

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EM NEUROPSIQUIATRIA

E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

AGRESSIVIDADE DEFENSIVA:

EFEITOS DO TRATAMENTO NEONATAL COM SERTRALINA

VALÉRIA RIBEIRO RIBAS

RECIFE

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

MESTRADO EM NEUROPSIQUIATRIA

E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

AGRESSIVIDADE DEFENSIVA:

EFEITOS DO TRATAMENTO NEONATAL COM SERTRALINA

VALÉRIA RIBEIRO RIBAS

Dissertação apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para a obtenção do grau de Mestre em Neurociências, sob a Orientação do Prof. Dr Raul Manhães de Castro.

RECIFE

2007

Ribas, Valéria Ribeiro

Agressividade defensiva: efeitos do tratamento neonatal com sertralina / Valéria Ribeiro Ribas . – Recife: O Autor, 2007.

47 folhas : il., fig.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neurociências, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Neuropsiquiatria - Agressividade defensiva. 2. Drogas – Tratamento neonatal. I. Título.

616.8

CDU (2.ed.)

UFPE

616.8

CDD (22.ed.)

CCS2007-147

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Pró-Reitoria para Assuntos de Pesquisa e Pós-Graduação
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria
e ciências do Comportamento

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA
MESTRANDA VALÉRIA RIBEIRO RIBAS

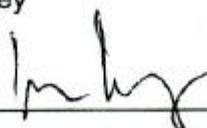
No dia 31 de julho de 2007, às 9h, no Auditório Prof. Murilo La Greca, do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco-CCS/UFPE, os Professores: Karla Mônica Ferraz T. de Barros (Professora Doutora do Departamento de Fisioterapia da UFPE - Membro Externo ao Programa), Maria Lúcia Bustamantes Simas (Professora Doutora do Departamento de Psicologia da UFPE- Membro Interno) e Everton Botelho Sougey (Professor Doutor do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE – Membro Interno), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Mestranda **VALÉRIA RIBEIRO RIBAS**, sobre a sua Dissertação intitulada **“AGRESSIVIDADE DEFENSIVA: EFEITOS DO TRATAMENTO NEONATAL COM SERTRALINA”**. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª Drª Karla Mônica Ferraz T. de Barros

Profª Drª Maria Lúcia Bustamantes Simas

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey

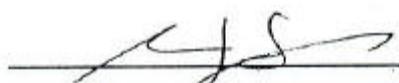
Aprovada
APROVADA
APROVADA



Prof. Everton Botelho Sougey
Presidente da Banca Examinadora

Karla Mônica F.T. de Barros

Profª. Karla Mônica Ferraz Teixeira de Barros



Profª Maria Lúcia Bustamantes Simas

Dedicatória

Aos meus avós paternos **Eurico Ribeiro Ribas** e **Rita de Souza Silva Ribas** (*in memoriam*) e aos meus avós maternos **Urgel Danôa Santos** e **Áurea de Lima Santos** (*in memoriam*).

Aos meus pais **Valderico Ribeiro Ribas** e **Maria dos Anjos Danôa Ribas**, Pelo amor, dedicação, paciência e por terem investido na minha educação, e por sempre terem estado ao meu lado nos momentos difíceis. Por isso agradeço a Deus por ter me presenteado com esses pais maravilhosos, a quem eu amo muito.

A minha filha querida, **Ketlin Helenise do Santos Ribas**, a quem eu amo muito, que esteve ao meu lado em todos os momentos me ajudando com o seu apoio e carinho incentivando-me a continuar lutando pela realização desse sonho.

À minha tia querida **Abigail Ribeiro Ribas** (*in memoriam*) por ter sido uma tia maravilhosa e presente em nossas vidas.

Em especial ao meu irmão **Valdenilson Ribeiro Ribas** por ter me incentivado, acreditado no meu potencial e, sobretudo, ajudado nos momentos difíceis, contribuindo de forma marcante no meu aprendizado no mestrado. Ao meu irmão Valberto, pelos ensinamentos que me passou na minha infância, por ter sido amigo e ter acreditado e incentivado os meus projetos de vida, os quais sempre me deram apoio. E também os momentos felizes e engraçados que passamos juntos os três, sempre unidos em nossa infância.

Aos meus sobrinhos **Ana Ludmilla, Ana Carolina, Valberto Júnior e José Victor Ribas** que são os meus amores. E por alegrarem tanto a minha vida.

A minha cunhada **Angélica da Fonseca Sobrinho Ribas** e **Renata de Melo Guerra Ribas** por me incentivarem na conquista de meus sonhos .

Aos meus amigos: **Rosicléia Freitas, Janayna D’Fabrícia Graciano, Domitilla, Severino Marcos, Matilde , Lucienne, Laura** que presenciaram toda a minha luta, e me fortaleceram com suas alegrias, e sobretudo, suas amizades. E também aos meus estagiários, que muito contribuíram para que a minha pesquisa fosse realizada com dedicação e com ética profissional.

Ao meu amigo: **Sr Hamilton** (*in memoriam*) por ter contribuído na minha prática no laboratório, sempre disposto a ajudar, trazendo consigo um sorriso constante que nos motivava.

Agradecimento Especial

Ao Senhor meu Deus, nosso Pai e nosso Criador que vem permitindo todas as minhas realizações profissionais.

Ao Professor Dr. Raul Manhães de Castro a quem eu tenho muita gratidão, pela compreensão, pelos ensinamentos e pela amizade, mostrando que ciência se faz com ética, dedicação e muito amor.

A toda minha família, que representa tudo de bom na minha vida e que me dá forças para continuar nessa caminhada.

Agradecimentos

Aos Professores Marcelo Valença e Everton Sougey por terem contribuído na minha formação da Pós-graduação em Neuropsiquiatria, ensinando-nos a fazer ciência.

À Solange, Fátima e a Juarez que, com muita gentileza e educação, sempre nos atendem e orientam no que diz respeito às aulas, palestras, simpósios e cumprimento do regulamento do mestrado.

À Lúcia Pires Ferreira e Fernanda pela atenção e carinho com que sempre me recebeu na secretaria do departamento de nutrição, na qual fiz estágio.

A Dr. França (Médico Veterinário responsável pelo Biotério do Departamento de Nutrição) por sua enorme atenção, competência e, sobretudo, amizade.

A Sr. Paulino por ter colaborado bastante nas minhas práticas no biotério.

Ao Professor Murilo Costa Lima por ministrar sua disciplina com muita competência e humildade.

Ao meu amigo Marcelo Viana pelos seus ensinamentos valiosos de Estatística.

A todos os colegas do Mestrado pelas horas compartilhadas em sala de aula, onde pudemos trocar experiências e conhecimentos diversos.

Aos Mestrandos e Doutorandos de Nutrição Matilde, Lucienne, Marco, Sebastião Rogério, Ana Elisa, Roberta Leite, Cristiano Mendes, Sandra, Soninha Wylla, Karla Mônica, enfim todos que fazem parte do LAFINNT.

Aos meus estagiários de Fisiologia da Nutrição: Aristeu Cássio Bitarães, Vanessa Lourena, Catarina Roberta, Thiago Queiroz, Ketlin Helenise Ribas, Elvis Miguel, Fábica Soares, Milena Costa, Fábica Soares, Marcella Lima e Laís Thorpe.

Através da experiência amarga aprendi a suprema lição: controlar minha ira e transformá-la, como o calor, que é convertido em energia. Nossa ira controlada pode ser convertida numa força capaz de mover o mundo.

Mahatma Ghandi

Resumo

O sistema serotoninérgico tem importância no desenvolvimento e no controle de várias funções do sistema nervoso central. O uso de fármacos no período neonatal induz alterações morfofisiológica e comportamental. As drogas serotoninérgicas têm sido bastante utilizadas para depressão, ansiedade e em crianças, muitas vezes, menores de 5 anos com o objetivo de reduzir o estado de hiperatividade. O objetivo deste trabalho foi avaliar o peso corporal diário do rato durante o período de aleitamento e o comportamento agressivo em ratos adultos tratados, do primeiro ao 21º dia, com sertralina em administração crônica de 10 mg/Kg, 20 mg/Kg e 30 mg/Kg (sc, diariamente). O peso corporal foi aferido diariamente do primeiro ao 21º dia pós - natal (desmame). Os animais tratados com sertralina apresentaram pesos corporais médios menores ($23 \pm 0,698$; $22,3 \pm 0,450$; $22,9 \pm 0,629$, $p < 0,05$) que os do grupo controle ($26,4 \pm 0,362$), do 11º ao 21º dia de vida respectivamente. A agressividade foi induzida por choque nas patas (footshock). A agressividade completa (AC) e agressividade completa individual (ACI) foram avaliadas em 900 s. O grupo tratado com sertralina apresentou menor tempo de AC (203,5, 0-449; 6, 0-120; 20, 0-537) e ACI (304,5, 9-550; 17,5, 3-440; 79,5, 5-537), quando comparados ao respectivos grupos controles (233, 0-874) e (353, 12-936, $p < 0,05$). Entretanto, os animais tratados com sertralina em dose de 10 mg/Kg, não apresentaram diferença significativa. A administração neonatal crônica com sertralina reduziu o peso corporal e a agressividade de ratos adultos tratados no período de aleitamento.

Palavras-chave: Sertralina, Ratos Neonatos, Agressividade

Abstract

The serotonergic system is important to the development and performing central nervous system several functions control. The drugs use in the neonatal period induces morphologic and behavioral alterations. The serotonergic drugs have been widely used for depression, anxiety and to children, a lot of times, younger than 5 years with objective of reducing hyperactivity state. The objective of this work was to evaluate the daily body weight evaluate during the neonatal period and the aggressive behavior in adult rats treated in the 1st to the 21st day, with sertraline in chronic administration using 10 mg/Kg, 20 mg/Kg and 30 mg/Kg (sc, daily). The body weight was daily evaluated in the 1st to the 21st day postnatal (suckling period and aggressive behavior). The animals treated with sertraline presented smaller medium body weights ($23 \pm 0,698$; $22,3 \pm 0,450$; $22,9 \pm 0,629$, $p < 0,05$) compared with control group ($26,4 \pm 0,362$), from 11st to the 21st day respectively. The aggressiveness was induced by shock in the paws (footshock). The complete aggressiveness (CA) and individual complete aggressiveness (ICA) were appraised in 900 s. The treated group with sertraline presented smaller time CA (203,5, 0-449; 6, 0-120; 20, 0-537) and ICA (304,5, 9-550; 17,5, 3-440; 79,5, 5-537), than respective control groups (233, 0-874) and (353, 12-936, $p < 0,05$). The animals treated with sertraline with 10 mg/Kg, didn't present significant difference. The neonatal chronic administration with sertraline reduced the body weight and the aggressiveness in the adult rats treated in the suckling period.

Key-Word: Sertraline, Neonates rats, Aggressiveness

SUMÁRIO

RESUMO	X
ABSTRACT	XI
LISTA DE ABREVIATURAS	XII
LISTA DE FOTOS	XIII
INTRODUÇÃO	14
JUSTIFICATIVA	15
HIPÓTESES	23
OBJETIVOS	21
MATERIAL E MÉTODOS	25
RESULTADOS	34
DISCUSSÃO	38
CONCLUSÕES	46
PERSPECTIVAS	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	5-Hidroxitriptamina
5-HTP	5-Hidroxitriptofano
5-HIAA	Ácido 5-Hidroxindolacético
AC	Agressividade Completa
ACI	Agressividade Completa Individual
SERT	Sertralina
ISRS	Inibidor seletivo de recaptção de serotonina
LAFINNT	Laboratório de Fisiologia da Nutrição Naíde Teodósio
MAO	Monoaminoxidase
SN	Sistema Nervoso
SNC	Sistema Nervoso Central
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
FOOTSHOCK	Choque na pata
RAC	Resposta agressiva conjunta
RAI	Resposta Agressiva Individual
ISRS	Inibidor Seletivo de Recaptção de serotonina
ANOVA	Analysis of variance (Análise de variância)
Md	Mediana
EP	Erro padrão

LISTA DE FOTOS

Foto 1 - Balança eletrônica Marte AS (1000 g - acuracidade de 0,001g).....	26
Foto 2 - Caixa de Skinner.....	27
Foto 3 - Par de ratos do mesmo grupo experimental na caixa de Skinner.....	28
Foto 4 - Animais com comportamento físico com contato físico.....	29
Foto 5 - Animais com comportamento físico sem contato físico.....	29

Introdução

1 - INTRODUÇÃO

A agressividade é uma reação normal de defesa física ou psíquica presente nos mamíferos. Pode ser provocada por um estímulo externo ou como resultado de alterações endógenas como infecções e alterações hormonais ou ainda por ingestão de substâncias que alterem a homeostase como o álcool (1,2) por predisposição genética e privação alimentar (3). É relevante, entretanto pontuar que, independentemente da origem, em qualquer espécie, os circuitos nervosos envolvidos na produção da reação agressiva, são semelhantes.

Estes circuitos envolvem vários sistemas de neurotransmissores, dentre eles, o serotoninérgico que juntamente com diversos outros fatores neuroquímicos estão implicados no desenvolvimento do SN (3). Podem influenciar a expressão do comportamento emocional tais como depressão (4), ansiedade (6) e agressividade (7).

O sistema serotoninérgico é constituído por neurônios que liberam o neurotransmissor 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT), assim como pelos seus receptores (3). A síntese de 5-HT cerebral ocorre *in situ* no SNC a partir do aminoácido essencial L-triptofano (8, 9) e depende de fatores exógenos, como a dieta. Esse aminoácido é transportado para o interior do neurônio serotoninérgico onde no citoplasma, sofre a ação da enzima triptofano-hidroxilase, transformando-se em 5-hidroxitriptofano (5-HTP) (10). O 5-HTP é descarboxilado através de ação inespecífica da enzima aminoácido-decarboxilase e, após a ação enzimática é convertido em serotonina (5-HT),

(10). O processo de degradação e inativação da 5-HT é realizado por um mecanismo de recaptção, onde a 5-HT passa através de um transportador de membrana e após duas reações resulta no seu principal metabólito, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (8).

Estudos têm indicado que a manipulação farmacológica ou nutricional do sistema nervoso durante o período de desenvolvimento inicial poderá provocar drásticas alterações a nível morfológico (22) funcional (6) e comportamental (11) e que essas alterações podem ser irreversíveis, dependendo do período e da manipulação utilizada (12)Isto porque a ontogênese do sistema nervoso apresenta uma seqüência temporal bem determinada, envolvendo crescimento dos órgãos com aumento do tamanho do numero de células e desenvolvimento com diferenciação de tecidos e órgãos, seguidos de suas funções específicas (13).

A seqüência temporal apresentada no desenvolvimento inicial do SN ocorre de forma acelerada e é dividida em eventos, tais como: neurogênese, gliogênese, diferenciação neuronal, migração de neurônios, mielinização e sinaptogênese. Esses eventos determinam a estrutura morfofuncional definitiva presente no adulto (14) e são sensíveis às agressões nutricionais (15, 16) e farmacológicas (6, 17).

A vulnerabilidade deste sistema fisiológico, no início do seu desenvolvimento biológico, permitiu que se denominasse de período crítico do desenvolvimento do sistema nervoso (18). No entanto, este período pode variar entre as espécies; no homem, tem início no último trimestre gestacional continuando até 2 a 4 anos de vida (19) e no rato, corresponde às três

primeiras semanas de vida pós-natal que coincide com o período de lactação (18).

Nestes processos de crescimento cerebral e embriogênese, o sistema serotoninérgico tem participação especial (20, 21); possivelmente, exerce um efeito neurotrófico (22) ou sinalizador para o desenvolvimento de neurônios durante a fase embrionária (23, 24). No rato, os primeiros neurônios produtores de serotonina aparecem entre o 12^o e 14^o dia de gestação (25). Portanto, o uso de psicofármacos na fase tanto pré quanto pós-natal poderão afetar em particular, este sistema neurotransmissor (14, 18).

Para se viabilizar o estudo dessas alterações e se observar os fenômenos biológicos, pesquisadores fazem uso de fármacos como instrumentos de manipulação do SN.

Nosso laboratório (LAFINNT) tem se interessado pelos antidepressivos que inibem a recaptção de 5-HT (4, 5, 6, 7, 17), atuando no sistema transportador de membrana e prolongando a ação do neurotransmissor. Estas drogas aumentam a disponibilidade sináptica de 5-HT e podem acentuar ou facilitar sua ação (26, 27). Estes fármacos são classificados como inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) (26, 27). Os estudos sugerem que a 5-HT inibe o comportamento agressivo (7, 26, 28, 29).

As óbvias limitações éticas com a pesquisa em seres humanos têm levado os pesquisadores a utilizarem os modelos animais. Dentre os vários modelos experimentais empregados para o estudo da agressividade, está aquele que induz em murinos, comportamento agressivo por choque elétrico nas patas(7, 29). A agressão induzida por choque nas patas é considerada um comportamento agressivo defensivo . Apesar de suas limitações, este método

permite reproduzir aspectos comportamentais observados em várias espécies inclusive no homem (7, 29). Assim, estão envolvidos aspectos relevantes que certamente influenciam o comportamento agressivo final esboçado pelo animal tais como: novidade, dor, surpresa, entre outros (30, 31).

A ação da 5-HT no controle do comportamento agressivo foi demonstrada através da utilização de instrumentos farmacológicos que agem nesse sistema, tais como: Fluoxetina, Citalopram, entre outros. Nesse estudo, utilizamos a sertralina, um inibidor seletivo de recaptção de serotonina, para avaliação do comportamento agressivo.

Embora existam vários trabalhos para avaliação da agressividade utilizando como instrumentos de manipulação do SN, inibidores seletivos de recaptção de serotonina (parte deles do nosso laboratório), poucos são os achados na literatura que investiguem o comportamento agressivo de animais tratados com sertralina no período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso.

2 - JUSTIFICATIVA

O comportamento agressivo faz parte dos instrumentos de sobrevivência das diversas espécies, inclusive a humana. A violência provocada pela ingestão de substâncias que alteram a homeostase, como o álcool, principalmente nos jovens, têm crescido a cada dia no mundo. Essa evidência tem inquietado muitos pesquisadores, que buscam dentre outros os fatores biológicos que possam explicar o seu desencadeamento.

Alguns fármacos, entre eles os inibidores de recaptção de serotonina vem sendo utilizados na clínica no tratamento dos transtornos que envolvem formas inadequadas de comportamento agressivo. Todavia, sabe-se que o uso de antidepressivos são importantes no tratamento de algumas patologias, dentre elas a Depressão, sobretudo em crianças. No entanto, tem se observado casos na terapêutica médica que devem ser alertados como o uso às vezes indiscriminado de antidepressivos na prática clínica, chegando a atingir indivíduos em pleno desenvolvimento de seus sistemas fisiológicos. Essas substâncias têm sido bastante utilizadas em crianças, muitas vezes, menores de 5 anos com o objetivo de reduzir o estado de hiperatividade apresentado por elas. Essa fase é conhecida pela vulnerabilidade do SN. Contudo, são escassos os estudos sobre a repercussão destas intervenções farmacológicas no futuro neurológico ou neuropsiquiátrico destes indivíduos.

Sabe-se que são amplas as pesquisas sobre o comportamento agressivo. Porém, são poucas aquelas que foram dedicadas ao estudo de eventuais seqüelas do SN, da expressão comportamental, surgidas em

conseqüência da agressão farmacológica durante o período vulnerável do sistema nervoso. Portanto, essa pesquisa em animais é de grande relevância para contribuir na adequação da terapêutica médica, por exemplo, no caso mencionado acima, principalmente porque, as conseqüências podem ser irreversíveis dependendo do período em que for utilizado esse tipo de fármaco.

Hipóteses

4- HIPOTESES:

? O tratamento com inibidor de recaptção de serotonina (sertralina) durante o período crítico do desenvolvimento do SN provoca retardo no desenvolvimento físico.

? O tratamento neonatal crônico com ISRS (Sertralina) diminui as respostas agressivas em ratos adultos.

Objetivos

3 - OBJETIVOS

3.1 - GERAL:

Observar, em ratos adultos, as eventuais seqüelas do comportamento agressivo, induzidas por tratamentos com antidepressivos no período crítico do desenvolvimento do SN.

3.2 - ESPECÍFICOS:

AVALIAR:

? Peso corporal diário do rato durante o período de aleitamento (21 dias pós-natal)

? O efeito do tratamento crônico neonatal com antidepressivo (Sertralina) em várias doses sobre as respostas agressivas defensivas no rato adulto (com 90 dias de vida).

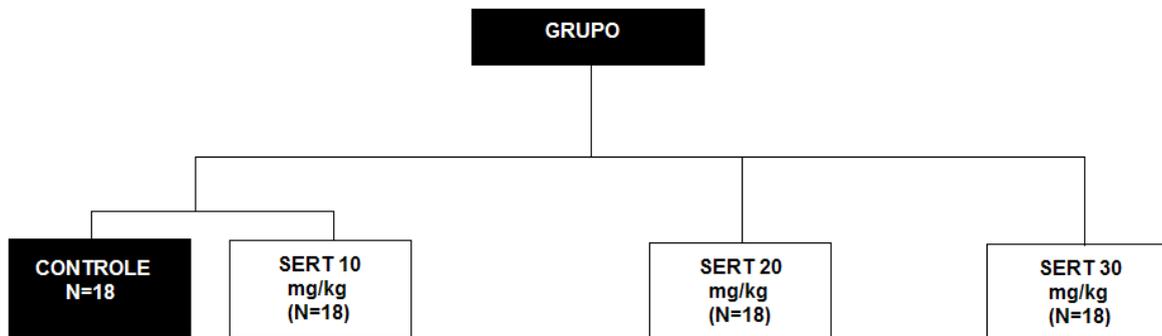
Materiais e métodos

5 - MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 - ANIMAIS E TRATAMENTO - Foram utilizados ratos albinos, da linhagem Wistar, provenientes da colônia do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Esses animais foram mantidos sob condições padrão do biotério, em sala à temperatura de $24^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$; submetidos a um ciclo artificial claro-escuro de 12/12 horas com livre acesso a comida e água.

Os animais foram separados em seis filhotes por ninhada, 24 horas após o nascimento, divididos em dois grupos: a) Controle (CONTROLE, n = 18) e b) Sertralina (SERT, n = 18). O grupo Controle recebeu um volume de solução de água destilada (H₂O 0,9%) e o grupo Sertralina recebeu cloridrato de sertralina em 3 (três) subgrupos de acordo com a dose (10 mg/kg, 20 mg/Kg e 30 mg/Kg sc, dissolvidas em solução de água destilada 1 mg/kg). O Tratamento foi aplicado todos os dias, do primeiro ao 21^o dia pós-natal (período de amamentação). Para identificarmos os animais tratados com a droga e os animais tratados com água destilada, fazemos marcas de violeta, diariamente, nos animais. As marcas são feitas no dorso médio, dorso posterior, pata anterior direita, pata anterior esquerda, pata posterior direita e pata posterior esquerda.

ORGANOGRAMA DA AVALIAÇÃO



5.2 – EVOLUÇÃO PONDERAL

O peso corporal foi aferido diariamente, no período, das 12h 00 às 14h 00, do primeiro ao 21º dia pós - natal (desmame), utilizando balança eletrônica Marte, modelo: AS (1000 g - acuracidade de 0, 001g) (Foto 1).

5.3 - AVALIAÇÃO COMPORTAMENTAL

Os Animais com idade, aproximadamente, de noventa dias foram avaliados, considerando o comportamento agressivo induzido pelo choque elétrico nas patas (footshock) na caixa de Skinner (Foto 2). Este procedimento consistiu na exposição do animal a uma situação irrelutável de estresse, induzindo ao comportamento agressivo defensivo. Quando os animais atingiram a idade entre 90-120 dias de idade foram colocados um par de ratos

do mesmo grupo experimental (com pesos aproximados) na caixa de Skinner (Foto 3), onde eles receberam sessão de estímulos para induzir as respostas agressivas. Cada estímulo (um choque nas patas) consistiu de um pulso elétrico de 1,6-mA e 2s de duração. A sessão durou 20 minutos. E constituiu-se de cinco estímulos isolados de 4 (quatro) min entre eles. Durante os três minutos consecutivos a cada estímulo, a duração das respostas agressiva foram medidas com o auxílio de cronômetros digitais. No último minuto de cada intervalo os dados foram registrados. Portanto, o tempo total de observação do comportamento agressivo foi de 900s.

A resposta agressiva foi considerada quando os animais apresentaram os seguintes comportamentos:

- a) Mantiveram contato físico evidente (inclusive arranhando-se com exposição dos dentes e emissão de ruídos característicos como vocalização) (Foto 4).
- b) Permaneceram 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 (RAC), quando os animais adotaram posturas agressivas semelhantes durante o teste e individual (RAI), quando apenas um dos animais assumiram postura agressiva (Foto 5).

6 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram comparados pelo teste **ANOVA** (peso corporal), expressos como média e erro padrão ($\bar{x} \pm EP$) e pelo teste **Kruskal-Wallis** (para avaliação do comportamento de agressividade), apresentados em mediana (Md), mínimo e máximo (Md, MÍNIMO – MÁXIMO) com o nível de significância de $p \leq 0,05$.



Foto 1 – Peso corporal do rato albino da linhagem Wistar sendo aferido, no segundo dia de vida, numa balança eletrônica Marte, modelo: AS (1000 g - acuracidade de 0,001g). A mancha de violeta no dorso posterior do animal é uma das marcas que utilizamos para identificar quais os animais tratados com a droga e quais os animais tratados com água destilada.



Foto 2 – Caixa de Skinner, onde o comportamento agressivo é induzido por choque elétrico 1,6 mA em 2s nas patas dos animais.

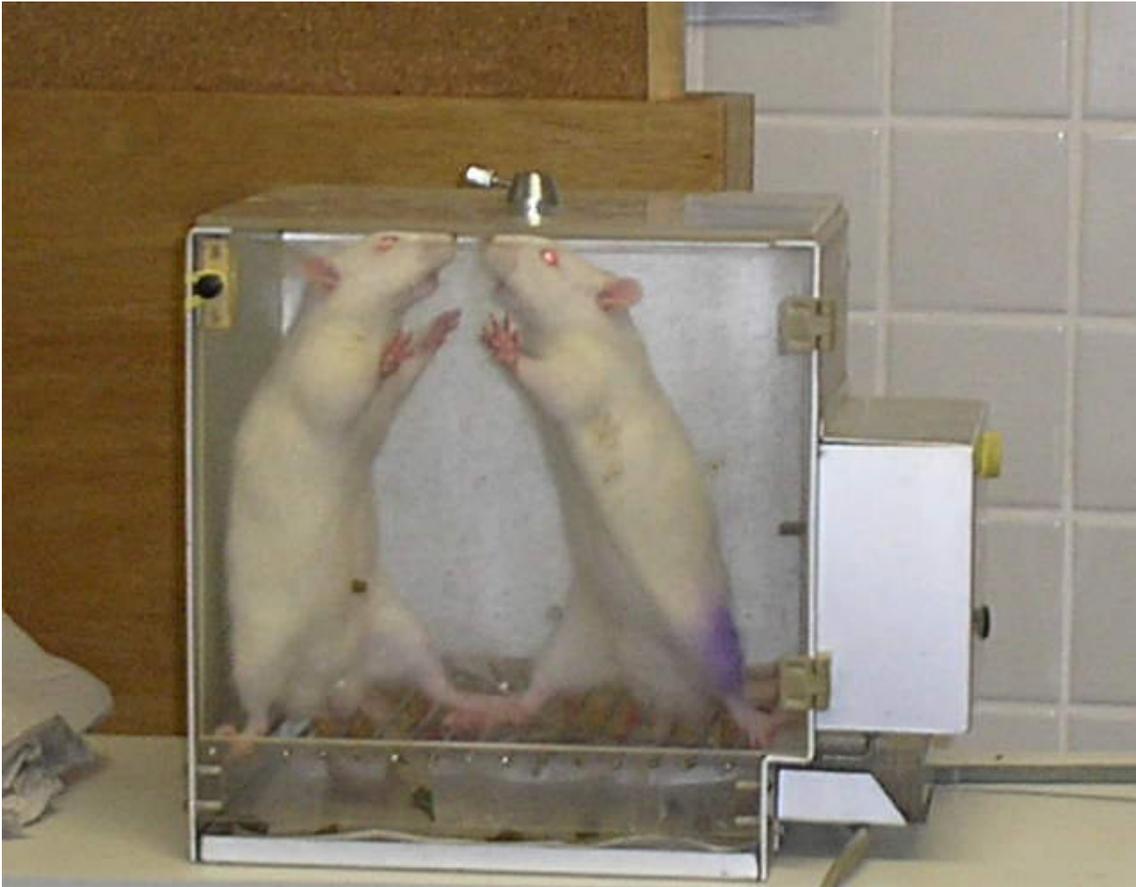


Foto 3 – Par de ratos do mesmo grupo experimental (com pesos aproximados) na caixa de Skinner.

Foto 4 – Animais com comportamento físico com contato físico.



Foto 5 – Animais com comportamento físico sem contato físico.



Resultados

6. RESULTADOS:

6.1. EVOLUÇÃO PONDERAL:

6.1.1. Efeito do tratamento neonatal com sertralina (10 mg/Kg, 20 mg/Kg e 30 mg/Kg, sc) sobre o peso corporal:

Os animais tratados com sertralina apresentaram pesos corporais médios menores ($23 \pm 0,698$; $22,3 \pm 0,450$; $22,9 \pm 0,629$, $p < 0,05$) que os do grupo controle ($26,4 \pm 0,362$), do 11º ao 21º dia de vida respectivamente (Gráfico 1).

6.2. AVALIAÇÃO DA AGRESSIVIDADE:

6.2.1. Efeito do tratamento neonatal com Sertralina (10 mg/kg, 20 mg/Kg e 30 mg/Kg, sc) sobre respostas comportamentais agressivas em ratos adultos:

Ratos tratados com sertralina em doses de 20 mg/kg e 30 mg/kg apresentaram menor tempo de agressividade em segundos, representados em mediana (Md), mínimo e máximo nos parâmetros agressividade completa (AC) (203,5, 0-449; 6, 0-120; 20, 0-537) e agressividade completa Individual (ACI) (304,5, 9-550; 17,5, 3-440; 79,5, 5-537), quando comparados aos respectivos grupos controles (233, 0-874) e (353, 12-936, $p < 0,05$) (Gráfico 2). Entretanto, os animais tratados com sertralina em dose de 10 mg/Kg, não apresentaram diferença significativa.

Evolução Ponderal

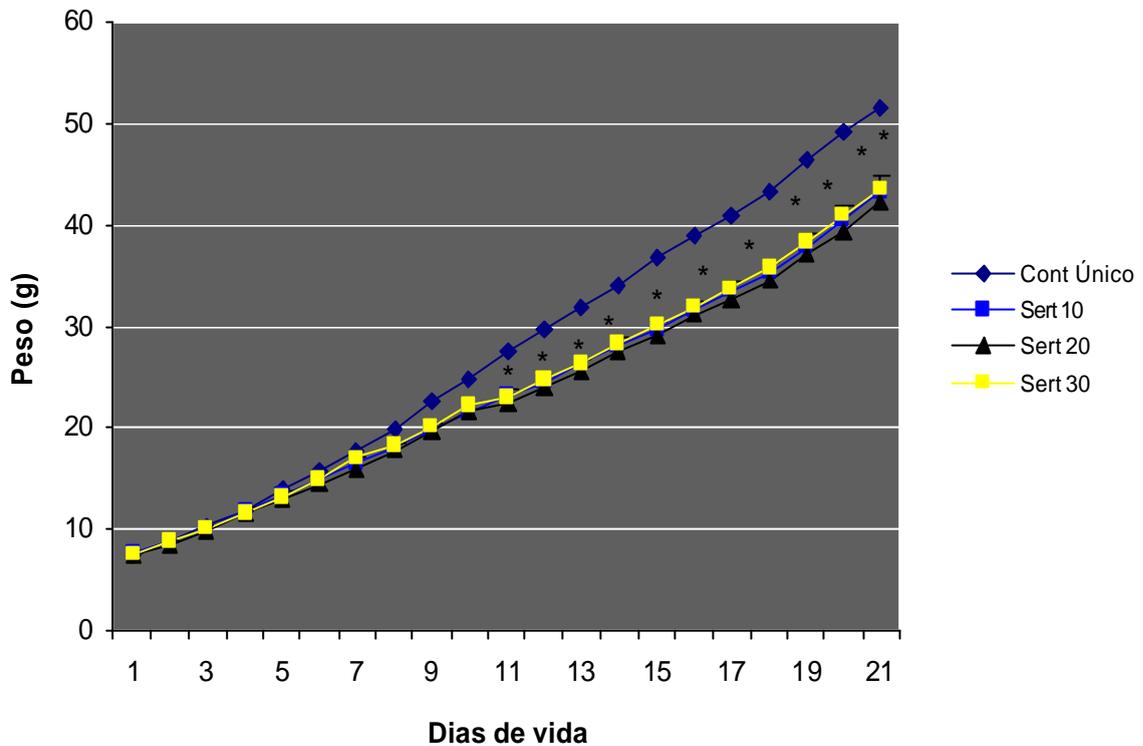


Gráfico 1. Efeito do tratamento com a sertralina, durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso, sobre o crescimento ponderal de ratos. Os animais receberam, via subcutânea, 10 mg/kg, 20 mg/Kg e 30 mg/Kg de sertralina (grupo sertralina, n=18) ou de água destilada (grupo controle, n=18), diariamente do primeiro ao 21º dia de idade. Todos os animais foram pesados diariamente. Os dados estão representados como $\bar{x} \pm EP$ do peso corporal em gramas. * $p < 0,05$.

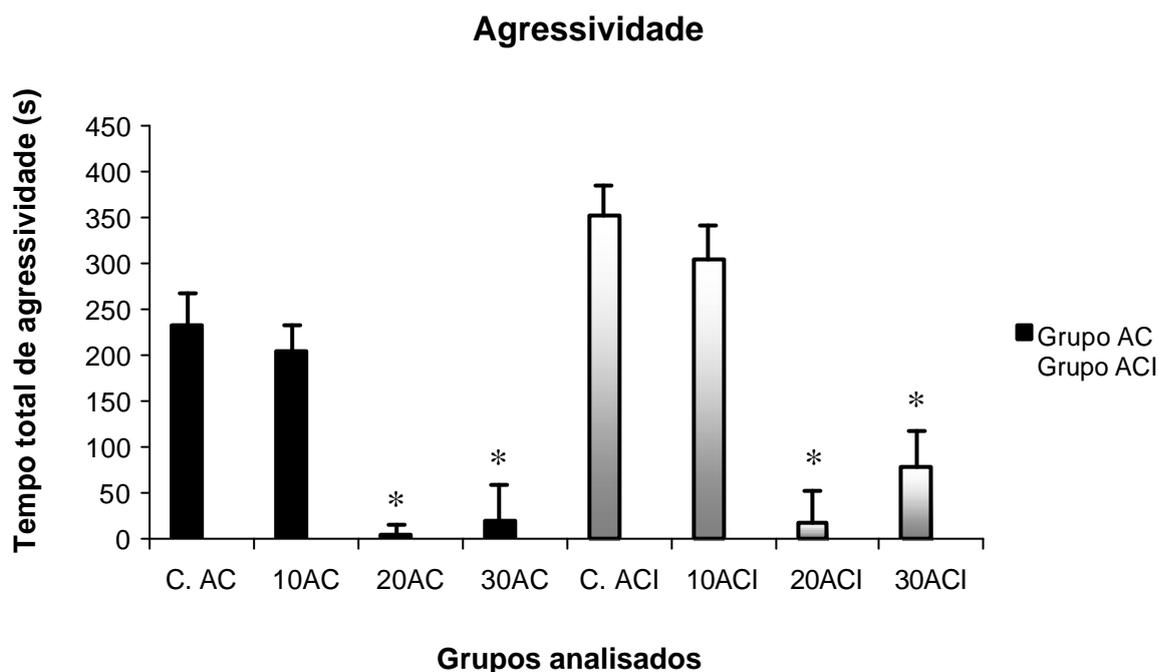


Gráfico 2. Medida do tempo de agressividade induzida por choque elétrico nas patas, avaliada em segundos na gaiola de Skinner. Efeito do tratamento com sertralina nas doses (10 mg/Kg , 20 mg/Kg e 30 mg/Kg dia, sc; n=18), durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso comparado ao grupo controle tratado com água destilada (1 ml/100 g, dia; n=18). Dados representados em mediana (Md) do tempo de agressividade em segundos no teste Kruskal-Wallis. * $p < 0,05$.

Discussão

7. DISCUSSÃO:

Este trabalho constatou que a administração crônica de sertralina, durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso, retardou a evolução ponderal e reduziu o comportamento agressivo em animais submetidos a estímulos elétricos nas patas.

Os resultados referentes à redução de peso corporal encontrados nesse trabalho, parecem indicar que esses animais foram responsivos à droga serotoninérgica administrada.

A redução do peso corporal observada a partir das primeiras semanas de vida até o desmame corroboram os resultados de vários trabalhos (5, 7, 17, 32) e parece estar relacionada ao efeito hipofágico do ISRS (5, 6, 33, 34, 44), tendo em vista que este tipo de droga provoca aumento extracelular da concentração de serotonina e esta, por sua vez, possui um importante papel na regulação do apetite (17). Este papel pode ser demonstrado através da presença de receptores serotoninérgicos em áreas do SNC e do sistema digestório (17). Atualmente existem cerca de sete tipos de receptores serotoninérgicos identificados, são eles: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ e 5-HT₇ (35, 36). A família dos receptores 5-HT₂ engloba três subtipos de receptores denominados 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} e 5-HT_{2C}. O receptor 5-HT_{2B} antes chamado 5-HT_{2F} apresenta-se no fundo do estômago. Isto parece explicar o efeito hipofágico encontrado nos nossos estudos que demonstraram uma redução de 57% na ingestão alimentar em ratos tratados com CP-94, 253, um agonista do receptor 5-HT_{1B} e da alteração do consumo alimentar por fluoxetina (ISRS) semelhante a mecanismos naturais da saciedade, sendo este

efeito antagonizado parcialmente por metergolina, que é antagonista do receptor 5-HT_{2C} (37, 38). A redução de peso corporal pela manipulação serotoninérgica pode refletir igualmente alterações no padrão de comportamento alimentar, conforme demonstrado por Barreto-Medeiros *et al.*, 1998 (32). Assim, a redução no consumo alimentar seria o primeiro fator a influenciar a redução do peso e, conseqüentemente, um retardo no crescimento corporal.

Além disso, estudos demonstram que a influência trófica da 5-HT é determinante em alguns aspectos do crescimento corporal. O uso dos ISRS no período neonatal já foi relacionado com alterações no crescimento (33), inclusive na formação das estruturas crânio-faciais (39, 40). A serotonina na evolução ontogenética do cérebro atua em múltiplos receptores, possivelmente apresentando-se como um fator neuronal trófico, onde um mecanismo de influência trófica da serotonina em destaque é a estimulação da glia para a produção de outros fatores tróficos (41). Muitos desses efeitos causados pela serotonina são mediados por receptores somatodendríticos 5-HT_{1A}, localizados nos núcleos da rafe e por receptores 5-HT_{1A} da glia (42). Assim, pode-se relacionar o desequilíbrio causado pela manipulação farmacológica com ISRS durante o período de desenvolvimento e alterações no crescimento cerebral, conseqüentemente sobre o desenvolvimento de suas funções. Estudos mostram que o cérebro de animais que foram manipulados com ISRS eram menores (17).

Há um estudo, entretanto, que discorda dos nossos resultados. Sakic *et al.*, 2002 (43) não encontraram redução do peso corporal, embora tenha trabalhado com Sertralina, um outro ISRS. É relevante, entretanto apresentar

que houve diferença quanto à metodologia utilizada. Enquanto no presente trabalho administraram-se tratamento crônico em doses de 10 mg/kg, 20 mg/kg e 30 mg/kg nas três primeiras semanas de vida, aqueles autores utilizaram tratamento agudo em dose de 5 mg/kg, apenas na primeira semana de vida. Observa-se, entretanto, no estudo de Deiró *et al.*, (44) que embora tenha realizado tratamento crônico com Sertralina e Citalopram em doses de 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg e 20 mg/kg nas três primeiras semanas de vida, a mesma metodologia do presente trabalho, não encontrou diferença significativa apenas com a dose de 5 mg/kg. Estes resultados parecem indicar que quanto maior dose, maior o efeito da droga (17).

No comportamento agressivo induzido por estímulos elétricos de choques nas patas (footshock), a administração de ISRS durante o período crítico do desenvolvimento do Sistema Nervoso, reduziu o tempo de agressividade completa e de agressividade completa individual, corroborando os achados de Manhães de Castro *et al.* (7) e Abumaria *et al.* (46).

Embora os trabalhos supracitados tenham sido realizados com drogas serotoninérgicas no período neonatal, faz-se necessário salientar algumas diferenças metodológicas. A primeira diferença refere-se ao tipo de droga administrada e à dose utilizada e a segunda ao modelo experimental. Manhães de Castro *et al.* (7) utilizou Citalopram (ISRS) com dose de 20 mg/kg, usando como modelo experimental a gaiola de Skinner, como no presente trabalho. Abumaria *et al.*, 2007 (45) fez uso do Citalopram (ISRS) em dose de 5 mg/kg e o modelo experimental foi o do Intruso residente, que consiste em introduzir dentro de uma gaiola contendo uma fêmea lactante, um animal adulto que não seja da mesma família de 1 a 3 minutos durante 5 semanas. As ratas durante

os primeiros 10 dias após o parto apresentam comportamentos agressivos com a presença de um intruso em sua gaiola (46). O único estudo encontrado que se contrapõe aos nossos resultados foi o de Martins de Almeida *et al.*, (46). Entretanto, foi utilizada uma droga agonista, Metil-5-hidroxytriptamina maleate, que demonstra alta afinidade por receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} (ki=6.1 e 7.3, respectivamente). Nesse experimento acima a droga citada foi administrada no sétimo dia pós-parto e os registros comportamentais foram feitos 10 minutos após cada injeção. Ou seja, houve diferenças metodológicas tanto na droga administrada quanto no período de administração, sendo relevante salientar que as propriedades farmacocinéticas deste instrumento de manipulação do SN diferem dos ISRS utilizados nos trabalhos anteriormente mencionados.

Neste último trabalho, os autores partem da idéia de que a estimulação dos receptores 5-HT_{1a/1b} e 5-HT_{2a/2c} tem diminuído o comportamento agressivo em diferentes modelos animais tendo em vista que em regiões cerebrais tais como hipocampo, área pré-óptica septal, amígdala e massa cinzenta periaquedutal existem uma grande quantidade de receptores 5-HT_{2a/2c}. Entretanto, seus resultados apresentaram efeitos diferenciados com o uso do Metil-5-hidroxytriptamina maleate nos receptores 5-HT_{2a/2c} em diferentes regiões anatômicas. Nesse estudo as áreas estimuladas foram: núcleo central da amígdala e pré-óptica medial (46). Quando injetados para dentro do núcleo centromedial amigdalóide, este agonista aumentou o comportamento agressivo observado pela freqüência dos ataques pelas fêmeas residentes contra o intruso. Entretanto este composto não teve efeitos no comportamento maternal agressivo, quando foi injetado para dentro do núcleo pré-óptico medial (46). Estes autores sugerem ainda que os receptores 5-HT_{2a/2c} da amígdala

possivelmente aumentaram o comportamento agressivo das fêmeas lactantes devido ao resultado das mudanças decorrentes do estado emocional de medo, o que pode justificar, além das diferenças da aplicação metodológica, a contraposição com os nossos resultados.

Os resultados encontrados neste estudo podem estar relacionados ao aumento, pela influência dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina, da disponibilidade sináptica da serotonina e do seu desempenho funcional em diferentes regiões do cérebro (27). Se essa manipulação farmacológica se der no período de desenvolvimento do sistema nervoso, possibilita a ocorrência de alterações permanentes (47).

No presente estudo, foi utilizada a droga sertralina, que é um ISRS. Sabe-se que a administração aguda dos ISRS produz aumento extracelular de serotonina em várias regiões subcorticais do cérebro, devido ao bloqueio da proteína transmembranar, evitando a degradação e inativação da serotonina (48). Em administração crônica, há estudos demonstrando que a excitação provocada pelos ISRS devido à dessensibilização dos receptores 5-HT_{1a} e a conseqüente redução dos efeitos inibitórios dos núcleos da rafe, causando uma liberação exacerbada de serotonina ou ainda, que tais efeitos possam estar relacionados à dessensibilização dos receptores 5-HT_{1B} resultando na diminuição da inibição de retro-comunicação de serotonina liberada (49). Esses efeitos fazem parte da modificação clínica desejada em alguns estados agressivos.

A partir da experiência com a utilização experimental e clínica dos ISRS, quer como instrumento farmacológico de pesquisa em nível celular, ou como arsenal farmacoterápico, temos evidências do envolvimento do sistema

serotoninérgico na gênese do substrato anátomo-funcional da agressividade (17, 39). Além disso, é necessário considerar o período em que ocorre a manipulação do sistema nervoso, porque no cérebro imaturo, muitos transmissores podem desempenhar um papel inteiramente diferente daquele no cérebro maduro, agindo como reguladores. A maioria das monoaminas tem se mostrado com essa capacidade, inclusive a serotonina. Ao que parece, nessa fase, diferentes subtipos de receptores podem realizar diferentes funções. Por exemplo, no sistema serotoninérgico, o receptor 5-HT_{1C} pode regular a divisão celular, enquanto o 5-HT_{1A} pode regular a diferenciação neuronal. Isto sugere que a manipulação farmacológica de receptores em um cérebro em desenvolvimento pode resultar em alterações permanentes (21).

Apesar da escassez de estudos envolvendo agressividade e antidepressivos no período neonatal, testamos, nesse modelo, a primeira hipótese de que a administração, no início da vida, de sertralina reduz o comportamento agressivo em ratos adultos para Corroborar a participação de mecanismos serotoninérgicos na ontogênese dos circuitos nervosos envolvendo o comportamento emocional da agressividade.

Com os resultados deste estudo, observou-se que a manipulação precoce do sistema nervoso com inibidores seletivos de recaptação de serotonina parece aumentar permanentemente a disponibilidade sináptica da 5-HT, reduzindo o comportamento agressivo induzido por choque nas patas (footshock) (7). Essa redução observada nos testes comportamentais parece estar associada com mecanismos neuroadaptativos desenvolvidos no período neonatal. Estes processos parecem persistir até a vida adulta e possivelmente envolvem a participação do sistema serotoninérgico, que embora não seja o

único neurotransmissor a mediar os efeitos encontrados, não há dúvida da sua participação.

Conclusões

7. CONCLUSÕES:

- A administração crônica de Sertralina (SERT) durante o período crítico de desenvolvimento do SN acarreta alterações ao desenvolvimento-somático, provocando redução do peso corporal.
- O tratamento crônico com a SERT, durante o período crítico do desenvolvimento do SN, induz a alteração comportamental permanente, no modelo experimental do Footshock, como: diminuição da susceptibilidade à agressividade.
- O tratamento neonatal crônico com SERT 20 mg/Kg e 30 mg/Kg reduz a agressividade em ratos adultos. Porém, os ratos tratados com SERT 10 mg/Kg não altera a sua agressividade , quando adultos.
- A agressão farmacológica durante o período crítico do desenvolvimento do SN resulta em alterações no desenvolvimento deste sistema. Tais alterações ao que parece persistem até a vida adulta e possivelmente envolvem modificações no sistema serotoninérgico.

Perspectivas

8. PERSPECTIVAS:

A relação entre o sistema serotoninérgico e o comportamento agressivo envolve mecanismos complexos e ainda não totalmente esclarecidos, estimulando a contínua busca de explicações. A utilização de fármacos como instrumento para investigação deste sistema, atrelados ao uso de diferentes modelos experimentais para a observação do fenômeno biológico é ainda uma forma bastante contundente. Desta forma, sugerimos algumas perspectivas para futuros trabalhos:

- (1) Investigar a participação de receptores serotoninérgicos nos aspectos estudados, utilizando drogas agonistas e/ ou antagonistas destes receptores com modelo experimental com a agressividade induzida por choque nas patas (footshock) na gaiola de Skinner;

- (2) Estudar os efeitos dos ISRS no modelo experimental do intruso residente, com o objetivo de identificar se há interferência da forma de avaliação e da variável sexo nos resultados apresentados, sobretudo, no caso de fêmeas no período de lactação;

- (3) Estudar os efeitos morfofisiológicos com sertralina nas regiões cerebrais que envolvem a agressividade.

Referências Bibliográficas

8 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS²

1. ABDULLA A, BADAWY B. Alcohol, aggression and serotonin: metabolic aspects. *Alcohol & Alcoholism* Vol. 33, No. 1, pp. 66-72, 1998
2. PIHL R O, LEMARQUAND D. SEROTONIN AND AGGRESSION AND THE ALCOHOL-AGGRESSION RELATIONSHIP. *Alcohol & Alcoholism* Vol. 33, No. 1, pp. 55-65, 1998.
3. HANSEN HH, SÁNCHEZ C, MEIER E. Neonatal administration of the selective serotonin reuptake inhibitor Lu-10-134-C increases forced swimming-induced immobility in adult rats: a putative animal model of depression? *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997;283(3):1333-1341.
4. MANHÃES DE CASTRO, R. Etude de la Participation des Récepteurs Centraux de la Serotonine du type 5-HT_{1B} dans les Reactions Cerebrales au Stress et Dans Le Mecanisme D'Action des Antidepresseurs. Paris, France, Tese (Doctorat) Université de Paris 6, 1995.
5. MENDES DA SILVA C, LOPES DE SOUZA S, BARRETO-MEDEIROS JM, FREITAS-SILVA SR, ANTUNES DEC, CUNHA ADU, RIBAS VR, FRANÇA MFS, NOGUEIRA MI, MANHÃES DE CASTRO R. Neonatal treatment with fluoxetine reduces depressive behavior induced by forced swim in adult rats. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 2002; 60(4):928 - 931.
6. MANHAES DE CASTRO R, RIBAS VR, MENDES DA SILVA C, MARTINS HAL, RIBEIRO-RIBAS V, CARNEIRO SMO, RIBAS RMG, BITARAES AC. Neonatal treatment with fluoxetine alters the locomotor activity, but not the anxiety indicators in adult rats in the elevated plus-maze. *Neurobiologia*, 2005. 68 (4):206 – 211.
7. MANHÃES DE CASTRO, R. ; BARRETO MEDEIROS, J.M. ; MENDES DA SILVA, C., PIRES, L. M. P. ; GUEDES, R. C.A.; CABRAL FILHO, J.E.; COSTA, J.A. Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective reuptake inhibitor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 34 (1): 121-124, 2001.

² A formatação deste trabalho foi feita de acordo com as normas padronizadas em Vancouver.

8. ERIKSSON T, LIDBERG L. Increased plasma concentrations of the 5-HT precursor amino acid tryptophan and other large neutral amino acids in violent criminals. *Psychological Medicine*, 1997, **27**, 477 – 481.

9. LEPAGE O, EARL T, LARSON ET, MAYER I, WINBERG S. Serotonin, but not melatonin, plays a role in shaping dominant–subordinate relationships and aggression in rainbow trout. *Hormones and Behavior* 48 (2005) 233 – 242

10. NAKAMURA K, SUGAWARA Y, SAWABE K, OHASHI A, TSURUI H, XIU Y, OHTSUJI M, LIN QS, NISHIMURA H, HASEGAWA H, HIROSE S. Late Developmental Stage-Specific Role of Tryptophan Hydroxylase 1 in Brain Serotonin Levels. *The Journal of Neuroscience*, January 11, 2006 • 26(2):530 –534

11. MANHÃES DE CASTRO R, BOLANOS-JIMENEZ F, SEGUIN L, SARHAN H, DRIEU K, FILLION G. Sub-chronic cold stress reduces 5-HT_{1a} receptor responsiveness in old but not in the young rat. *Neuroscience Letters* 1996;203(1):21-24.

12. NOBACK CR, EISENMAM LM. Some effects of protein-calorie undernutrition on the developing central nervous system of the rat. *The Anatomical Record*, 1981. 201, 67 – 73.

13. KOLETZKO B AP, BINDELS JG, BUNG P, FERRÉ P, GIL A, LENTZE M J, ROBERFROID M, STROBEL S. Growth, development and differentiation: a functional food science approach. *British Journal of Nutrition*. 1998;80:S5 - S45.

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

15. WINICK M. Malnutrition and brain development. *The Journal of Pediatrics* 1969;34(5).

16. DOBBING J. Undernutrition and the developing brain. *American Journal of Diseases in Children*. 1970; 120(1): 411-415.

17. DEIRO TCBJ, MANHAES DE CASTRO R, CABRAL-FILHO JE, BARRETO-MEDEIROS JM, SOUZA SL, MARINHO SMOC, CASTRO FMN, TOSCANO AE, JESUS DEIRO RA, BARROS KMFT. Setraline delays the somatic growth and reflex ontogeny in neonate rats. *Physiology and Behavior*. 2006.
18. SMART JL, DOBBING J. Vulnerability of developing brain. VI. Relative effects of fetal and early postnatal undernutrition on reflex ontogeny and development of behavior in the rat. *Brain Research* 1971;33:303 - 314.
19. DUBOVICKY M, UJHÁZY E, JEZOVÁ D. Perinatal Brain damage and neurobehavioral alterations in postnatal development. *Slovakofarma Revue* 1996;6(2-3):46-49.
20. PÁLEN K, THÖRNEBY L, EMANUELSSON H. Effects of serotonin antagonists on chick embryogenesis. *Wilhelm Roux's Archives Developmental Biology* 1979;187:89-103.
21. WHITAKER-AZMITIA PM. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharmacological Reviews* 1991;43(4):553-561.
22. YAN W, WILSON CC, HARING JH. 5-HT_{1a} receptors mediate the neurotrophic effect of serotonin on developing dentate granule cells. *Developmental Brain Research* 1997b;98:185-190.
23. LAUDER JM. Ontogeny of serotonergic system in the rat: serotonin as a developmental signal. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1990;600:297-314.
24. LIU J & LAUDER JM. Serotonin promotes region-specific glial influences on cultures serotonin and dopamine neurons. *Glia* 1992;5:306-317.
25. LIDOV HGW & MOLLIVER ME. A immunohistochemical study of serotonin in neuron development in the rat: ascending pathways and terminal fields. *Brain Res.* 1982;8:389-416.
26. SÁNCHEZ C, HYTTTEL J. Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. *European Journal of Pharmacology*, 264 (3):241-247, 1994.

27. HIEMKE C, HÄRTTER S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology & Therapeutics*, 85: 11-28, 2000.
28. JACOBS C, VAN DEN BROECK W, SIMOENS P. Neurons expressing serotonin-1B receptor in the basolateral nuclear group of the amygdala in normally behaving and aggressive dogs. *Brain Research*. 1136 (2007) 102 – 109
29. MATTO V, SKREBUHHOVA T, ALLIKMETS L. The effect of antidepressants on rat aggressive behavior in the electric foot-shock and apomorphine-induced aggressiveness paradigms. *Meth Find. Exp. Clin. Pharmacol*, 20 (4): 329-337, 1998. (6).
30. SEWARD JP. Aggressive behavior in the rat. *Journal of Comparative Psychology*, 38: 175-197, 1945.
31. GRANT EC, MACKINTOSH JH. A comparison of the social postures of some common laboratory rodents. *Behavior*, 21: 246-259, 1963.
32. BARRETO MEDEIROS JM. Agressão intraespecífica e consumo alimentar em ratos adultos: efeitos da desnutrição pregressa e/ou de inibidor seletivo de recaptção de serotonina. Recife: [Dissertação de Mestrado], Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, 1998.
33. DEIRÓ, TCBJ. Desenvolvimento somático e sensório-motor e padrão adulto do consumo alimentar, em ratos: efeitos do tratamento neonatal com inibidor de recaptção da serotonina durante o período de crescimento rápido de encéfalo. [Dissertação de Mestrado]. Recife: UFPE; 1998.
34. KEITH J. MILLER. Serotonin 5-HT_{2c} receptors agonists: potential for the treatment of obesity. *Metabolic Diseases Research*, 2005; 5: 282-291.
35. FERNSTROM JD. Role of precursor availability in control of monoamine biosynthesis in brain. *Physiological Reviews* 1983;63(2):484-546
36. BARNES NM ST. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology* 1999;38:1083-1152.

37. HALFORD JCG & BLUNDELL JE. Metergoline antagonizes fluoxetine induced Supression of food intake but not changes in the behavioral satiety sequence *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 1996; 54: 745 – 751.
38. HALFORD JCG & BLUNDELL JE. The 5-HT_{1B} receptor agonist CP -94, 253 reduces food intake and preserves the behavioral satiety sequence. *Physiology & Behavior*. 1999b; 60: 933 – 939.
39. MAGALHAES PEIXOTO C, LIMA OLIVEIRA L, MARINHO SMOC, DO NASCIMENTO E, MENDES DA SILVA C, LOPES DE SOUZA S, MANHAES DE CASTRO R. Efeitos do tratamento neonatal com inibidor seletivo de recaptura da serotonina 5-HT sobre o desenvolvimento anatômico crânio-encefálico. *Arq de Neuropsiquiatria*, 2006.
40. SILVA HJ, BARROS KMFT, CUNHA DA, SANTOS FAS, SOARES EB, SILVA CNS, MORAES SRA, MANHÃES DE CASTRO R. Malnutrition and somatic development: Application of protocol of mensuration to evaluation of indicators of Wistar rats. *Int. J. Morphol.*, 24(3):469-474, 2006.
41. WITAKER-AZMITIA PM & AZMITIA EC. Stimulation of astroglial serotonin produces culture media which regulates growth of serotonergic neurons. *Brain Research*. 497: 80-85.
42. ERIKSEN LJ, DRUSE MJ. Astrocyte-mediated trophic support of development. *Brain Research*. 2001; 131: 9-15.
43. SAKIC B, LACOSTA S, DENBURG JA, SZECHTMAN H. Altered neurotransmission in brains of autoimmune mice: pharmacological and neurochemical evidence. *Journal of Neuroimmunology*. 2002; 129: 84-96.
44. DEIRÓ TCBJ, MANHÃES DE CASTRO R, CABRAL FILHO JE, SOUZA SL, FREITAS SILVA, SR FERREIRA LMP, GUEDES RCA, CÂMARA CRV, BARROS KMFT. Neonatal administration of citalopram delays somatic maturation in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004; 37:1503-1509.
45. ABUMARIA NASHAT, RYGULA R, HIENKE C, FUCHS E, HAVEMANN-RIENCKE U, RUTTER E, FLIEGGE G. Effect of chronic citalopram on serotonin-related and stress-regulated genes in the dorsal raphe nucleus of the rat. *European neuropsychopharmacology*, 2007.

46. MARTINS DE ALMEIDA RM, GIOVENARDI M, DA SILVA SP, DE OLIVEIRA VP, STEIN DJ. The effect of 5-HT_{2A/2C} receptor agonist microinjected into central amygdaloid nucleus and median preoptic area on maternal aggressive Behavior in rats. *Rev. Bras. Psiquiatr.* 2006; 28(2): 130-134.
47. MANHÃES DE CASTRO, R., CABRAL FILHO, JE., COSTA, JÁ., COSTA, FBR., GALINDO, M.A.C., HECKSHER, C.A Neonatal Treatment with Naloxone Causes Permanent Hyperalgesia in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 26: 747- 751, 1993.
48. ANSORGE MS, ZHOU M, LIRA A, HEN R, GINGRICH JA. Early-Life Blockade of the 5-HT Transporter Alters Emotional Behavior in Adult Mice. *Science* 2004;306.
49. SILVA MTA, ALVES CRR, SANTAREM EMM. Anxiogenic-like effect of acute and chronic fluoxetine on rats tested on the elevated plus-maze. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 1999;32:333 - 339.

Anexos

Experimento:
COMPORTEAMENTO AGRESSIVO

Grupo exp.: _____ Data: __/__/__

Peso dos animais: 1 _____ Marcas: 1. _____ DN: __/__/__
 2 _____ 2. _____ DN: __/__/__

Tempo de choque: 2 Seg / Tempo de Observação: 3 min / Intervalo: 1 min

Período de Observação	Quietos	P.A . individual	C.A . s/ cont.físico	C.A . c/ cont.físico	A .C.	A.C. I.
3 min						
3 min						
3 min						
3 min						
3 min						
TOTAL						

Parâmetros Comportamentais:

P.A.individual – Postura Agressiva Individual

C.A . s/ cont. físico – Comportamento Agressivo sem contato físico

C.A . c/ cont. físico – Comportamento Agressivo com contato físico

A.C . – Agressividade Completa = C.A. s/ cont. físico + C.A c/ cont. físico

A.C.I – Agressividade Completa = C.A. s/ cont. físico + C.A c/ cont. físico + P.A . individual

Outros parâmetros	Avaliação dos Resultados				
Vocalização					
Ranger dos dentes					
Exposição dos dentes					
Piloereção					
Nº de Bolos fecais					
Micção					

copie



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
COMISSÃO DE ÉTICA EM EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

Recife, 10 de fevereiro de 2004

Ofício nº 02/2004
Da Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da UFPE
Prof. Raul Manhães de Castro
Departamento de Nutrição- CCS/UFPE

Após o recebimento de seu projeto de pesquisa intitulado "Agressividade defensiva: eventuais efeitos do tratamento neonatal com Sertralina", processo Nº 014847/2003-44, os membros da Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEEA-UFPE) analisaram os aspectos relativos aos protocolos experimentais adotados.

Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEEA-UFPE.

De acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 9.605 – art. 32 e Decreto 3.179-art 17, de 21/09/1999, que trata da questão do uso de animais para fins científicos, ressaltamos ainda que o sacrifício dos animais experimentais, realizado no presente trabalho, justifica-se pelo fato de não existirem recursos alternativos para a realização do procedimento científico. Diante do exposto, emitimos um parecer favorável aos protocolos experimentais realizados.

Atenciosamente,

Prof.ª Miriam Castanho Guarnieri
Presidente da Comissão de Ética em Experimentação Animal

Prof.ª Belmira Lara da S. Andrade da Costa
Vice-Presidente da Comissão de Ética em Experimentação Animal

Recebido em 11/02/04