

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**DESNUTRIÇÃO PREGRESSA E/OU MANIPULAÇÃO  
FARMACOLÓGICA DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO:  
ESTUDO COMPORTAMENTAL E DA  
RESPOSTA IMUNE**

*JAIRZA MARIA BARRETO MEDEIROS*

**RECIFE**

**2004**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**DESNUTRIÇÃO PREGRESSA E/OU MANIPULAÇÃO  
FARMACOLÓGICA DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO:  
ESTUDO COMPORTAMENTAL E DA  
RESPOSTA IMUNE**

*JAIRZA MARIA BARRETO MEDEIROS*

*Tese de doutorado submetida a  
Coordenação do Curso de Pós Graduação  
em Nutrição do Departamento de Nutrição  
da Universidade Federal de Pernambuco  
como requisito para a obtenção do título de  
Doutor em Nutrição.*

**RECIFE  
2004**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**DESNUTRIÇÃO PREGRESSA E/OU MANIPULAÇÃO  
FARMACOLÓGICA DO SISTEMA SEROTONINÉRGICO:  
ESTUDO COMPORTAMENTAL E DA  
RESPOSTA IMUNE**

***JAIRZA MARIA BARRETO MEDEIROS***

**ORIENTADORA**

**Dra. Célia Maria M. B. de Castro**

Professor Adjunto do Departamento de  
Medicina Tropical, da Universidade Federal de  
Pernambuco.

**CO-ORIENTADOR**

**Dr. Raul Manhães de Castro**

Professor Adjunto do Departamento de Nutrição  
Centro de Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Pernambuco

**RECIFE  
2004**

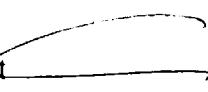
Título: "Desnutrição Pgressa e/ou Manipulação Farmacológica do Sistema Serotoninérgico: Estudo Comportamental e da Resposta Imune.

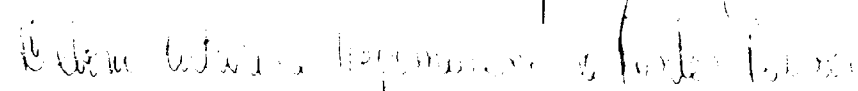
Nome: **Jairza Maria Barreto Medeiros**


Tese aprovada em: 20/01/2004

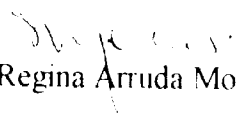
Membros da Banca:

  
Bemira Lara Silveira Andrade da Costa

  
Carlos Teixeira Brandt

  
Débora Catarine Nepomuceno de Pontes Pessoa

  
José Eulálio Cabral Filho

  
Sílvia Regina Arruda Moraes

## FICHA CATALOGRÁFICA

**Medeiros, Jairza Maria Barreto**

**Desnutrição pregressa e/ou manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico : estudo comportamental e da resposta imune / Jairza Maria Barreto Medeiros. – Recife : O Autor, 2004.**

**xiii, 164 folhas : il., fig.**

**Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Nutrição, 2004.**

**Inclui bibliografia e anexos.**

**1. Desnutrição precoce – Ratos – Estudo experimental. 2. Serotonina – Estudo em ratos – Manipulação farmacológica. 3. Ratos – Comportamento agressivo e alimentar – Análise. 4. Imunologia – Ratos – Efeitos da agressividade. I. Título.**

**613.25:599.3**

**612.3**

**CDU (2.ed.)**

**CDD (21.ed.)**

**UFPE**

**BC2004-037**

# APRESENTAÇÃO

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Fisiologia da Nutrição Naíde Teodósio do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco e no Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da Universidade Federal de Pernambuco, sob a orientação da Professora Célia Maria Machado Barbosa de Castro, Doutora em Farmacologia Experimental e Clínica da Universidade Federal do Ceará e co-orientação do Professor Raul Manhães de Castro, Doutor em Farmacologia Experimental e Clínica pela Universidade de Paris 6. 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). No presente trabalho foram estudados os efeitos da desnutrição pregressa e/ou da manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico sobre o consumo alimentar, o comportamento agressivo e a inter-relação entre agressividade intraespecífica e resposta imune. Desta pesquisa, foram originados cinco artigos científicos: O primeiro, intitulado: "Action of selective serotonin reuptake inhibitor on aggressive behavior in adult rat submitted to the neonatal malnutrition" foi publicado na revista: *Arq Neuropsiquiatr*, 59(3-A):499 - 503, em 2001. Neste estudo, foi demonstrado que ratos adultos submetidos a desnutrição neonatal tornam-se resistentes aos efeitos anti-agressividade do citalopram; O segundo, intitulado: "Early malnourished rats are not affected by anorexia induced by a selective serotonin reuptake inhibitor in the adult life" foi publicado na revista: *Nutritional Neuroscience*, 5(3):211-214, em 2002. Neste trabalho, foi observado que ratos adultos submetidos a desnutrição precoce não são afetados por anorexia induzida por citalopram; O terceiro, intitulado: "Malnutrition during brain growth spurt alters the effect of fluoxetine on aggressive behavior in adult rats", foi aceito para publicação na revista: *Nutritional Neuroscience*. Neste manuscrito, foi mostrado que ratos adultos desnutridos precocemente tornam-se hiporresponsivos a ação anti-agressividade da fluoxetina; O quarto, intitulado: "The expression of an intraspecific aggressive reaction before a stressor alters the immune response in rats" foi aceito para publicação na revista: *Brazilian Journal of Biology*, 65 (3), 2005. No manuscrito foram descritos resultados que levam a hipótese de que a expressão da agressividade intraespecífica ativa o sistema imune e potencializa a resposta humoral antígeno-específica; Por fim, o quinto artigo, intitulado: "Malnutrition during brain growth spurt alters the effect of aggressiveness on the immune response in adult rats", submetido a *Physiology and Behavior*, demonstra que a desnutrição durante o período de rápido desenvolvimento do cérebro altera a inter-relação entre comportamento agressivo e a resposta imune em ratos adultos. Em conclusão, a desnutrição precoce além de interferir na inter-relação entre agressividade e resposta imune; acarreta efeitos duradouros sobre o funcionamento do sistema serotoninérgico.

# Dedicatória

A Deus meu refúgio e fortaleza, por todas as graças concedidas, dedico não só este trabalho, mas todos os momentos da minha vida.

Ao meu esposo Osvaldo Medeiros, cujo amor, apoio e paciência foram indispensáveis para que este trabalho existisse, dedico a realização desse sonho.

Aos meus filhos Mayra e Matheus, pelo amor incondicional em todos os momentos; cuja presença me deu força para enfrentar os desafios. Obrigado por seu amor.

A minha mãe Maria Lícia Batista Barreto, por seu amor infinito, por ter me ensinado a acreditar em Deus e a confiar que com ele todos os sonhos se tornam possíveis.

Ao meu irmão Jairo Osvaldo Batista Barreto, por todo amor e apoio a mim dedicados.

Ao meu pai Nivaldo da Silva Barreto, por seu exemplo de vida, por seus ensinamentos eternos; obrigado por ser a minha estrela-guia...(in memoriam).

# Agradecimentos

Aos meus orientadores, Profa. Célia Maria Machado Barbosa de Castro e Prof. Raul Manhães de Castro, com os quais compartilho os méritos desse trabalho. As palavras não são suficientes para agradecer tudo que vocês fizeram por mim!

Ao Prof. José Eulálio Cabral Filho, pela valiosa ajuda na análise estatística, os meus sinceros agradecimentos.

A Profa. Roseanne Porto Dantas Mazza, pela orientação durante o meu período de iniciação científica, deixo aqui minha gratidão.

A todos os estagiários que participaram desse trabalho, especialmente a Emanuella Gomes Feitoza, Kedma Magalhães Lima, Francisco Machado Manhães de Castro, Rosangela Rosendo da Silva e Claudionilo Eugênio Gomes Mudo, amigos e importantes colaboradores.

Às amigas Tereza Cristina Bonfim de Jesus Deiró, Adenilda Queirós Santos, Lúcia Maria Pires Ferreira e a Fátima Alves Diniz pelo apoio.

Aos funcionários Fernanda Almeida, Neci do Nascimento, Roberto Dias, Sônia Pedrosa, Edeones França e Hamílto Salviano, agradeço a atenção e a colaboração.

Ao Laboratório de Fisiologia da Nutrição Naíde Teodósio do Departamento de Nutrição da UFPE e ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami da UFPE, pelo apoio na realização das pesquisas.

Ao Departamento Ciências da Nutrição da Escola de Nutrição da UFBA, agradeço o apoio.

À CAPES / PICDT / UFBA, pela concessão da bolsa de estudos.

A todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para realização desse trabalho, os meus sinceros agradecimentos.



## RESUMO

Neste estudo, foram investigados os efeitos da desnutrição precoce e/ou do tratamento com inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) sobre o consumo alimentar e o comportamento agressivo em ratos adultos. Outrossim, foram investigadas as repercussões sobre a resposta imune da expressão da agressividade intraespecífica frente a um estressor em ratos adultos submetidos ou não a desnutrição precoce. Para isso, ratos Wistar machos foram divididos em dois grupos de acordo com a dieta materna durante a lactação. O grupo bem-nutrido foi alimentado por mães que receberam uma dieta com 23% de proteína (Labina); o desnutrido por mães que consumiram uma dieta com aproximadamente 8% de proteína (Dieta Básica Regional; DBR). Após o desmame, todos os ratos receberam dieta com 23% de proteína. Aos 90 – 120 dias de idade, cada grupo nutricional foi dividido em subgrupos: grupo CITALOPRAM (AGUDO: uma única injeção i.p. de 20 mg/kg de citalopram; CRÔNICO: injeções i.p. diárias de 10mg/kg ou 20 mg/kg de citalopram por 14 dias); grupo FLUOXETINA (injeções i.p. diárias de 10 mg/kg de fluoxetina por 14 dias); grupo SALINA (AGUDO: uma única injeção i.p. de 0.9% NaCl ; CRÔNICO: injeções i.p. diárias de 0.9% NaCl por 14 dias); grupo CONTROLE (apenas as avaliações imunológicas foram realizadas); grupo CHOQUE NAS PATAS – CP (animais receberam CP individualmente) e grupo RESPOSTA AGRESSIVA - RA (animais receberam CP e apresentaram RA). Durante os 14 dias de tratamento com salina ou citalopram 10 mg/kg, foram avaliados o consumo alimentar e o ganho de peso corporal. Após 60 minutos do tratamento com salina ou citalopram 20 mg/kg e 24h do término do tratamento crônico com salina, citalopram 20 mg/kg ou fluoxetina 10mg/kg, os animais foram submetidos aos testes de agressividade. Para indução da RA os ratos eram submetidos aos pares à sessões de 5 choques nas patas (1,6 mA/2s, de 4 em 4 min). Para as medições imunológicas, amostras de sangue foram coletadas imediatamente, 7 e 15 dias após CP ou RA. Leucócitos e títulos de anticorpos anti-hemácias de carneiro foram analisados. A desnutrição precoce alterou a anorexia induzida por citalopram em ratos adultos. Do mesmo modo, o tratamento com ISRS reduziu as respostas agressivas nos ratos bem-nutridos, mas não nos desnutridos. Além disso, em bem nutridos, o CP reduziu a quantidade de leucócitos. Contudo, a agressividade, foi acompanhada, além da redução do número de leucócitos, por diminuição de linfócitos e aumento de neutrófilos imediatamente após as RA. Ademais, foi observada uma elevação no número de leucócitos associada a um aumento na resposta imune humoral uma semana após as RA em bem nutridos, mas não em ratos desnutridos. Assim, neste estudo a expressão da agressividade intraespecífica frente a um estressor parece modular o sistema imune e potencializar a resposta humoral antígeno específica. Contudo, a desnutrição precoce alterou a inter-relação entre a agressividade e resposta imune; Além disso, a desnutrição durante o período de rápido desenvolvimento do cérebro afeta o funcionamento do sistema serotoninérgico.

## ABSTRACT

In this study, the effects of the early malnutrition and/or the treatment with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) on the food intake and the aggressive behavior in adult rats were investigated. Moreover, the repercussions on the immune response of the expression of the intraspecific aggressiveness before a stressor was investigated in adult rats submitted or not to early malnutrition. Male Wistar rats were allocated into two groups, according to their mothers diet during lactation. The well-nourished group was fed by mothers receiving a 23% protein diet (Purina of Brazil Ltd); the malnourished one by mothers receiving a 8% protein diet approximately ("Regional Basic Diet" - RBD). After weaning, all rats received the 23% diet. On the 90<sup>th</sup> – 120<sup>th</sup> day after birth, each nutritional group was divided in subgroups: CITALOPRAM group (ACUTE: a single i.p injection of 20 mg/kg of citalopram; CHRONIC: single daily injection of 10mg/kg or 20 mg/kg of citalopram for 14 days); FLUOXETINE group (single daily injection of 10mg/kg of fluoxetine for 14 days); SALINE group (ACUTE: a single i.p injection of saline (0.9% NaCl); CHRONIC: single daily injection of saline (0.9% NaCl) for 14 days); control group (only the immunological measurements were accomplished); foot-shock (FS) (animals individually received FS) and intraspecific aggressive response (IAR) group (animals received FS and presented IAR). During the 14 days of the chronic treatment with saline or citalopram 10mg/kg, the food intake and body weight gain were evaluated. The animals were submitted to the aggressiveness tests 1-h after the acute treatment or 24h after the chronic treatment with saline, citalopram 20 mg/kg or fluoxetine 10mg/kg. To induce the aggressive response the rats were submitted in pairs to sessions of 5 foot shocks (1.6 mA/2s, each 4 min). For immunological measurements, blood samples were collected immediately, 7 and 15 days after FS or IAR. Leukocytes and antibody titer anti-SRBC (sheep red blood cells) were analyzed. The early malnutrition altered the anorexia induced by citalopram in adult rats. In the same way, the treatment with SSRI reduces aggressive response in well-nourished, but not in malnourished ones. Moreover, in well-nourished, the FS reduced the total amount of leukocytes. However, the aggressiveness was accompanied, besides the reduction of the leukocytes number, by lymphocytes decrease and neutrophils increase. Moreover, an elevation in the leukocytes number associated to an increase in the humoral immune response was also observed one week after the IAR in well-nourished, but not in malnourished rats. In this study, the expression of the intraspecific aggressiveness before a stressor seems to modulate the immune system and to potentiate the antigen specific humoral response. However, the early malnutrition altered the interrelation between the aggressive behavior and the immune response. Moreover, the malnutrition during the brain growth spurt affects the functioning of the serotonergic system.

## LISTA DE ABREVIÇÕES

**μA:** Micro-ampere.

**5 – HIAA:** Ácido 5-hidroxiindolacético.

**5,7-DHT:** 5,7–dihidroxitriptamina.

**5-HT:** Serotonina.

**5-HTP:** 5-hidroxitriptófano.

**8-OH-DPAT:** (8-hydroxy-2-(di-n-propylamino) tetralin).

**ACTH:** Hormônio adrenocorticotrópico.

**ANOVA:** *Analysis of variance.*

**BGS:** *Brain grow spurt*

**CORT:** Corticosteróides.

**CP 95,253:** (3-(1,2, 3,6 tetrahydro–4–piridinil)-5-propoxipir-olo(3,2- piridina).

**CRH:** Hormônio liberador de corticotropina.

**DBR:** Dieta básica regional.

**DMT:** 5-methory–N, N– dimethyltryptamine).

**DNA:** Ácido desoxirribonucleico.

**E:** Epinefrina.

**EDTA:** Ácido etileno diamino tetra acético.

**ENK:** Encefalina.

**FS:** *Foot-shock.*

**GABA:** Ácido gama-aminobutírico.

**GH:** Hormônio do crescimento.

**HPA:** Hipotálamo-pituitária-adrenal.

**I.P:** Intraperitonal.

**IAR:** *Intraspecific aggressive response*

**IgA:** Imunoglobulina A.

**IgG:** Imunoglobulina G.

**IL-1:** Interleucina - 1.

**IL-6 :** Interleucina - 6.

**ISRS:** Inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

**LCE:** Líquido cerebro-espinhal.

**LT:** *Lymphocytes.*

**LY 206130:** (1-[1-H-indol-4-yloxy]-3-[cyclohexylamino]-2-propanol maleate)

**M:** *Malnutrition.*

**MA:** Mileampere.

**MAG:** *Aggressive response malnourished.*

**MAC:** *Malnourished acute citalopram.*

**MAS:** *Malnourished acute saline.*

**MC:** *Control malnourished.*

**MCC:** . *Malnourished chronic citalopram.*

**MCS:** *Malnourished chronic saline.*

**MFS:** *Foot-shock malnourished.*

**MNC:** *Malnourished plus citalopram.*

**MNS:** *Malnourished plus saline.*

**MØ:** Macrófagos.

**NAC:** *Nourished acute citalopram.*

**NAS:** *Nourished acute saline.*

**NCC:** *Nourished chronic citalopram.*

**NCS:** *Nourished chronic saline.*

**NE:** Norepinefrina.

**NK:** Natural *Killer*.

**NPY:** Neuropeptídeo Y.

**NT:** *Neutrophils*.

**PCPA:** Para-clorofenilamina.

**PMA:** Phorbol myristate acetate

**PSAP:** *Point Subtraction Aggression Paradigm*.

**RNA:** Ácido desoxirribonucléico.

**RO 60-0175:** (S)-2-(6-chloro-5-fluoro-indol-1-yl)-1-methylethylamine hydrochloride).

**S.E.M:** Erro padrão da média.

**SB 242084:** (6-chloro-5-methyl-1-[2(2-methylpyridyl-3-oxy)-pyrid-5-yl carbamoyl] indoline).

**SD:** Desvio padrão.

**SN:** Sistema Nervoso.

**SNA:** Sistema Nervoso Autônomo.

**SNC:** Sistema Nervoso Central.

**SP:** Substância P.

**SRBC:** *Sheep red blood cells*.

**SSRI:** *Selective serotonin reuptake inhibitor*.

**TNF:** Fator de necrose tumoral.

**WBC:** *White blood cells*.

**WNAG:** *Aggressive response well-nourished*.

**WNC:** *Control well-nourished*.

**WNC:** *Well-nourished plus citalopram*.

**WNFS:** *Foot-shock well-nourished*.

**WNS:** *Well-nourished plus saline*.

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Desnutrição e Sistema Nervoso .....	2
1.2. Sistema Serotoninérgico.....	5
1.2.1. Serotonina e Consumo Alimentar.....	9
1.2.2. Serotonina e Agressividade.....	12
1.3. Agressividade e Sistema Imune.....	18
1.4. Desnutrição e Sistema Imunológico (ARTIGO DE REVISÃO).....	21
2. JUSTIFICATIVA.....	25
3. OBJETIVOS.....	27
3.1. Objetivo Geral.....	28
3.2. Objetivos específicos.....	28
4. HIPÓTESES.....	29
5. APRESENTAÇÃO DOS ARTIGOS.....	31
5.1. 1º artigo.....	32
5.2. 2º artigo.....	38
5.3. 3º artigo.....	43
5.4. 4º artigo.....	56
5.5. 5º artigo.....	79
6. DISCUSSÃO GERAL.....	100
7. CONCLUSÃO.....	115
8. PERSPECTIVAS.....	117
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	119
10. OUTRAS PUBLICAÇÕES.....	149
11. ANEXOS.....	164