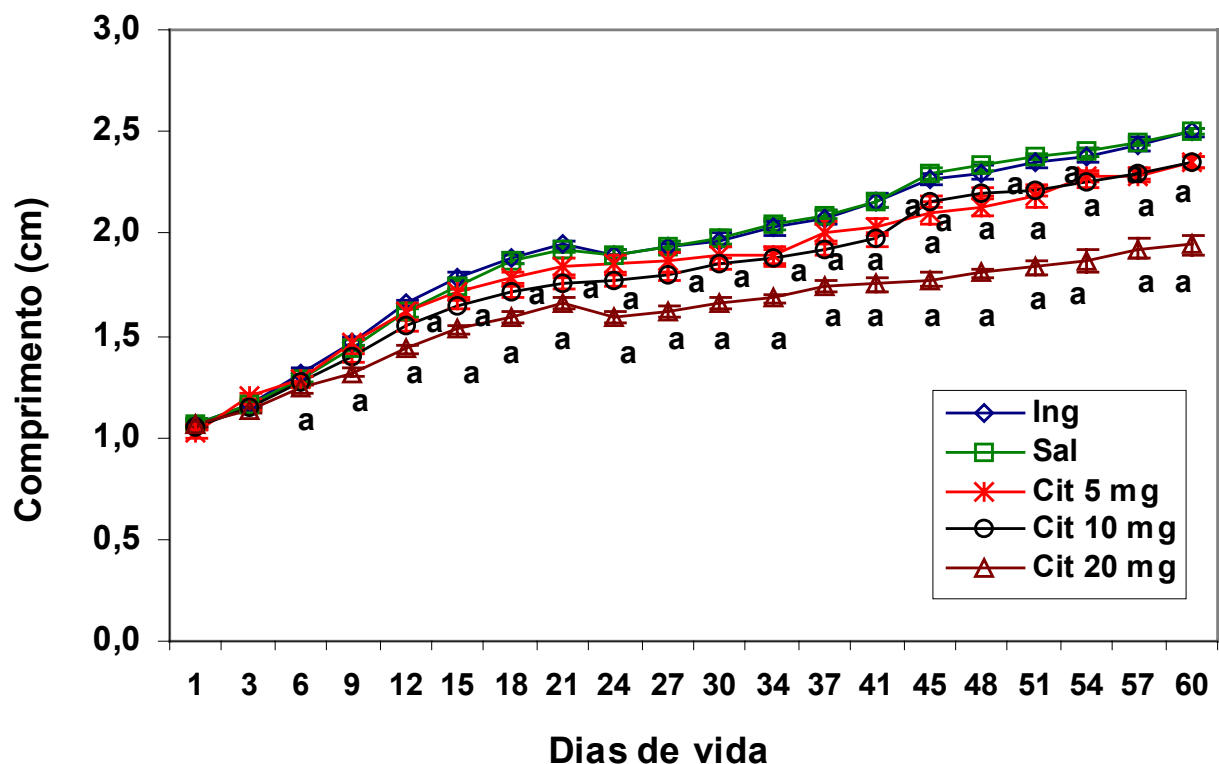
EVOLUÇÃO, DO 1<sup>o</sup> AO 60<sup>o</sup> DIA PÓS-NATAL, DO COMPRIMENTO DA CAUDA DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 16** - Evolução, do 1<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia pós-natal, do comprimento da cauda de ratos tratados ou não com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante o período de aleitamento. Durante o aleitamento (21 dias pós-natal), grupos de ratos neonatos, ou receberam diariamente (via s.c., 2ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=22) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=22). Os animais tratados com citalopram foram, divididos segundo a dose, em grupos de: 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=12), 20 mg (Cit20, n=14). Durante o referido tratamento, em cada animal, foi tomada a medida do comprimento da cauda no 1<sup>o</sup> dia e, de 3 em 3 dias, a partir do 3<sup>o</sup> dia de vida pós-natal. Os resultados estão representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

A continuidade das avaliações do eixo látero-lateral do crânio após o tratamento (24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup>-dia) demonstrou que, o grupo Ing foi semelhante ao grupo. (Fig. 17). Nesse mesmo período, o eixo látero-lateral do crânio do grupo Cit5 foi menor daquele do grupo Sal do 41<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia. (Fig. 17). Quando comparados ao grupo Sal, o grupo Cit10 apresentou redução ( $p < 0,01$ ) desse eixo do 24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia, enquanto no grupo Cit20 o eixo látero-lateral do crânio manteve-se menor do 24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia de idade (Fig. 17).

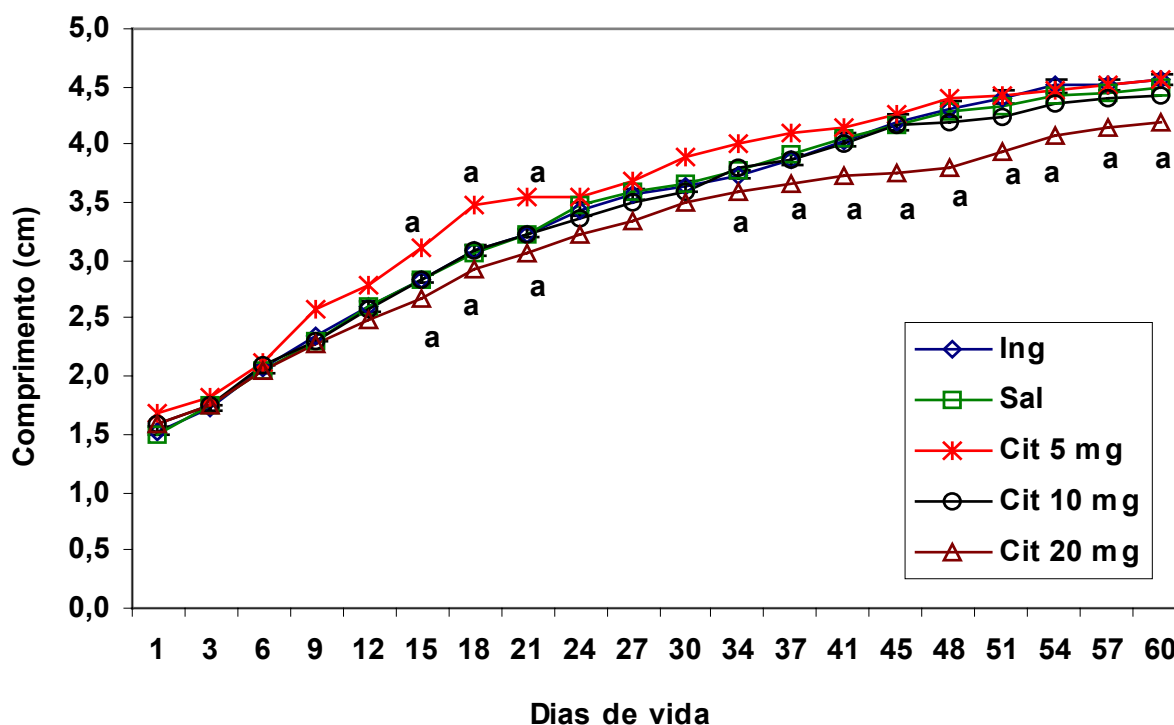
EVOLUÇÃO, DO 1<sup>o</sup> AO 60<sup>o</sup> DIA PÓS-NATAL, DO EIXO LÁTERO-LATERAL DO CRÂNIO DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 17** - Evolução, do 1<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia pós-natal, do eixo látero-lateral do crânio de ratos tratados ou não com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante o período de aleitamento. Durante o aleitamento (21 dias pós-natal), grupos de ratos neonatos, ou receberam diariamente (via s.c., 2ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=10) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=10). Os animais tratados com citalopram foram, divididos segundo a dose, em grupos de: 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=12), 20 mg (Cit20, n=14). Durante o referido tratamento, em cada animal, foi tomada a medida do comprimento da cauda no 1<sup>o</sup> dia e, de 3 em 3 dias, a partir do 3<sup>o</sup> dia de vida pós-natal. Os resultados estão representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

A continuidade das avaliações do eixo ântero-posterior do crânio após o tratamento (24<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia) demonstrou que, o grupo Ing foi semelhante ao grupo Sal. (Fig. 18). O eixo ântero-posterior do crânio do grupo Cit10 e o do grupo Cit5 não diferiram daquele do grupo Sal (Fig. 18). Comparado ao grupo Sal, o grupo Cit20 apresentou redução ( $p < 0,01$ ) do eixo ântero-posterior do crânio do 34<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia pós-natal (Fig. 18).

EVOLUÇÃO, DO 1<sup>o</sup> AO 60<sup>o</sup> DIA PÓS-NATAL, DO EIXO ÂNTERO-POSTERIOR DO CRÂNIO DE RATOS TRATADOS OU NÃO COM INIBIDOR SELETIVO DE RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA DURANTE O PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 18** - Evolução, do 1<sup>o</sup> ao 60<sup>o</sup> dia pós-natal, do eixo ântero-posterior do crânio de ratos tratados ou não com inibidor seletivo de recaptação de serotonina durante o período de aleitamento. Durante este período, grupos de ratos neonatos, ou receberam diariamente (via s.c., 2ml/100g de peso corporal) salina pura a 0,9% de NaCl (Sal, n=22) ou adicionada de citalopram, ou não foram tratados (Ing, n=10). Os animais tratados com citalopram foram divididos, segundo a dose, nos grupos de: 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=12), 20 mg (Cit20, n=14). Durante o referido tratamento, em cada animal, foi tomada a medida do eixo ântero-posterior do crânio no 1<sup>o</sup> dia e, de 3 em 3 dias, a partir do 3<sup>o</sup> dia de vida pós-natal. Os resultados estão representados em média  $\pm$  EP. Cada grupo foi comparado ao grupo Sal, utilizando-se ANOVA, seguido do Teste de Tukey. a =  $p < 0,05$ .

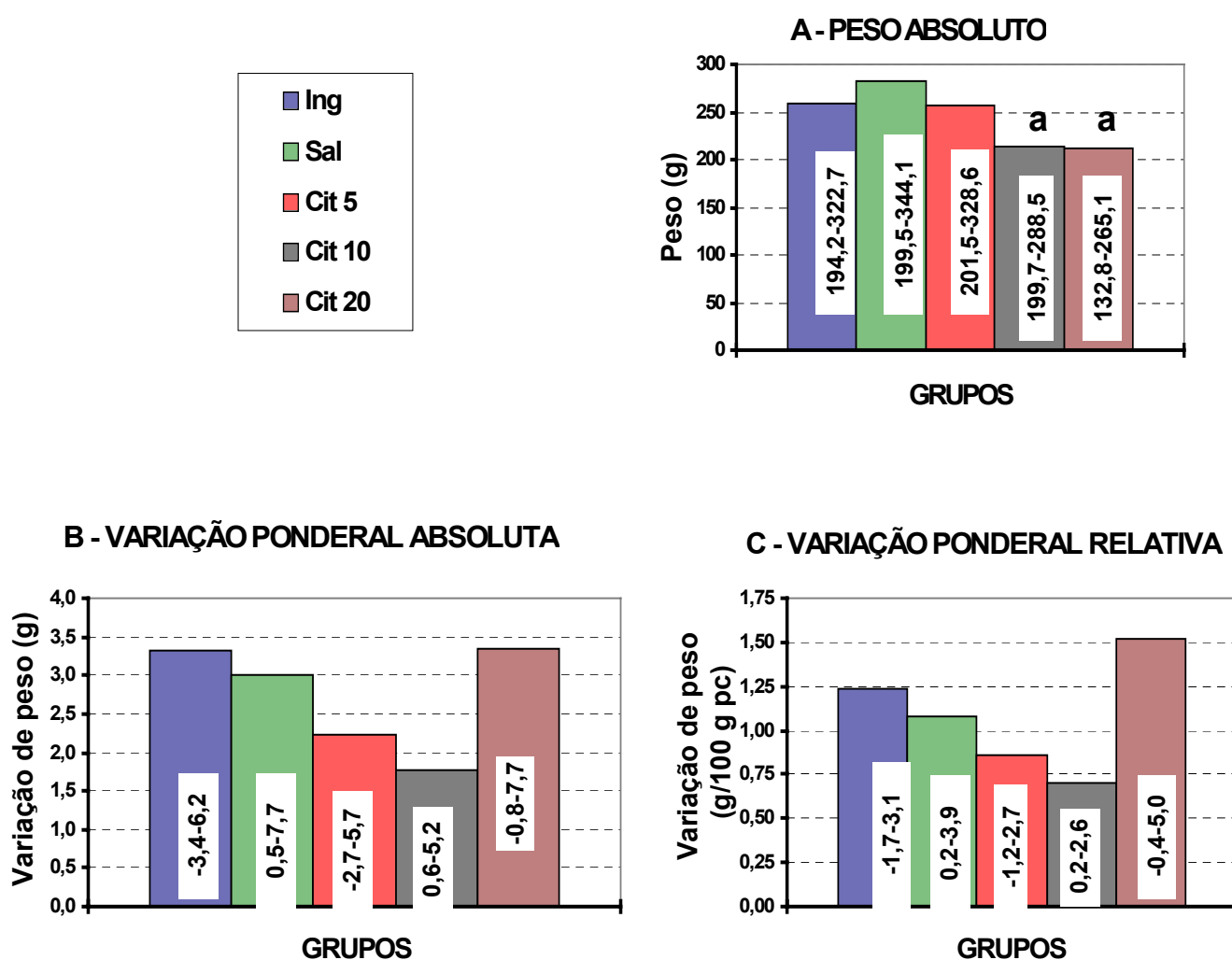
## ESTUDO DO CONSUMO ALIMENTAR

### Peso corporal - PC

Durante o período do estudo do consumo alimentar (7 dias), entre os 70 e 80 dias de idade, os pesos dos grupos Ing (259,2; 194,2-322,7) e Sal (282,3; 199,5-344,0) mantiveram-se semelhantes (Fig. 19A). Quando comparados ao grupo Sal, o grupo Cit20 (212,4; 132,8-265,1) apresentou o corporal absoluto (PCA) menor ( $p < 0,01$ ) do que o do grupo Sal. Os PCA dos grupos Cit5 (257,8; 201,5-328,6) e Cit10 (233,7; 199,7-290,8) foram similares àqueles do grupo Sal.

Quanto à variação ponderal absoluta (VPA), os grupos Ing (3,3; -3,0-6,2), Cit5 (2,2; 2,7-5,7), Cit10 (1,7; 0,6-5,2) e Cit20 (3,4; 0,8-7,7), não diferiram do grupo sal (3,0; 0,5-7,7). (Fig. 19B). Quanto à variação ponderal relativa (VPR), os grupos Ing (1,2; -1,7-3,1), Cit5 (0,9; -1,2-2,7), Cit10 (0,7; 0,3-2,6) e Cit20 (1,5; -0,4-5,0) foram semelhantes ao grupo salina (1,1; 0,2-3,9), no período de avaliação do consumo alimentar (Fig. 19C).

PESO E VARIAÇÃO PONDERAL DE RATOS ADULTOS DURANTE O CONSUMO ALIMENTAR TRATADOS CRONICAMENTE COM SSRI NO PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 19.** Peso absoluto (A), variação ponderal absoluta (B) e relativa (C) de ratos tratados durante o período de aleitamento com citalopram 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=10), 20 mg (Cvit20, n=10), solução salina 0,9% NaCl (Sal, n=14) e não tratados (Ing, n=10). O peso era aferido em balança digital (Marte S-000). A variação ponderal absoluta foi obtida durante os 7 dias da avaliação do consumo alimentar e a relativa equivale a 100 g do p.c. Os resultados estão apresentados em medianas (colunas) e valores máximos e mínimos (interior das colunas). Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. Teste de Kruskal-Wallis, seguido de Mann-Whitney. a,  $p < 0,01$ .



### Consumo de Ração

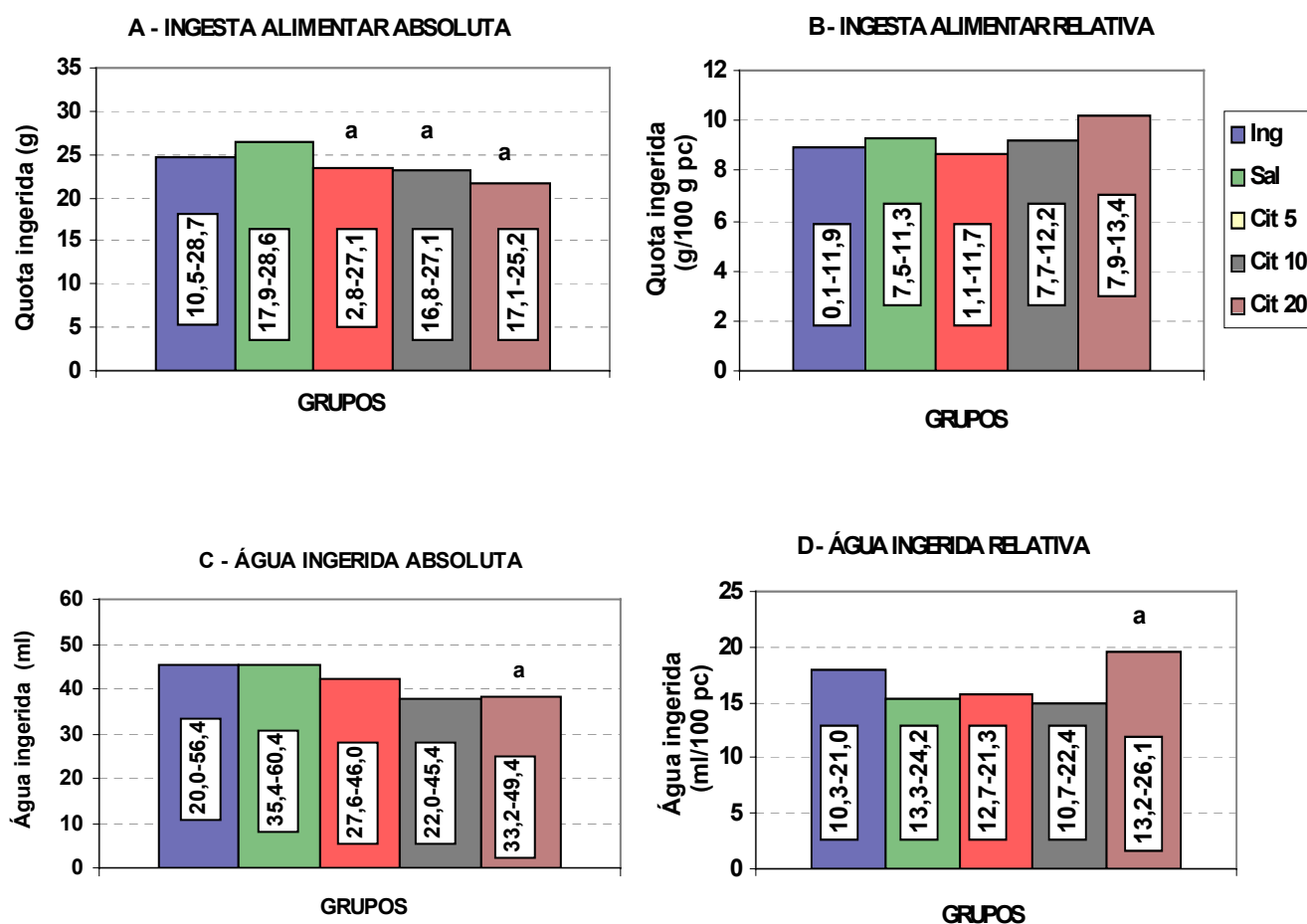
O consumo alimentar absoluto (CAA) manteve-se semelhante entre os grupos Ing (24,7; 10,5 –28,7) e Sal (26,3; 17,8-28,5). O (CAA) do grupo Sal foi maior ( $p<0,01$ ) do que o do grupo Cit5 (22,9; 2,8-25,6), o do grupo Cit10 (22,9; 16,8-24,7) e o do grupo Cit20 (21,7; 17,1-25,2). Esses resultados podem ser observados na Fig. 20A. Na Fig. 20B, pode-se observar que, quanto ao consumo alimentar relativo que, os grupos Ing (8,9; 0,11-11,9), Cit5 (8,5; 1,1-11,6), Cit10 (9,1; 7,7-12,2) e Cit20 (10,2; 7,9-13,4) não diferiram do grupo Sal (8,9; 7,5-11,3).

### Consumo Hídrico

O consumo hídrico absoluto (CHA), foi similar entre os grupos Ing (45,5; 20,0-56,4) e Sal (44,7; 35,4-60,4). Os grupos Cit10 (37,4; 22-44,7) e Cit20 (38,2; 33,2-49,4) apresentaram menores ( $p<0,01$ ) valores quando comparados ao grupo Sal, quanto ao CHA. Nesse mesmo parâmetro, o grupo Cit5 (41,3; 27,6-46,0) não diferiu do grupo Sal durante o período estudado (Fig. 20C).

Comparados ao grupo Sal (15,2; 13,3-24,2), os grupos Ing (18,0; 10,3-21,0), Cit5 (15,5; 12,7-21,3) e Cit10 (14,5; 10,7-22,4) não apresentaram diferenças quanto ao consumo hídrico relativo (CHR) (Fig. 20D). O CHR foi maior ( $p<0,01$ ) no grupo Cit20 (19,6; 13,2-26,1), comparado ao grupo Sal (Fig. 20D).

INGESTAS ALIMENTAR E HÍDRICA DE RATOS ADULTOS DURANTE O CONSUMO ALIMENTAR TRATADOS CRONICAMENTE COM SSRI NO PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 20.** Ingesta alimentar absoluta (A) e relativa (B) e, ingestas de água absoluta (C) e relativa (D) de ratos tratados durante o período de aleitamento com citalopram 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=10), 20 mg (Cit20, n=10), solução salina 0,9% NaCl (Sal, n=14) e não tratados (Ing, n=10) diariamente durante 7 dias de avaliação do consumo alimentar. A ingestas absolutas eram aferidas em balança digital (Marte S-000) e a ingestas de água em proveta graduada (250 ml). As ingestas relativas foram calculadas para 100 g do p.c. Os resultados estão apresentados em medianas (colunas) e valores máximos e mínimos (interior das colunas). Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. Teste de Kruskal-Wallis, seguido de Mann-Whitney. a,  $p < 0,01$ .

### Excreção Fecal e Excreção Urinária

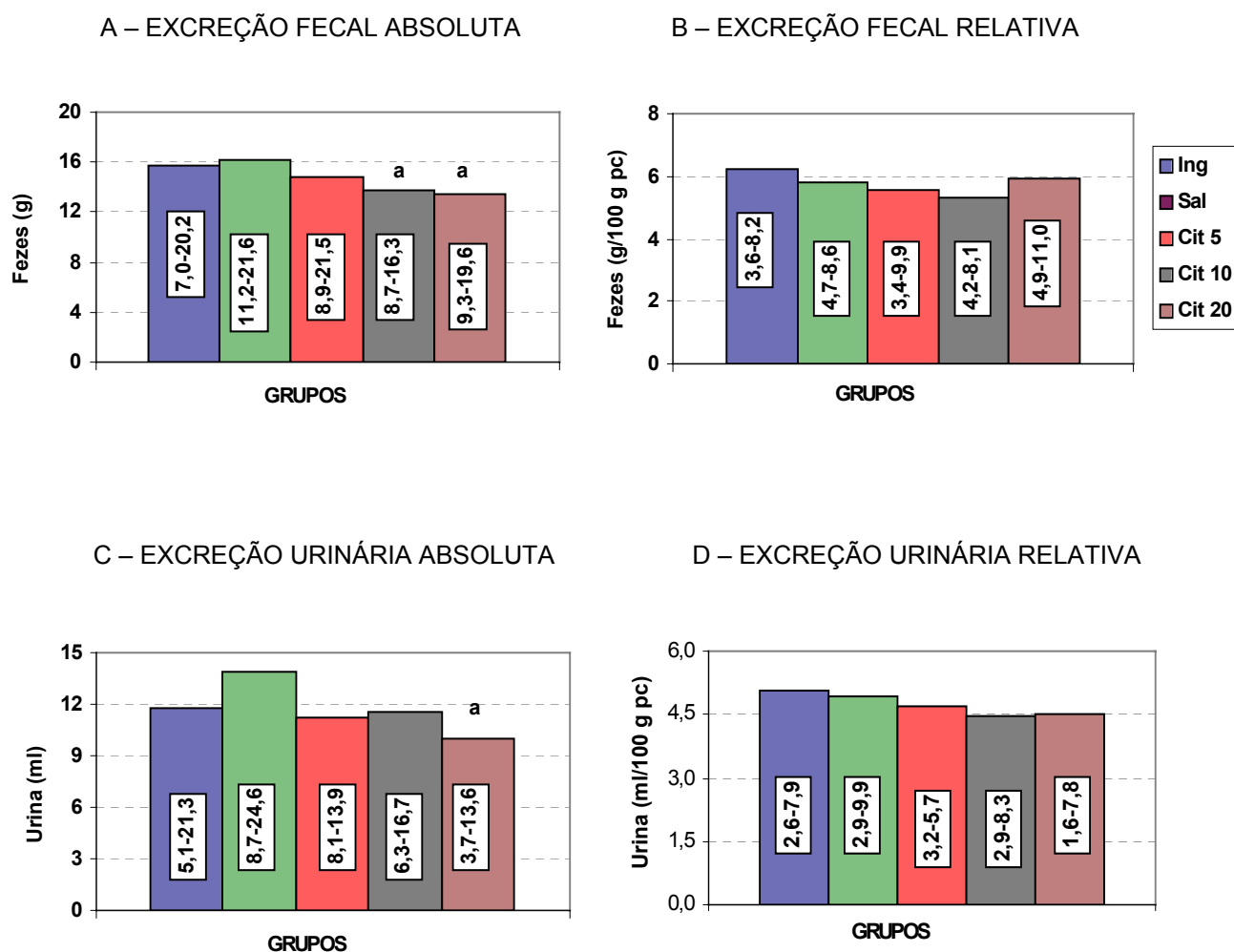
A excreção fecal absoluta (EFA) do grupo Cit5 (14,7; 8,9-21,5) foi semelhante àquela do grupo Sal. (Fig. 21A). Os grupos Cit10 (13,7; 8,7-16,9) e Cit20 (13,4; 9-19,61) apresentaram EFA menores ( $p < 0,01$ ) do que a do grupo Sal (16,2; 11,2-21,7) no período estudado (Fig. 21A).

Não houve diferença quanto à excreção fecal relativa (EFR) entre os grupos Ing (6,2; 3,6-8,2) e Sal (5,8; 4,7-8,6). Os grupos Cit5 (5,3; 3,4-9,9), Cit10 (5,3; 4,2-8,1) e Cit20 (5,9; 4,9-11) comportaram-se de forma semelhante quanto à EFR, quando comparados ao grupo Sal (Fig. 21B).

Os grupos Ing (11,8; 5,1-21,3), Cit5 (10,9; 8,1-13,7) e Cit10 (11,2; 6,3-16,8) apresentaram excreção urinária absoluta (EUA) similares à do grupo Sal (13,4; 8,7-24,6). O grupo Cit20 (9,9; 3,7-13,6), quando comparado com o grupo Sal, mostrou redução ( $p < 0,01$ ) da EUA durante o período do consumo alimentar (Fig. 21C).

A Fig. 21D mostra que não houve diferença quanto à eliminação urinária relativa (EUR) entre os grupos Ing (5,1; 2,6-7,9) e Sal (4,8; 2,9-9,9). Além disso, os grupos Cit5 (4,6; 3,2-5,3), Cit10 (4,5; 2,9-8,3) e Cit20 (4,5; 1,6-7,8), comparados ao grupo salina, apresentaram EUR semelhantes durante a avaliação do consumo alimentar.

EXCREÇÃO FECAL E URINÁRIA DE RATOS ADULTOS DURANTE O CONSUMO ALIMENTAR TRATADOS CRONICAMENTE COM SSRI NO PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 21.** Excreção fecal absoluta (A) e relativa (B) e; excreção urinária absoluta (C) e relativa (D) de ratos tratados durante o período de aleitamento com citalopram 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=10), 20 mg (Cvit20, n=10), solução salina 0,9% NaCl (Sal, n=14) e não tratados (Ing, n=10) diariamente durante os 7 dias de avaliação do consumo alimentar. A excreção fecal absoluta era aferida em balança digital (Marte S-000) e a eliminação de urina em proveta graduada (250 ml). Os valores relativos foram calculados para 100 g do p.c. Os resultados estão apresentados em medianas (colunas) e valores máximos e mínimos (interior das colunas). Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. Teste de Kruskal-Wallis, seguido de Mann-Whitney. a,  $p < 0,01$ .

### Relação da ingesta alimentar / ingesta de água

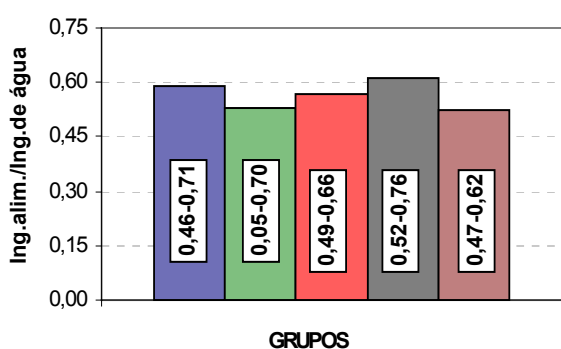
A razão entre a ingesta alimentar e ingesta de água do grupo Sal (0,53; 0,5-0,7) não diferiu dos grupos Ing (0,59; 0,46-0,71), Cit5 (0,56; 0,49-0,66), Cit10 (0,61; 0,52-0,76) e Cit20 (0,53; 0,47-0,62) (Fig. 22A).

### Relação da ingesta de água / eliminação urinária

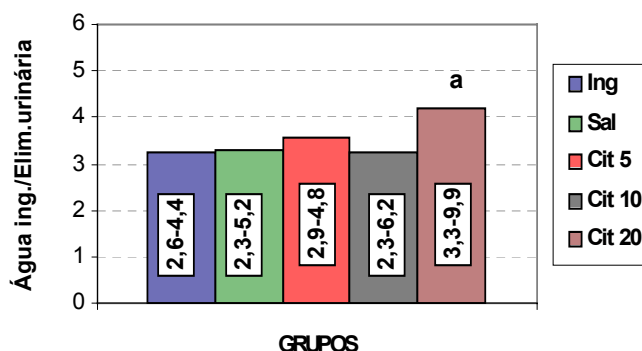
A razão entre a ingesta absoluta de água e a excreção urinária absoluta do grupo Cit20 (4,2; 3,3-9,9) foi maior ( $p < 0,001$ ), do que aquela do grupo salina (3,3; 2,3-5,2) no estudo do consumo alimentar (Fig 22B). Todavia, os grupos Ing (3,3; 2,7-4,5), Cit5 (3,7; 2,9-4,8) e Cit10 (3,3; 2,3-6,2) apresentaram resultados semelhantes aos do grupo salina (Fig. 22B).

#### RELAÇÃO DA INGESTA ALIMENTAR E DE ÁGUA INGERIDA COM A ELIMINAÇÃO URINÁRIA DURANTE AVALIAÇÃO DO CONSUMO ALIMENTAR DE RATOS TRATADOS CRONICAMENTE COM SSRI NO PERÍODO DE ALEITAMENTO

A – INGESTA ALIMENTAR / INGESTA DE ÁGUA URINÁRIA



B – ÁGUA INGERIDA / ELIMINAÇÃO URINÁRIA



**Fig. 22.** Relação das ingestas absolutas alimentar e de água (A) e relação da ingesta absoluta de água e eliminação urinária (B) de ratos tratados durante o período de aleitamento com citalopram 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=10), 20 mg (Cit20, n=10), solução salina 0,9% NaCl (Sal, n=14) e não tratados (Ing, n=10) diariamente durante os 7 dias de avaliação do consumo alimentar. As relações CAA/CHA (A) e CHA/EUA (B) foram obtidas a partir dos valores absolutos do consumo alimentar, hídrico e eliminação urinária. Os resultados estão apresentados em medianas (colunas) e valores máximos e mínimos (interior das colunas). Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. Teste de Kruskal-Wallis, seguido de Mann-Whitney. a,  $p < 0,01$ .

## ESTUDO DO PESO DE ÓRGÃOS

### Peso corporal encefálico e cerebelar

Aos 110 a 120 dias de idade, os pesos corporais dos grupos Ing ( $319,7 \pm 17,0$ ) e Sal ( $369,2 \pm 9,52$ ) foram semelhantes. Os grupos Cit5 ( $328,1 \pm 12,5$ ) e Cit10 ( $299,5 \pm 11,5$ ) também apresentaram pesos semelhantes ao grupo Sal. O grupo Cit20 ( $231,3 \pm 15,1$ ) apresentou acentuada redução ( $p < 0,01$ ) do peso corporal quando comparado ao grupo Sal. Na Fig 23, podem ser observados esses resultados.

O peso absoluto do encéfalo úmido dos grupos Ing ( $1,308 \pm 0,036$ ), Sal ( $1,387 \pm 0,028$ ) não diferiram entre si (Fig. 24A). O grupo Cit20 apresentou peso absoluto do encéfalo úmido ( $1,241 \pm 0,028$ ) menor ( $p < 0,01$ ) do que o grupo Sal. O peso do encéfalo úmido do grupo Cit5 ( $1,363 \pm 0,019$ ) e aquele do Cit10 ( $1,357 \pm 0,031$ ) foram semelhantes ao do grupo Sal (Fig. 24A). O peso relativo do encéfalo úmido do grupo Cit20 ( $0,554 \pm 0,034$ ) foi maior ( $p < 0,01$ ) do que o do grupo Sal ( $0,379 \pm 0,013$ ). Contudo, os grupos Ing ( $0,418 \pm 0,021$ ), Cit5 ( $0,420 \pm 0,015$ ) e Cit10 ( $0,457 \pm 0,015$ ) não diferiram do grupo Sal quanto aos pesos relativos do encéfalo úmido. Na comparação feita entre os grupos Ing ( $0,222 \pm 0,007$ ) e Sal ( $0,232 \pm 0,005$ ), quanto ao peso absoluto do encéfalo seco, não houve diferença (Fig. 24B). Outrossim, os grupos Cit5 ( $0,219 \pm 0,003$ ) e Cit10 ( $0,224 \pm 0,005$ ) foram semelhantes ao grupo Sal. Entretanto, o grupo Cit20 ( $0,208 \pm 0,004$ ), comparado ao grupo Sal, apresentou visível redução ( $p < 0,01$ ) do peso absoluto do encéfalo seco (Fig. 24B). Quanto ao peso relativo do encéfalo seco, na fig. 24D, pode ser observado que não houve diferença entre o grupo Sal ( $0,063 \pm 0,002$ ) comparado a cada um dos respectivos grupos: Ing ( $0,071 \pm 0,004$ ), Cit5 ( $0,067 \pm 0,002$ ) e Cit10 ( $0,075 \pm 0,002$ ). O grupo Cit20 ( $0,093 \pm 0,005$ ) apresentou maior peso relativo do encéfalo seco ( $p < 0,01$ ) comparado ao do grupo Sal (Fig. 24D).

Quanto ao peso absoluto do cerebelo úmido, na Fig. 25A pode ser observado que o do grupo salina ( $0,250 \pm 0,005$ ) foi mais elevado ( $p < 0,01$ ) do que aquele do grupo Cit20 ( $0,222 \pm 0,006$ ). Não houve diferença entre o grupo Sal comparado a cada um dos respectivos grupos: Ing ( $0,254 \pm 0,010$ ), Cit5 ( $0,266 \pm 0,004$ ) e Cit10 ( $0,253 \pm 0,008$ ). A Fig. 25B mostra que o peso absoluto do cerebelo seco do grupo Sal ( $0,039 \pm 0,002$ ) foi semelhante ao do grupo Cit5 ( $0,042 \pm 0,001$ ), ao do grupo Cit10 ( $0,039 \pm 0,002$ ) e ao do grupo Cit20 ( $0,036 \pm 0,001$ ). Outrossim, o grupo Sal também não diferiu do grupo Ing ( $0,040 \pm 0,003$ ) quanto ao parâmetro ora mencionado. Quanto ao peso relativo do cerebelo úmido (Fig. 24C), não houve diferença entre o grupo salina ( $0,068 \pm 0,002$ ) e cada um dos respectivos grupos: Ing ( $0,081 \pm 0,004$ ), Cit5 ( $0,082 \pm 0,003$ ) e Cit10 ( $0,085 \pm 0,003$ ) e Cit20 ( $0,098 \pm 0,005$ ). Quanto ao peso relativo do cerebelo seco (Fig 25D), não houve diferença entre os grupos: Sal ( $0,010 \pm 0,001$ ); Ing ( $0,012 \pm 0,001$ ); Cit5 ( $0,013 \pm 0,001$ ); Cit10 ( $0,013 \pm 0,001$ ) e Cit20 ( $0,016 \pm 0,001$ ).

### **Peso do fígado**

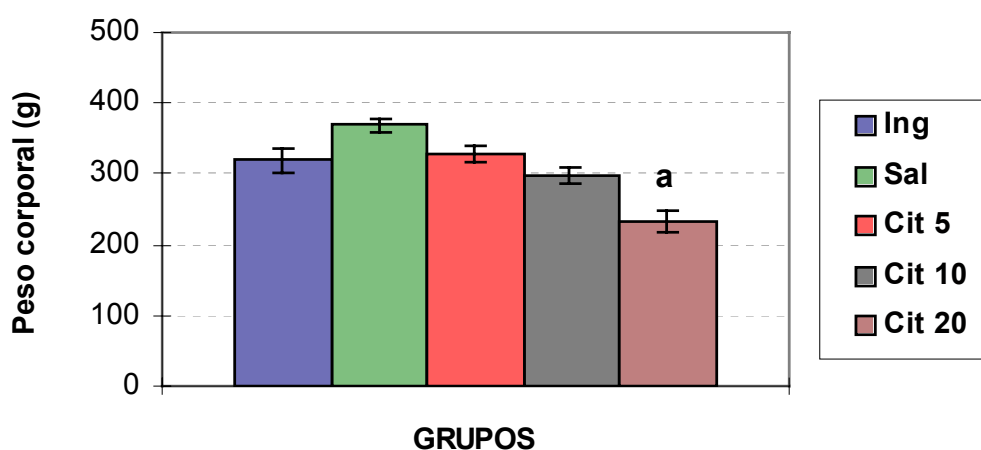
Os grupos Ing ( $11,943 \pm 0,866$ ), Sal ( $13,765 \pm 0,580$ ) e Cit5 ( $13,764 \pm 0,580$ ) foram semelhantes quanto ao peso absoluto do fígado úmido (Fig. 26A) quando comparados ao grupo Sal, os grupos Cit10 ( $10,925 \pm 0,550$ ) e Cit20 ( $8,235 \pm 0,757$ ), apresentaram esses pesos significativamente menores ( $p < 0,01$ ). A comparação entre os pesos absolutos do fígado seco dos grupos Ing ( $2,928 \pm 0,241$ ) e Sal ( $3,377 \pm 0,140$ ) revelou similaridade. Os grupos Cit10 ( $2,537 \pm 0,111$ ) e Cit20 ( $2,012 \pm 0,188$ ) apresentaram pesos reduzidos ( $p < 0,01$ ) comparados àquele do grupo Sal. O grupo Cit5 ( $2,756 \pm 0,180$ ) não diferiu do grupo Sal. (Fig. 26B).

Os pesos relativos do fígado úmido dos grupos Ing ( $3,716 \pm 0,127$ ) e Sal ( $3,810 \pm 0,112$ ) foram semelhantes (Fig. 26C). Além disso, também não houve diferença no peso relativo do fígado úmido entre o grupo salina e cada um dos grupos seguintes (Fig. 26C): Cit5 ( $3,438 \pm 0,143$ ), Cit10 ( $3,628 \pm 0,183$ ) e Cit20

( $3,526 \pm 0,188$ ). A comparação entre os grupos Ing ( $0,906 \pm 0,038$ ) e Sal ( $0,929 \pm 0,032$ ) mostrou que, em relação ao peso relativo do fígado seco, não houve diferença (Fig. 26D). A mesma Fig 26D, mostra também que não houve diferença entre o grupo Sal ( $0,010 \pm 0,001$ ) e cada um dos grupos seguintes: Cit5 ( $0,835 \pm 0,030$ ), Cit10 ( $0,841 \pm 0,021$ ) e Cit20 ( $0,862 \pm 0,046$ ).

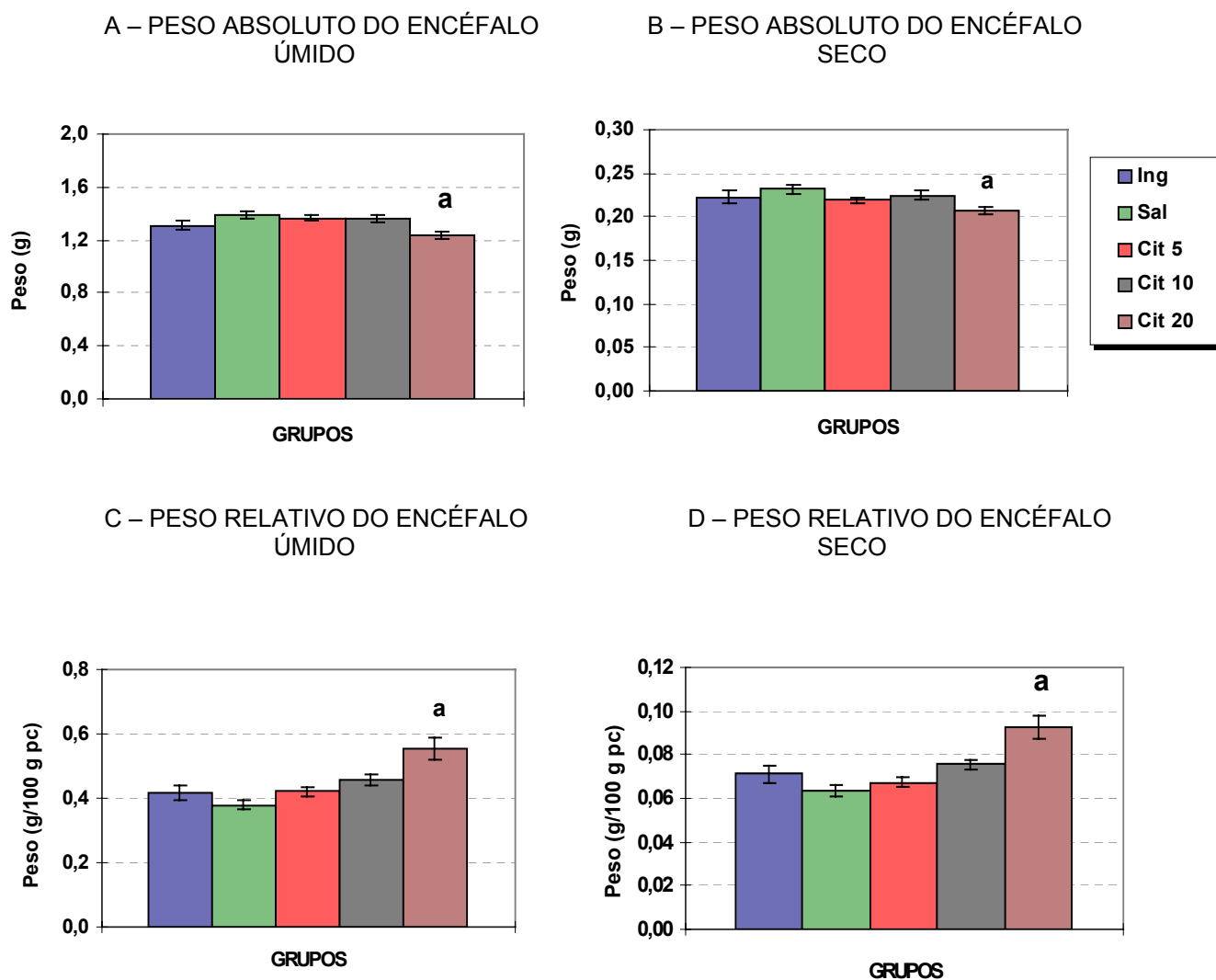


PESO CORPORAL DE RATOS ADULTOS (110-120 DIAS) APÓS  
TRATAMENTO CRÔNICO COM SSRI NO PERÍODO DE  
ALEITAMENTO



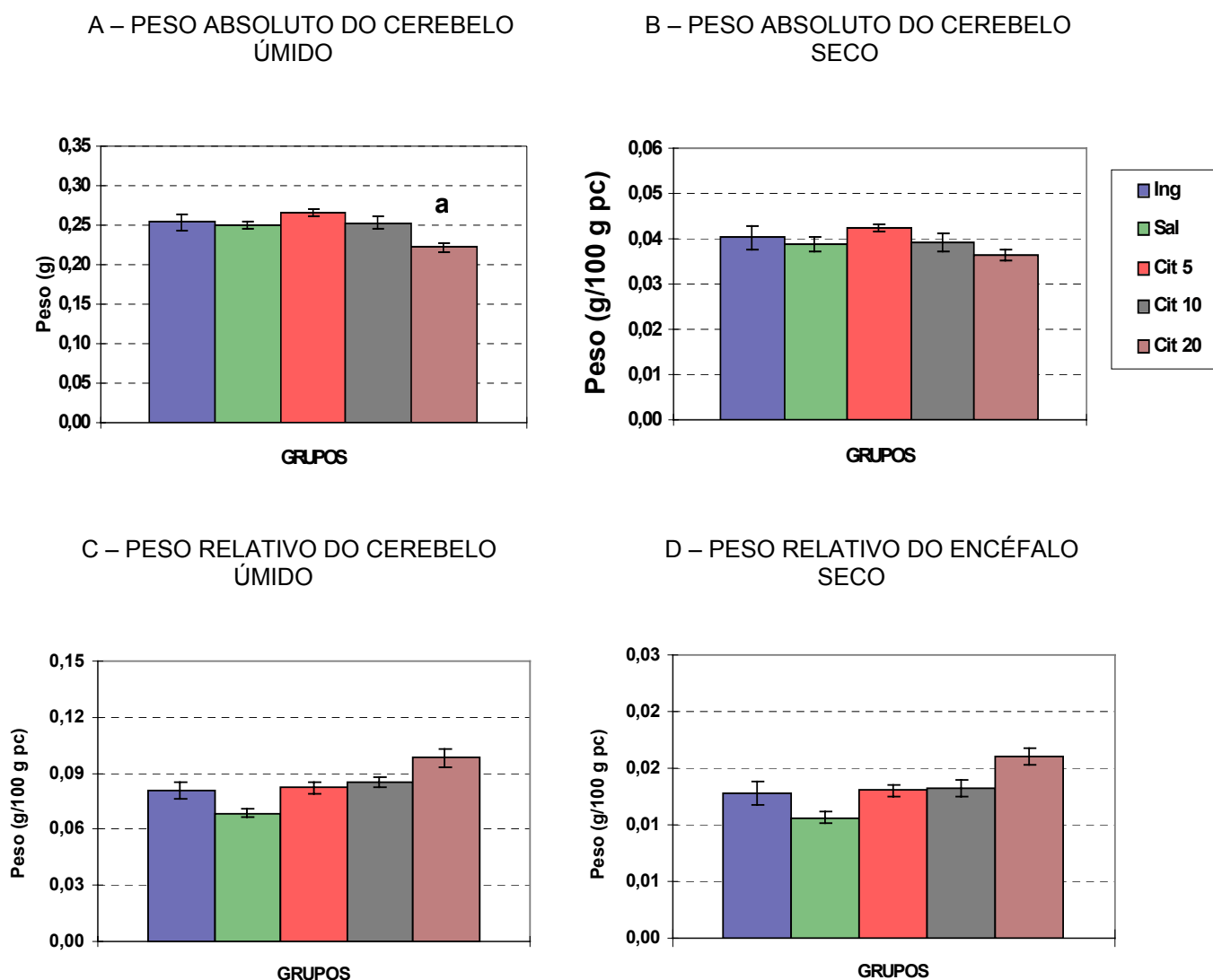
**Fig. 23.** Peso corporal de ratos tratados durante o período de aleitamento, com citalopram 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=10), 20 mg (Cit20, n=10), solução salina 0,9% NaCl (Sal, n=14) e não tratados (Ing, n=10) Aos 110-120 dias de idade, os animais foram pesados em balança digital (Marte S-000) antes do sacrifício. Os resultados estão apresentados em médias  $\pm$  EP. Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. ANOVA, seguido de Tukey. a,  $p < 0,01$ .

## PESO ENCEFÁLICO ÚMIDO E SECO DE RATOS ADULTOS APÓS TRATAMENTO CRÔNICO COM SSRI NO PERÍODO DE ALEITAMENTO



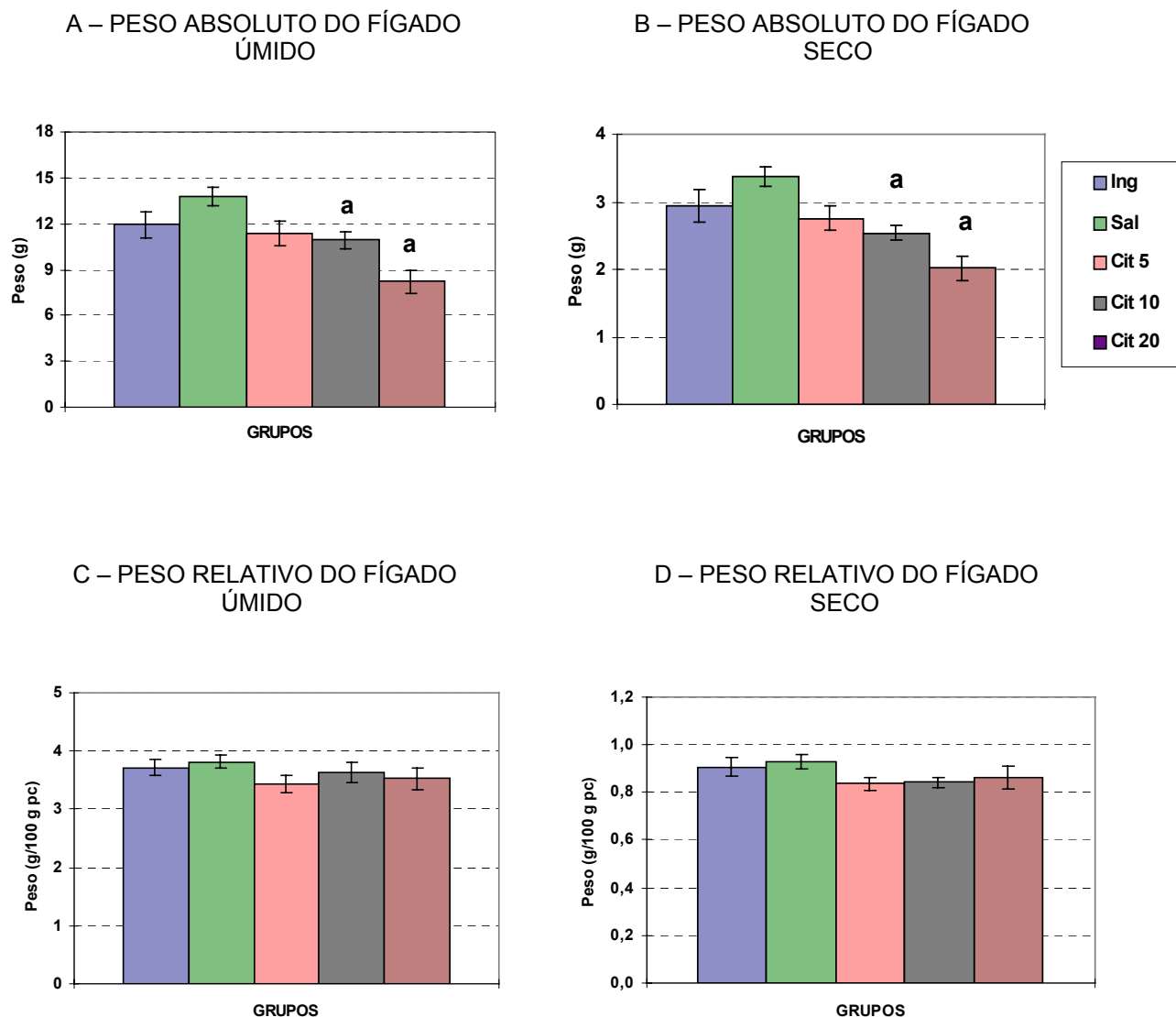
**Fig. 24.** Pesos absolutos do encéfalo úmido (A) e seco (B) e; pesos relativos do encéfalo úmido (C) e seco (D) de ratos tratados durante o período de aleitamento, com citalopram 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=10), 20 mg (Cit20, n=10), solução salina 0,9% NaCl (Sal, n=14) e não tratados (Ing, n=10). Os animais foram pesados, sacrificados (110-120 dias de idade), e seus encéfalos retirados e avaliados os pesos úmido e seco, em balança analítica (Modelo Bosh S-2000, sensibilidade 0,1 mg). Os resultados estão apresentados em médias  $\pm$  EP. Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. ANOVA, seguido de Tukey. **a**,  $p < 0,01$ .

## PESO DO CEREBELO ÚMIDO E SECO DE RATOS ADULTOS APÓS TRATAMENTO CRÔNICO COM SSRI NO PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 25.** Pesos absolutos do cerebelo úmido (A) e seco (B) e; pesos relativos do cerebelo úmido (C) e seco (D) de ratos tratados durante o período de aleitamento, com citalopram 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=10), 20 mg (Cit20, n=10), solução salina 0,9% NaCl (Sal, n=14) e não tratados (Ing, n=10). Os animais foram pesados, sacrificados (110-120 dias de idade), e seus cerebelos retirados e avaliados os pesos úmido e seco, em balança analítica (Modelo Bosh S-2000, sensibilidade 0,1 mg). Os resultados estão apresentados em médias  $\pm$  EP. Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. ANOVA, seguido de Tukey. a,  $p < 0,01$ .

## PESO DO FÍGADO ÚMIDO E SECO DE RATOS ADULTOS APÓS TRATAMENTO CRÔNICO COM SSRI NO PERÍODO DE ALEITAMENTO



**Fig. 26.** Pesos absolutos do fígado úmido (A) e seco (B) e; pesos relativos do fígado úmido (C) e seco (D) de ratos tratados durante o período de aleitamento, com citalopram 5 mg (Cit5, n=10), 10 mg (Cit10, n=10), 20 mg (Cit20, n=10), solução salina 0,9% NaCl (Sal, n=14) e não tratados (Ing, n=10) Os animais foram pesados, sacrificados (110-120 dias de idade), e seus fígados retirados e avaliados os pesos úmido e seco, em balança analítica (Modelo Bosh S-2000, sensibilidade 0,1 mg). Os resultados estão apresentados em médias  $\pm$  EP. Todos os grupos foram comparados com o grupo Sal. ANOVA, seguido de Tukey. **a**,  $p < 0,01$ .



## DISCUSSÃO

---

De maneira geral, os dados obtidos no presente trabalho demonstraram que o tratamento crônico durante o período crítico de desenvolvimento do SNC, com inibidor seletivo de recaptção de serotonina nas doses de 5 mg, (baixa dose), 10 mg (média dose) e 20 mg/kg (alta dose), causa várias alterações em parâmetros do crescimento e desenvolvimento, bem como do comportamento adulto em ratos. Entretanto, a magnitude das alterações de muitos dos aspectos estudados, parece ter dependido da dose administrada. Além disso, uma das preocupações deste estudo foi a observação de efeitos duradouros ou seqüelas depois de cessado o tratamento.

Em princípio, este estudo revelou que o tratamento com citalopram nas doses 5 mg, 10 mg e 20 mg/kg de peso corporal durante o chamado período vulnerável do desenvolvimento do encéfalo foi determinante para causar alterações importantes no desenvolvimento de reflexos e de características físicas do rato. Sendo as características físicas estudadas, peculiarmente imaturas, em grande parte dos mamíferos ao nascimento. Durante o mesmo período e estendendo-se até a fase adulta, as alterações observadas no peso corporal, nas demais medidas murinométricas e em parâmetros do consumo alimentar, trazem relevantes informações acerca das hipóteses levantadas no início do estudo.

A abordagem utilizada no presente trabalho, assemelha-se àquela referida em um estudo muito recente de Hansen et al. (1997). Esses pesquisadores demonstraram em ratos que tratamento com LU-134-C, um SSRI, no período pós natal, provoca alterações comportamentais na idade adulta. Assim, eles observaram que o tratamento neonatal com LU-134-C aumenta o tempo de imobilidade no teste de nado forçado (depressão experimental) embora não mostrasse alterações no "Open-field". Com estes experimentos, eles sugeriram um hipotético modelo animal de depressão originada no período neonatal. A manipulação farmacológica com SSRI permitiu também a esses autores considerar o envolvimento do sistema serotoninérgico.

No presente trabalho, procurou-se aprofundar esta abordagem, estudando-se também o desenvolvimento do animal desde a fase neonatal quando da manipulação do sistema serotoninérgico até a fase adulta, onde somente eventuais repercussões poderiam ser detectadas. Os testes de reflexos e a observação de características físicas empregados, permitiram obter informações importantes a respeito da ontogênese do SNC no rato. Várias hipóteses de trabalho para os resultados obtidos podem ser aventadas. Duas delas, todavia, merecem destaque, uma vez que podem fornecer uma explicação mais abrangente para os fenômenos aqui observados.

Uma das hipóteses aqui levantadas para as alterações encontradas neste estudo é a hipofagia em neonatos causada pela administração de SSRI durante o aleitamento. Assim, o aumento da serotonina na sinapse induzido por SSRI, intimamente relacionado a hipofagia, como já referido anteriormente, poderia ter ocasionado redução na ingestão diária do leite materno pelos filhotes. A ausência dos elementos energéticos e plásticos fornecidos através do leite, seria fator predisponente de desnutrição. São bem conhecidas as repercussões da desnutrição neonatal sobre a integridade estrutural, neuroquímica e funcional da célula nervosa, responsável pelas funções cerebrais (Morgane et al, 1993).

A segunda hipótese aqui discutida é de que a manipulação farmacológica com SSRI durante o período de vulnerabilidade do encéfalo, altera o efeito trófico da serotonina em tecidos neurais e não neurais, levando aos resultados observados no presente trabalho. Nesse particular, tem sido cada vez mais salientada na literatura, a influência trófica da serotonina no período perinatal sobre a diferenciação de diversos tecidos, em vertebrados (Lauder, 1983; 1990; Moiseiwitsch e Lauder, 1996). Assim, logo após o nascimento, ratos exibem agregações transitórias de axônios serotoninérgicos, em áreas do córtex somatosensorio e do córtex visual (Dori et al., 1996). Essas agregações transitórias parecem contribuir para o desenvolvimento do padrão adulto, alcançado na 3ª semana de vida, dessas regiões cerebrais (Dori et al., 1996). Evidentemente, mudanças no desenvolvimento de

padrões estruturais influenciados pelo sistema serotoninérgico, podem ser compatíveis com mudanças também na velocidade do desenvolvimento e nas resultantes funções. A grande maioria dos resultados do presente trabalho parece corroborar essa hipótese.

Desta forma, com o intuito de uma melhor compreensão para o contexto da discussão, abordar-se-á, sob a luz, principalmente das hipóteses anteriormente citadas, os seguintes itens: a) Os danos causados ao crescimento, e também os funcionais, provocados particularmente durante o tratamento neonatal com o SSRI; b) As repercussões no animal adulto do tratamento neonatal com o SSRI sobre o crescimento, desenvolvimento e aspectos comportamentais. Outrossim, as avaliações sensório-motoras e de maturação somática realizadas, junto às medidas do crescimento ponderal e corporal, durante o período de aleitamento, fornecem neste estudo um conjunto de idéias acerca de possíveis danos causados pela manipulação do sistema serotoninérgico. Assim, referências às avaliações, até a idade adulta, serão abordadas, mesmo no primeiro item de discussão, sempre que contribuírem para a interpretação do todo.

O reflexo, produto da função nervosa, é um comportamento provocado por estimulação preestabelecida e precisa (Smart e Dobbing, 1971a). Os reflexos aparecem em períodos determinados durante o desenvolvimento ontogenético (Fox, 1965). Os diversos reflexos superpõem-se uns aos outros, caracterizando a ocorrência simultânea de vários eventos do desenvolvimento do SNC. O aparecimento dos reflexos parece assim obedecer a uma seqüência pré-determinada de acordo com a idade dos animais (Fox, 1965; Smart e Dobbing, 1971a). Isto vale especialmente para aqueles que envolvem os movimentos da cabeça e influenciam a posição das patas, como a recuperação do decúbito e geotaxia negativa. Assim, alguns reflexos expressam atividades labirínticas e parecem estar relacionados com a sobrevivência do animal, como por exemplo, a alimentação e a conservação da temperatura (Fox, 1965). Algumas respostas reflexas, após serem confirmadas, persistem durante o restante do período de



rápido crescimento do encéfalo, ou são modificadas, adquirindo padrões comportamentais do adulto. Cada reflexo se faz presente com o avançar da idade e superpõe-se ao anterior já presente, sendo uma exceção o reflexo de preensão palmar que por ser primitivo desaparece. Pode-se inferir, portanto, a existência de uma estreita correlação entre desenvolvimento estrutural e bioquímico do sistema nervoso e a ontogênese de reflexos. O fato da desnutrição pós-natal acarretar retardo na ontogênese de reflexos (Adlard e Dobbing, 1971) é um claro exemplo. No presente estudo, pode-se observar atrasos em grande parte dos testes de reflexos. O uso de SSRI, em doses de 5 mg, 10 mg e 20 mg/kg de peso corporal, foi eficaz em causar tais respostas. Estes achados podem significar um efeito hipofágico produzido pelo tratamento com o SSRI. Contudo, não se descarta a possibilidade de que componentes do sistema serotoninérgico, nesse período de grande vulnerabilidade do SNC, que eliciam ou modulam estes reflexos, tenham sido alterados.

Nesse particular, estudos realizados por Sheets et al (1989), demonstraram que a depleção de 5-HT, provocada pela administração de uma dose de pCPA, bloqueador de síntese de serotonina, no período pós-natal, não altera a resposta ao susto em ratos adultos. Sobre essa resposta reflexa, todavia, os mesmos autores observaram aumento após administração de agonistas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>2</sub>. Além disso, Dow-Edwards (1996) investigando o reflexo de resposta ao susto em ratos adultos tratados durante o período neonatal com fluoxetina, observou aumento da resposta; este efeito foi reduzido por mCPP (m-clorofenilpiperazina), um agonista 5-HT<sub>1B/2C</sub>. É bastante provável o envolvimento do sistema 5-HT, particularmente dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, na fisiologia desse reflexo.

Os retardos na maturação reflexa observados no presente trabalho reforçam um possível efeito hipofágico advindo do tratamento neonatal com SSRI. Dos nutrientes adequados para o desenvolvimento do cérebro, durante o período neonatal, aproximadamente 60% é gordura estrutural (Crawford, 1987), que deve ser obtida através do leite materno. Assim, no leite materno, deve-se considerar a

importância dos ácidos graxos e do colesterol presentes. Ademais, algumas substâncias lipídicas parecem funcionar como fatores de crescimento, regulando processos bioquímicos controladores da diferenciação celular, imprescindíveis ao crescimento e funções cerebrais (Giovannini., et al 1995). Segundo Smart e Dobbing (1971b), uma redução na concentração do colesterol pode estar estreitamente relacionada aos retardos observados na ontogênese de reflexos.

Segundo Hisatomi e Niiyama (1980), o conteúdo de monoaminas do cérebro em desenvolvimento, aumenta mais rapidamente após o nascimento. Morgane et al., (1978) encontraram em seus estudos com ratos desnutridos, níveis elevados de 5-HT e 5-HIAA, desde o nascimento até 300 dias de idade. No presente estudo, a administração de citalopram, que aumenta os níveis sinápticos de serotonina (Hyttel, 1994), durante o período de aleitamento, teve efeitos muito semelhantes ao ocasionado pela desnutrição (Smart e Dobbing, 1971a) em vários dos reflexos. No estudo, em desnutridos, de Smart e Dobbing (1971b), os reflexos de preensão palmar, resposta ao susto e aceleração, apresentaram-se atrasados. Todavia, Campbel e Gaddy, (1987) não encontraram retardos em ratos desnutridos, testando reflexos de resposta ao susto, de “habilidade no balanço” e de “descida em corredor polonês”. Um passo importante na compreensão da relação alteração de serotonina e desenvolvimento nervoso (inclusive de reflexos), será a utilização de técnicas que possam aferir as alterações dos componentes serotoninérgicos a nível celular.

Dobbing (1968) e Smart e Dobbing (1971a), elegeram o tempo de maturação de determinadas características físicas como índice de desenvolvimento somático. Esta técnica permite investigar repercussões causadas por manipulações farmacológicas ou nutricionais durante o período vulnerável de desenvolvimento do SNC. Assim, Smart e Dobbing (1971b) observaram, em ratos desnutridos, no período de desenvolvimento rápido do encéfalo, atrasos quanto à maturação da abertura do pavilhão auditivo, da irrupção dos incisivos inferiores e da abertura dos olhos. Vários autores (Sobotka et al., 1974; Nagy et al., 1977; Hisatomi e Niiyama, 1980) confirmaram atrasos para o dia da abertura do olho em ratos, utilizando porém

diferentes modelos de desnutrição durante o período de aleitamento. Já no presente estudo o tratamento com SSRI provocou retardo na irrupção dos incisivos inferiores, porém não houve atraso na abertura dos olhos. Outrossim, a abertura do conduto auditivo, característica que vem complementar a observação da maturação de órgãos dos sentidos especiais, acompanhou o retardo causado por SSRI observado no reflexo de resposta ao susto, porém não na abertura do pavilhão auditivo. Isto indica um envolvimento importante do sistema serotoninérgico no sentido da audição. Curiosamente, em seu estudo com ratos desnutridos Sobotka et al., (1974) refere ainda um expressivo aumento do metabolismo da 5-HT, reforçando os achados de Morgane et al., (1978).

O tratamento com citalopram no presente estudo, causou retardo na irrupção dos incisivos inferiores independentemente das três doses empregadas. Estudo recente (Moiseiwitsch e Lauder, 1996) utilizando embriões de ratos, em presença de serotonina, demonstrou que essa indolamina tem efeito estimulante e dose-dependente sobre o desenvolvimento do gérmen do dente. Adiante, nesse mesmo estudo, utilizou-se fluoxetina, um SSRI, para inibir os estágios de citodiferenciação que ocorrem durante a formação do dente, assim demonstrando a ação inibitória dessa substância. Esses resultados sugerem que a recaptção da serotonina é um importante aspecto da regulação do desenvolvimento dos dentes. Assim, parece que a maturação normal dos dentes depende de um sistema de recaptção serotoninérgico intacto (Moiseiwitsch e Lauder, 1996).

As avaliações do peso, da altura e do perímetro cefálico em relação à idade, são amplamente utilizadas em humanos, para avaliar o crescimento e desenvolvimento, bem como o estado nutricional (WHO, 1995). A medida do perímetro cefálico além de ser utilizada para avaliação do estado nutricional é indicador do volume cerebral (WHO, 1995). No presente estudo, medidas semelhantes às anteriores, aqui denominadas de murinométricas, auxiliaram nas observações dos efeitos da manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico.

O insulto imposto aos neonatos neste trabalho, pela administração do SSRI, durante o período de aleitamento, parece ter sido determinante para provocar retardo no ganho de peso e atraso no crescimento corporal (eixo longitudinal) e no comprimento da cauda de maneira dose-dependente. Estas alterações foram constatadas inclusive em faixas etárias mais avançadas. O presente estudo corrobora outros achados (Barbosa e Santiago, 1994; Pessoa, 1997) com relação ao comprimento da cauda em ratos neonatos desnutridos.

Resultados semelhantes, quanto ao peso, também são observados, em modelos distintos de desnutrição, quando empregados no período crítico de desenvolvimento do SNC (Teodósio et al, 1990; Monteiro, 1995; Borba 1998). Assim, eventuais elevações dos níveis de serotonina, provocados pelo tratamento crônico com o SSRI, durante o período crítico de desenvolvimento, seriam a causa dos atrasos no crescimento ponderal e longitudinal do corpo. Outrossim, reforçam a hipótese de que insultos nutricionais (Morgane et al, 1992; Hisatomi e Niiyama, 1980) ou farmacológicos (Manhães de Castro, 1993) durante o período crítico de desenvolvimento do SNC podem ter conseqüências graves. Além disso, tais danos, no caso do tratamento com SSRI, parecem depender da dose e do período em que os animais estiveram expostos. Esta explicação parece ser plausível para as seqüelas nas medidas murinométricas de peso, altura e comprimento da cauda, as quais, permaneceram reduzidas nos grupos de média e alta dose até 60 dias de idade.

Uma relação direta entre a dose de SSRI aplicada no período neonatal e os efeitos mencionados foram observados no presente trabalho. Dado que corrobora estudo anterior, em ratos adultos, utilizando o mesmo SSRI, onde foi averiguado que quanto maior a dose da substância empregada maior redução do apetite (efeito hipofágico) e conseqüente perda de peso (McCann et al, 1997; Arborelius et al, 1996). Esses autores verificaram também níveis elevados de 5-HT e seu metabólito 5-HIAA em algumas regiões do cérebro, como o núcleo dorsal da rafe e o córtex frontal correlacionando-os com as doses utilizadas de SSRI. Neste estudo observa-

se que a redução no peso e no crescimento dos animais se inicia por volta do 6<sup>o</sup> dia do tratamento crônico com citalopram. Evidencia-se portanto, que o efeito deletério sobre o sistema nervoso é logo observado. Outro fenômeno que envolve o efeito dos SSRIs quando do tratamento crônico é a dessensibilização de receptores pré-sinápticos (Gardier et al, 1996; Hamon e Gozlan, 1993). Portanto o tratamento com citalopram, durante 21 dias pós-natal utilizado neste estudo, nas doses 10 mg/kg e 20 mg/kg de peso corporal, parece ter contribuído para a elevação dos níveis de 5-HT por este caminho. Sugere-se, portanto, que tais alterações modificaram as funções dos componentes do sistema 5-HT provocando entre outras, alterações no crescimento dos animais.

Estudos de outros autores demonstraram a ocorrência de perda de peso corporal, utilizando em ratos adultos, fenfluramina (McCann et al 1997) ou fluoxetina (Clifton et al, 1989; Halford e Blundell, 1996a) ambos potentes inibidores de recaptção de 5-HT, ou ainda, venlafaxina um inibidor de noradrenalina e 5-HT (Jackson et al., 1997). Entretanto, estes autores relacionam o efeito hipofágico dessas drogas à dose empregada. Assim, fluoxetina (5mg/kg) não causou hipofagia nem reduziu o peso corporal mas, em doses elevadas, fluoxetina induziu duplo efeito anoréxico por mecanismos distintos de saciedade e sedação (Halford e Blundell, 1996a).

O efeito hipofágico da sertralina, um SSRI, foi bloqueado em ratos, após receberem pré-tratamento com 5,7-DHT, um agente lesivo dos neurônios serotoninérgicos (Grinashi et al, 1993). Estas evidências demonstram a complexidade do problema e indicam que outros mecanismos, ainda não conhecidos, e não somente o aumento da disponibilidade sináptica de 5-HT, são responsáveis pela ação dos SSRIs.

Os resultados do presente estudo corroboram os achados anteriores, visto que durante o tratamento com citalopram em dose baixa não houve alteração do peso corporal. Em doses média e alta, o citalopram aqui empregado provocou efeito

hipofágico semelhante ao da fluoxetina nas doses relatadas acima por Halford e Blundell (1996a). Um fato interessante que revela a importância das doses empregadas, é que embora em baixa dose o tratamento empregado com citalopram tenha retardado de maneira geral a ontogênese de reflexos, citalopram não causou alteração no crescimento corporal e ponderal. A depender da dose, o tratamento com SSRIs, inclusive citalopram, pode alterar, a nível celular, propriedades dos receptores de membrana (afinidade, número de receptores, etc.), modificando a ação dessas substâncias (Briley e Moret, 1993). Vale a pena salientar que dependendo da dose administrada as substâncias podem ou não ativar determinados receptores específicos, como por exemplo, os serotoninérgicos.

Apesar das opiniões de Briley e Moret (1993) sobre os efeitos à nível celular do tratamento com SSRI, esse assunto ainda causa polêmica. Assim, Gobbi et al (1997) referem que tratamento crônico com fluoxetina ou citalopram não induz no cérebro, modificações adaptativas dos sítios de captação de 5-HT, nem dos receptores 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>3</sub> e 5-HT<sub>4</sub>. Faz-se necessária atenção para a sensibilidade dos métodos utilizados, para a forma de administração e período de tratamento da substância empregada, para o receptor que está sendo estimulado ou inibido e para a região do encéfalo que está sendo estudada etc. Variações nesses itens podem interferir nos resultados. Em nosso estudo, a utilização de um SSRI, durante um longo período, e sendo o mesmo na fase crítica para o desenvolvimento do SNC, torna-se complexa a interpretação. Contudo, abre perspectivas para estudos mais profundos envolvendo componentes do sistema 5-HT.

Segundo Blundel (1995), a hipofagia causada por inibidores seletivos de recaptção da serotonina relaciona-se a alterações do comportamento alimentar. Esta idéia é reforçada por estudos de Dourish (1995) e Halford et al., (1995) sobre mecanismos da saciedade. Eles observaram em murinos uma seqüência comportamental estereotipada que sempre acompanha o processo alimentar. Esta seqüência comportamental (comer, locomover-se, lambe-se e repousar) é modificada pelo DOI, um agonista de receptores 5-HT<sub>1C</sub>/5-HT<sub>2</sub>, provocando redução

do consumo alimentar em ratos (Titeler et al, 1988). No presente estudo, não foi estudada a seqüência comportamental do processo alimentar. Ademais, poucos são os estudos que envolvem tal processo em animais neonatos. Não se descarta aqui a possibilidade de alterações na seqüência comportamental do processo alimentar induzidas pela elevação de serotonina cerebral através das ações, já mencionadas, a nível celular dos SSRIs. Efeitos inespecíficos da aplicação e da própria droga também não podem ser descartados, embora nesses casos tenham-se realizado vários controles (vide metodologia).

Neste estudo, um achado interessante foi o do aumento do peso depois de cessado o tratamento com a dose de 5 mg/kg de peso corporal de citalopram. Em estudo recente, McCann et al, (1997), observaram que fenfluramina isolada ou associada à fluoxetina nas doses de 10 mg/kg e 20 mg/kg de pc causa perda de peso em ratos. Esses autores ainda observaram que depois de cessado o tratamento ocorre elevação do consumo alimentar por um intervalo de dias retornando aos níveis do controle por volta do 14<sup>o</sup> dia. No presente estudo entretanto, observou-se um aumento de peso após 20 dias, indicativo de um possível aumento de consumo, após término do tratamento. Segundo Invernizzi et al. (1992), uma hipótese plausível para este efeito rebote é a ativação de receptores pré-sinápticos, possivelmente 5-HT<sub>1A</sub>. Estimulação destes receptores podem induzir hiperfagia por reduzir a disponibilidade sináptica de serotonina (Kennet et al, 1987). Este efeito poderia ter sido conseqüência da reorganização funcional temporária de receptores até readaptação, contudo estudos são necessários, utilizando técnicas neuroquímicas e neurofarmacológicas mais sofisticadas, para confirmar estas hipóteses.

Além das alterações até aqui discutidas, parece que o SSRI administrado durante o período crítico de desenvolvimento do SNC nos ratos, também interferiu no crescimento dos eixos craniais látero-lateral e ântero-posterior dos neonatos. Em todas as doses utilizadas do citalopram, foram observadas alterações do crescimento do crânio, detectadas a partir das medidas de seus eixos. Fato

importante, é que essas alterações (isto é; desproporção entre os eixos do crânio, redução proporcional do crânio) perduraram até idade em que foram estudadas (60 dias de idade). O crescimento desproporcional entre os dois eixos do crânio é evidente em tratamento com doses baixa e média do SSRI. O tratamento com dose alta reduz severa e proporcionalmente ambos os eixos craniais. A evidência de que, o SSRI empregado em dose baixa, não tenha acarretado redução de peso, o que inviabiliza nesse caso um possível efeito hipofágico, levando à desnutrição, reforça uma ação indireta (Shuey et al., 1992) ou direta sobre o crescimento do crânio. Ação direta através da própria substância utilizada, o citalopram. Nesse particular, não foram encontradas referências na literatura. Quanto à ação indireta, entenda-se aqui, o aumento dos níveis cerebrais da serotonina induzido por SSRI, já anteriormente comentado. A serotonina é um elemento chave no desenvolvimento de muitos tecidos, em particular o SN (Turlejsky, 1996).

A densidade final e a localização dos terminais de neurônios que liberam serotonina no rato são determinadas durante a maturação pós-natal e pode levar semanas ou meses (Lidov e Molliver, 1982; Azmitia et al, 1983; Wallace e Lauder, 1983). Além disso, estudos de imunohistoquímica demonstraram que o sistema serotoninérgico aparece desde o 14<sup>o</sup> dia pré-natal em ratos. A partir de então e após o nascimento, axônios ascendentes 5-HT são observados em várias regiões do cérebro durante todo o período crítico do desenvolvimento (Lidov e Molliver, 1982). Lauder (1988), em estudo com embriões de ratos, demonstrou em vários experimentos, que a 5-HT, L-Triptofano ou SSRI, podem causar malformações envolvendo estruturas ósseas e nervosas. Essas evidências indicam que o sistema serotoninérgico participa na morfogênese do sistema nervoso e de componentes do sistema esquelético. Durante a organogênese do cérebro de mamíferos, a serotonina toma parte na proliferação celular e na diferenciação neuronal e glial (Lauder, 1988; 1990).

As alterações verificadas nas dimensões dos eixos do crânio dos neonatos no presente estudo sugerem que a manipulação farmacológica com SSRI durante o



chamado período crítico de crescimento do cérebro, pode ter afetado o desenvolvimento de tecidos que compõem o arcabouço do crânio. Estudo em embriões de rato demonstrou que a serotonina desempenha papel trófico direto sobre os neurônios e de sinalizador das interações mesênquima-epitélio na morfogênese crânio-facial (Shuey et al, 1992; 1993). A “caixa craniana” é o depositário do SNC; no presente trabalho, as alterações encontradas no continente (crânio) podem revelar alterações do seu conteúdo (encéfalo). Assim, um outro importante mecanismo da influência trófica da serotonina, durante o desenvolvimento do encéfalo, é a estimulação da glia para produção de outros fatores tróficos de crescimento (Whitaker-Azmitia and Azmitia, 1989; Liu e Lauder, 1992). Essas interações entre o crescimento de neurônios e de células da glia foram observadas em regiões específicas durante o desenvolvimento (Lidov e Molliver, 1982). O papel da serotonina mediando as interações entre neurônios e glia parecem ocorrer através do receptor 5-HT<sub>1A</sub> (Liu e Lauder, 1992; Akbary et al., 1994). A expressão transitória de receptores 5-HT<sub>1A</sub> durante fases limitadas do desenvolvimento e em determinadas regiões do encéfalo pode estar associada à liberação de fatores de crescimento (Lauder e Bloom, 1974).

O conjunto de achados do presente estudo durante o período do tratamento neonatal com inibidor seletivo de recaptação da serotonina, fase também coincidente com o período de vulnerabilidade do encéfalo, indica a relevância do sistema serotoninérgico no crescimento e desenvolvimento geral do organismo. O controle serotoninérgico da maturação murinométrica e da ontogênese de reflexos parece ter sido em parte exposto através do instrumento farmacológico utilizado. É verdade, que a abordagem aqui empregada não esclarece uma série de questões levantadas no decorrer desta primeira parte da discussão, porém contribui cientificamente na medida em que amplia as evidências e as perspectivas metodológicas de enfrentá-las. Um ponto importante do trabalho foi o estudo da repercussão do tratamento neonatal com SSRI no animal adulto.

O tratamento farmacológico neonatal com SSRI na dose de 20 mg/kg de peso corporal causou redução do peso do encéfalo, no presente estudo. Utilizando um bloqueador seletivo de recaptção e liberador de serotonina, em um período menor de tratamento, Bennet et al. (1995), mostrou depleção de 5-HT no córtex de neonatos pela administração de fenfluramina sem, entretanto observar redução dos pesos corporal, do encéfalo ou do córtex ou das dimensões totais do córtex somatosensório. A diferença metodológica e a substância empregada justificam os resultados diferentes. Entretanto, esse trabalho inclui-se entre os poucos encontrados na literatura que estudam o sistema serotoninérgico em neonatos.

É importante salientar que durante o período crítico de desenvolvimento há explosiva multiplicação glial, mielinização e extensiva diferenciação neuronal (Morgane et al, 1993; Dobbing, 1970). Embora a avaliação dos pesos do encéfalo e do cerebelo seja método bastante limitado para avaliar danos estruturais, no presente estudo revestiu-se de grande importância, particularmente, quando relacionada às alterações dos eixos craniais já mencionadas. Houve alterações do peso do encéfalo mesmo em relação ao peso do corpo do animal. Aliás, o crescimento ponderal prejudicado até a idade estudada (60 dias), foi sem dúvida também a resultante do tratamento com SSRI na dose de 20 mg/kg de peso corporal. Resultados semelhantes foram encontrados em trabalhos, em ratos, utilizando modelo experimental de desnutrição (Teodósio et al., 1990; Monteiro, 1995).

Bennet et al., (1964) apontam a importância de se levar em consideração o peso corporal ao se analisar o peso de um órgão principalmente o encéfalo. Além disso, como já mencionado, o SSRI poderia ter levado a hipofagia e conseqüente desnutrição. É bastante conhecido na literatura que o crescimento do encéfalo não é tão afetado pelo insulto nutricional quanto outros órgãos. Sendo assim esse órgão seria “protegido” (Guedes, 1985; Resnick e Morgane, 1984; Teodósio et al 1990). Desse modo, um maior peso relativo do encéfalo resultante do tratamento com dose alta de SSRI corrobora dados da literatura sobre desnutrição pregressa.

Vale observar a semelhança entre os presentes achados e aqueles acima mencionados de Teodósio et al., (1990) e Monteiro (1995) em desnutridos sobre a desproporção entre o tamanho do corpo e da cabeça dos animais. O encéfalo e o cerebelo foram menos atingidos do que o peso corporal no animal adulto submetido a tratamento neonatal com dose alta de SSRI. Assim, os dados parecem evidenciar que o cérebro é um órgão também “poupado” quando submetido à agressão farmacológica. Ademais, os achados reforçam que alterações do sistema serotoninérgico durante o período crítico de desenvolvimento do SNC, podem promover danos irreversíveis em diversos tecidos, particularmente o SNC.

Os trabalhos de Monteiro (1995), Pessoa (1997) e Borba (1998), todos utilizando modelos experimentais semelhantes de desnutrição, avaliaram pesos do encéfalo e do cerebelo (Yucel et al, 1994) em ratos desnutridos. Estes autores consideraram essas medidas como indicadores importantes de seqüelas ocasionadas ao SNC por insultos perinatais. Monteiro (1995) e Pessoa (1997) encontraram pesos absolutos do encéfalo menores e relativos maiores em modelo de desnutrição em ratos. Medeiros, (1996) empregando ratos submetidos a teores baixos de gordura, encontrou pesos absolutos encefálicos úmidos reduzidos enquanto os pesos secos não sofreram alteração. Estes achados indicam diferentes repercussões sobre o peso de órgãos, de acordo com o tipo e a magnitude do insulto nutricional.

Todas as evidências no presente estudo demonstram que o tratamento com SSRI no período vulnerável do encéfalo acarreta alterações no desenvolvimento do SNC. A gravidade destes atrasos parece estar relacionada à dose de SSRI empregada. Em doses mais elevadas, os efeitos sobre o corpo e o encéfalo foram mais evidentes. Em continuação ao estudo das seqüelas da estrutura, seguiram-se àquelas da função. Assim, o consumo alimentar do animal adulto foi um dos parâmetros alvo do presente estudo.

O comportamento alimentar de roedores consiste de uma seqüência de etapas de consumo alimentar intercaladas de outras atividades. Trabalhos de Wurtman e Wurtman (1983) mostram de forma detalhada como o comportamento alimentar em ratos, obedece a um ciclo que envolve vários sub comportamentos e a relação entre períodos de atividade e repouso. De acordo com Blundell (1991), a alimentação é uma forma de comportamento que tem estrutura e padrão definidos. No presente trabalho, corroborando a afirmação de Blundell (1991), pode-se constatar regularidade na quantidade de ração consumida, assim como uma certa constância na proporção entre consumo de ração e eliminação fecal. Ainda segundo Blundell (1991) as ações comportamentais envolvem respostas de sistemas fisiológicos. Estes eventos fisiológicos são traduzidos dentro do cérebro em atividade neuroquímica. Manipulações experimentais da 5-HT através de procedimentos centrais ou periféricos produzem claros efeitos sobre a ingestão de alimentos. Desta forma, a alimentação não é um evento isolado, estando portanto relacionado a fases de atividade que precedem e que se seguem a uma refeição, por exemplo: beber, lambe-se, explorar, dormir (Blundell, 1991).

Evidências indicam que sistemas monoamino-hipotalâmicos envolvidos no controle da ingestão alimentar têm influência específica sobre o padrão temporal alimentar bem como, sobre macronutrientes específicos (Leibovitsky e Shor-Posner, 1986). Além disso, esses mesmos autores suportam a hipótese da ação da serotonina sobre o apetite através de mecanismos da saciedade do hipotálamo medial. Assim, a influência de atividade neuroquímica central sobre a expressão do apetite é complexa (Hutson et al., 1987; Halford et al., 1995). No rato, o sistema serotoninérgico estabelece grande parte de seus elementos estruturais que sustentam o controle neural do comportamento alimentar no período pós-natal (Lidov e Moliver, 1982).

Os parâmetros, como o peso corporal, variação ponderal, consumo de ração e de água, foram eleitos como forma de avaliar possíveis alterações comportamentais ou fisiológicas no animal adulto. Os resultados demonstram

repercussões desse tratamento neonatal sobre alguns desses parâmetros durante o período de avaliação do consumo alimentar, vários dias após interrompido o tratamento farmacológico. Contudo, sob análise mais apurada quando se relaciona o parâmetro do consumo ao peso corporal do animal constata-se que o tratamento neonatal não acarreta alterações no consumo alimentar no animal adulto. Portanto, um animal adulto tratado com SSRI no período neonatal, consome tanto quanto um animal não tratado proporcionalmente ao seu peso. Todavia, outras características do processo alimentar não foram aqui analisadas, sendo assim não seria lícito afirmar que outras alterações na presença do SSRI não tenham ocorrido.

Nesse particular, alterações da ingesta hídrica bem como da relação entre ingesta hídrica e eliminação urinária foram detectadas no presente estudo. Assim, o tratamento neonatal, com SSRI, em dose alta, induziu na vida adulta, aumento da ingestão de água e da razão entre a ingesta hídrica e eliminação urinária. Esta seqüela pode estar relacionada ao sistema serotoninérgico que segundo Myers (1975) também requisitado por um complexo mecanismo osmótico envolvido no controle do balanço hídrico.

Em estudo recente Nascimento et al., (1997), observaram que injeção do agonista do receptor 5-HT<sub>1D</sub>, L694247 no núcleo medial da rafe induziu aumento da ingesta hídrica em ratos. Outrossim, em adultos, microinjeção de 5,6-dihydroxytryptamina, que lesiona neurônios serotoninérgicos no hipotálamo anterior, provoca redução na ingesta de água (Myers, 1975) O aumento de serotonina eleva a ingesta hídrica, por induzir aumento dos níveis de renina e angiotensina plasmática, efeito entretanto antagonizado pela administração simultânea de metisergida (Meyer et al. 1974). O tratamento durante 15 dias com ciproheptadina, agente antiserotoninérgico e antihistaminérgico causa redução na ingesta de água. Esse efeito antidipsigênico pode estar relacionado com alterações do sistema renina-angiotensina (Konstandi et al., 1996). Ademais, tratamento com fluoxetina e fenfluramina/fluoxetina combinadas, na dose de 20 mg/kg de peso corporal aumentou a ingesta de água (McCann et al., 1997).

Todos esses achados suportam a hipótese de que a serotonina produz aumento da ingestão de água, efeito possivelmente mediado pela estimulação do sistema renina-angiotensina. O comportamento da sede e retenção de água além de serem regulados pela ativação de osmorreceptores hipotalâmicos (Epstein e Hamilton, 1977; Meyer et al., 1974; Brandão, 1991), têm uma participação importante no sistema serotoninérgico. Assim, o estabelecimento do controle neural dos mecanismos da sede e retenção de água podem ter sido alterados no período neonatal pela manipulação farmacológica empregada neste estudo.

Este trabalho apresenta consideráveis evidências do envolvimento do sistema serotoninérgico com o Sistema Nervoso Central em desenvolvimento. A manipulação desse sistema com inibidor seletivo de recaptção de serotonina durante o período de aleitamento permitiu perceber sua interação com aspectos importantes que se desenvolvem e se estabelecem durante o período crítico de desenvolvimento do cérebro. As hipóteses da hipofagia induzida pelo SSRI e aquela do efeito trófico da serotonina sobre os tecidos neurais e adjacentes encontraram eco nos atrasos observados em vários dos parâmetros estudados. O crescimento somático e o desenvolvimento motor foram lesionados de forma importante deixando seqüelas até a vida adulta. Que regiões do SNC dos animais neonatos teriam sido atingidas? Como a célula nervosa se comportou diante de tal insulto nesse período explosivo de crescimento de estruturas celulares? Respostas a estes e outros questionamentos só poderão ser obtidas através de novas investigações.



**CONCLUSÃO**

---

Os resultados apresentados neste trabalho conduzem às seguintes conclusões:

1 - A manipulação do sistema serotoninérgico durante o período crítico do desenvolvimento do encéfalo, provoca de forma duradoura, redução de padrões do crescimento como o peso corporal e do encéfalo, os eixos do crânio, e o eixo longitudinal em ratos neonatos.

2 - A manipulação do sistema serotoninérgico no período neonatal retarda a presença de vários reflexos e atrasa a maturação de características físicas.

3 - Efeitos de manipulações do sistema 5-HT, impostos através de doses diárias de inibidor de recaptção de serotonina durante o período de vulnerabilidade do SNC, causam seqüelas, retardando a evolução ponderal e parâmetros do crescimento corporal, bem como modificando aspectos do comportamento alimentar no animal adulto jovem.

4 - A manipulação do sistema serotoninérgico no período neonatal causa retardo duradouro no ganho de peso corporal e desproporção no peso do encéfalo (aumento em relação ao peso corporal) do animal na idade adulta.

5 - Na terapêutica clínica, a prescrição de inibidores de recaptção de serotonina deve ser cautelosa quando se tratar de período da vida em que o SNC esteja ainda vulnerável a insultos dessa natureza.





## **PERSPECTIVAS**

---

A utilização de agonistas e antagonistas de receptores e inibidores de recaptção de serotonina entre outros fármacos tem contribuído de diversas formas para a identificação de funções do sistema serotoninérgico. O estudo de comportamentos, inclusive o alimentar, está estreitamente relacionado com este sistema, entretanto, tais estudos são raros em neonatos. O estudo de comportamento alimentar, aplicação de fármacos seletivos e estudos morfológicos, de tecidos neurais ou não neurais devem ser utilizados em futuras investigações. Assim, algumas perspectivas podem ser aqui traçadas:

- A análise de o comportamento alimentar durante o período de aleitamento após tratamento com SSRI.
- Estudo morfológico de tecidos neurais e não neurais após tratamento crônico com um SSRI.
- Análise de comportamento materno e/ou dos filhotes utilizando outros fármacos sozinhos ou associados a agonistas e antagonistas de receptores.
- Estudo da ingesta alimentar e hídrica em ratos logo após o desmame, tratados precocemente com SSRI.
- As avaliações corporais da massa magra, gordura e conteúdo de água de animais adultos, tratados no início da vida com SSRI.
- Através de técnicas mais avançadas, estudar a expressão temporária de receptores durante o crescimento e desenvolvimento de animais neonatos em diferentes fases do período de aleitamento após tratamento semicrônico ou crônico com drogas que interfiram no sistema 5-HT.



## **ABSTRACT**

---

It was investigated in this work the influences of the treatment with selective serotonin reuptake inhibitor, over the reflex-ontogeny, somatic maturation and adult pattern of food intake. Male Wistar rats were divided in groups, receiving daily, from 1<sup>st</sup> to 21<sup>st</sup> day of life, the following treatments, s.c.: Ingenuous (Ing, n=26), any treatment; Saline (Sal, n=24), NaCl 0.9% (2 mg/kg); and Citalopram (Cit), in three doses: 5 mg/kg (Cit5, n=10); 10 mg/kg (Cit10, n=10); 20 mg/kg (Cit20, n=26). It was evaluated daily, from 1<sup>st</sup> to 21<sup>st</sup> day, and every 3 days, from 24<sup>th</sup> to 60<sup>th</sup> day P.N., the following: body weight (BW), tail extent (TE), lateral axis of the head (LAH), and fore back axis of the head (FBAH). Daily, it was recorded the day of appearance of the following physical features: opening of the eyes (OE), incisor eruption (IE), opening of auditory duct (OAD) and ear unfolding (EU). Daily, the following reflexes were evaluated: palmar grasp (PG), righting (R), cliff avoidance (CA), negative geotaxis (NG), auditory startle (AS) and free-fall righting (FFR). By 70-80 days of age, the animals were submitted to a food-intake study, during seven days, through the evaluation of: absolute corporal weight (ACW), absolute and relative weight change (AWC; RWC), absolute and relative food intake (AFI; RFI), absolute and relative water intake (AWI; RWI), absolute and relative fecal excretion (AFE; RFE), absolute and relative urinary excretion (AUE; RUE) and the ratio AWI/QUE. By 110-120 the rats were killed and some organs removed to record their weight: Brain – absolute and relative wet brain weight – ABBW; RWBW – and absolute and relative dry brain weight – ADBW, RDBW, Cerebellum (absolute and relative cerebellum wet weight) AWCW, RWCW and absolute and relative cerebellum dry weight (ADCW, RDCW), and Liver (absolute and relative wet weight – AWLW, RWLW, and absolute and relative dry weight – ADLW, RDLW). The statistic analysis was made with ANOVA followed by Tukey's test (parametric data) and Kruskal-Wallis followed by Mann-Whitney test (non-parametric data). There was no difference between Ing and Sal in all the parameters, so, Sal was chosen as control. Murinometric evaluation: During lactation, there was a reduction ( $p < 0.01$ ), after the following days of age (until 21<sup>st</sup>) on BW on Cit10=15<sup>th</sup>; Cit20=6<sup>th</sup>; TE: Cit20=9<sup>th</sup>; LAH: Cit10=15<sup>th</sup>, Cit20=9<sup>th</sup>; FBAH: Cit20=15<sup>th</sup>. During the 24<sup>th</sup> until 60<sup>th</sup> period, there was a reduction ( $p < 0.01$ ) of: BW: Cit10=48<sup>th</sup> until 60<sup>th</sup> day; Cit20=24<sup>th</sup> until 60<sup>th</sup> day; TE: Cit20=24<sup>th</sup> until 60<sup>th</sup>; LAH: Cit10=24<sup>th</sup> until 44<sup>th</sup>; Cit20=24<sup>th</sup> until 60<sup>th</sup>; FBAH: Cit20=34<sup>th</sup> until 60<sup>th</sup>. Therefore, Cit5 had higher BW than Sal from 45<sup>th</sup> until 60<sup>th</sup> day. Physical Features Maturation: There was a later maturation of: OAD in Cit5 and Cit20 ( $p < 0.05$ ) and III in Cit5 and Cit10 ( $p < 0.05$ ).

Sensory motor development: The following reflexes were delayed ( $p < 0.01$ ): PG, R, VP and FFR in all citalopram groups: AS in Cit5, Cit10 and Cit20; CA in Cit20; NG in Cit5 and Cit20. Food intake: There was a reduction ( $p < 0.01$ ) on: ABW in Cit20; AFI on Cit5, Cit10 and Cit20; AFE on Cit10 and Cit20; QUE on Cit20. However, there was an increase ( $p < 0.01$ ) of RWI and AWI/QUE on Cit20. There was no difference about RWC, AWC, FRI and RFE between any treatment group, compared do SAL. Organ weight: There was a decrease ( $p < 0.01$ ) of: AUBW, ADBW and AWCW in Cit20. However, RDBW were higher in Cit20, compared to SAL. AWLW decreased in Cit10 and Cit20; ADLW decreased in Cit10 and Cit20. Chronic treatment with SSRI during lactation period delays ontogeny reflex and shifts the somatic (physical) maturation in rats. Is also was seen shifts on the weight gain until adulthood. At this time, sequels seen in the organs and body weight seem to be associated to serotonergic system manipulation. However, some unspecific effects of SSRI must not be rejected. In adulthood, some shifts were found in some parameters of food intake. In a general way, the shifts are related to the employed dose. These suggest a participation of different kinds of serotonergic of receptors. Studies about pharmacologic manipulations with specific serotonergic agonists and antagonists are still necessary. Nevertheless, the results are likely to confirm that the serotonergic system plays an important role on somatic and sensory motor development on adult pattern of food intake.



## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Segundo as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), sobre Referências Bibliográficas – NBR 0623 (Agosto, 1989).

- ADLARD, B.P.F. e DOBBING, J. Elevated acetylcholinesterase activity in adult rat brain after undernutrition in early life. *Brain Research*, **30**: 198-199, 1971.
- AKBARI, H.M.; WHITAKER-AZMITIA P.M.; AZMITIA, E.C. Prenatal cocaine decreases the trophic factor S100 $\beta$  and induces microcephaly: reversal by postnatal 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist. *Neuroscience Letter*, **170**: 141-144, 1994.
- ARBORELIUS, L.; NOMIKOS, G.G.; HERTEL, P.; SALMI, P.; GRILLNER, P.; HÖÖK, B.B.; HACKSELL, U.; STENSSON, T.H. The 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist (S)-UH-301 augments the increase in extracellular concentrations of 5-HT in the frontal cortex produced by both acute and chronic treatment with citalopram. *Naunyn-Shmiedeberg Arch.Pharmacol.*, **353**: 630-640, 1996.
- ARRANZ, B. & MARCUSSON, J. [3H]Paroxetine and [3H]citalopram as markers of the human brain 5-HT uptake site: a comparison study. *Journal of Neural Transmission*, **97**: 27-40, 1994.
- AZMITIA, E.C.; BRENNAN, M. J.; QUARTERMAIN, D. Adult development of the hippocampal system of C57BL/6N mice: analysis of high affinity uptake of <sup>3</sup>H-5-HT. *Int.J. Neurochem*, **5**, 39-44, 1983.
- BARBOSA, L.; SANTIAGO, S. de. Efecto de la restricción en el consumo de alimento de la rata adulta sobre el crecimiento y la composición tisular de la cria lactante. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, Caracas, v. **44**, n.2, p. 98-104, 1994.
- BAUMMAN, P. & ROCHAT, B. Comparative pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: a look behind the mirror. *International Clinical Psychopharmacology*, 10 suppl., **1**: 15-21, 1995.
- BAUMMAN, P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and others SSRIs. *International Clinical Psychopharmacology*, 11 suppl., **1**: 5-11, 1996.
- BENNET, E.L.; DIAMOND, M.C.; KRECH, D.; ROSENZWEIG, M.R. Chemical and anatomical plasticity of brain. *Science*, **146**,: 610-618, 1964.
- BENNET, C.C.A.; LANE, R.D.; RHOADES, R.W. Fenfluramine depletes serotonin from the developing cortex and alters thalamocortical organization. *Brain Research*, **701**: 1-2, 255-260, 1995.
- BLUNDELL, J.E. Serotonin and appetite. *Neuropharmacology*, **23**: 12B, 1537-1551, 1984.
- BLUNDELL, J.E. Serotonin manipulations and the structure of feeding behaviour. *Appetite*, **suppl 7**, 39-56, 1986.
- BLUNDEL, J.E. Pharmacological approaches to appetite suppression. *Trends in Pharmacological Sciences*, **12**: 147-157, 1991.

- BLUNDEL, J.E. Serotonin and the biology of feeding. *American Journal of Clinical Nutrition*, **55**: 155S-159S, 1992.
- BLUNDELL, J.E. et al. Serotonin, eating behavior, and fat intake. *Obesity Research*, **3**, nov. 1995.
- BLUNDEL, J.E.; LATHAM, C.J. Characteristic adjustments to the structure of feeding behaviour following pharmacological treatments: Effects of amphetamine and fenfluramine and the antagonism produced by pimozide and metergoline. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **12**: 717-722, 1980.
- BORBA, J.M.C. Análise qualitativa e quantitativa de neurônios NADPH-diaforase positivos, no córtex visual primário de ratos jovens submetidos à desnutrição crônica. Recife, 1998. **Tese**. (Mestrado). Departamento de Nutrição. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco.
- BRANDÃO, M.L. Comportamento alimentar. In: *As bases psicofisiológicas do comportamento*. Pp, 37-46, São Paulo: EPU, 1991.
- BRILEY, M.; MORET, C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clinical Neuropharmacology*, v.16, **5**: 387-400, 1993.
- CABRAL-FILHO, J.E.; CASTRO, R.M.; TEODÓSIO, N.R.; BARREIRA, A.M.; OLIVEIRA, E.J.A. de. Does dietary tryptophan play a role in the control of convulsive activity? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **20**: 457-459, 1987.
- CAMPBELL, B.A.; GADDY, J.R. Rate of aging and dietary restriction: sensory and motor function in the Fischer 344 rat. *Journal of Gerontology*, **42(2)**: 154-159, 1987.
- CHEN, J.C.; TURIK, G.; GALLER, J.; VOLICER, L. Effect of prenatal malnutrition on release of monoamines from hippocampal slices. *Life Sciences*, **57**, 1467-1475, 1995.
- CHOPIN, P.; MORET, C.; BRILEY, M. Neuropharmacology of 5-Hydroxytryptamine <sub>1B/1D</sub> Receptor Ligands. *Pharmac. Ther.*, **62**, 385, 1994.
- CLIFTON, P.G.; BARNFIELD, A.M.C.; PHILCOX, L.. A behavioural profile of fluoxetine-induced anorexia. *Psychopharmacology*, **97**:1, 89-95, 1989.
- COOPER, J.R.; BLOOM, F.E.; ROTH, R.H. (Eds.) Serotonin (5-Hydroxytryptamine). In: *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 3ª edição. New York: Oxford University Press, 169-220, 1978.
- COOPER, S.J. Drugs interacting with 5-HT systems show promise for treatment of eating disorders. *Trends Pharmac. Sci.*, **10**, 56-57, 1989.

- COOPER, S.J. Palatability induced food consumption is stimulated by 8-OH-DPAT. In: Brain 5-HT<sub>1A</sub> Receptors, pp. 233-242, Dourish, C. T., Ahlenius, S. and Hutson, P. H. (eds) Ellis Horwood, Chichester, 1987.
- COOPER, J.R.; BLOOM, F.E.; ROTH, R.H. (Eds.). Serotonin (5-Hydroxytryptamine). In: The Biochemical Basis of Neuropharmacology. 3<sup>a</sup> edição. New York: Oxford University Press; 169-220, 1978.
- CRAWFORD, M.A. Essential fatty acids and brain development. In: *Lipids in modern nutrition*. P.67-79, 1987.
- CURZON, G. Serotonin and appetite. In: *The Neuropharmacology of Serotonin*. (Whitaker-Azmitia, P. M. and Peroutka, J., Ed). Ann. N. Y. Acad. Sci. **600**, 521, 1990.
- D'AMATO, R.J.; BLUE, M.E.; LARGENT, B.L.; LYNCH, D.R.; LEDBETTER, D.J.; MOLLIVER, M.E.; SNYDER, S.H. Ontogeny of the serotonergic projection to rat neocortex: Transient expression of a dense enervation to primary sensory areas. *Proc. Natl. Academy Sci. USA*. **84**: 4322-4326, 1987.
- DAVAL, G.; D. VERGE; A. BECERRIL; H. GOZLAN; U. SPAMPINATO ( M. HAMON. Transient expression of 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding sites in some areas of the rat CNS during postnatal development. *Int. J. Devl. Neurosci.* **5**, 171-180, 1987.
- DIAMOND, M.C.; JOHNSON, R.E.; PROTTI, A.M.; OTT, C.; KAJISA, L. Plasticity in the 904-day -old male rat cerebral cortex. *Experimental Neurology*, **87**, 309-317, 1985.
- DOBBING, F. Vulnerable periods in developing brain. In: DAVISON, A.N.; DOBBING, J. (Ed). *Applied Neurochemistry*. Oxford: Blackwell, p. 287-316, 1968.
- DOBBING, J. Undernutrition and the developing brain. *Amer.J.Dis.Child*, **120**: 411-415, 1970.
- DORI, I.; DINOPOULOS, A.; BLUE, M.E.; PARNAVELAS, J.G. Regional differences in the ontogeny of the serotonergic projection to the cerebral cortex. *Experimental Neurology*, **138(1)**: 1-14, 1996.
- DOURISH, C.T. Multiple serotonin receptors: opportunities for new treatment for obesity? *Obesity Research.*, **3** suppl. 4, 449S-462S, 1995.
- DOURISH, C.T.; HUTSON, P.H.; CURZON, G. Low doses of the putative serotonin agonist 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT) elicit feeding in the rat. *Psychopharmacology* **86**, 197-204, 1985.
- DOW-EDWARDS, D.L. Modification of acoustic startle reactivity by cocaine administration during the postnatal period: comparison with a specific serotonin



- reuptake inhibitor. *Neurotoxicol. Teratol.*, **18(3)**: 289-296, 1996.
- EPSTEIN, S.; HAMILTON, S. Cyproheptadine inhibitor of stimulated plasma renin activity. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, **45**: 1235-1237, 1977.
- FOX, M.W. Reflex-ontogeny and behavioral development of the mouse. *Animal Behavior*, **13**: 234-241, 1965
- GARATTINI, S. Biological actions of drugs affecting serotonin and eating. *Obesity Research*, **v.3**, Suppl. 4: 463S-470S, 1995.
- GARATTINI, S.; MENNINI, T.; SAMANIN, R. Reduction of food intake by manipulation of central serotonin. Current experimental results. *Br. J. Psychiat.* **8**, 41-51, 1989.
- GARDIER, A.M.; MALAGIÉ, I.; TRILLAT, A.C.; JACQUOT, C.; ARTIGAS, F. Role of 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from *in vivo* microdialysis studies. *Fundam.Clin.Pharmacol.* **10:1**, 16-27, 1996.
- GIOVANNINI, M.; RIVA, E.; AFOSTONI, C. Os ácidos graxos na nutrição pediátrica. In: *Clínicas Pediátricas da América do Norte*, 841-856, 1995.
- GOBBI, M.; CRESPI, D.; FODDI, M.C.; FRACASSO, C.; MANCINI, L.; PAROTTI, L.; MENNINI, T. Effects of chronic treatment with fluoxetine and citalopram on 5-HT uptake, 4-HT<sub>1B</sub> autoreceptors, 5-HT<sub>3</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptors in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol.*, **356**: 1, 22-28, 1997.
- GOUDIE, A.J.; THORNTON, E.W.; WHEELER, T.J. Effects of Lilly 110140, a specific inhibitor of 5-hydroxytryptamine uptake, on food intake and on 5-hydroxytryptophan-induced anorexia. Evidence for serotonergic inhibition of feeding. *J.Pharm. Pharmac.*, **28**, 318-320, 1976.
- GRINASCHI, G.; MANTELLI, B.; FRACASSO, C.; ANELLI, M.; CACCIA, S.; SAMANIN, R. Reciprocal interaction of 5-hydroxytryptamine and cholecystokinin in the control of feeding patterns in rats. *Br.J.Pharmacol.*, **109** (2): 491-494, 1993.
- GUEDES, R.C.A. O cérebro desnutrido. *Ciência Hoje*, São Paulo, **(3)18**: p.61-65, 1985.
- HALFORD, J.C.G. & BLUNDELL, J.E. Metergoline antagonize fluoxetine-induced suppression of food intake but not changes in the behavioral satiety sequence. *Pharmacology Biochemistry & Behaviour*, **54**, 745-751, 1996a.
- HALFORD, J.C.G. & BLUNDELL, J.E. The 5-HT<sub>1B</sub> Receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence. *Physiology & behavior*, **60**, 933-939, 1996b.

- HALFORD, J.C.G.; HEAL, D.J.; BLUNDELL, J.E. Effects in the rat of sibutramine on food intake and behavioral satiety sequence. *Br.J.Pharmacol.* **114**: 387p, 1995.
- HAMON, M. & EMERIT M.B. Les facteurs chimiques impliqués dans la différenciation neuronale. In *Médecine Périnatale (foetus et nouveau-né)*. J.P. Relier, J. Laulnger & B. L. Salle, Eds. Paris: Médecine-Sciences. Flammarion, 194 - 200, 1989.
- HAMON, M.; GOZLAN, H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. *Medicine/Sciences*, **9**: 21-30, 1993.
- HANSEN, H.H.; SÁNCHEZ, C.; MEIER, E. Neonatal administration of selective serotonin reuptake inhibitor LU 10-34-C increases forced swimming-induced immobility of adults rats. *Pharmacological Research*, **283** (3)1333-1341, 1997.
- HISATOMI, K.; NIYAMA, Y. Effects of postnatal undernutrition on the catecholamine and serotonin contents of suckling rat brain. *J.Nutr.Sci.Vitaminol.*, **26**: 279-292, 1980.
- HOYER, D.; CLARKE, D.E.; FOZARD, J.R.; HARTIG, P.R.; MARTIN, G.R.; MYLECHARANE, E.J.; SAXENA, P.R.; HUMPHREY, P.A. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacological Reviews*, **46**, 157, 1994.
- HUTSON, P.H.; DONOHOE, T.P.; CURZON, G. Neurochemical and behavioral evidence for an agonist action of 1-[2-(4-aminophenyl)ethyl]-4-(3-trifluoro methyl phenyl)piperazine (LY 165163) at central 5-HT receptors. *Eur. J. Pharmac.*, **138**, 215-222, 1987.
- HUTSON, P.H.; DOURISH, C.T.; CURZON, G. Neurochemical and behavioral evidence for mediation of the hyperphagic action of 8-OH-DPAT by 5-HT cell body autoreceptors. *Eur. J. Pharmac.*, **129**: 347-352, 1988.
- HYTTEL, J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *International Journal of Psychopharmacology*, **9** (suppl.): 19-26, 1994.
- INVERNIZZI, R.; BELLI, S.; SAMANIN, R. Citalopram's ability to increase the extracellular concentrations of serotonin in the dorsal raphe prevents the drug's effect in the frontal cortex. *Brain Research*, **584**: 322-324, 1992.
- JACKSON, H.C.; NEEDHAM, A.M.; HUTCHINS, L.J.; MAZURKIEWICZ, S.E.; HEAL, D.J. Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. *British Journal of Pharmacology*, **121**: 1758-1762, 1997.
- JACOBS, B.L. & AZMITIA, E.C. Structure and function of the brain serotonergic system. *Physiological Reviews*, **72**, 1992.

- KENNET, G.A.; DOURISH, C.T.; CURZON, G. 5-HY<sub>1B</sub> agonists induce anorexia at a postsynaptic site. *Eur.J.Pharmacol.*, **141**: 429-435, 1987.
- KIM, JUNG-AE & DRUSE, M.J. Protective effects of maternal buspirone treatment on serotonin reuptake sites in ethanol-exposed offspring. *Development Brain Research*, **92**, 190-198, 1996.
- KOE, B.K.; NIELSEN, J.A.; MACOR, J.E.; HEYM, J. Biochemical and behavioral studies of the 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist, CP-94,253. *Drug.Dev.Res.*, **26**: 241-250, 1992.
- KONSTANDI, M.; DELLIA-SFIKAKI, A.; VARONOS, D. Effect of cyproheptadine hydrochloride on ingestive behaviors. *Pharmacological Research*, **33(1)**: 35-39, 1996.
- LAUDER, J.M. Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinology*, **8**: 121-155, 1983.
- LAUDER, J.M. Neurotransmitters as morphogens. In: Biochemical basis of functional neuroteratology, Elsevier, **73**: 365-387, 1988.
- LAUDER, J.M. Ontogeny of serotonergic system in the rat: serotonin as a developmental signal. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 600: 297-314, 1990.
- LAUDER, J.M. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci.*, **16**: 233-240, 1993.
- LAUDER, J.M. & BLOOM, F.E. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, raphe nuclei and substantia nigra of the rats 1, cell differentiation. *J.Comp. Neurol.* **155**: 469-481, 1974.
- LAUDER, J.M. ; TAMIR, H.; SADLER, T.W. Serotonin and morphogenesis. I. Sites of serotonin uptake and binding protein immunoreactivity in the midgestation mouse embryo. *Development*, **102(4)**: 709-720, 1988.
- LEIBOWITZ, S.F.; SHOR-POSNER, G. Brain serotonin and eating behavior. *Appetite*, **7** suppl 1: 1-14, 1986.
- LEVITSKY, D.A. & BARNES, R.H. Nutritional and environmental interactions in the behavioral development of the rat: long-term effects. *Science*, **76**, 68-71, 1972.
- LIDOV, H.G.W. & MOLLIVER, M.E. A immunohistochemical study of serotonin neuron development in the rat: ascending pathways and terminal fields. *Brain Res.Bull.*, **8**: 389-416, 1982.

- LIDOW, M.S. & RAKIC, P. Neurotransmitter receptors in the proliferative zones of the developing primate occipital lobe. *Journal of Comparative Neurology*, **360**(3): 393-402, 1995.
- LIGHTOWLER, S.; WOOD, M.; BROWN, T.; GLEN, A.; BLACKBURN, T.; TULLOCH, I.; KENNETT, G. An investigation of the mechanism responsible for fluoxetine-induced hypophagia in rats. *European Journal of Pharmacology*, **296**: 137-143, 1996.
- LIU J. & LAUDER, J.M. Serotonin promotes region-specific glial influences on cultures serotonin and dopamine neurons. *Glia*, **5**: 306-317, 1992.
- LUCKI, I. 5-HT<sub>1B</sub> receptors and behaviour. *Neurosci. Behav. Rev.*, **16**: 83-93, 1992.
- LUCKI, I.; KREIDER, M.S.; SIMANSKY, K.J. Reduction of feeding behavior by the serotonin uptake inhibitor sertraline. *Psychopharmacology*, **96**, 289-295, 1988.
- MACOR, J.E.; BURKHART, C.A.; HEYM, J.H.; IVES, J.L.; LEBEL, L.A.; NEWMAN, M.E.; NIELSEN, J.A.; RYAN, K.; SCHULZ, D.W. 3-1 2 5 6 tetrahydropyridylpyrrolo-3 2-B-pyrid-5-one a potent and selective serotonin 5-HT<sub>1B</sub> agonist and rotationally restricted phenolic analogue of 5 methoxy-3-1 2 5 6-tetrahydropyrid-4-ylindole. *J. Med. Chem.*, **33**:2087, 1990.
- MANHÃES DE CASTRO, R.; CABRAL-FILHO, J.E.; COSTA, J.A.; COSTA, F.B.R.; GALLINDO, M.A.C.; HECKSHER, C.A. Neonatal treatment with naloxone causes permanent hyperalgesia in rats. *Brazilian J. Med. Biol. Res*, **26**: 747-751, 1993.
- MANHÃES DE CASTRO, R. Etude de la participation des recepteurs centraux de la serotonine du type 5-HT<sub>1B</sub> dans la reactions cerebrales au stress et dans le mecanisme d'acction des antidepressives. Paris, 264p. **Tese** (doutorat), Université Pierre et Marie Curie, 1995.
- MCCANN, U.D.; YUAN, J.; HATZIDIMITRIOU, G.; RICAURTE, G.A. Selective serotonin reuptake inhibitors dissociate fenfluramine's anorectic and neurotoxic effects: importance of dose, species and drugs. *J.Pharmacol.Exp.Ther.*, **281**(3): 1487-1498, 1997.
- MEDEIROS, M.C. Composição lipídica da dieta e depressão alastrante cortical: estudo eletrofisiológico. Recife, 85p. **Tese** (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, 1996.
- MEYER, D.K.; ABELE, M.; HERTTING, G. Influence of serotonin on water intake and the renin-angiotensin system in the rat. *Arch.Int.Pharmacodyn.*, **212**: 30-140, 1974.
- MOISEWITSCH, J.R.D.; LAUDER, J.M. Stimulation of murine tooth development in organotypic culture by the neurotransmitter serotonin. *Archs.Oral Biol*, **41**(2): 161-

165, 1996.

MONTEIRO, J.S. Desnutrição, estimulação ambiental e desenvolvimento do sistema nervoso: um estudo eletrofisiológico. Recife, 1995. Tese de Mestrado. Departamento de Nutrição. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco.

MORGANE, M.; MILLER, M.; KEMPER, T.; STERN, W.; FORBES, W.; HALL, R.; BRONZINO, J.; KISSANE, J.; HAWRYLEWICZ, E.; RESNICK, O. The effects of protein malnutrition on the developing nervous system in the rat. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **2**: 137 – 230, 1978.

MORGANE, P.J.; AUSTIN-LAFRANCE, R.J.; BRONZINO, J.; TONKISS, J.; GALLER, J.R. Malnutrition and the developing central nervous system. *The Vulnerable Brain and Environmental Risks*, **1(3)**: 3-44, 1992.

MORGANE, P.J.; AUSTIN-LAFRANCE, R.J.; BRONZINO, J.; TONKISS, J.; DIAZ-CINTRA, S.; CINTRA, L.; KEMPER, T.; GALLER, J.R. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **17**: 91-128, 1993.

MYERS, R.D. Impairment of thermoregulation, food and water intakes in the rat after hypothalamic injections of 5,6-dihydroxytryptamine. *Brain Research*, **94**: 491-506, 1975.

NAGY, Z.M.; PORADA, K.J.; ANDERSON, J.A. Undernutrition by rearing in large litters delays the development of reflexive, locomotor, and memory processes in mice. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, **91(3)**: 682-696, 1977.

NASCIMENTO, M.A.; SARMENTO, C.; OLIVEIRA, P.; FREGONEZE, J.B.; MARINHO, C.A.; SOARES, T.; CASTRO, L.; GONZALES, V.; NASCIMENTO, T.; LUZ, C.P.; SANTANA JR., P.; DEPAULA, S.A. Papel dos receptores 5-HT<sub>1D</sub> no núcleo dorsal da rafe (NDR) e no núcleo mediano da rafe (NMR) sobre a ingestão hídrica em ratos. *XII Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental – FeSBE*, 1977. (Resumos), 1977.

NOBACK, C.R. & EISENMAN, L.M. Some effects of protein-calorie undernutrition on the developing central nervous system of the rat. *The Anatomical Record*, **201**: 67-73, 1981.

PESSOA, D.C.N.P. Efeitos da desnutrição pela dieta básica regional (DBR), em três gerações de ratos, sobre a reprodução, crescimento corporal e desenvolvimento de órgãos. Recife, 1977. Tese (Doutorado). Departamento de Nutrição. Centro de Ciências da Saúde. Universidade Federal de Pernambuco, 1977.

- PURVES, D. & HADLEY, R. Changes in the dendritic branching of adult mammalian neurons revealed by repeated imaging in situ. *Nature*, **315**: 404-406, 1985.
- RESNICK, O.; MORGANE, P.J. Generational effects of protein malnutrition in the rat. *Brain Research*, **317(2)**: 219-227, 1984.
- SAMANIN, R.; GHEZZI, D.; VALZELLI, L.; GARATTINI, S. The effects of selective lesioning of brain serotonin or catecholamine containing neurons on the anorectic activity of fenfluramine and amphetamine. *Eur. J. Pharmac.* **19**: 318-322, 1972.
- SAMANIN, R.; MENNINI, T.; FERRARIS, A.; BENDOTTI, C.; BORSINI, F.; GARATTINI, S. m-Chlorophenylpiperazine: a central serotonin agonist causing powerful anorexia in rats. *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmac.* **308**: 159-163, 1979.
- SÁNCHEZ & HYTEL. Isolation induced aggression in mice: Effect of 5-hydroxytryptamine, uptake inhibitors and involvement of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *European Journal of Pharmacology*, **264**: 241-247, 1994.
- SHEETS, L.P.; COOK, L.L.; REITER, L.W. Serotonergic modulation of the acoustic startle response in rats during preweaning development. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **33(2)**: 415-422, 1989.
- SHUEY, D.L.; SADLER, T.W.; LAUDER, J.M. Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology*, **46**: 367-378, 1992.
- SHUEY, D.L.; SADLER, T.W.; TAMIR, H.; LAUDER, J.M. Serotonin and morphogenesis. Transient expression of serotonin uptake and binding protein during craniofacial morphogenesis in the mouse. *Anat. Embryol.*, **187**: 75-85, 1993.
- SIMANSKY, K.J. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behavioural Brain Research*, **73**: 37 - 42, 1996.
- SMART, J.L. & DOBBING, J. Vulnerability of developing brain. II. Effects of early nutritional deprivation on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. *Brain Research*, **28**: 85-95, 1971a.
- SMART, J.L. & DOBBING, J. Vulnerability of developing brain. VI. Relative effects of foetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. *Brain Research*, **33**: 303-314, 1971b.
- SNYDER, S.H. Enlightenment in a Pill. In: *Drugs and the brain*. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data. USA, p.198-199, 1996.

- SOBOTKA, T.J.; COOK, M.P.; BRODIE, R.E. Neonatal malnutrition. Neurochemical hormonal and behavioural manifestations. *Brain Research*, **65**: 443-457, 1974.
- SUGRUE, M.F. Neuropharmacology of drugs affecting food intake. *Pharmac. Ther.* **32**; 145-182, 1987.
- TEODÓSIO, N.R.; LAGO, E.S.; ROMANI, S.A.M.; GUEDES, R.C.A. A regional basic diet from northeast Brazil as a dietary model of experimental malnutrition. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, **40(4)**: 533-547, 1990.
- TITELER, M.; LYON, R.A.; GLENNON, R.A. Radioligand binding evidence implicates the brain 5-HT<sub>2</sub> receptor as a site of action of LSD and phenylisopropylamine hallucinogens. *Psychopharmacology* **94**: 213-216, 1988.
- TOORNVLIET, A.C. Serotonergic drug-induced weight loss in carbohydrate craving obese patients. *International Journal of Obesity*, **20**: 917-920, 1996.
- TURLEJSKI, K. Evolutionary ancient roles of serotonin: long-lasting regulation of activity and development. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, **56**: 619-636, 1996.
- WALLACE J.A. & LAUDER J.M. Development of the serotonergic system in the rat embryo immunocytochemical study. *Brain Res. Bull.*, **10**: 459-479. 1983.
- WHITAKER-AZMITIA, P.M. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharmacological Reviews*, **43(4)**: 553-561, 1991.
- WHITAKER-AZMITIA, P.M. & AZMITIA, E.C. Stimulation of astroglial serotonin receptors produces culture media which regulates growth of serotonergic neurons. *Brain Research*, **497**: 80-85, 1989.
- WHITAKER-AZMITIA, P.M.; DRUSE, M.; WALKER, P.; LAUDER, J.M. Serotonin as a developmental signal. *Behavioral Brain Research*, **73**: 19-29, 1996.
- WHO Expert Committee on Physical Status: the use and interpretation of anthropometry: report of a WHO Expert Committee; Geneva, 1995.
- WINICK, M.; ROSSO, P.; BRASEL, J.A. Malnutrition and cellular growth in the brain: Existence of critical periods. In: Lipids malnutrition and the developing brain. *CIBA Foundation Symposium*. Amsterdam; Elsevier; 1972: 199-212.
- WURTMAN, R.J.; WURTMAN, J.J. Experimental manipulations intake. In: *Nutrition and the brain*, **6**: 183-198, 1983.
- YUCEL, F.; WARREN, M.A.; GUMUSBURUN, E. The effects of undernutrition on connectivity in the cerebellar cortex of adult rats. *J.Anat.*, **184**: 59-64, 1994.



**PUBLICAÇÕES**



SOUGEY

o VI Simpósio, previsto para 26 a 28 de outubro, discutirá tema como o estresse, comportamento alimentar, neurobiologia das depressões, entre outros.

O impacto da informação e o domínio tecnológico dos meios de produção do conhecimento marcam definitivamente o final do milênio, assim precisamos nos situar no contexto do momento de forma mais visível, adquirir condições de competitividade enquanto grupo emergente e perseguir a excelência.

Everton Sougey

## DEPRESSÃO: REPERCUSSÕES NO SISTEMA SEROTONINÉRGICO

### Raul Manhães de Castro

Prof. Adjunto do Departamento de Nutrição da UFPE  
Doutor em Farmacologia Experimental e Clínica  
da Universidade de Paris VI

### Antônio Medeiros Peregrino da Silva

Prof. Assistente de Clínica Psiquiátrica da  
Universidade de Pernambuco  
Mestre em Psiquiatria da Universidade Federal  
de Pernambuco

### Everton Botelho Sougey

Prof. Adjunto do Departamento de Neuropsi-  
quiatria da Universidade Federal de Pernambuco  
Doutor em Psiquiatria da Universidade Estadual  
de Campinas

### Jaiza Maria Barreto Medeiros

Mestranda em Nutrição da Universidade Federal  
de Pernambuco

### Tereza Cristina Bonfim de Jesus Deiró

Mestranda em Nutrição da Universidade Federal  
de Pernambuco

*Os autores indicam os problemas encontrados no estudo científico da depressão. Eles descrevem as principais alterações do sistema serotoninérgico na depressão humana e nos modelos experimentais da depressão, relatados na literatura. Concluem que o distúrbio do sistema de neurotransmissão serotoninérgico com certeza não é o único envolvido na depressão, mas é seguramente muito importante nessa patologia.*

### Introdução

O estado de humor varia normalmente entre a alegria e a tristeza em função das circunstâncias favoráveis ou adversas da vida. É natural que fiquemos abatidos quando somos afetados por uma perda significativa, como a morte de um parente ou de uma pessoa

próxima, a perda de um emprego ou um revés qualquer. As reações habituais são as de impotência diante do fato consumado, nós interrogamos sobre nosso próprio valor, se somos possuídos de sentimentos de culpa, se sentimos um grande vazio e de não nos interessarmos mais pelas pessoas próximas e pelas nossas atividades habituais. Nesta situação, podem ainda coexistir reações de: diminuição do interesse sexual, de perda de peso consecutiva a perda do apetite e de alterações do ciclo sono-vigília. Durante um curto período, não somos mais capazes de sentir prazer diante do cotidiano da vida. Neste quadro natural de tristeza, os sintomas são proporcionais ao evento desencadeante e desaparecem pouco a pouco com a ajuda dos amigos e dos familiares e também com a influência de outras circunstâncias favoráveis. Trata-se, pois, de uma reação normal do ser humano.

Todavia, existem casos onde a intensidade dos sintomas de queda do humor podem ser mais graves e se prolongarem, necessitando então de cuidados médicos. Estes sintomas, agora de caráter patológico, indicam a presença de uma Depressão. Segundo ZIS et al. "1" após a ocorrência de um evento estressante, durante os primeiros seis meses seguintes, o risco do desenvolvimento de uma Depressão é aumentado de seis a sete vezes.

Em diversas ocasiões, os pacientes deprimidos reportam eventos estressantes ocorridos antes do desenvolvimento do quadro clínico, mas há outras ocasiões, geralmente as de quadros depressivos mais graves, onde o evento desencadeante, se existe, pode ser insignificante em relação aos sintomas apresentados, ou mesmo, de difícil identificação.

Diversas observações clínicas, contudo, têm indicado que fatores estressogênicos psicossociais são frequentemente identificados antes do primeiro episódio de Depressão Patológica, sendo menos aparentes à medida que a doença progride<sup>28</sup>.

Dentro deste quadro patológico, destacam-se os episódios de Depressão Maior, observados de forma cíclica nos pacientes acometidos pela Doença Depressiva Unipolar e, igualmente, fases depressivas, embora aqui alternadas com episódios de mania (euforia, exaltação patológica do humor) no Transtorno Bipolar do Humor<sup>29,30</sup>.

Uma observação quase universal, independente de país, é a prevalência duas vezes maior da depressão unipolar em mulheres do que em homens. No distúrbio bipolar, a prevalência é apenas levemente superior nas mulheres (em torno de 1,2 para 1)<sup>31</sup>. Durante os períodos de depressão, os doentes bipolares são, via de regra, os mais abatidos e se sentem miseráveis; são muito pouco ativos e o seu humor é "pouco reativo" aos estímulos ambientais. Já as fases depressivas dos doentes unipolares se caracterizam por haver mais ansiedade, inquietude, choro fácil; os pacientes descrevem que "não encontram canto para ficar" mas podem ser mais sintônicos (reativos) aos eventos exteriores, ou seja, a interagem com o seu meio ambiente. Os estudos com gêmeos demonstram que a Depressão Bipolar tem um componente genético muito mais evidente do que a forma unipolar. Estas características diversas apontam para a possibilidade de que as depressões unipolares e bipolares possam ser doenças distintas.

O início da depressão unipolar pode ocorrer da infância até a velhice, mas 50% dos pacientes estão entre 20 e os 50 anos, sendo a média de idade de aproximadamente 40 anos. Já o distúrbio bipolar começa um pouco mais cedo, a variação sendo da infância até os 50 anos, com uma média de 30 anos<sup>32</sup>.

No DSM-IV<sup>3</sup>, os sintomas considerados principais na Depressão são o humor deprimido, a perda de interesse e do prazer. A perda do apetite e a consequente perda de peso, os distúrbios do sono, os distúrbios psicomotores, a perda de energia, os sentimentos de culpa, a dificuldade de concentração do pensamento e de atenção, assim como as idéias de morte ou de suicídio que conduzem mesmo a tentativas de suicídio, todos esses sintomas são considerados secundários. O diagnóstico da depressão é definido nesta classificação pela presença de um dos sintomas principais associado a pelo menos cinco sintomas adicionais secundários<sup>3</sup>. No quadro 1, são apresentados as diretrizes clínicas para o diagnóstico de um episódio de depressão maior.

Uma outra forma clínica de depressão é aquela onde os sintomas se iniciam de forma insidiosa, não apresentam a gravidade daqueles encontrados nos episódios de depressão maior e têm curso crônico (no mínimo 2 anos, a até várias décadas). É a denominada

distímia ou transtorno distímico, introduzido como entidade nosológica no DSM-III<sup>3</sup>, em 1980, e incorporado também à taxonomia da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial de Saúde - 10ª Revisão (CID-10)<sup>33</sup>.

Os pacientes distímicos guardam correlações clínicas, laboratoriais e dados de antecedentes com aqueles acometidos por transtornos uni ou bipolar do humor. Acredita-se, assim, que a distímia faça parte do spectrum da doença depressiva maior, como forma mitigada da mesma, isto é, como uma síndrome "sub-ativa".

Nos quadros 1 e 2, seguintes, apresentamos os critérios do DSM-IV para depressão maior e para distímia.

#### QUADRO 1 CRITÉRIOS DO DSM-IV PARA EPISÓDIO DE DEPRESSÃO MAIOR

A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse e prazer.

Nota: não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.

- (1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex.: sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex.: chora muito). Nota: em crianças e adolescentes pode ser humor irritável;
- (2) Interesse ou prazer acentuadamente diminuído por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros);
- (3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex.: mais de 5% do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados;
- (4) insônia ou hipersônia quase todos os dias;
- (5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observados por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento);
- (6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias;
- (7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante) quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente);
- (8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros);
- (9) pensamento de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

- A. Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto.
- B. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo;
- C. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex.: droga de abuso ou medicamentos) ou de uma condição médica geral (por ex.: hipotireoidismo).
- D. Os sintomas não são melhor explicados por luto, ou seja, após a perda de um ente querido os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

Fonte: APA, 1995.

QUADRO 2  
CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA TRANSTORNO DISTÍMICO – DSM-IV

- A. Humor deprimido na maior parte do dia, na maioria dos dias, indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros, por pelo menos 2 anos. Nota: em crianças e adolescentes, o humor pode ser instável e a duração deve ser de no mínimo 1 ano.
- B. Presença, enquanto deprimido, de duas (ou mais) das seguintes características:

- (1) apetite diminuído ou hiperfagia  
(2) insônia ou hipersonia  
(3) baixa energia ou fadiga  
(4) baixa auto-estima  
(5) fraca concentração ou dificuldade para tomar decisões

- C. Durante o período de 2 anos (1 ano para crianças ou adolescentes) de perturbação, jamais a pessoa esteve sem os sintomas dos Critérios A e B por mais de 2 meses a cada vez.
- D. Ausência de Episódio Depressivo Maior durante os primeiros 2 anos de perturbação (1 ano para crianças e adolescentes); isto é, a perturbação não é melhor explicada por um Transtorno Depressivo Maior Crônico ou Transtorno Depressivo Maior, em Remissão Parcial.

NOTA: Pode ter ocorrido um Episódio Depressivo Maior anterior, desde que tenha havido remissão completa dos sinais ou sintomas significativos por 2 meses antes do desenvolvimento do Transtorno Distímico. Além disso, após os 2 anos iniciais (1 ano para crianças e adolescentes) do Transtorno Distímico, pode haver episódios sobrepostos de Transtorno Depressivo Maior e nesse caso, ambos os diagnósticos podem ser dados quando são satisfeitos os critérios para um Episódio Depressivo Maior.

- E. Jamais houve um Episódio Maníaco, um Episódio Misto ou um Episódio Hipomaniaco e jamais foram satisfeitos os critérios para Transtorno Ciclotímico.
- F. A perturbação não ocorre exclusivamente durante o curso de um Transtorno Psíquico Crônico, como Esquizofrenia ou Transtorno Delirante.
- G. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por ex., droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo).
- H. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

Especificar se:

INÍCIO PRECOCE: se o início ocorreu antes dos 21 anos.

INÍCIO TARDIO: se o início ocorreu aos 21 anos ou mais.

Especificar (para os 2 anos de Transtorno Distímico mais recentes):

COM CARACTERÍSTICAS ATÍPICAS

Fonte: APA, 1995.

A partir destas considerações iniciais muito sintéticas sobre o quadro clínico das afecções depressivas, logo nos indagamos se a síndrome depressiva é, na verdade, a expressão clínica de doenças distintas. Contudo, as afecções depressivas têm em comum um distúrbio profundo do humor que se exprime através de numerosos sintomas concernentes à motricidade, às funções cognitivas, à função endócrina, às funções vegetativas etc. Neste panorama multilateral, figuram as alterações psicomotoras, os distúrbios do apetite, as mudanças do ciclo sono-vigília, a tristeza e o desespero que podem levar ao suicídio. É claro que a disfunção de um só sistema de neurotransmissão, não é suficiente para explicar a complexidade da síndrome depressiva, mesmo sendo as funções alteradas, de maneira geral, associadas a função serotoninérgica. Assim sendo, o principal objetivo desta revisão será o de apresentar as alterações do sistema serotoninérgico detectadas na depressão humana e nos modelos experimentais de depressão.

#### Alterações do sistema serotoninérgico no homem deprimido.

Os estudos científicos da depressão humana são operacionalmente complexos e de difícil interpretação. Eles são de dois gêneros: 1- as pesquisas *in vivo* nos pacientes acometidos de sintomas depressivos e 2- as pesquisas *post-mortem* nos cérebros de suicidas.

O primeiro gênero de estudos geralmente concerne às investigações de elementos da cadeia metabólica da serotonina, encontrados no líquido cefalorraquidiano, no plasma, nas plaquetas etc. São estudos via de regra controversos, e certas contradições aparentes observadas entre eles, são às vezes devidas a dificuldades metodológicas que podem estar na origem de grandes variações de resultados, tais como: a ausência de consenso sobre a nomenclatura e os critérios de diagnóstico dos estados depressivos, a ausência da observância sistemática de diferentes parâmetros (altura, idade, peso, sexo, alimentação, horário das medidas, estações do ano), as diferenças de protocolos metodológicos.

Os estudos concernentes ao segundo gênero de análise, consistem geralmente em medir os níveis *post-mortem* dos neurotransmissores cerebrais. Embora a variabilidade dos lapsos de tempo *post-mortem* e a dificuldade de encontrar cérebros de suicidas isentos de todos os traços medicamentosos, tornem a interpretação destes estudos laboriosos e, por vezes, aleatórios, estas pesquisas têm lugar frequente nas investigações da síndrome depressiva no homem.

Levando-se em conta as limitações mencionadas, pode-se assim mesmo, observar que vários destes estudos indicam a existência de anomalias das funções serotoninérgicas que se traduzem por alterações diretas ou indiretas dos componentes do sistema serotoninérgico. Assim, os níveis plasmáticos de triptofano livre, aminoácido precursor da síntese da serotonina, encontram-se normais<sup>20</sup> ou reduzidos<sup>16,21</sup> nos pacientes deprimidos. Mulheres acometidas da depressão *post-partum* possuem também níveis diminuídos de triptofano livre<sup>22</sup>. Dois terços dos pacientes tratados com antidepressivos que foram submetidos a regime alimentar deficiente em triptofano, apresentaram recaídas dos sintomas depressivos<sup>23,24</sup>. Além disso, o triptofano parece aumentar a eficácia dos inibidores da MAO nos doentes depressivos<sup>25,26</sup>. Estes dados explicam a administração por Coppen et al.<sup>27</sup> de uma solução de L-triptofano e glicose para o tratamento de pacientes deprimidos.

Além disso, os estudos visando a determinação do conteúdo do principal metabólito da serotonina, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), no liquor de pacientes deprimidos indicam redução<sup>7</sup> ou nenhuma diferença<sup>28</sup> em relação a indivíduos sadios. Estes resultados contraditórios demonstram que a alteração dos níveis de 5-HIAA, poderiam indicar variações do transporte do metabólito ao invés de um distúrbio da neurotransmissão serotoninérgica. Além disso, logo que se coleta liquor por punção lombar, é impossível determinar qual a proporção de metabólitos da serotonina que provém do cérebro ou da medula espinhal e,

assim, as medidas mais confiáveis de 5-HIAA no liquor são obtidas quando o transporte desse metabólito para fora do mesmo é bloqueado pelo probenecida. Utilizando-se esta técnica, vários estudos demonstraram uma forte concordância entre a redução dos níveis de 5-HIAA e as tentativas de suicídio violento<sup>21</sup>. A redução de 5-HIAA foi também constatada em pessoas onde distúrbios de controle da impulsividade ou da capacidade de escolher uma conduta social normal era evidente<sup>22</sup>. Neste sentido, os indivíduos que apresentaram um comportamento anti-social têm em geral um nível reduzido de 5-HIAA no líquido céfalo-raquidiano<sup>14</sup>.

Os níveis de 5-HT em certas regiões do cérebro estão reduzidos nos suicidas<sup>11</sup>. Contudo, resultados semelhantes não foram encontrados por outros pesquisadores<sup>23</sup>.

Os pacientes deprimidos apresentam uma redução das taxas plasmáticas e taxas plaquetárias de serotonina, essas últimas retornam totalmente aos níveis normais pela terapia com antidepressivos<sup>24</sup>. A recaptação da serotonina está igualmente reduzida nas plaquetas dos pacientes deprimidos<sup>25</sup>, porém retorna à normalidade nos pacientes que respondem bem ao tratamento com antidepressivos.

As plaquetas apresentam deformação característica quando liberam serotonina. Esta deformação leva à agregação plaquetária durante o processo de coagulação sanguínea. Os receptores 5-HT<sub>2</sub> participam deste fenômeno. A densidade dos receptores 5-HT<sub>2</sub> plaquetários está aumentada nos pacientes deprimidos<sup>26</sup>. A densidade dos receptores 5-HT<sub>2</sub> plaquetários retorna à normalidade após tratamento com os antidepressivos. Deve ser assinalado, todavia, que outros autores não encontraram diferença na densidade dos receptores 5-HT<sub>2</sub> plaquetários em pacientes deprimidos<sup>27</sup>. Eles observaram ao contrário um aumento da densidade após a terapia antidepressiva<sup>28,29</sup>.

O aumento de prolactina, induzido pela injeção intravenosa de triptofano<sup>30,31</sup> ou pela administração de feniluramina<sup>32</sup>, é menor nos pacientes deprimidos do que nos indivíduos saudáveis. Além disso, o 5-HTP, o precursor imediato da serotonina, parece também ter uma ação antidepressiva quando administrado só, porém ele aumenta sobretudo a eficácia dos antidepressivos tricíclicos em reduzir os sintomas da depressão<sup>33,34</sup>. Outrossim, o 5-HTP produz o aumento do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e da cortisolona sérica; todavia, mais importante nos deprimidos que nos controles<sup>35</sup>. Nos pacientes deprimidos, parece existir uma correlação entre os aumentos de ACTH, cortisolona sérica induzidos pelo 5-HTP e a redução das taxas de 5-HIAA no LCR<sup>31</sup>.

Vários estudos sugerem que a densidade dos sítios de fixação da serotonina sobre o transportador é diminuída nas plaquetas dos pacientes deprimidos não tratados<sup>36,37,38</sup>. Contudo, certos estudos, seja utilizando imipramina triciada como marcador<sup>39</sup>, seja a paroxetine triciada<sup>40</sup>, não constataram estas alterações nos pacientes deprimidos. Em pacientes hipertensos<sup>41</sup> ou nos cirróticos<sup>42</sup>, o transporte da 5-HT triciada através da membrana plaquetária está reduzido apesar do número máximo de sítios de fixação da imipramina se conserva igual àquele observado no homem saudável. A este respeito, houve a proposição da existência de dois sítios diferentes de ligação sobre o transportador da serotonina<sup>43</sup>. Todavia, a maior parte dos antidepressivos que inibem a recaptação da 5-HT, o fazem de maneira competitiva<sup>44</sup>, como se a indolamina e os inibidores de sua recaptação reconhecessem o mesmo sítio do transportador. Recentemente, um estudo no homem, utilizando as técnicas de "northern blot" e de hibridação *in situ*, revelou a existência de múltiplos RNAs que codificam proteínas transportadoras da serotonina<sup>45</sup>. Provavelmente, existe uma heterogeneidade de transportadores para a serotonina cujos ligantes conhecidos poderiam ter seletividades distintas. Assim, estes diferentes transportadores de serotonina poderiam igualmente ser atingidos de modo diferente no homem deprimido.

Alguns estudos demonstram que densidade global dos receptores 5-HT<sub>1</sub> em cérebros de suicidas não está alterada<sup>46</sup>. Contudo, os receptores 5-HT<sub>1A</sub> do hipocampo estão aumentados nos suicidas não violentos<sup>47</sup> embora inalterados nos outros suicidas<sup>48</sup>. Em um

estudo recente, uma redução da afinidade dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> foi observada em suicidas em geral; somando-se a esse achado, uma redução do número destes receptores foi constatada naqueles que eram clinicamente deprimidos<sup>49</sup>. Estudos indicam que a densidade cerebral dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> está aumentando nos suicidas<sup>50,51</sup>. No entanto, o número dos sítios 5-HT<sub>2A</sub> do hipocampo dos suicidas está diminuindo<sup>18</sup> ou inalterado<sup>52</sup>. A diminuição da densidade dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> no hipocampo é mais significativa nos suicidas que não eram tratados antes do evento fatal<sup>18</sup>.

#### Os modelos experimentais no estudo da depressão.

Para estudar a fisiopatologia da depressão, os modelos experimentais são utilizados a fim de simular as alterações psicobiológicas encontradas no Homem deprimido. Tem-se tentado induzir comportamentos animais semelhantes aqueles sintomas das doenças depressivas humanas. Contudo, a maioria desses modelos até o presente tem, antes de tudo, servido para testar novos compostos antidepressivos. A validade de tal modelo comporta, entretanto, certas limitações que põem em dúvida a correspondência entre os fenômenos freqüentemente presentes na doença depressiva e aqueles observados no animal, e entre os efeitos dos antidepressivos nos modelos animais e aqueles observados no tratamento do ser humano. É evidente que alguns sintomas do homem deprimido não podem ser de modo algum reproduzidos em animal. Além disso, para os outros sintomas passíveis de reprodução, o pesquisador não pode estar seguro da equivalência existente entre a anormalidade comportamental observada no animal e um dos sintomas principais ou secundários da depressão no Homem. Contudo, a utilização desses modelos experimentais permitiu um progresso considerável no conhecimento da depressão e do seu tratamento no Homem.

Winer<sup>53</sup> agrupa os diversos modelos de depressão segundo o procedimento empregado em modelos de estresse, de separação, farmacológicos e outros. O fator comum a todos esses modelos é que as anormalidades comportamentais induzidas podem ser revertidas por antidepressivos<sup>54</sup>. Entretanto, esses modelos animais variam muito no que concerne a alteração comportamental estudada e o tempo de ação dos antidepressivos utilizados.

Uma outra abordagem que também utiliza modelos experimentais é o estudo das alterações neuroquímicas induzidas pela administração dos antidepressivos no animal normal. O problema principal enfrentado neste tipo de estudo é a incerteza de que a interação desses compostos no organismo animal seja a mesma no homem, e se há diferença entre o efeito da droga agindo no organismo normal e naquele acometido de depressão. O conjunto de dados obtidos indicam que todos os antidepressivos partilham um efeito comum, a longo termo, no sistema nervoso central (SNC), que é o de induzir alterações adaptativas. Estas alterações aparecem aproximadamente após duas semanas de tratamento e incluem, entre outras, o equilíbrio do sistema serotoninérgico de modo a normalizar sua atividade funcional.

#### Os efeitos dos antidepressivos sobre o sistema serotoninérgico nos modelos animais.

Vários antidepressivos tricíclicos têm uma afinidade pelos receptores 5-HT<sub>2</sub> sem que haja correlação com a eficácia clínica<sup>55</sup>. Os antidepressivos em geral produzem a longo prazo uma redução da densidade dos receptores 5-HT<sub>2</sub> no rato<sup>56,57</sup>. Todavia, o eletrochoque, cuja eficácia no tratamento da depressão severa é evidente, aumenta o número dos receptores 5-HT<sub>2</sub> no córtex daquele animal<sup>58</sup>.

Após a administração de agonista de receptores 5-HT<sub>2</sub>, roedores apresentam um sacudimento característico da cabeça. Esta resposta associada ao funcionamento de receptores 5-HT<sub>2</sub> é inibida seletivamente por seus antagonistas. A administração de antidepressivos reduz e o eletrochoque aumenta tal comportamento<sup>59,60</sup>.

Segundo Henrique e Charney<sup>28</sup>, muitos dos estudos envolvendo fixação de ligantes aos receptores 5-HT<sub>1</sub> não encontram diferenças nas características funcionais desses receptores após a administração crônica de antidepressivos. Grande parte desses estudos não foram seletivos para os diversos subtipos de receptores 5-HT. Contudo, alguns inibidores da MAO diminuem o número dos receptores 5-HT<sub>1</sub>. Outrossim, a paroxetina não altera<sup>24</sup> e a fluoxetina diminui<sup>24</sup> a fixação dos ligantes aos receptores 5-HT<sub>1</sub>, muito embora os dois antidepressivos sejam inibidores de recaptação da serotonina.

Os estudos mais seletivos dos receptores 5-HT<sub>1</sub> revelam que a administração crônica de antidepressivos tricíclicos induz um aumento da sensibilidade dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> pós-sinápticos e uma diminuição da sensibilidade dos 5-HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos<sup>17, 18</sup>. Além disso, os agonistas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> têm efeitos antidepressivos em alguns modelos experimentais de depressão, tais como o não forçado<sup>19</sup> e o desamparo aprendido<sup>20</sup>.

Os estudos eletrofisiológicos indicam que a administração repetida de substâncias inibidoras da recaptação diminuem a sensibilidade dos auto-receptores 5-HT<sub>1A</sub> aumentando a liberação da serotonina. Em estudos de liberação, resultados semelhantes foram obtidos após a administração crônica de citalopram, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina<sup>21</sup>. Contudo, a administração crônica ou aguda de diversos tipos de antidepressivos não modifica as características de ligação dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> no córtex de rato<sup>22</sup>.

Em ratos submetidos ao desamparo aprendido, os receptores 5-HT<sub>2</sub> estão aumentados ("up-regulation") no córtex, no hipocampo e no septum e diminuídos ("down-regulation") no hipotálamo<sup>23</sup>. A liberação de serotonina medida por microdialise está diminuída no córtex desses ratos<sup>23</sup>. Esses resultados sugerem uma hiperatividade dos receptores 5-HT<sub>2</sub>. Outrossim, o agonista dos receptores 5-HT<sub>2</sub>, o CGS 120668, que não diminui o déficit de escape no modelo de desamparo aprendido, reduz a eficácia do citalopram ou da fluoxetina em revertê-lo<sup>23</sup>. Nesse caso, a inibição da liberação da serotonina provocada pela estimulação dos receptores 5-HT<sub>2</sub> poderia reduzir a estimulação da transmissão serotoninérgica por aqueles antidepressivos<sup>23</sup>.

Recentemente, estudos realizados em camundongos mutantes, isentos de receptores 5-HT<sub>1B</sub>, revelaram que estes receptores estão implicados em diferentes tipos de comportamentos. Assim, estes animais não apresentam modificação aparente do desenvolvimento ou do comportamento. Todavia, o efeito do aumento da atividade locomotora em camundongos, produzido pelo agonista 5-HT<sub>1B</sub>, o RU 24969, não é observado nos mutantes. Estes animais apresentam pronunciada agressividade interespecífica.

Os sítios de recaptação da serotonina medidos pela fixação da imipramina triada no córtex<sup>24</sup> ou pela paroxetina triada no hipocampo<sup>25</sup> estão diminuídos no rato submetido ao desamparo aprendido. Estes dados se assemelham àqueles encontrados em plaquetas de pacientes deprimidos<sup>15</sup> e no cérebro de suicidas<sup>26</sup>.

A síndrome serotoninérgica e a hipotermia são duas respostas comportamentais a agonistas serotoninérgicos associados à função dos receptores 5-HT<sub>1A</sub>. A síndrome serotoninérgica associada à ativação dos receptores pós-sinápticos<sup>27</sup> é caracterizada no rato por movimentos repetitivos das patas anteriores e o alongamento do trem posterior. A hipotermia em resposta a um agonista do receptor 5-HT<sub>1A</sub> parece traduzir a atividade dos auto-receptores pois a resposta desaparece após lesão dos neurônios serotoninérgicos<sup>27</sup>. A expressão desses dois comportamentos diminui após a administração crônica de antidepressivos tricíclicos, inibidores da MAO e o eletrochoque<sup>28, 29</sup>. Além disso, os agonistas dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> são eficazes na reversão do desamparo aprendido<sup>20</sup>.

#### Conclusão

O conjunto de dados acima descritos demonstra que, tanto na depressão humana como nos modelos experimentais de estudos da depressão, alterações importantes dos

comportamentos do sistema serotoninérgico são, via de regra, observadas. Essas alterações se expressam com freqüência em mudanças comportamentais. Várias substâncias, que atuam no sistema de neurotransmissão serotoninérgico, têm sido utilizadas como instrumentos farmacológicos para compreensão de seu funcionamento e do seu papel em particular na depressão. O distúrbio do sistema de neurotransmissão serotoninérgica com certeza não é o único envolvido na depressão, mas é seguramente muito importante nessa patologia.

CASTRO, R.M. PEREGRINO DA SILVA, A.M.; SOUGEY, E.B.; MEDEIROS, J.M.; DEIRO, T.C.B.J. Depression: Repercussions in the serotonergic system. *Neurobiol. Recife*, 61 (2): 45-55 (abr/jun) 1998.

The authors indicate the major problems in the experimental study of depression. They describe the main alterations of serotonergic system in human depression and in the experimental models of depression, reported in the scientific literature. Finally, they conclude that certainly disorder of serotonergic neurotransmission is not a solitary problem in the depression but is probably one the important in this pathology.

#### REFERÊNCIAS

- AKISKAL, H.S. Dysthymia: clinical and external validity. *Acta Psychiatr Scand*, 383 (suppl): 19-23, 1994.
- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-IV. Trad. Dayse Balista. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico - DSM-III. Trad. Cortesão e cols. Lisboa: Editora Portuguesa de Livros Técnicos Ltda., 1986.
- APA - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-IV. Trad. Dayse Balista. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995.
- AFORA R.C. and MELTZER H.Y. Serotonergic measures in the brains of suicide victims: 5-HT<sub>2</sub> binding sites in the frontal cortex of suicide victims and control subjects. *Am. J. Psychiatr.*, 146:730-736, 1989.
- ARRANZ, B., ERIKSSON, M., MELLERUP, E., PLENGE, P., MARCUSON, J. Brain 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, and 5-HT<sub>2</sub> receptors in suicide victims. *Biol. Psychiatry*, 35:457-463, 1994.
- ASBERG, M., BERTILSSON, L., MARTENSSON, B., SCALLA-TOMBA, G.P., TROREN, P., TRASKMAN-BENDZ, L. CSF monoamine metabolites in melancholia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 69:201-219, 1994.
- ASBERG, M., TRASKMAN-BENDZ, L., THOREN, P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Act. Gen. Psychiatry*, 33:1193-1197, 1976.
- ATHEE, B., BRILEY, M.S., RAISMAN, R., LEBREC, D., LANGER, S.Z. Reduced uptake of serotonin but unchanged 3H-imipramine binding in platelets from cirrhotic patient. *Life Sci.*, 29: 2323-2327, 1981.
- AUSTIN, M., BRADLEY, C.C., MANN, J.J., BLAKELY, R.D. Expression of serotonin transporter messenger RNA in the human brain. *J. Neurochem.*, 62: 2362-2367, 1994.
- BANKI, C. M. ET ARATO, M. Amine metabolites and neuroendocrine responses related to depression and suicide. *J. Affect. Disord.*, 5: 223-232, 1983.
- BIEGON, A. and ISRAELI, M. Quantitative autoradiographic analysis of effects of electroconvulsive shock on serotonin-2 receptors in male and female rats. *J. Neurochem.*, 48: 1366-1391, 1987.
- BLIER, P., CHAPUT, Y., DE MONTIGNY, C. Long-term 5-HT reuptake blockade, but not monoamine oxidase inhibition, decreases the function of terminal 5-HT autoreceptors: an electrophysiological study in the rat brain. *Neuropharmacology*, 33: 246-254, 1988.
- BRILEY, M.S. AND MORET, C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin. Neuropharmacol.*, 16: 387-400, 1993.
- BRILEY, M.S., LANGER, S.Z., RAISMAN, R., SCHECTER, O., ZARIFIAN, E. Trifluoroimipramine binding sites are decreased in platelets of untreated depressed patients. *Science*, 209: 303-305, 1980.
- BROWN, G.L. and LINNOILA, M.I. CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity and violence. *J. Clin. Psychiatry*, 51(Suppl):31-41, 1990.
- CHAPUT, Y., BLIER, P., DE MONTIGNY, C. Electrophysiological assessment of the effects of antidepressant treatments on the efficacy of 5-HT neurotransmission. *Clin. Neuropharmacol.*, 11(Suppl): S1-S10, 1988.
- CHEETAM, S.C., CROMPTON, M.R., KATONA, C.L.E., HORTON, R.W. Brain 5-HT<sub>2</sub> receptors binding sites in depressed suicide victims. *Brain Res.*, 443: 272-280, 1988.
- CHEETAM, S.C., CROMPTON, M.R., KATONA, C.L.E., HORTON, R.W. Brain 5-HT<sub>1</sub> binding sites in depressed suicides. *Psychopharmacology*, 102: 544-548, 1990.
- CHOPIN, P., MORET, C., BRILEY, M. Neuropharmacology of 5-Hydroxytryptamine 1B/1D Receptor Ligands. *Pharmac. Ther.*, 62: 385-405, 1994.
- COCHRAN, E., ROBINS, E., GROTE, S. Regional serotonin levels in

- the brain: comparison of depressive suicides and alcoholic suicides with controls. *Biological Psychiatry*, 11: 283-294, 1976. 22 COPPEN A. The biochemistry of affective disorders. *Br. J. Psychiatr.*, 113: 1237-1264, 1967. 23 COWEN P. J. and CHARNEY D. M. Neuroendocrine responses to intravenous tryptophan in major depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 44: 958-966, 1987. 24 COWEN P. J. Serotonin receptor subtypes: Implications for psychopharmacology. *Br. J. Psychiatry*, 12: 7-14, 1991. 25 DELGADO PL., CHARNEY DS., PRICE LH., AGHAJANIAN GK., LANDIS H., HENNINGER GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action-reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch. Gen. Psychiatr.*, 47: 411, 1990. 26 D'HAENEN H., DE WAELE M., LEYSEN J. E. Platelet 3H-paroxetine binding in depressed patients. *Psychiatry Res.*, 26: 11-17, 1988. 27 EDWARDS E. AND HARKINS K. 5-HT<sub>1B</sub> receptors in an model of depression. *Neuropharmacology*, 30: 101-105, 1991. 28 FALUDI G., MAGYARI, TEKES K., TOTHFALUSI L., MAGYAR K. Measurement of 3H-serotonin uptake in blood platelets in major depressive episodes. *Biol. Psychiatr.*, 23: 833-836, 1988. 29 GJERRIS A., WERDELIN L., GJERRIS F., SORENSEN P.S., RAFAELSEN O.J., ALLING C. CSF amine metabolites in depression, dementia and in controls. *Acta Psychiatr. Scand.*, 75: 619-628, 1987. 30 GOLD P. W., GOODWIN F. K., CHROUSOS G. P. Clinical and biochemical manifestations of depression. *N Engl J. Med.*, 319: 413-420, 1988. 31 GOODWIN G. M., DE SOUZA R. J., GREEN A. R. Presynaptic serotonin receptor-mediated response in mice attenuated by antidepressant drugs and electroconvulsive shock. *Nature*, 317: 531-533, 1985. 32 GRAHAME-SMITH D. G. Serotonin function in affective disorders. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 350: 7-12, 1989. 33 GRAHAME-SMITH D. G., GEANEY D. P., SCHACHTER M., ELLIOTT J. M. Human platelet 5-hydroxytryptamine receptors: Binding of [<sup>3</sup>H]-lysergic acid diethylamide (LSD). Effects of chronic neuroleptic and antidepressant drug administration. *Experientia*, 44: 142-145, 1988. 34 GROSS ISSEROFF R., SALAMA D., ISRAELI M., BIEGON A. Autoradiographic analysis of 3H-kentanserin binding in the human brain postmortem - Effect of suicide. *Brain res.*, 507: 208-215, 1990. 35 HANDLEY S. L., DUNN T. L., WALDRON G., BAKER J. M., Tryptophan, cortisol and puperal mood. *Br. J. Psychiatry*, 136: 498-508, 1980. 36 HENNINGER G. R. and CHARNEY D. S. Mechanism of action of antidepressant treatments: Implications for etiology and treatment of depressive disorders. In: *Psychopharmacology. The Third Generation of Progress* (Meltzer H. Y., Ed) Raven Press, New York, 535-544, 1987. 37 HENNINGER GR., DELGADO PL., CHARNEY DS., PRICE LH., AGHAJANIAN GK. Tryptophan-deficient diet and amino acid drink deplete plasma tryptophan and induce a relapse depression in susceptible patients. *J. Chem. Neuroanat.*, 5: 347-348, 1992. 38 HRDINA P. D., DEMETER E., VU T. B., SOTONI P., PALKOVIST M. 5-HT uptake sites and 5-HT<sub>2</sub> receptors in brain of antidepressant-free suicide victims/depressive: increase in 5-HT<sub>2</sub> sites in cortex and amygdala. *Brain Res.*, 614: 37-44, 1993. 39 KAMAL L. A., RAISMAN R., MEYER P., LANGER S. Z. Reduced Vmax of 3H-serotonin uptake but unchanged 3H-imipramine binding in platelets of untreated hypertensive subjects. *Life Sci.*, 34: 2083-2088, 1984. 40 KAPLAN, H. I., SADOCK, B. J. *Compendio de Psiquiatria*, 2ed. Porto Alegre: Artes Médicas, Cap. 17, 1990. 41 KOYAMA T., LOWY M. T., MELTZER H. Y. The serotonergic innervation of cerebral cortex: different classes of axon terminals arise from and median raphe nuclei. *Synapse*, 1: 153-157, 1987. 42 LE QUANBUI K. M., PLAISANT O., LEBOYER M., GAY C. H., KAMAL L., DEVYNCK M. A., MEYER P. Reduced platelet serotonin in depression. *Psychiatry Research*, 13: 129-134, 1983. 43 LEWIS D. A. and MOCHESNEY C. Trisated imipramine binding distinguishes among subtypes of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42: 485-488, 1985. 44 Manhães de Castro, R. Etude de la participation des recepteurs centraux de la serotonine du type 5-HT<sub>1B</sub> dans les reactions cerebrales au stress et dans le mecanisme d'action des antidepressifs. Paris, France, 1995. P. Tese (Doctorat) Université de Paris 6, 1995. 45 MANN J. J., MCBRIDE P. A., STANLEY M. Postmortem serotonergic and adrenergic receptor binding to frontal cortex: Correlation with suicide. *Psychopharmacol. Bull.*, 22: 647-649, 1986. 46 MARCUSSON J. O. and ROSS S. B. Binding of some antidepressants to the 5-hydroxytryptamine transporter in brain and platelets. *Psychopharmacology*, 102: 145 - 155, 1990. 47 MARTIN K. F., HANNON S., PHILLIPS I., HEAL D. J. Opposing roles for 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors in the control of 5-HT release in rat hippocampus *in vivo*. *Br. J. Pharmacol.*, 106 (1): 139 - 142 - 1992. 48 MARTIN P., BENINGER J., HAMON M., PUECH A. J. Antidepressant-like action of 8-OH-DPAT, a 5-HT<sub>1A</sub> agonist, in the learned helplessness paradigm: evidence for a postsynaptic mechanism. *Behav. Brain Res.*, 38: 135 - 144, 1990. 49 MARTIN P., PUECH A. J. Is there a relationship between 5-HT<sub>1B</sub> receptors and the mechanisms of action of antidepressant. *Eur Pharmacol*, 192: 193-196, 1991. 50 MATSUBARA S., AFIORA R. C., MELTZER H. Y. Serotonergic measures in suicidal brain: 5-HT<sub>1A</sub> binding sites in frontal cortex of suicidal victims. *J. Neural Trans.*, 85: 181, 1991. 51 MELLERUP E. T. and PLENGE P. Imipramine binding in depression and other psychiatric conditions. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 61 - 68, 1988. 52 MELTZER H. Y. and LOWY M. T. The serotonin hypothesis of depression. In: *Psychopharmacology: The third generation of progress*, (Meltzer H. Y., Ed.), New York, Raven Press, 513, 1987. 53 MOLLER S. E., KIRK L., HONORE P. Free and total plasma tryptophan in endogenous depression. *J. Affect. Dis.*, 1: 69 - 76, 1979. 54 MONTERO D., DE FELIPE M. C., DEL RIO J. Acute or chronic antidepressants do not modify [<sup>125</sup>I]cyanopindolol binding to 5-HT<sub>1B</sub> receptors in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, 196: 327 - 329, 1991. 55 MORET C. and BRILEY M. Serotonin autoreceptor subsensitivity and antidepressant activity. *Eur. J. Pharmacol.*, 180: 351 - 356, 1990. 56 NELSON D. R., THOMAS D. R., JOHNSON A. M. Pharmacological effects of paroxetine after repeated administration to animals. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 390, 21 - 23, 1989. 57 OGRENS O. and FUXE K. Effects of antidepressant drugs on cerebral serotonin receptors. In: *Neuropharmacology of serotonin* (Green P. R., Ed), London, Oxford University Press, 131, 1985. 58 OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 Trad. Dorgival Caetano*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 59 OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10. Trad. Dorgival Caetano*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993. 60 PETTY F., KRAMER G., WILSON L. Prevention of learned helplessness - *in vivo* correlation with cortical serotonin. *Pharmac. Biochem. Behav.*, 43: 361 - 367, 1992. 61 POIRIER M. F., BENKELFAT C., LOOH, SECHTER D., ZARIFIAN E., GALZIN M., LANGER S. Z. Reduced Bmax of tritiated imipramine binding to platelets of depressed patients free of previous medication with 5-HT inhibitors. *Psychopharmacology*, 89: 456 - 461, 1986. 62 RAMESH C., MELTZER H. Y. Increased serotonin<sub>2</sub> (5-HT<sub>2</sub>) receptor binding as measured by [<sup>3</sup>H]-lysergic acid diethylamide (3H-LSD) in the blood platelets of depressed patients. *Life Sci.*, 44, 725, 1989. 63 ROY A., EVERETT D., PICKAR D., PAUL SM. Platelet tritiated imipramine binding and serotonin uptake in depressed patients and controls. *Arch. Gen. Psychiatry Res.*, 44: 320-327, 1987. 64 SARRIAS M. J., ARTIGAS F., MARTINEZ E., GELPE E., ALVAREZ E., UDINA C., CASAS M. Decreased plasma serotonin in melancholic patients: a study with corgipramin. *Biol. Psychiatr.*, 22: 1429-1438, 1987. 65 SAUDOU F., AMARA DA, DIERICH A., LEMEUR M., RAMBOZ S., SEGU L., BUHOT MC, HEN R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT<sub>2C</sub> receptor. *Science*, 265: 1875-1878, 1994. 66 SCHMID-BURCK W., KIM J. S., LISHEWSKI R., RAASMAN W. Level of total and free tryptophan in the plasma of endogenous and neurotic depressive. *Arch. Psychiatr. Nervenkrankh.*, 231(1): 35 - 39, 1981. 67 SHERMAN TD. and PATTY F. Learned helplessness decrease <sup>3</sup>H-imipramine binding in rat cortex. *J. Affect. Disord.*, 6: 25-32 1984. 68 SIEVER L. J., MURPHY D. L., SLATER S., DE LA VEJA E., LIPPER S. Plasma prolactin changes following fenfluramine in depressed patients compared to controls: An evaluation of central serotonergic responsivity in depression. *Life Sci.*, 34: 1029-1039, 69 STANLEY M. and MANN J. J. Serotonin-2 binding sites are increased in the frontal cortex of suicides. *Lancet*, 1, 214, 1983. 70 STANLEY M., VIGILIO J., GERSHON S. Tritiated imipramine binding sites are decreased in the frontal cortex of suicides. *Science*, 216: 1337-1339, 1982. 71 VAN PRAAG H. M. In search of the mode of action of antidepressants 5-HTP/tyrosine mixtures in depressions. *Neuropharmacology*, 22: 433-440, 1983. 72 VAN PRAAG H. M. Indoleamines in depression and suicide. *Prog. Brain Res.*, 65: 59-71, 1988. 73 VAN PRAAG H. M. Serotonin disturbances in psychiatric disorders: functional versus nosological interpretation. *Adv. Biol. Psychiatr.*, 17: 52, 1988. 74 WAMSLEY J. K., BYERLEY W. F., MCCABER T., MCCONNELL E. J., DAWSON T. M., GORSSEER B. I. Receptor alteration associated with serotonergic agents: An autoradiographic analysis. *J. Clin. Psychiatry*, 48: 19-25, 1987. 75 WIELAND S. and LUCKI I. Antidepressant-like activity of 5-HT<sub>1A</sub> agonists measured with the forced swim test. *Psychopharmacology* 101: 497-504, 1990. 76 WILNER P. Animal models as simulation of depression. *TIPS*, 12: 131, 1991. 77 ZIS A. P. and GOODWIN F. K. Major affective disorders as a recurrent illness: a critical review. *Arch. Gen. Psychiatry*, 36: 835-839, 1979.

**Agradecimentos:** Os autores contaram com o auxílio financeiro do CNPq, da CAPES e do PROINCAPES. Sinceros agradecimentos a Lúcia Mara Pires Ferreira pela revisão e pelas sugestões.

**TRATAMENTO COM INIBIDOR DE RECAPTURA DE SEROTONINA,  
NO PERÍODO NEONATAL, REDUZ AGRESSIVIDADE  
INTRAESPECÍFICA EM RATOS ADULTOS.**

**R. Manhães de Castro**

Prof. Adjunto do Departamento de Nutrição da  
Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)  
Doutor em Farmacologia Experimental e Clínica  
da Universidade de Paris VI

**J. M. Barreto Medeiros**

Mestranda em Nutrição da UFPE

**T. C. B. J. Deiró**

Mestranda em Nutrição da UFPE

**C. Mendes da Silva**

Bolsista de Iniciação Científica do Conselho  
Nacional de Pesquisas (CNPq)

**S.R. Freitas Silva**

Bolsista de Iniciação Científica do CNPq

**S. L. Souza**

Bolsista de Iniciação Científica do CNPq

*A maioria dos estudos sugerem que serotonina (5-HT) inibe agressão em ratos. O tratamento com inibidor de recaptura de serotonina aumenta sua disponibilidade sináptica no cérebro. Entretanto as conseqüências deste tratamento durante o período pós-natal sobre as respostas agressivas na vida adulta não são claras. No presente trabalho, os autores investigaram o comportamento agressivo de ratos adultos tratados com citalopram, um potente inibidor de recaptura de serotonina, durante o aleitamento. Os resultados indicaram que a administração repetida de citalopram no início da vida diminuiu o ganho de peso no período pós-natal e reduz o comportamento agressivo de ratos adultos.*

**1 – Introdução**

A agressividade é um problema grave, devido as suas conseqüências devastadoras e abrangente, pois incide em grande parte da população mundial. Uma indicação da extensão do problema com agressão pode ser encontrada em relatos policiais. Nos Estados Unidos,

é alarmante o alto índice de crimes. Assim, de acordo com Rentzen (1991) citando o *Uniform Crime Reports*, em 1990 houve uma média de 1 crime de violência a cada 17 segundos. Entre esses crimes estão homicídio, estupro, roubos e assaltos.

Segundo Mann (19), os dados da *Federal Bureau of Investigation* revelaram que em 1992 houve 23.760 casos de homicídios nos Estados Unidos e que pobreza e abuso de drogas estão associados com alta taxa de violência.

O fenômeno da agressividade é muito complexo, o que tem levado muitos pesquisadores a tentar encontrar os fatores que o desencadeiam. Psicólogos, criminalistas, psiquiatras e fisiologistas entre outros, têm trabalhado nesse problema. Ao fisiologista, não compete fazer qualquer julgamento de valor sobre tal ou qual conduta agressiva (14), a este, cabe apenas buscar correlações fisiológicas que definam determinados comportamentos.

No campo das neurociências, as pesquisas sobre comportamento agressivo são inúmeras, entre estas estão aquelas que buscam relacionar o papel dos sistemas de neurotransmissores no controle da agressividade.

Assim, dentre os vários sistemas de neurotransmissores implicados no controle da agressão, o serotoninérgico tem sido destacado. Este sistema de neurotransmissão é constituído de neurônios que liberam serotonina e dos receptores específicos para a mesma (1).

A serotonina no sistema nervoso central, desempenha várias funções como neurotransmissor, exercendo efeitos modulatórios sobre a excitabilidade neural em várias regiões do cérebro (1). Além disso, estudos têm evidenciado o papel da serotonina como fator neural trófico (1, 10). Um dos importantes mecanismos da influência trófica da serotonina é a estimulação da glia para produção de outros fatores tróficos, efeito inicialmente observado *in vitro* por Whitaker-Azmitia (20) e posteriormente estudado por Liu e Lauder (15).

Além disso, segundo Whitaker-Azmitia (20), os diferentes receptores serotoninérgicos podem ter diferentes funções no desenvolvimento. Assim, os tipos 5-HT<sub>1C</sub> e 5-HT<sub>1A</sub> podem regular a divisão e a diferenciação celular respectivamente. Como neurotransmissor, a serotonina atuando em seus múltiplos receptores, tem ação inibitória sobre vários comportamentos, dentre eles o comportamento agressivo (9).

Evidências do papel da serotonina sobre o controle inibitório da agressão tem sido obtida em animais e no homem (1, 4, 16). Assim, em roedores essas evidências estão disponíveis desde os anos 60, enquanto em humanos a função do sistema serotoninérgico sobre o comportamento violento só foi testado a partir dos anos 70 (2).

Os níveis cerebrais de serotonina podem ser reduzidos por restrição do triptólano (aminoácido essencial precursor da serotonina), por inibição da triptólano hidroxilase com para-clorofenilamina, por destruição dos neurônios serotoninérgicos com a neurotoxina neurotoxina, 5,7-dihidroxiptamina (5,7-DHT) ou por lesão dos núcleos da raiz que originam a maioria das projeções serotoninérgicas para o encéfalo (9). Dados experimentais demonstram que a supressão do sistema serotoninérgico aumenta o comportamento agressivo em ratos (1).

A ação da serotonina no controle do comportamento agressivo tem sido demonstrada através de drogas que agem neste sistema. Nessa particular, podemos encontrar as drogas que atuam inibindo a recaptura da serotonina, aumentando a sua disponibilidade sináptica e consequentemente potencializando a ação dessa monoamina. Entre estas drogas está o citalopram, que é um inibidor seletivo da recaptura de serotonina (SSRI) (17).

O citalopram é uma amina terciária, que após administração é metabolizada no organismo a N-dimetilcitalopram e N-dimetilcitalopram (1). Esses metabólitos são também SSRI's, embora menos potentes (1).

Atualmente, uma vasta série de substâncias que interferem no sistema serotoninérgico

é utilizada na terapia ou no estudo de síndromes psiquiátricas. Contudo, pouco se conhece acerca das possíveis repercussões do uso dessas substâncias em fase especial da vida, como por exemplo durante a gravidez e lactação, sendo estes períodos de crescimento e desenvolvimento rápido do sistema nervoso. Nessas fases, agressões nutricionais podem acarretar drásticas mudanças morfológicas e funcionais (1, 16, 20), que poderão ser parcialmente reversíveis ou não, em função da magnitude da agressão e dos fatores ambientais a que são submetidos os indivíduos.

Além disso, os efeitos de agressões farmacológicas sobre o sistema serotoninérgico, no período de rápido desenvolvimento neural e suas consequências sobre as expressões comportamentais precisam ser investigadas, já que este sistema promove ou modula uma ampla variedade de funções do sistema nervoso central (18). Entre estas, podemos destacar o comportamento agressivo e o comportamento alimentar.

Assim, o presente trabalho investigou o efeito da manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico, durante o período de rápido desenvolvimento neural, sobre o desenvolvimento físico no período neonatal e comportamento agressivo na idade adulta, em ratos.

## 2. Material e Métodos

### 2.1 Animais

Foram usados ratos, machos, wistar. Os ratos foram procedentes da colônia do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco onde eram mantidos a uma temperatura de  $\pm 23^{\circ}\text{C}$ , em ciclo claro-escuro de 12/12 horas, com livre acesso à água e ração comercial ("Labina", Purina do Brasil).

### 2.2 Desenho experimental

Ratos neonatos foram aleatoriamente distribuídos, 24 horas após o parto, em ninhadas de seis filhotes por mãe. Em seguida, os animais foram divididos, em 2 grupos. Do 2º ao 21º dia de vida, um grupo foi tratado com citalopram (Lundbeck) 20 mg/kg, sc, dissolvido em solução salina e outro recebeu apenas solução salina (NaCl 0.9%) 1ml/kg, sc. Ambos os tratamentos foram feitos de 3 em 3 dias. Estes grupos foram denominados de grupo citalopram (GC, n=16) e grupo salina (GS, n=24), respectivamente. O peso corporal foi medido de 3 em 3 dias, do 1º ao 60º dia de idade com o objetivo de estabelecer a evolução ponderal dos animais.

### 2.3 Testes de agressividade

Os testes de agressividade foram realizados em uma sala de isolamento, utilizando-se uma caixa de Skinner de 20 x 20 x 20 cm, com barras metálicas paralelas e eletrificáveis, espaçadas de 1,3 cm, e conectadas a uma fonte de corrente (Estimulador M-EP 01 FUNDEC).

Os animais aos 90 - 120 dias de idade com pesos aproximados eram colocados aos pares na caixa de Skinner, onde recebiam uma sessão de estímulos. Cada estímulo (choque nas patas), era de 1,6 mA e tinha duração de 2 s. A sessão durava 20 minutos. E constituía-se de 5 estímulos isolados com intervalo de 4 minutos entre eles. Durante os 3 minutos consecutivos a cada estímulo, cronometrava-se (cronômetro digital) a duração das respostas agressivas. No 4º minuto, eram procedidas anotações e verificação do equipamento.



A resposta agressiva era considerada quando os dois animais mantinham contato físico evidente (inclusive arranhando-se, com exposição dos dentes e emissão de ruídos característicos) ou permaneciam levantados sobre as patas posteriores, um frente ao outro, em atitude agressiva ou de atenção, porém sem contato físico direto. A resposta agressiva foi classificada em: conjunta, quando os dois animais adotavam postura agressiva semelhante durante todo o período de teste e; individual, quando apenas um dos animais assumia postura agressiva.

#### 2.4. Drogas.

Foi utilizado citalopram 20 mg/Kg (Lundbeck), dissolvido em salina (0,9% de NaCl) (2,27).

#### 2.5. Tratamento estatístico.

A evolução ponderal representada pelos pesos diários, foi analisada pelo teste t de Student, com nível de significância ( $p < 0.01$ ). Os resultados dos testes de agressividade foram analisados pelo teste de Mann-Whitney two-tailed U-teste, com nível de significância ( $p < 0.05$ ).

### 3. Resultados

A evolução ponderal dos animais tratados com citalopram diferiu dos animais tratados com solução salina (fig.1). O grupo citalopram apresentou alteração ponderal ( $p < 0.01$ ).

EFEITO DO TRATAMENTO NEONATAL COM INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA SOBRE O CRESCIMENTO PONDERAL EM RATOS

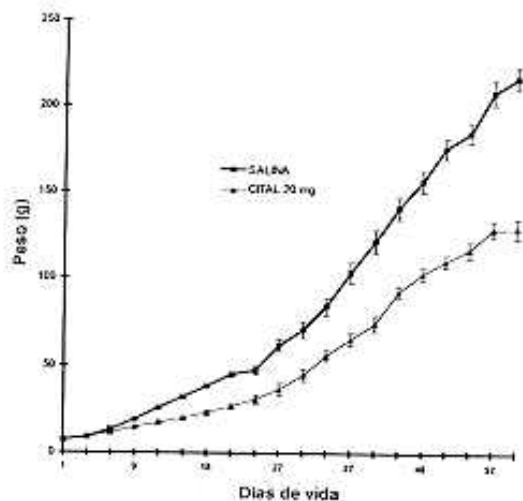


Figura 1. Ratos receberam citalopram (20 mg/kg, sc; Grupo Citalopram) ou salina (0,9% de NaCl, 1 ml/100g, sc; Grupo Salina) de 3 em 3 dias do 1º ao 21º dia de idade. Todos os animais foram submetidos a avaliação do comportamento agressivo entre 90 - 120 dias de idade. Os dados estão representados como a média  $\pm$  DP do peso corporal em gramas, para os diferentes grupos: Salina (n=24) e Citalopram (n=16). Teste t de Student  $p < 0,01$ .

Diferenças significativas foram também observadas na agressividade individual (fig.2) e conjunta (fig.3) dos animais tratados com citalopram (20mg/kg, de 3 em 3 dias, durante 21 dias) no período de aleitamento, quando comparadas aos animais tratados com salina. Os animais tratados com citalopram apresentaram menor agressividade ( $p < 0,05$ ).

EFEITO DO TRATAMENTO NEONATAL COM INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA SOBRE A AGRESSIVIDADE INDIVIDUAL EM RATOS ADULTOS

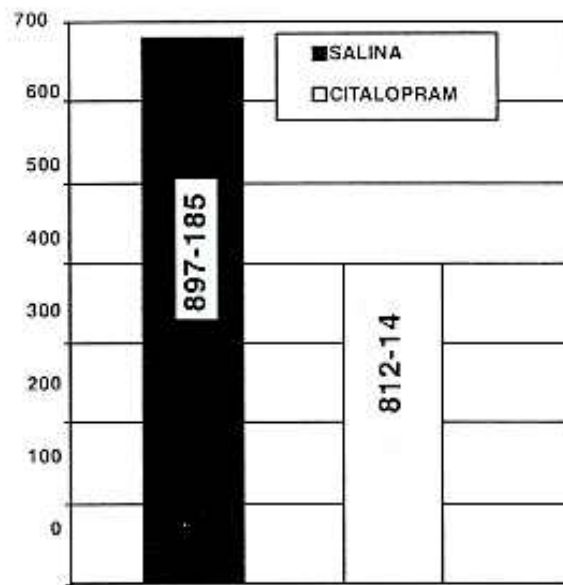


Figura 2 - Ratos receberam citalopram (20 mg/kg, sc; grupo Citalopram) ou salina (NaCl 0,9%, 1 ml/100g, sc; grupo Salina) de 3 em 3 dias do 2º ao 21º dia de idade. Todos os animais foram submetidos a avaliação do comportamento agressivo entre 90 - 120 dias de idade. Os dados estão representados como medianas (colunas) e valores máximo e mínimo (no interior das colunas) do tempo de agressão em segundos para os diferentes grupos: salina (n=24), citalopram (n=16). \* $p < 0,05$  (teste U de Mann-Whitney).

EFEITO DO TRATAMENTO NEONATAL COM INIBIDOR SELETIVO DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA SOBRE A AGRESSIVIDADE CONJUNTA EM RATOS ADULTOS

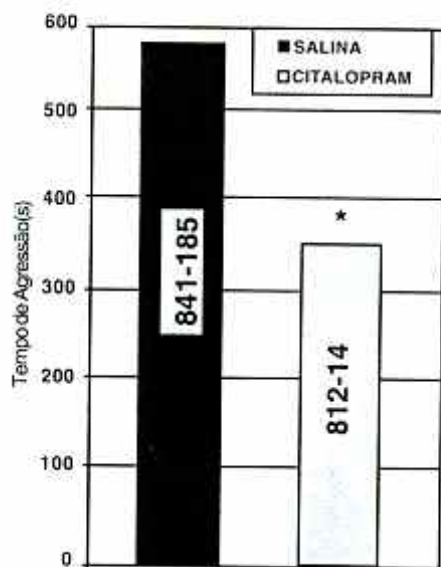


Figura 3 - Ratos receberam citalopram (20 mg/kg, sc; grupo Citalopram) ou salina (NaCl 0,9%, 1 ml/100g, sc; grupo Salina) de 3 em 3 dias, do 2º ao 21º dia de idade. Todos os animais foram submetidos à avaliação do comportamento agressivo entre 90 - 120 dias de idade. Os dados estão representados como medianas (colunas) e valores máximo e mínimo (no interior das colunas) do tempo de agressão em segundos para os diferentes grupos: salina (n=24), citalopram (16). \*p<0,05 (teste U de Mann-Whitney).

#### 4. Discussão

No presente trabalho, a administração crônica de citalopram no período crítico de desenvolvimento, comprometeu a evolução ponderal dos ratos, o que pode estar relacionado à alteração da função do sistema serotoninérgico sobre o desenvolvimento. O papel da serotonina sobre o desenvolvimento de tecidos foi evidenciado por Palén et al.<sup>(2)</sup>. Este autor observou em pintos, durante a embriogênese, que drogas agindo na síntese e liberação da serotonina ou na ativação de receptores serotoninérgicos, podiam acarretar perturbações no crescimento e desenvolvimento de vários tecidos, inclusive do sistema nervoso. A alteração de peso encontrada no grupo citalopram pode estar relacionada também com o papel da serotonina sobre o consumo alimentar.

Segundo dados da literatura<sup>(2)</sup>, drogas que direta ou indiretamente aumentam a atividade serotoninérgica pós-sináptica diminuem o consumo alimentar de muitas espécies de mamíferos, como roedores e o homem. Aumento na concentração de serotonina no

córtex frontal de ratos é observado após tratamento crônico com citalopram (20mg/kg/dia, i.p., por 14 dias), 10 a 12 h mas não 18 a 20 h após a última dose, sugerindo que o transportador de serotonina é bloqueado no primeiro período, mas não no segundo<sup>(2)</sup>. Assim, no presente trabalho, o uso repetitivo de citalopram pode ter desencadeado um efeito hipofágico considerável nos filhotes, levando-os à redução da busca pela amamentação, diminuindo a ingestão alimentar, com conseqüente comprometimento da evolução ponderal.

Os animais tratados com citalopram durante o período de rápido desenvolvimento neural apresentaram alteração do comportamento agressivo na idade adulta, evidenciada por redução do tempo de agressividade. As alterações comportamentais observadas, podem ser relacionadas à manipulação farmacológica que o sistema serotoninérgico sofreu durante o desenvolvimento. A agressividade é um dos aspectos comportamentais intimamente relacionados com a função do sistema serotoninérgico<sup>(3)</sup>. Alterações do comportamento emocional adulto já foram anteriormente evidenciadas em ratos submetidos à agressão nutricional crônica<sup>(27-29)</sup>. Nestes animais, têm sido encontrado aumento no conteúdo de serotonina no cérebro<sup>(29)</sup>.

A redução da agressividade apresentada pelo grupo tratado com citalopram pode estar relacionada a ação da serotonina à nível pós-sináptico, já que muitos estudos têm evidenciado o seu papel inibitório através da ativação de receptores serotoninérgicos pós-sinápticos (1, 9, 15, 26). Estudo em macacos machos demonstrou uma redução da atividade serotoninérgica associada a aumento da agressividade (15). Em ratos, a elevação dos níveis de serotonina e do ácido 5-hidroxiindolacético na amígdala, no diencéfalo e no tronco cerebral, produziu uma redução na latência do comportamento suicida<sup>(26)</sup>.

Nossos dados confirmam em ratos a redução do comportamento agressivo, após tratamento crônico com citalopram, já demonstrada em pacientes psicóticos e *borderline*<sup>(3)</sup>. Esse efeito anti-agressividade do citalopram pode estar relacionado a sua ação sobre o sistema serotoninérgico. Esta substância inibe a recaptura da serotonina, aumenta a sua disponibilidade sináptica e conseqüentemente pode potencializar seu efeito inibitório sobre o comportamento agressivo. Além disso, a administração repetida de inibidores seletivos de recaptura da serotonina produz dessensibilização dos receptores 5-HT<sub>1A</sub> pré-sináptico e pós-sináptico, no primeiro caso aumentando a liberação sináptica de serotonina<sup>(3,18)</sup>. Segundo Saudou<sup>(26)</sup> o receptor sináptico 5-HT<sub>1A</sub> parece ser muito importante no controle do comportamento agressivo, uma vez que camundongos mutantes isentos deste receptor apresentam agressividade exacerbada<sup>(26)</sup>. Todavia, a administração do citalopram no período neonatal, afetou o comportamento agressivo induzido por choques, em um período muito posterior ao término do tratamento. Isto indica que alterações morfológicas e/ou funcionais permanentes podem ter ocorrido, no período de desenvolvimento rápido do encéfalo, interferindo nas respostas comportamentais do adulto, mediadas pelo sistema serotoninérgico. Assim, a redução da agressividade observada no presente trabalho pode ser conseqüência, de mecanismo neuroadaptativo ocorrido no período neonatal que perdurou até a idade adulta.

Outros estudos, objetivando evidenciar as possíveis alterações que o sistema serotoninérgico sofreu mediante manipulação farmacológica, durante o período de rápido desenvolvimento do encéfalo, são necessários para esclarecer os mecanismos responsáveis pelas alterações comportamentais observadas no presente trabalho.

CASTRO, R.M. BARRETO MEDEIROS, J.M.; DEIRÓ, T.C.B.J.; MENDES DA SILVA, C.; FREITAS SILVA, S.P.; SOUZA S.L. Neonatal Treatment With Selectiv Serotonin Reuptake Inhibitor Reduces Intra-specific Aggression In Rats. *Neurobiol., Recife*, 61 (2): 61-69 (abr/jun) 1998.

Most of the studies that serotonin inhibits aggression in rats. The treatment with inhibitor of it recaptures of serotonin in increases its readiness synaptic the brain. However the consequences of this treatment during the powder-native period on the aggressive

answers in the adult life are not clear. In the present work, the authors investigated the aggressive behavior of treated adult rats with citalopram, a potent inhibitor of the reuptake of serotonin, during the weaning period. The results indicated that the repeated administration of citalopram in the beginning of the life decreases the weight gain in the powder-native period and reduce the aggressive behavior of adult rats.

## REFERÊNCIAS

- 1) APPLGATE, C.D.: 5,7-Dihydroxytryptamine-induced mouse killing and behavioral reversal with ventricular administration of serotonin in rats. *Behav. Neural Biol.*, 30: 178-190, 1980.
- 2) ARBORELIUS, I., NOMIKOS, G.G., SALMI, P.; HERTEL, P.; GRILLNER, P.; HOOK, B.B.; HACKSELL, U.; Svensson, T.H. - The 5-HT receptor antagonist (S)-UH-301 the increase in extracellular concentrations of 5-HT in the frontal cortex produced by acute and chronic treatment with citalopram. *Arch. Pharmacol.*, 353: 630 - 640, 1996.
- 3) ASBERG, M.; TRASKMAN, L.; THOREN, P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch. Gen Psychiatry*, 33: 1193 - 1197, 1976.
- 4) BAUMANN, P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. *International Clinical Psychopharmacology*, 11, Suppl 1: 5-11, 1996.
- 5) BLIER, P., DE MONTIGNY, C., CHAPUT, Y. Modifications of the serotonin system by antidepressant treatment: implications for the therapeutic response in major depression. *J Clin Psychopharmacol.*, 7: 24S-35S, 1987.
- 6) BOLONÓS - JIMÉNEZ, F., MANHÃES DE CASTRO, R., FILLION, G. - Antagonism by citalopram and tienepine of presynaptic 5-HT<sub>1B</sub> heteroreceptors inhibiting acetylcholine release. *Eur. J. Pharmacol.*, 242, 1, 1993.
- 7) BRILEY, M., MORET, C. Neurobiological mechanisms involved in antidepressant therapies. *Clin Neuropharmacol.*, 16:387-400, 1993.
- 8) CHOPIN, P., MORET, C. BRILEY, M. Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine<sub>1B</sub> receptor ligands. *Pharmac. Ther.*, 62: 385, 1994.
- 9) EICHELMAN, B. S. Neurochemical and psychopharmacologic aspects of aggressive behavior. *Annu. Rev. Med.*, 41: 149 - 158, 1990.
- 10) HAMON, M. & GOZILAN, H. Les recepteurs centraux de la sérotonine. *Medicine/sciences*, 9: 21-30, 1993.
- 11) HAMON, M. AND EMERIT M. B. Les facteurs chimiques impliqués dans la différenciation neuronale. In *Médecine Périnatale (foetus et nouveau-né)*. J.P. Relier, J. Laugier & B. L. Salle, Eds. Paris: *Médecine-Sciences*. Flammarion, 194 - 200, 1989.
- 12) HYTTTEL, J. Effect of a specific 5-HT uptake inhibitor, citalopram (Lu 10-171), on 3H-5-HT uptake in rat brain synaptosomes in vitro. *Psychopharmacology*, 60: 13 - 18, 1978.
- 13) KALLIONIEMI, H. & SUVALAHTI, E. Citalopram, a specific inhibitor of serotonin re-uptake in treatment of psychotic and borderline patients. *Nord. J. Psychiat.*, 47, Suppl. 28: 79, 1993.
- 14) KARLI, P. - Les Conduites Agressives - La Recherche., 18, Vol 2: 1013-1021, 1971.
- 15) KYES, G.B. Aggression and brain serotonergic responsivity: response to slides in male macaques. *Physiology and Behavior*, 2: 205 - 208, 1993.
- 16) LIU J. & LAUDER, J. M. Serotonin promotes region-specific glial influences on cultures serotonin and dopamine neurons. *Glia* 5: 306-317, 1992.
- 17) MANHÃES DE CASTRO, R. Etude de la Participation des Recepteurs Centraux de la Sérotonine du type 5-HT<sub>1B</sub> dans les réactions cérébrales au stress et dans le mécanisme d'action des antidépresseurs. Paris, 1995. Tese (Doutorado) - Université Pierre et Marie Curie, Paris, França, 1995.
- 18) MANHÃES DE CASTRO, R., CABRAL FILHO, J. E., COSTA, J.A. COSTA, F.B.R., GALLINDO, M.A.C., HECKSHER, C.A. Neonatal treatment with naloxone causes permanent hyperalgesia in rats. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* 26, 747 - 751, 1993.
- 19) MANN, J.J. Violence and aggression. In: Bloom, F. E. and Kupfer, D. J. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. P. 1919-1925, Raven Press, Ltd., New York, 1995.
- 20) NOBACK, C. R.; EISENMAN, L. M. Some effects of protein-calorie undernutrition on the developing central nervous system of the rat. *The Anatomical Record*, 201, 67-73, 1981.
- 21) ÖGREN, S. O., HOLM, A. C., RENYI, A. L. AND ROSS, S. B. Anti-aggressive effect of zimelidine in isolated mice. *Acta. Pharmac. Toxic.* 47, 71-74, 1980.
- 22) OLIVIER, B., MOS, J., VAN DER HEYDEN, J. A.

- M. AND HARTOG, J. Serotonergic modulation of social interactions in isolated male mice. *Psychopharmacology*, 97: 154-156, 1989.
- 23) PALÉN, K., THÖRNEBY, L. & EMANUELSSON, H. Effects of serotonin antagonists on chick embryogenesis. *Wilhelm Roux's Arch. Dev. Biol.* 187, 89-103.
- 24) PEREZ, H.: RUIZ, S.; HERNANDEZ, A.; SOTO-MOYANO, R. Malnutrition-induced changes of responses evoked in the rat prefrontal cortex as revealed by sensitivity to strychnine. *Experimental Neurology*, 90, 684-688, 1985.
- 25) RENFREN, J.W. Aggression and its causes. Cap. 1, p.3 - 18, *Onford University Press*. New York, 1997.
- 26) SAKATA, T.; FUCHIMOTO, H.; KODOMA, J.; FUKUSHIMA, M. Changes of brain serotonin and muricide behavior following chronic administration of theophylline in rats. *Physiology and Behavior*, 15: 449-453, 1975.
- 27) SÁNCHEZ, C. & HYTTTEL J. Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of postsynaptic 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *European Journal of Pharmacology*, 264: 241 - 247, 1994.
- 28) SAUDOU, F., AMARA, D. A., DIERICH, A., LEMEUR, M., RAMBOZ, S., SEGU, L., BUHOT, M. C., HEN, R. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT<sub>1B</sub> receptor. *Science*, 265: 1875-1878, 1994.
- 29) SIMANSKY, K.L. 5-HT Receptor Subtypes: Influencing Feeding and drinking: Focus on the Periphery. *Academic Press*, 4: 60-97, 1996.
- 30) STERN, W. C.; MILLER, M.; FORBES, W. B.; MORGANE, P. J.; RESNICK, O. Ontogeny of the levels of biogenic amines in various parts of the brain and in peripheral tissue in normal and protein malnourished rats. *Experimental Neurology*, 49: 314 - 326, 1975.
- 31) TEODÓSIO, N. R.; CABRAL, F. J.E.; GUEDES, R.C.A.; COSTA, J.A.; COSTA, F.R.B.; SILVA, A. T. Learned and emotional behavior in chronically malnourished rats. *Acta Physiol. Latinoam.*, 29: 255-262, 1979.
- 32) VOLVOKA, J. Neurobiology of Violence. Cap. 2 e 3. Ed. American Psychiatric Press, Washington, 1995.
- 33) WHITAKER - AZMITIA, P. M. & AZMITIA, E. C. Stimulation of astroglial serotonin receptors culture media which regulates growth of serotonergic neurons. *Brain Res.* 497: 80-85, 1989.
- 34) WHITAKER-AZMITIA, P.M. Role of Serotonin and Other neurotransmitter Receptors in Brain Development: Basis for Developmental Pharmacology. *Pharmacological Reviews*, 43: 553-561, 1991.
- 35) YUSUF, H.K.M. Malnutrition, environment, and brain function. In: *Understanding the brain and its development*, p. 287-316. *World Scientific*, Singapura, 1992.

**Agradecimentos:** Este trabalho teve o auxílio financeiro do CNPq, do PROIN/CAPES. Os autores agradecem a Lúcia Maria Pires Ferreira pela revisão e pelas sugestões.