

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA



**EFEITOS TARDIOS DO TRATAMENTO
NEONATAL COM SERTRALINA SOBRE A
DEPRESSÃO EXPERIMENTAL INDUZIDA EM
RATOS WISTAR**

ROBERTA MARIA PEREIRA LEITE

RECIFE, PE
2004

ROBERTA MARIA PEREIRA LEITE

**EFEITOS TARDIOS DO TRATAMENTO NEONATAL COM
SERTRALINA SOBRE A DEPRESSÃO EXPERIMENTAL
INDUZIDA EM RATOS WISTAR**

**Dissertação apresentada ao curso de
Mestrado em Neuropsiquiatria e Ciências
do Comportamento do Centro de Ciências
da Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco, como parte dos requisitos
para obtenção do Grau de Mestre em
Neuropsiquiatria – Área de concentração
– Neurociências.**

ORIENTADOR: Prof^o Dr. Raul Manhães de Castro.

**RECIFE, PE
2004**

Leite, Roberta Maria Pereira

Efeitos tardios do tratamento neonatal com sertralina sobre a depressão experimental induzida em ratos Wistar / Roberta Maria Pereira Leite : O Autor, 2004.

62 folhas : il., fig., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria, 2004.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Neuropsiquiatria – Neurociências comportamentais. 2. Depressão experimental – Teste do nado forçado em ratos. 3. Sertralina – Tratamento em ratos neonatos. 4. Hole Board – Atividade exploratória. I.Título.

**616.895.4
617.695**

**CDU(2ed.)
CDD (22.ed.)**

**UFPE
BC2005-003**

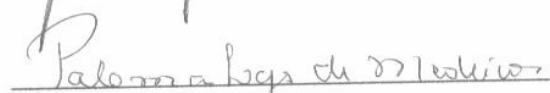
**EFEITOS TARDIOS DO TRATAMENTO NEONATAL COM SERTRALINA
SOBRE A DEPRESSÃO EXPERIMENTAL INDUZIDA EM RATOS.**

Roberta Maria Pereira Leite

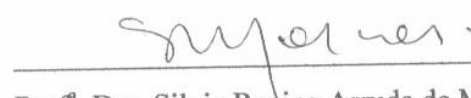
BANCA EXAMINADORA:



Prof.^o. Dr. Marcelo Moraes Valença UFPE/PE



Prof.^a. Dra. Paloma Lys Medeiros UFPE/PE



Prof.^a. Dra. Silvia Regina Arruda de Moraes UFPE/PE

*“Você está aqui para possibilitar
que o propósito divino do universo se revele.
Veja como você é importante!”*

Eckhart Tolle

Aos meus Pais por toda dedicação e carinho;
Aos meus familiares pelo acolhimento oferecido;
A Renata pela amizade e paciência;
A Marcio pelo companheirismo e compreensão deste processo.

Agradecimento Especial

Ao Prof^o Dr. Raul Manhães de Castro pela confiança, amizade, incentivo e pela orientação desta jornada científica.

A Prof^a Dr^a. Sônia Pereira Leite por estar me ensinando a trilhar os degraus da vida.

Agradecimento

A todo corpo docente e discente do Mestrado de Neuropsiquiatria do CCS/UFPE pelos conhecimentos transmitidos;

A todos os colegas do Mestrado, em especial: Conceição, Elías e Mirivaldo pelas valorosas interações científicas;

A Coordenação para Apoio do Pessoal de Ensino Superior (CAPES) pelo apoio financeiro;

Aos Pós-graduandos de Nutrição: Ana Elisa, Cristiano Mendes, Hilton Silva, Sebastião Rogério, Sônia Marinho e Tereza Deiró pelo apoio e incentivo nesta caminhada;

Aos estagiários do LAFINNT, e em especial: Andréa, Marília, Mariana, Renata e Sergio pela imprescindível colaboração e por compartilharmos juntos os frutos deste trabalho;

A Lúcia Pires Ferreira pela orientação na área de Informática e Análise Estatística;

A Prof^ª Maria Tereza Jansen pela ajuda no início da fase experimental;

Ao Dr. França pela orientação e esclarecimentos durante a fase experimental;

Aos funcionários Ana, Hamilton, Paulino, Moises, Manoel pela preciosa ajuda durante a fase experimental;

Aos animais de laboratório que pelos seus sacrifícios permitiram a execução deste estudo e do avanço científico.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTO ESPECIAL	i
AGRADECIMENTOS	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
LISTA DE FIGURAS	v
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
1. INTRODUÇÃO	2
2. JUSTIFICATIVA	
3. OBJETIVOS	8
3.1. Geral	8
3.2. Específicos	8
4. HIPÓTESES	10
5. MATERIAL E MÉTODOS	12
5.1. Animais	12
5.2. Tratamento farmacológico	13
5.3. Testes Comportamentais	14
5.3.1. Nado forçado	14
5.3.2. Atividade exploratória	15
5.4. Análise Estatística	17
6. RESULTADOS	19
6.1. Evolução do Peso Corporal	19
6.2. Depressão Experimental	20
6.2.1. A latência da tentativa de fuga e o tempo de imobilidade no teste do nado forçado.	20
6.3. Comportamento Exploratório	22

6.3.1. Avaliações das atividades exploratórias pré-teste do nado forçado	22
6.3.1.1. Número de orifícios explorados	22
6.3.1.2. Número de levantamentos das patas anteriores	23
6.3.1.3. Número de excreções de bolos fecais	24
6.3.2. Avaliações das atividades exploratórias pós-teste do nado forçado	24
6.3.2.1. Número de orifícios explorados	24
6.3.2.2. Número de levantamentos das patas anteriores	25
6.3.2.3. Número de excreções de bolos fecais	26
6.3.7. Comparação da atividade exploratória pré e pós-teste	26
7. DISCUSSÃO	30
8. CONCLUSÕES	37
9. PERSPECTIVAS	39
10. REFERÊNCIAS	41
11. ANEXOS	47
11.1. Parecer da Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEAA) da UFPE	48
11.2. Carta de Aceite da Revista Neurobiologia	49
11.3. Artigo Publicado na Neurobiologia	50

RESUMO

O presente estudo investigou o peso corporal, a depressão experimentalmente induzida e o comportamento exploratório de ratos adultos jovens, tratados no período neonatal com sertralina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. Os animais receberam via subcutânea, 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. O peso foi aferido do primeiro ao 21º dia de idade e aos 60 dias de idade. A depressão experimental foi induzida através do teste do nado forçado onde se mensuravam a latência das tentativas de fuga e o tempo de imobilidade. O comportamento exploratório foi observado através da atividade exploratória no “Hole board”. Os animais tratados com sertralina apresentaram redução da evolução ponderal que perdurou até a vida adulta e resistência a indução experimental da depressão. O nado forçado reduziu a atividade exploratória independente do tratamento. Esses achados indicam a participação precoce do sistema serotoninérgico no desenvolvimento dos mecanismos subjacentes relacionados a expressão do humor no adulto.

Palavras-chaves: **Evolução ponderal, depressão experimental, comportamento exploratório, serotonina, sertralina.**

ABSTRAT

The present study investigated the corporal weight, the experimental induced depression by forced swim and the exploratory behavior of young adult rats, treated in the neonatal period with sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor. According to the experiment treatment, two groups of suckling rats were distributed as follow way: A sertraline group (15 mg/kg, n=42), and a control group, which received an equivalent volume of distilled water (1ml/kg, n=36). The corporal weight was evaluated in the suckling period in neonates and in adult rats (60 days). The experimental depression was induced by the forced swim test was measured the latency of the attempt of escape and behavioral immobility. The exploratory behavior was observed in the exploratory activity on the hole board. The sertraline group presented a reduction in the corporal weight that continued during the adult age resistance to the experimental depression. Furthermore, the forced swim test reduced the exploratory activity as in the sertraline group or in the control group. These data confirm the important participation of the serotonergic system in the development of the mechanisms related with the mood expression.

KEYWORDS: Evolution weight, experimental depression, exploratory behavior, serotonin, sertraline

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1A- Recipientes com água destilada e sertralina	13
Figura 1B- Aplicação de droga	13
Figura 2A - Rato na LTF	15
Figura 2B - Rato na LTF	15
Figura 2C - Rato no TI	15
Figura 2D - Rato no TI	15
Figura 3A - Aparelho de Hole Board	16
Figura 3B - Rato na plataforma	16
Figura 3C - Rato explorando orifício	16
Figura 4 - Evolução do peso corporal	19
Figura 5 - Peso corporal com 60 dias	20
Figura 6- Latência da tentativa de fuga	21
Figura 7 - Tempo de Imobilidade	22
Figura 8 - Excreções de bolos fecais durante a atividade exploratória pré-teste	24
Figura 9 - Número de orifícios explorados durante a atividade exploratória pré e pós-teste em ratos adultos.	27

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 1 - Número de orifícios explorados durante a atividade exploratória pré-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina	23
Tabela 2 - Número de levantamentos das patas anteriores durante a atividade exploratória pré-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina	23
Tabela 3 - Número de orifícios explorados durante a atividade exploratória pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina	25
Tabela 4 - Números de levantamentos das patas anteriores durante a atividade exploratória pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina	25
Tabela 5 - Número de excreções de bolos fecais durante a atividade exploratória pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina	26
Tabela 6 - Número de levantamentos das patas anteriores durante as atividades exploratórias pré e pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina	28
Tabela 7 - Número de excreções de bolos fecais durante as atividades exploratórias pré e pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina	28

LISTA DE ABREVIATURAS

DNA	Àcido Desoxorribonucleico
EEG	Eletroencefalograma
5-HT	Serotonina, 5-hidroxitriptamina
MAO	Monoaminoxidase
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
LH	Hormônio Luteinizante
FSH	Hormônio folículo-estimulante
TSH	Hormônio tireoide-estimulante
SNC	Sistema Nervoso Central
5-HTP	5-Hidroxitriptofano
LAFINNT	Laboratório de Fisiologia da Nutrição Naíde Teodório
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
NF	Nado Forçado
ISRS	Inibidor(es) Seletivo(s) da Recaptação de serotonina
sc	Subcutânea
CA	Câmara de Aquecimento
LTF	Latência da Tentativa de Fuga
TI	Tempo de Imobilidade
AE	Atividade Exploratória
NOE	Número de orifícios explorados
$\bar{X}$	Media
EP	Erro Padrão
Md	Mediana
PE ₂₅₋₇₅	Percentis 25 e 75
NADH	Nicotinamida adenina Dinucleotídio
Lu 10-134-C	[LU,5-chloro-1(dimethylaminopropyl)-1-(4-fluorophenyl)-phthlan]
L-NA	NG-nitro-L-arginine



INTRODUÇÃO

1 . INTRODUÇÃO

O crescimento e o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) ocorrem com grande intensidade durante o período gestacional e de aleitamento. Estes eventos acontecem de modo semelhante em várias espécies animais. Em humanos, começa no período pré-natal (último trimestre gestacional) e continua durante o primeiro ano de vida; já em ratos, correspondem as primeiras três semanas de vida pós-natal (DOBBING, 1968; MENDES DA SILVA, 2001; BARRETO-MEDEIROS et al., 2004). Alguns trabalhos experimentais confirmam que a serotonina (5-HT) pode influenciar a embriogênese e o crescimento (PALÉN; THORNEBY; EMANELSSON, 1979; WHITAKER-AZMITIA, 1991; DEIRÓ et al., 2004), presumivelmente, por agir como sinal de desenvolvimento (YAN; WILSON; HARKING, 1997) ou como fator neurotrófico (LAUDER; WALLACE; KREBS; 1981; LIU; LAUDER, 1992; DEIRÓ et al., 2004). Desta forma, manipulações farmacológicas ou nutricionais nesta fase podem induzir mudanças morfológicas e funcionais drásticas nestes processos (MANHÃES-DE-CASTRO et al., 1993; MORGANE et al., 1993; BARRETO-MEDEIROS et al., 2004) podendo acarretar consequência na vida adulta (MANHÃES-DE-CASTRO et al., 2001; MENDES DA SILVA et al., 2002).

A 5-HT é um dos primeiros neurotransmissores encontrado em embriões mamíferos (LAUDER, 1990; 1993). Estudos realizados em humanos e em animais experimentais têm demonstrado o papel da 5-HT respectivamente nas depressões experimentais e psiquiátricas (MANHÃES-DE-CASTRO et al., 1998; MENDES DA SILVA et al., 2002; LEITE et al., 2004) através de manipulações farmacológicas (MAC SWEENEY; LESOURD; GANDON, 1998). Os modelos animais trazem contribuição considerável para o

entendimento da participação dos receptores 5-HT na gênese do comportamento depressivo (O'NEILL; CONWAY, 2001; MENDES DA SILVA, 2001). A depressão pode alterar o sistema serotoninérgico com repercussões bioquímicas, eletrofisiológicas e comportamentais (NEWMAN; LERER; SHAPIRA, 1993).

Dentre os modelos experimentais empregados para o estudo da depressão, destaca-se o teste do nado forçado. O teste do nado forçado é um modelo relativamente simples; utilizado na identificação e desenvolvimento pré-clínico das drogas antidepressivas (PORSOLT; PICHON; JALFRE, 1977; BORSINI; MELI, 1988; REDROBE; BOURIN, 1999; MENDES DA SILVA et al., 2000; 2002; RENARD et al., 2003; LEITE et al., 2004). A utilização de modelos animais para o estudo da depressão (NEWMAN; LERER; SHAPIRA, 1993; MAC SWEENEY; LESOURD; GANDON, 1998; MENDES DA SILVA, 2001) tem reforçado a hipótese de que a 5-HT e seus receptores estão implicados em comportamentos depressivos. A eficácia de vários medicamentos antidepressivos tem sido anteriormente observada em animais através do teste do nado forçado (PAGE et al., 1999). Este modelo foi desenvolvido por Porsolt et al. em 1977 e tem sido amplamente aplicado desde então por vários pesquisadores (ANDREATINI; BACELLAR, 1999; LEE et al., 1999; RAGHAVENDRA; KAUR; KULKARNI, 2000; O'NEILL; CONWAY, 2001; MENDES DA SILVA, 2001; LEITE et al., 2004; REX; SCHICKERT; FINK, 2004; VÁZQUEZ-PALACIOS; BONILLA-JAIME; VELÁSQUEZ-MOCTERUMA, 2004).

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) aumentam a disponibilidade sináptica de 5-HT acentuando ou facilitando sua ação (SÀNSHEZ; HYTTEL, 1994; HIEMKE; HARTTER, 2000). De acordo com algumas pesquisas a administração crônica

dos ISRS durante o período neonatal (período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso) induz várias mudanças comportamentais que podem perdurar até a vida adulta (HANSEN; SÀNSHEZ; MEIER, 1997; MANHÃES-DE-CASTRO, 2001; MENDES DA SILVA, 2001; KOLB; WHISHAW, 2002; LEITE et al., 2004).

Conseqüências drásticas têm sido também observadas no comportamento emocional (MANHÃES-DE-CASTRO, 2001). Estas alterações podem se tornar irreversíveis dependendo da magnitude da agressão (MANHÃES-DE-CASTRO, 1993). Assim, existe uma possibilidade de que o uso dos ISRS, na fase inicial da vida, poderia apresentar alterações permanentes nos comportamentos relacionados à função serotoninérgica (MANHÃES-DE-CASTRO, 2001) e, por conseguinte, no comportamento emocional (CHOPIN; MORET; BRILEY, 1994).

Investigações científicas que abordem o desenvolvimento neonatal do sistema nervoso e sua eventual relação com a expressão do comportamento emocional no adulto são importantes para o entendimento da fisiologia e fisiopatologia do humor. Desta forma, a utilização de ferramentas farmacológicas altamente seletivas pode contribuir para elucidar o papel de componentes serotoninérgicos, em particular, no período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso, no estabelecimento do comportamento emocional adulto.



JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

Instrumentos farmacológicos altamente específicos, aplicados no período de crescimento rápido do sistema nervoso, podem contribuir para elucidar o papel de sistemas de neurotransmissores, no desenvolvimento da expressão emocional adulta. Em especial, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina, podem ser ferramentas úteis de manipulação científica do sistema serotoninérgico. Outrossim, o uso de drogas antidepressivas tem sido amplamente difundido na terapêutica médica, inclusive o uso de inibidores seletivos de recaptação da serotonina em grupos de risco como nutrízes e crianças. Muitas vezes, com o objetivo de tratar afecções apresentadas pelas mesmas. Todavia poucas são as informações a respeito das seqüelas proporcionadas pelo uso neonatal destes fármacos sobre o sistema nervoso na vida adulta. Seqüelas comportamentais afetando o controle do humor e influenciando a incidência de depressão seriam também conseqüentes às possíveis alterações permanentes sofridas pelo sistema serotoninérgico mediante a agressão farmacológica no período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso? Pouquíssimos são os estudos esclarecedores a este respeito. Assim, este estudo experimental parece justificar-se plenamente e poderá ser uma contribuição promissora a área de Neurociência.



OBJETIVOS

3 – OBJETIVOS

3.1. – Geral

- Investigar os efeitos tardios do tratamento com a sertralina durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso, sobre o peso corporal, depressão experimental e comportamento exploratório, em ratos Wistar.

3.2. – Específicos

- Estabelecer e analisar a curva ponderal de ratos Wistar tratados com sertralina durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso;
- Analisar a depressão experimental induzida pelo teste do nado forçado, o tempo de imobilidade e a latência da tentativa de fuga;
- Averiguar a atividade exploratória antes e depois do teste do nado forçado nos grupos tratados e controle.
- Analisar os efeitos do tratamento com sertralina sobre a atividade exploratória pré e pós-nado forçado.



HIPÓTESES

4 – HIPÓTESES

- O tratamento farmacológico com sertralina, durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso, causa retardo do crescimento somático, avaliado através do peso corporal.
- A manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso acarreta seqüelas comportamentais a longo prazo.
- O tratamento neonatal crônico com a sertralina (um inibidor seletivo da recaptação de serotonina) diminui permanentemente a susceptibilidade à depressão experimental induzida pelo nado forçado.
- O comportamento exploratório é alterado no modelo experimental de depressão, e, não devido a manipulação farmacológica.



MATERIAL E MÉTODOS

5. MATERIAL E MÉTODOS

5.1. Animais

Ratos Wistar, provenientes da Colônia do Deptº de Nutrição – UFPE foram mantidos em gaiolas de polietileno sob condições padrão do biotério, numa temperatura de $23 \pm 1^\circ\text{C}$ e ciclo claro e escuro de 12:12 horas (claro das 6 às 18 horas e escuro das 18 às 6 horas) com livre acesso à comida (Labina-Purina do Brasil) e água. Para o acasalamento foram separados um macho para duas fêmeas colocados em uma mesma gaiola, o peso das fêmeas foi aferido e 48 horas após trocou-se de macho. Após cinco dias pesou-se novamente as fêmeas para certificar-se se estavam prenhas. Com a confirmação da gestação, separaram-se as fêmeas individualmente e aguardaram-se os 21 dias de gestação.

Vinte e quatro horas após o nascimento foram feitas a sexagem separando os machos das fêmeas. Para randomizar misturaram-se os machos de diferentes mães devidamente marcados e depois se redistribuiu para cada mãe seis filhotes diferentes. Logo em seguida marcou-se os animais com solução de violeta genciana para identificação dos grupos até o final do experimento. Os animais foram subdivididos em três animais do grupo sertralina e três animais do grupo controle formando uma ninhada com seis animais. Desta forma tanto o grupo controle como o grupo sertralina, tiveram as mesmas condições ambientais.

Quando necessário foram utilizadas fêmeas para compor as ninhadas do experimento e após o tratamento farmacológico foram eliminadas, não sendo utilizadas no estudo.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEAA) da UFPE – processo N^o 014852/2003-57.

5.2.Tratamento Farmacológico

Os animais foram divididos em dois grupos: um grupo sertralina (15 mg/kg, sc, n=42) recebeu sertralina e o grupo controle (água destilada, 1ml/kg, sc, n=36) que recebeu um volume equivalente de água destilada (Figura 1A). A sertralina foi dissolvida numa concentração de 15 mg em água destilada e injetada num volume de 1ml/100g. O tratamento foi administrado via subcutânea (sc) diariamente (Figura 1B), do 1^o ao 21^o dia de vida (período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso). O peso corporal foi aferido do 1^o ao 21^o dia (desmame) e entre 60 e 65 dias de vida.

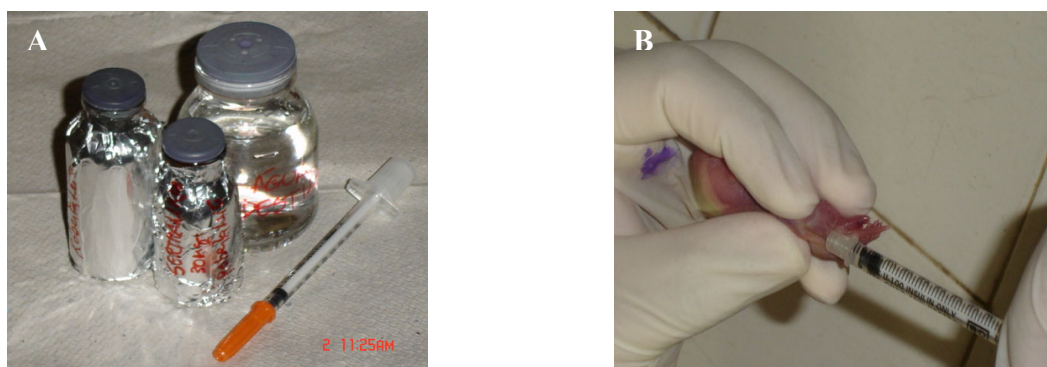


Figura 1 - Fotos demonstrando ratos neonatos durante a manipulação farmacológica: recipientes com água destilada e sertralina (A) e aplicação de droga no neonato (B).

5.3. Testes Comportamentais

5.3.1. Nado Forçado (NF)

Os animais com idade entre 60 e 65 dias, pesando 194 a 230g foram avaliados de acordo com o método modificado por Porsolt et al. (1977). Os ratos foram colocados individualmente em um tanque (altura de 42cm; diâmetro de 104,5cm), no qual o nível da água não permitiria que o animal subisse e ultrapassasse a borda. A temperatura da água foi mantida em 25°C. Os animais foram submetidos ao pré-teste do nado forçado durante 15 minutos. Após os 15 minutos de nado os animais foram levados para serem secos numa câmara de aquecimento (CA; 32°C/15min) depois retornaram para suas gaiolas. Vinte e quatro horas após o pré-teste os animais foram submetidos ao teste do nado forçado. Neste momento, a evolução do comportamento emocional foi realizada e quantificada durante 5 minutos de nado com o auxílio do cronômetro digital. As categorias comportamentais observadas foram a latência da tentativa de fuga (LTF) e o tempo de imobilidade (TI). Na LTF foi considerado tanto o movimento natatório quanto às tentativas frustradas de evasão pelas bordas do tanque (Figura 2A, 2B) (ARMÁRIO; GAVALDÁ; MERI, 1988). O TI do animal foi considerado quando este boiava passivamente e esboçava movimentos apenas necessários para manter a cabeça fora da água (Figura 2C, 2D) (PORSOLT et al., 1977). Assim, quanto menor for a LTF e maior o TI mais intenso será o comportamento supostamente depressivo do animal.

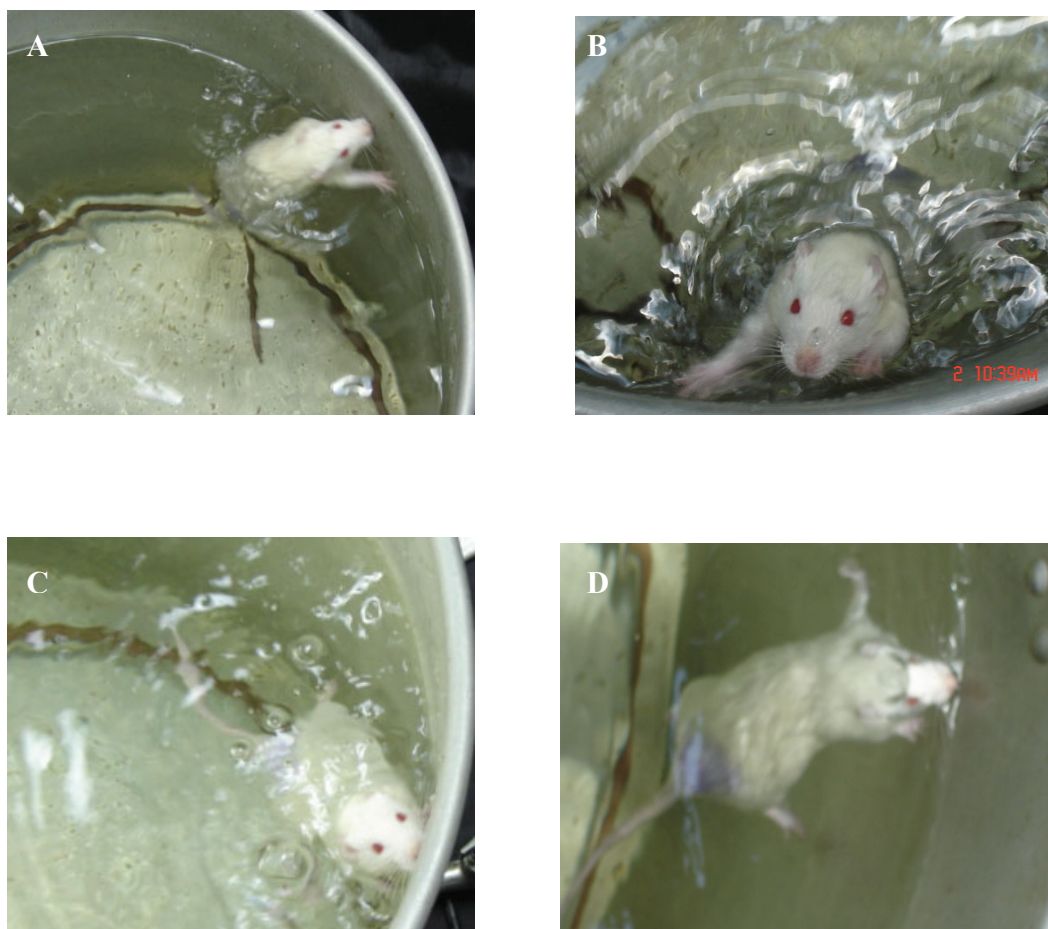


Figura 2 – Fotos demonstrando ratos no teste do nado forçado: rato na LTF (A,B) e rato no TI (C,D)

5.3.2. Atividade Exploratória (AE)

Os animais entre 60 e 65 dias de vida pesando entre 194 e 230g foram submetidos a atividade exploratória através do aparelho Hole Board (figura 3A), que consiste numa plataforma quadrada (40x40cm), elevada a qual contém 16 orifícios (3cm) eqüidistantes (figura 3B). Cada orifício é equipado com um sensor fotoelétrico,

acoplados a um contador eletrônico. Os animais foram colocados individualmente no centro da plataforma, sendo observado por cinco minutos (figura 3C). Foi considerada como atitude exploratória a introdução da cabeça do rato em um dos orifícios, o número de vezes que o animal levantou as patas anteriores e o número de excreções de bolos fecais. O aparelho registrava apenas do número de orifícios explorados; o número de levantamentos das patas anteriores e o número de excreções foram quantificados visualmente. Os animais foram submetidos durante 5 minutos à avaliação da atividade exploratória, antes do pré-teste do nado forçado (atividade exploratória pré-teste) e após o teste do nado forçado (atividade exploratória pós-teste).

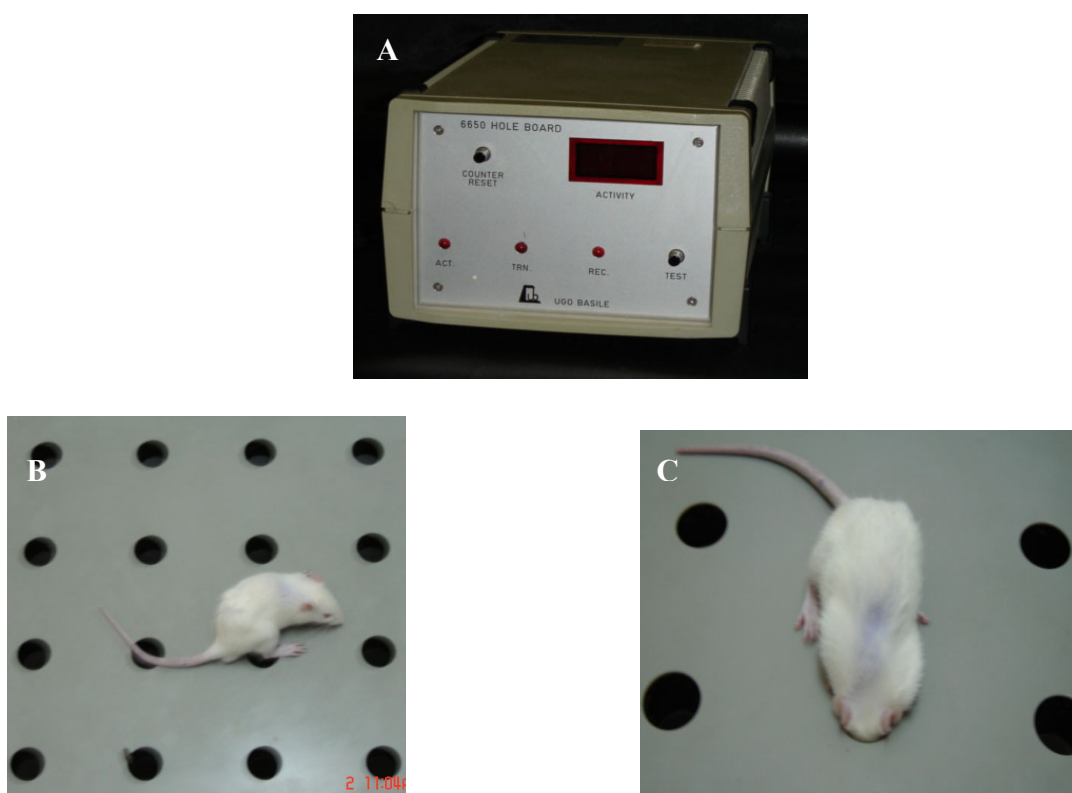


Figura 3 – Fotos demonstrando ratos no teste da atividade exploratória: aparelho de Hole Board (A), rato na plataforma (B) e rato explorando orifício (C).

5.4. Análise Estatística

A análise dos resultados dos pesos corporais expressos em média ($\bar{x}$) $\pm$ erro padrão (EP) foram feitos através do teste “t” Student.

Para analisar os resultados das categorias comportamentais, LTF e o TI expressos em mediana (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅) foi utilizado o teste de Mann-Whitney.

A análise dos resultados da atividade exploratória realizada antes do nado forçado (atividade exploratória pré-teste) e depois do nado forçado (atividade exploratória pós-teste) foram expressos em mediana (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅) e foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparar os dados expressos em mediana (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅) obtidos na atividade exploratória pré-teste com os obtidos na pós-teste foi utilizado o teste de Wilcoxon.

O nível de significância adotado para todos os teste foi de $p < 0,005$ (Jandel Sigmastat, Statistical Software Version 2,0)



RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Evolução do Peso Corporal

Quando comparados aos do grupo controle, os animais do grupo sertralina apresentaram redução do peso ($*p<0,001$) do 8^o ao 21^o dia de vida (Figura 4). Com 60 dias de vida, os animais do grupo sertralina mantiveram a redução do peso corporal quando comparados aos do grupo controle (Figura 5)

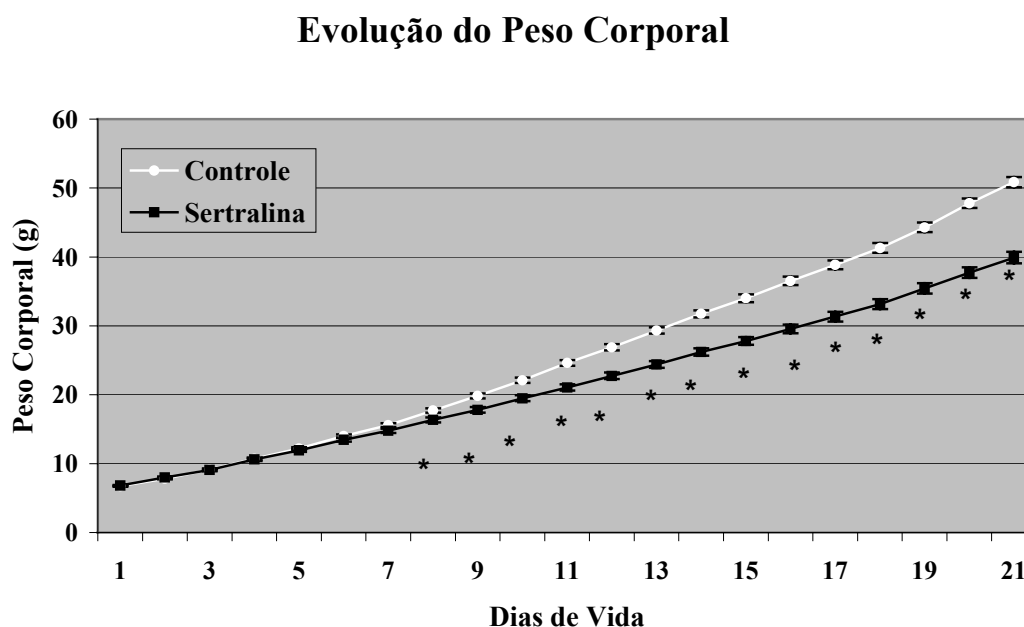


Figura 4. Evolução ponderal de ratos neonatos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1^o ao 21^o dia de idade. O peso foi aferido diariamente. Os resultados estão representados como média $\pm$ erro padrão do peso corporal em gramas e foram analisados através do teste “t” Student. ($*p<0,001$)

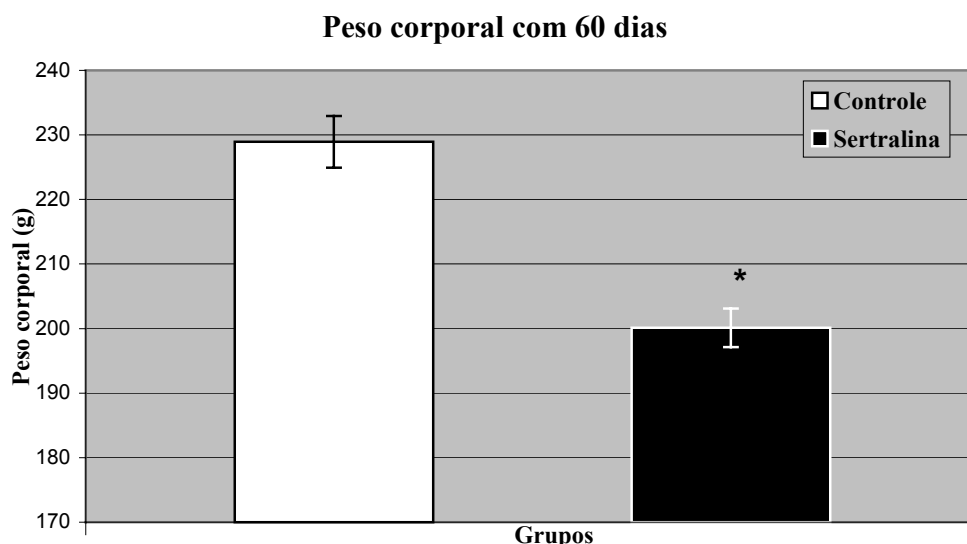


Figura 5. Peso corporal de ratos com 60 dias submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. O peso foi aferido diariamente e quando os animais completaram 60 dias. Os resultados estão representados como média $\pm$ erro padrão do peso corporal em gramas e foram analisados através do teste “t” Student. (*p<0,001)

6.2. Depressão Experimental

6.2.1. Latência da tentativa de fuga e o tempo de imobilidade no teste do nado forçado.

No grupo sertralina, a duração da latência da tentativa de fuga (em segundos) foi maior quando comparada àquela do grupo controle. A duração do tempo de imobilidade (em segundos) no grupo sertralina foi menor quando comparado à do grupo controle (Figuras 6 e 7).

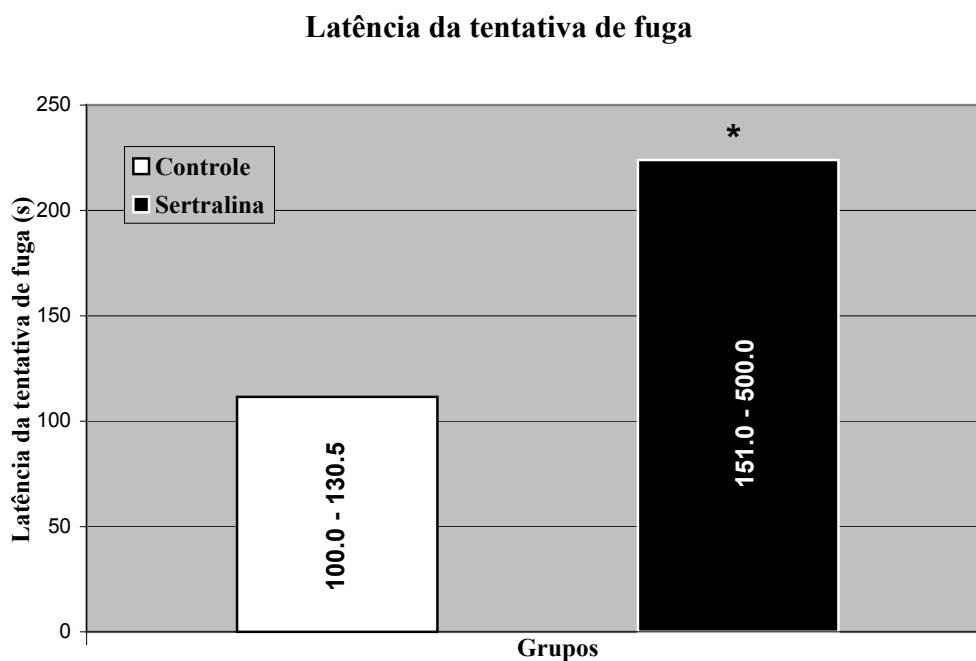


Figura 6. Latência da tentativa de fuga no teste do nado forçado em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de idade a latência da tentativa de fuga foi avaliada durante o teste do nado forçado. Os resultados estão representados como medianas (tamanho da coluna) e percentis 25 - 75 (no interior das colunas) da duração da latência da tentativa de fuga em segundos e foram analisados através do teste de Mann-Whitney. (* p<0,001)

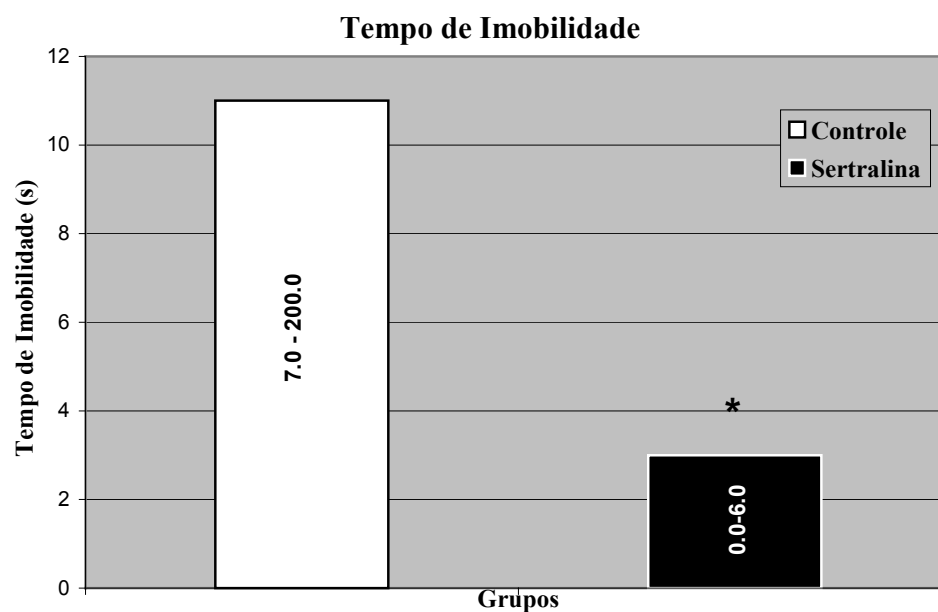


Figura 7. Tempo de imobilidade no teste do nado forçado em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de idade o tempo de imobilidade foi avaliado durante o teste do nado forçado. Os resultados estão representados como medianas (tamanho da coluna) e percentis 25 - 75 (no interior das colunas) da duração do tempo de imobilidade em segundos e foram analisados através do teste de Mann-Whitney. (*p<0,001)

6.3. Comportamento Exploratório

6.3.1. Avaliações das atividades exploratórias pré-teste do nado forçado

6.3.1.1. Número de orifícios explorados

Não foi observada diferença entre os grupos sertralina e controle em relação ao número de orifícios explorados durante a atividade exploratória pré-teste (Tabela 1).

Tabela 1. Número de orifícios explorados durante a atividade exploratória pré-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de vida o número de orifícios explorados foi avaliado durante a atividade exploratória pré-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados como medianas (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅). Não foi observada diferença entre os grupos, segundo o teste Mann-Whitney.

GRUPOS	Número de orifícios explorados				
	n	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅
Controle	36	6,0	2,9	6,0	4,0 – 8,0
Sertralina	42	7,4	4,2	6,0	4,0 – 9,0

6.3.1.2. Número de levantamentos das patas anteriores

No grupo sertralina o número de levantamentos das patas anteriores foi um pouco maior quando comparados àqueles do grupo controle durante a atividade exploratória pré-teste. No entanto, a diferença observada não foi relevante (Tabela 2).

Tabela 2. Número de levantamentos das patas anteriores durante a atividade exploratória pré-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de vida o número de levantamentos das patas anteriores foi avaliada durante a atividade exploratória pré-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados como medianas (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅). A diferença observada entre os grupos não foi relevante, segundo o teste Mann-Whitney.

GRUPOS	Número de levantamentos das patas anteriores				
	n	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅
Controle	36	1,7	3,4	0,0	0,0 – 2,0
Sertralina	42	1,9	2,5	1,0	0,0 – 9,0

6.3.1.3. Número de excreções de bolos fecais

No grupo sertralina, o número de excreções de bolos fecais foi menor quando comparado àquele do grupo controle durante a atividade exploratória pré-teste (Figura 11).

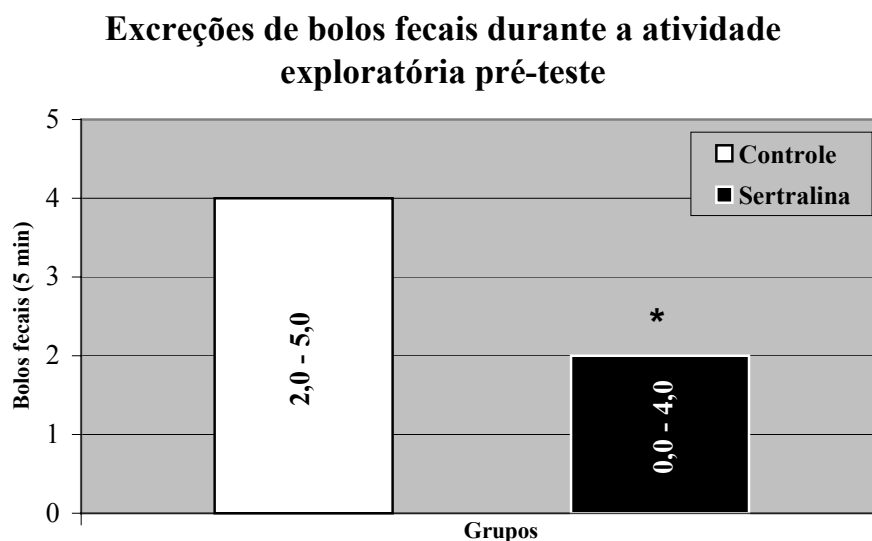


Figura 8. Número de excreções de bolos fecais durante atividade exploratória pré-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de vida o número de excreções de bolos fecais foi avaliado durante a atividade exploratória pré-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados em medianas (tamanho da coluna) e percentis 25-75 (interior da coluna) e foram analisados através do teste de Mann-Whitney. (* p = 0,004)

6.3.2. Avaliações das atividades exploratórias pós-teste do nado forçado

6.3.2.1. Número de orifícios explorados

Não foi observada diferença entre os grupos sertralina e controle em relação ao número de orifícios explorados durante a atividade exploratória pós-teste (Tabela 3).

Tabela 3. Número de orifícios explorados durante a atividade exploratória pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de vida o número de orifícios explorados foi avaliado durante a atividade exploratória pós-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados como medianas (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅). Não foi observada diferença entre os grupos, segundo o teste Mann-Whitney.

GRUPOS	Número de orifícios explorados				
	n	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅
Controle	36	2,9	2,4	2,0	1,0 – 4,5
Sertralina	42	2,6	2,2	2,0	1,0 – 4,0

6.3.2.2. Número de levantamentos das patas anteriores.

Não foi observada diferença entre os grupos sertralina e controle em relação ao número de levantamentos das patas anteriores durante a atividade exploratória pós-teste (Tabela 4).

Tabela 4. Número de levantamentos das patas anteriores durante a atividade exploratória pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de vida o número de levantamentos das patas anteriores foi avaliado durante a atividade exploratória pós-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados como medianas (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅). Não foi observada diferença entre os grupos, segundo o teste Mann-Whitney.

GRUPOS	Número de levantamentos das patas anteriores				
	n	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅
Controle	36	0,9	1,9	0,0	0,0 – 0,5
Sertralina	42	0,6	2,1	0,0	0,0 – 0,0

6.3.2.3. Número de excreções de bolos fecais

Não foi observada diferença entre os grupos sertralina e controle em relação ao número de excreções de bolos fecais durante a atividade exploratória pós-teste (Tabela 5).

Tabela 5. Número de excreções de bolos fecais durante a atividade exploratória pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de vida o número de excreções de bolos fecais foi avaliado durante a atividade exploratória pós-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados como medianas (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅). Não foi observada diferença entre os grupos, segundo o teste Mann-Whitney.

GRUPOS	Número de excreções de bolos fecais				
	n	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅
Controle	36	1,4	1,7	0,0	0,0 – 2,5
Sertralina	42	0,9	1,4	0,0	0,0 – 2,0

6.3.3. Comparação da atividade exploratória pré e pós-teste do nado forçado.

Nos grupos sertralina e controle os números de orifícios explorados durante a atividade exploratória pré-teste foi maior quando comparados àqueles da atividade exploratória pós-teste (Figura 9).

Em relação, ao número de levantamentos das patas anteriores: A diferença observada entre os grupos sertralina e controle durante a atividade exploratória pré-teste não foram relevantes. Porém, durante a atividade exploratória pós-teste não foi observada diferença entre os grupos sertralina e controle (Tabela 6).

Durante a atividade exploratória pré-teste, o número de excreções de bolos fecais no grupo sertralina foi menor quando comparados àquele do grupo controle. Entretanto, não foi observada diferença entre os grupos sertralina e controle em relação ao número de excreções de bolos fecais durante a atividade exploratória pós-teste (Tabela 7).

Número de orifícios explorados durante as atividades exploratórias pré e pós-teste em ratos adultos

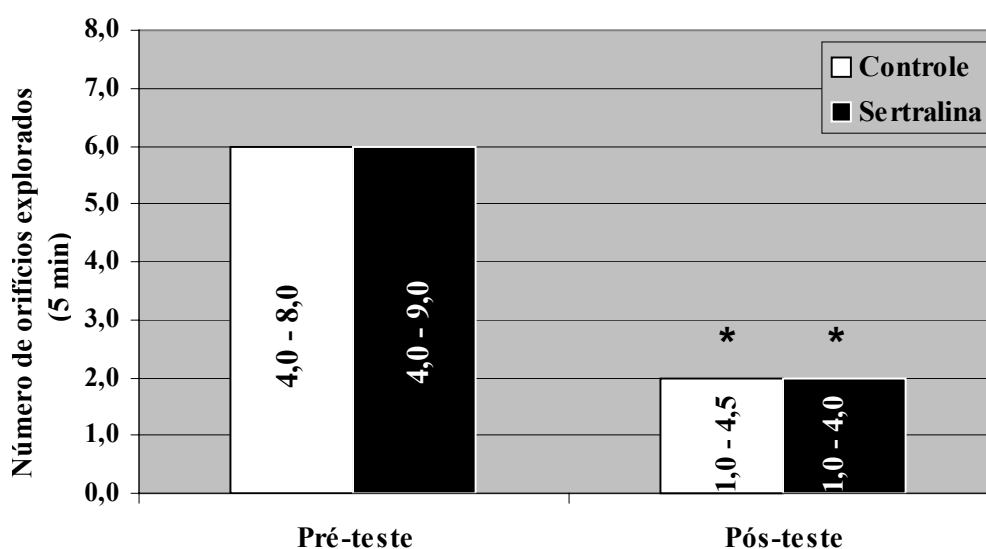


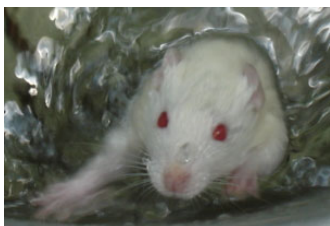
Figura 9. Número de orifícios explorados durante as atividades exploratórias pré e pós-teste em ratos adultos. Entre 60-65 dias de vida o número de orifícios explorados foram avaliados durante a atividade exploratória pré e pós-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados como medianas (tamanho da coluna) e percentis $_{25-75}$ (no interior das colunas) e foram analisados através do teste de Wilcoxon. (* $p < 0,001$)

Tabela 6. Número de levantamentos das patas anteriores durante as atividades exploratórias pré e pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias de vida o número de levantamento da pata anterior foi avaliado durante a atividade exploratória pré-teste e durante a atividade exploratória pós-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados como média ($\bar{x}$), desvio padrão (DP), medianas (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅) e foram analisados através do teste de Wilcoxon. (* p < 0,003)

GRUPOS	Número de levantamento das patas anteriores								
	Pré-teste					Pós-teste			
	n	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅
Controle	36	1,7	3,3	0,0	0,0-2,0	0,9	1,9	0,0	0,0-0,5
Sertralina	42	1,9	2,5	*1,0	0,0-3,0	0,6	2,1	0,0	0,0-0,0

Tabela 7. Número de excreções de bolos fecais durante as atividades exploratórias pré e pós-teste em ratos adultos submetidos ou não a tratamento neonatal com sertralina. Os animais receberam via sc., 15mg/kg de sertralina (grupo sertralina, n=42) ou 1ml/kg de água destilada (grupo controle, n=36), diariamente do 1º ao 21º dia de idade. Entre 60-65 dias o número de excreções de bolos fecais foi avaliado durante a atividade exploratória pré-teste e durante a atividade exploratória pós-teste, durante 5 minutos. Os resultados estão representados como média ($\bar{x}$), desvio padrão (DP), medianas (Md) e percentis 25 e 75 (PE₂₅₋₇₅). e foram analisados através do teste de Wilcoxon. (*p<0,001; **p<0,002)

GRUPOS	Número de excreções de bolos fecais								
	Pré-teste					Pós-teste			
	n	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅	$\bar{X}$	DP	Md	PE ₂₅₋₇₅
Controle	36	3,3	1,9	*4,0	2,0-5,0	1,4	1,7	0,0	0,0-2,5
Sertralina	42	2,1	2,2	**2,0	0,0-4,0	0,9	1,4	0,0	0,0-2,0



DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou que a administração de sertralina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso, reduziu o peso corporal, alterando a evolução ponderal. O tratamento neonatal com sertralina induziu seqüela duradoura na evolução ponderal. Provocando também, na idade adulta, resistência à depressão experimental induzida pelo nado forçado. Por outro lado, o nado forçado reduziu a atividade exploratória independente do tratamento farmacológico.

Em geral, as drogas antidepressivas prejudicam o crescimento somático e a evolução corporal (McGUIRK; SILVERSTONE, 1990). Durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso, a utilização de 5, 10 ou 15 mg/kg de sertralina, induz apenas nas duas maiores dosagens redução do crescimento corporal, do comprimento da calda e do eixo craniano (DEIRÓ et al., 2004). Efeitos estes, foram observados a partir do 7º dia de vida pós-natal, que também perduraram até a vida adulta (DEIRÓ et al., 2004). Pesquisas utilizando a fluoxetina (MENDES DA SILVA, 2001, MARINHO, 2004; TOSCANO, 2004) ou o citalopram (MANHÃES-DE-CASTRO et al., 2001), outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina, em diferentes dosagens, durante período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso, demonstraram também redução do peso corporal até o desmame em ratos. Esses dados corroboram os achados do presente estudo no qual o peso corporal dos neonatos tratados com sertralina apresentou redução a partir do 8º dia pós-natal e continuou até os 60 dias. Os achados tendem a confirmar a hipótese de que o tratamento neonatal crônico com inibidores seletivos da recaptação da serotonina pode induzir alterações que perduram até a vida adulta.

A redução do peso corporal dos ratos tratados no período neonatal com sertralina pode estar associada à relação existente entre a ingestão alimentar e atividade serotoninérgica. O aumento da disponibilidade sináptica da serotonina por influência dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SÀNSHEZ; HYTTEL, 1994; HIEMKE; HARTTER, 2000) pode acarretar um estado de hipofagia, o que poderia levar a uma conseqüente redução do peso corporal (WONG; REID; THRELKELD, 1988; LIGHTOWLER et al., 1996; DEIRÓ, 2004; MARINHO, 2004; TOSCANO, 2004). Nossos resultados corroboram com os dados encontrados por pesquisadores que observaram as conseqüências do tratamento com outros inibidores seletivos da recaptação da serotonina, assim como a perda de peso nos animais (McGUIRK; SILVERSTONE, 1990; SIMANSKY, 1996; MANHÃES-DE-CASTRO et al., 1998; 2001; MENDES DA SILVA, 2001; DEIRÓ et al., 2004; MARINHO, 2004; TOSCANO, 2004).

A alteração da curva ponderal de ratos tratados cronicamente com inibidores seletivos da recaptação de serotonina também pode estar relacionada às agressões ocorridas durante o desenvolvimento da morfologia intestinal. O uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso promove reduções no comprimento do intestino delgado, além de causar alterações morfológicas tardias nos neurônios do plexo mioentérico (MARINHO, 2004). Essas alterações intestinais podem diminuir a absorção intestinal e, conseqüentemente levar a diminuição do crescimento corpóreo.

Os antidepressivos que atuam no sistema serotoninérgico inibem a recaptação da serotonina prolongando sua ação na fenda sináptica induzindo a perda de apetite (FELDMAN;

MEYER; QUENZER, 1997; KOLB; WHISHAW, 2002; MENDES DA SILVA et al., 2002; MARINHO, 2004; TOSCANO, 2004), além disso podem ocasionar mudanças comportamentais em longo prazo (DOBBING, 1968; MANHÃES-DE-CASTRO et al., 1993; 2001; MORGANE et al., 1993; YAN; WILSON; HARING, 1997; BARRETO-MEDEIROS et al., 2004).

No presente estudo utilizou-se o modelo experimental do nado forçado para investigar as repercussões do tratamento neonatal com sertralina em adultos. O aumento da latência da tentativa de fuga e a diminuição do tempo de imobilidade indicaram resistência a depressão experimental induzida pelo nado forçado. Esses resultados são similares àqueles de Mendes da Silva et al. (2001), utilizando a fluoxetina, via subcutânea, que constataram aumento da latência da tentativa de fuga e conseqüente diminuição do tempo de imobilidade. Dulawa, et al. (2004), em estudo também utilizando a fluoxetina, via oral, em ratos, contudo, na idade adulta e submetendo também os animais à depressão experimental induzida pelo nado forçado, observaram diminuição do tempo de imobilidade e conseqüente aumento da latência da tentativa de fuga. A via de administração parece não interferir no efeito do antidepressivo serotoninérgico.

Em adultos, é freqüente a utilização do teste do nado forçado, sendo a resistência ou não à depressão também constatada por outros pesquisadores em diferentes situações (REX; SCHICKERT; FINK, 2004; VÁZQUEZ-PALACIOS; BONILLA-JAIME; VELÁSQUEZ-MOCTERUMA, 2004). Os resultados obtidos nem sempre corroboram os do presente estudo e, devem se justificar, por não terem sido administradas as substâncias (antidepressivas) no período neonatal, nem serem todas elas, inibidoras seletivas da recaptação da serotonina. Assim, Rex; Schickert; Fink (2004), utilizando a fluoxetina e a

nicotinamida adenina dinucleotídio (NADH), verificaram aumento da latência da tentativa de fuga e redução do tempo de imobilidade. Estes mesmos autores, no entanto, observaram que a desipramina reduziu a latência da tentativa de fuga e aumentou o tempo de imobilidade. Vázquez-Palacios; Bonilla-Jaime; Velásquez-Mocteruma (2004) também verificaram aumento da latência da tentativa de fuga e redução do tempo de imobilidade, ao utilizar a fluoxetina e a nicotina. A nicotina parece possuir uma ação antidepressiva semelhante a fluoxetina, dados estes já registrados na literatura (SEMBA et al., 1998; DJURÍĆ et al., 1999; TIZABI et al., 1999; 2000; FERGUSON et al., 2000; MARTINEZ-GONZÁLEZ et al., 2002). Utilizando o nado forçado para estudos dos efeitos do NG-nitro-L-arginine (L-NA) em associação com antidepressivos (imipramina, fluoxetina, sertralina e citalopram) foi constatado aumento da latência da tentativa de fuga e redução do tempo de imobilidade (HARKIN et al., 2004). Isto demonstra que há substâncias como o L-NA que podem realçar a eficácia dos antidepressivos serotoninérgicos.

Ao contrário, do presente trabalho e refutando dados encontrados na literatura, alguns pesquisadores observaram que a administração neonatal de Lu 10-134-C, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina, aumentou os sintomas depressivos no adulto. Assim, os ratos adultos tratados no período neonatal com Lu 10-134-C apresentaram um tempo de imobilidade prolongado (HANSEN; SÀNSHEZ; MEIER, 1997). Todavia, o período para realização do teste do nado forçado (18 a 20 semanas) não foi semelhante ao utilizado no presente estudo (em torno de 9 semanas). A diferença no tempo de avaliação e a utilização de um outro inibidor seletivo da recaptação de serotonina podem justificar, ao menos em parte, a diferença entre os resultados observados. Todos esses estudos mostram

também que a interação dos sistemas serotoninérgico,colinérgico, noradrenérgico e dopaminérgico têm um papel importante no mecanismo de ação dos antidepressivos. Outros sistemas de neurotransmissão são, portanto, importantes no desenvolvimento estrutural e funcional do sistema nervoso, conseqüentemente, na expressão comportamental. Os efeitos das drogas, ditas antidepressivas, vai depender das dosagens utilizadas, período de aplicação, via de administração e em qual neurotransmissor elas estejam atuando. Assim, os sistemas estão associados a aspectos específicos do comportamento e de transtornos neuropsiquiátricos (COOPER; BLOOM; ROTH, 1978; KOLB; WHISHAW, 2002).

A resistência à depressão experimental induzida pelo nado forçado pode estar associada ao sistema serotoninérgico. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina prolongam o tempo de ação da serotonina na fenda sináptica (FELDMAN; MEYER; QUENZER, 1997; KOLB; WHISHAW, 2002; DULAWA et al., 2004; HARKIN et al.,2004), estes processos causam diminuição dos sintomas da depressão (WONG; REID; THRELKELD, 1988; McGUIRK; SILVERSTONE, 1990). Assim, a manipulação farmacológica na fase neonatal pode resultar em alterações do sistema nervoso persistentes, acarretando alterações comportamentais em longo prazo (HANSEN et al.,1997; MANHÃES-DE-CASTRO, 2001; MENDES DA SILVA, 2001; KOLB; WHISHAW, 2002; LEITE et al., 2004). Há evidências experimentais em nosso laboratório, de que animais tratados no período neonatal com inibidores seletivos de recaptação da serotonina induzem aumento persistente da atividade serotoninérgica em algumas regiões cerebrais. A depressão experimental induzida pelo teste do nado forçado leva a um estado de hipoatividade em ratos (PORSOLT et al., 1979; WILLNER, 1984; 1990; WONG; REID;

THRELKELD, 1988; BORSINI; MELI, 1988; MANHÃES-DE-CASTRO et al., 1998; 2001; MENDES DA SILVA, 2001; CRYAN; MARCOU; LUCKI, 2002; DULAWA et al. 2004; HARKIN et al. 2004; LEITE et al., 2004; REX; SCHICKERT; FINK, 2004; VÁZQUEZ-PALACIOS; BONILLA-JAIME; VELÁSQUEZ-MOCTERUMA, 2004). No presente estudo, independentemente do tratamento, não foi encontrada alteração no comportamento exploratório antes do nado forçado. Outros estudiosos não encontraram diferenças no comportamento exploratório em animais expostos aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina no início da vida (HANSEN et al., 1997; COLEMAN et al., 1999; MENDES DA SILVA, 2001; LEITE, et al., 2004). Com base na literatura (HANSEN et al., 1997; COLEMAN et al., 1999; BARROS, 1999; MENDES DA SILVA, 2001; MENDES DA SILVA et al., 2002) os achados tomados em conjunto nos levam a inferir que a manipulação neonatal farmacológica com os inibidores seletivos de recaptação da serotonina não afeta o comportamento exploratório do adulto. E corroborando os estudos anteriores, o nado forçado induziu, no presente estudo, a hipoatividade pós-teste com diminuição do comportamento exploratório, independente do tratamento farmacológico.

O presente estudo demonstrou redução do peso corporal persistente, resistência à depressão experimental e um estado de hipoatividade pós nado forçado. Estas alterações permanentes sofridas pelo sistema serotoninérgico parecem estar relacionadas à magnitude da agressão farmacológica no período neonatal. No entanto, a hipoatividade está apenas condicionada ao teste do nado forçado, e não ao tratamento farmacológico. Entretanto, se faz necessárias outras investigações para verificar se os níveis aumentados de 5-HT induzem outras alterações comportamentais e quais as possíveis seqüelas ocorridas a nível cerebral.



CONCLUSÕES

8. CONCLUSÕES

- O tratamento farmacológico com a sertralina durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso central acarreta alterações ao desenvolvimento somático, provocando redução da curva ponderal.
- A manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico com sertralina durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso acarretou seqüelas comportamentais que perduraram até a vida adulta.
- A tratamento farmacológico com sertralina durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso causou resistência a depressão experimental induzida pelo nado forçado.
- O nado forçado reduziu a atividade exploratória independente do tratamento farmacológico.



PERSPECTIVAS

9.PERSPECTIVAS

Com base neste estudo e em dados encontrados na literatura observamos a importância do sistema serotoninérgico no comportamento emocional, isto nos leva a questionar o seu papel sobre os hormônios ovarianos. Sabe-se que existem evidências diretas e indiretas da interação do sistema nervoso com as gônadas femininas no controle do humor. Além disso, existem dados na literatura de que as mulheres são mais susceptíveis a depressão do que os homens. Assim, estudaremos futuramente os possíveis efeitos da manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico sobre o ciclo estral de ratas submetidas a testes comportamentais.



REFERÊNCIAS

10. REFERENCIAS

ANDREATINI, R.; BACELLAR, L.F. The relationship between anxiety and depression in animal models: a study using the forced swimming test and elevated plus-maze. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.32, n.9, p. 1121-1126, 1999.

ARMARIO, A . GAVALDÁ, A . MERI, O. Forced swimming test in rats: effects of desipramine administration and the period of exposure to the test on struggling behavior, swimming, immobility and defecation rate. **European Journal of Pharmacology**, v.158, p. 207-212, 1988.

BARRETO-MEDEIROS, J.M.; et al. Malnutrition during brain growth spurt alters the effect of fluoxetine on aggressive behavior in adult rats. **Nutritional Neuroscience**, v.7, n. 1, p. 49-52, 2004.

BORSINI, F.; MELI, A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? **Psychopharmacology**, v. 94, p. 147-160, 1988.

BARROS, K.M.F.T. **Efeitos da desnutrição neonatal e/ou do tratamento com agonista 5-HT_{1A} sobre o desenvolvimento sensório-motor e a atividade exploratória em ratos**. 1999. Dissertação (Mestrado), Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 1999.

CHOPIN, P.; MORET, C.; BRILEY, M. Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine_{1B/1D} receptor ligands. **Pharmacol Ther**, v. 62, p. 385-405, 1994.

COOPER, J.R. BLOOM, F.E.; ROTH, R.H. (Eds). Serotonin (5-Hydroxytryptamine). In: **The Biochemical Basis of Neuropharmacology**, New York: Oxford University Press. p. 169-220, 1978

COLEMAN, F.H.; et al. Behavioral changes in development mice after prenatal exposure to paroxetine (paxil). **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 181, n. 5, p. 1166-1171, 1999.

CRYAN, J.F.; MARCOU, A.; LUCKI, I. Assessing antidepressant activity in rodents: recent development and future needs. **Trends Pharmacol Sci**, v. 23, p. 238-45, 2002.

DEIRO, T.C.B.J.; et al. Sertraline a serotonin selective reuptake inhibitor, administrated in suckling period delays the somatic maturation and reflex ontogeny. **Braz J Med Biol Res**, 2004. (no prelo)

DEIRO, T.C.B.J. **Desenvolvimento somático e sensório-motor e comportamento alimentar em ratos: efeito do tratamento com agentes serotoninérgicos durante o período de crescimento rápido do encéfalo**. 2004. Tese (Doutorado), Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2004.

DJURÍĆ V.J.; et al. Antidepressant effects of ingested nicotine in female rats of Flinders resistant and sensitive lines. **Physiol Behav**, v. 67, p.533-7, 1999.

DOBBING, J. Vulnerable periods in developing brain. In: Davison, A.N.; Dobbing, J. (Eds.). **Applied Neurochemistry**. Oxford Blackwell, p. 287-316, 1968.

DULAWA, S.C.; et al. Effects the chronic fluoxetine in animal models of anxiety and depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 29, n. 7, p. 1321-30, 2004.

FELDMAN, R.S.; MEYER, J.S.; QUENZER, L.F. Principles of **Neuropsychopharmacology**. Sunderland, MA: Sinauer, 1997.

FERGUSON S.M.; et al. Antidepressant-like effects of the subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonist SIB-1508Y, in the learned helplessness rat model of depression. **Psychopharmacology**, v. 152, p. 296-303, 2000.

HARKIN, A.; et al. Nitric oxide synthases inhibitors augment the effects of serotonin reuptake inhibitors in the forced swimming test. **Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 4, p. 274-81, 2004.

HANSEN, H.H.; SÀNSHEZ, C.; MEIER, E. Neonatal administration of the selective serotonin reuptake inhibitor Lu-10-134-C increases forced swimming -induced immobility in adults rats: a putative animal model of depression? **J Pharmacol Exp Ther**, v. 283, p. 1333-1341, 1997.

HIEMKE, C.; HARTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacol Ther**, v. 85, p. 11-28, 2000.

KOLB, B.; WHISHAW, I.Q. 2002. **Neurociência do Comportamento**. São Paulo, Ed. Manole.

LAUDER, J. M.; WALLACE, J. A.; KREBS, H. Roles of serotonin in neuroembryogenesis. **Adv Exp Med Biol**, v. 133, p. 477-506, 1981.

LAUDER, J.M. Ontogeny of serotonergic system in the rat: serotonin as a developmental signal. **Ann NY Acad Sci**, v. 600, p. 297-314, 1990.

LAUDER, J.M. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. **Trends Neurosci**, v. 16, n.6, p. 233-40, 1993.

LEE,C.H.; et al. Pharmacological characterization of LB50016, N- (4-amino) butyl 3-phenylpyrrolidine derivative, as a new 5-HT_{1A} receptor agonist. **Archives Pharm Research**, v. 22, n. 2, p. 157-164, 1999.

LEITE, R.M.P.; et al. Perinatal administration of sertraline causes resistance to experimental depression in adult rat. **Neurobiologia**, 2004. (no prelo)

LIGHTOWLER, S.; et al. An investigation of the mechanism responsible for fluoxetine induced hypophagia in rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 296, p. 137-143, 1996.

LIU, J.; LAUDER, J. M. Serotonin promotes region-specific glial influences on cultures serotonin and dopamine neurons. **Glia**, 5(4): 306-317, 1992.

MAC SWEENEY, C.P.; LESOURD, M.; GANDON, J.M. Antidepressant-like Effects of alnespirone (s20499) in the learned helplessness test in rats. **Eur J Pharmacol**, v. 345, p. 133-137, 1998.

MCGUIRK, J; SILVERSTONE, T. The effect of the 5-HT reuptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. **Journal of Obesity**, v. 14, p. 361, 1990.

MANHÃES-DE-CASTRO, R.; et al. Neonatal treatment with naloxone causes permanent hyperalgesia in rats. **Braz J Med Biol Res**, v. 26, p. 747-751, 1993.

MANHÃES-DE-CASTRO, R.; et al. Depression: repercussion in serotonergic system. **Neurobiologia**, v. 61, p. 45-55, 1998.

MANHÃES-DE-CASTRO, R.; et al. Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. **Braz J Med Biol Res**, v. 34, p. 121-124 2001.

MARINHO, S.M.O.C. **Efeito da manipulação neonatal do sistema serotoninérgico sobre o desenvolvimento do intestino delgado em ratos**. 2004. Dissertação (Mestrado), Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2004.

- MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, D.; et al. Effects of nicotine on alcohol intake in a rat model of depression. **Pharmacol Biochem Behav**, v. 72, p.355-64, 2002.
- McGUIRK, J.; SILVERSTONE, T. The effect of the 5-HT reuptake inhibitor fluoxetine on food intake and body weight in healthy male subjects. **Journal of Obesity**, v. 14, p. 361, 1990.
- MENDES DA SILVA, C., et al. Tratamento neonatal com inibidor seletivo da recaptação da serotonina: evolução nutricional e efeito tardio sobre a depressão experimental. **Neurobiologia**. V. 63, p. 61-65, 2000.
- MENDES DA SILVA, C. **Desnutrição do Sistema Serotoninérgico e comportamento emocional: estudo em modelos experimentais de depressão e agressividade em ratos**. 2001. Dissertação (Mestrado), Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2001.
- MENDES DA SILVA, C.; et al. Neonatal treatment with fluoxetine reduces depressive behavior induced by forced swim in adult rats. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 60, n. 4, p. 928-931, 2002.
- MORGANE, P.J.; et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 17, n. 1, p. 91-128, 1993.
- NEWMAN, M.E.; LERER, B.; SHAPIRA, B. 5-HT_{1A} receptors-mediated effects of antidepressants. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 17, p. 1-19, 1993.
- O'NEILL, M.F.; CONWAY, M.W. Role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the Mediation of behavior in the forced swim test in mice. **Neuropsychopharmacology**, v. 24, p. 391-398, 2001.
- PAGE, M.E.; et al. Serotonergic Mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced Swimming test. **Psychopharmacology** (Berl), v. 142, p. 162-167, 1999.
- PALÉN, K.; THORNEBY, L.; EMANELSSON, H. Effects of serotonin Antagonists on chick embryogenesis. **Wilhelm Roux's Arch Develop Biol**, v. 187, p. 89-103, 1979.
- PORSOLT, R.D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, p. 730-732, 1977.
- PORSOLT, R.D.; et al. Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. **Eur J Pharmacol**, v. 57, p. 201-10, 1979.

PORSOLT, R.D; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: primary screening test for antidepressants. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther**, v. 229, p. 327-336, 1997.

RAGHAVENDRA, V.; KAUR,G.; KULKARNI,S.K. Anti-depressant action of melatonin in chronic forced swimming-induced behavioral despair in mice, role of peripheral benzodiazepine receptor modulation. **European Neuropsychopharmacology**, v. 10, p. 473-481, 2000.

REDROBE, J.P.; BOURIN, M. Augmentation of antidepressant pharmacotherapy: a preclinical approach using the mouse forced swimming. **CNS spectrum**, v. 4, p. 73-81, 1999.

RENARD, C.E.; et al. metabolism changes following the mouse forced swimming test but not the tail suspension test. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 7, p. 449-445, 2003.

REX, A.; SCHICKERT, R.; FINK, H. Antidepressant-like effect of nicotinamide adenine dinucleotide in the forced swim test in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior** v. 77, p. 303-307, 2004.

SÂNSHEZ, C.; HYTTEL, J. Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hidroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of post-synaptic 5-HT_{1A} receptors. **Eur J Pharmacol**, v. 264, p. 241-247, 1994.

SEMBA, J.; et al. Antidepressant-like effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats. **Biol Psychiatry**, v. 43, p. 389-91, 1998.

SIMANSKY, K.J. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. **Behavioral Brain Research**, v. 73, n.1-2, p. 37-42, 1996.

TIZABI, Y.; et al. Antidepressant effects of nicotine in an animal model of depression. **Psychopharmacology**, v. 142, p. 193-9, 1999.

TIBAZI, Y.; et al. Depressive characteristics of FSL rats: involvement of central nicotinic receptors. **Pharmacol Biochem Behav** v. 66, n. 1, p. 73-7, 2000.

TOSCANO, A. E. **Desnutrição e manipulação serotoninérgica neonatais: repercussões sobre o desenvolvimento da morfologia cardíaca**. 2004. Dissertação (Mestrado), Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2004.

VÁZQUEZ-PALACIOS, H.; BONILLA-JAIME, H.; VELÁSQUEZ-MOCTEZUMA, J. Antidepressant-like effects of the acute and chronic administration of nicotine in the rat forced swimming test and its interaction with fluoxetine. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 78, p. 165-169, 2004.

WONG, D.T.; REID, L.R.; THRELKELD, P.G. Suppression of food intake in rats by fluoxetine: comparison of enantiomers and effects of serotonin antagonist. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v. 31, p. 475, 1988.

WHITAKER-AZMITIA, P. M. Role of serotonin and other neurotransmitter Receptors in brain development: basis for development pharmacology. **Pharmacol Rev**, v. 43, p. 553-561, 1991.

WILLNER P. The validity of animal models of depression. **Psychopharmacology**, v. 83, p. 1-16, 1984.

WILLNER P. Animal models of depression: an overview. **Pharmacol Ther**, v. 45, p. 425-55, 1990.

YAN, W.; WILSON, C.C.; HARING, J. A. 5-HT_{1A} receptors mediate the Neurotrophic effects of serotonin on developing dentate granule cells. **Brain Res Dev Brain Res**, v. 98, p. 185-190, 1997.

YOUNG, S.N.; SOURKES, T.L. Tryptophan in the central nervous system: regulation and significance. In: **Advances in Neurochemistry**. 2 (Agranoff, B.W. and Aprison, M.H., ed), Plenum Press, New York, 1977.



ANEXOS

PERINATAL ADMINISTRATION OF SERTRALINA CAUSES RESISTANCE

THE EXPERIMENTAL DEPRESSION IN ADULT RAT

Roberta Maria Pereira Leite¹
Andréa Camello Esteves²
Marília Santos Lira²
Mariana Amorim de Albuquerque²
Renata Viana de Araújo²
Sérgio Henrique Cunha de Oliveira²
Valéria Ribeiro Ribas²
Raul Manhães de Castro³

LEITE, R.M.P.; ESTEVES, A.C.; LIRA, M.S.; ALBUQUERQUE, M.A.; ARAÚJO, R.V.; OLIVEIRA, S.H.C.; RIBEIRO RIBAS, V.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; – Administração perinatal de sertralina causa resistência à depressão experimental em ratos adultos.

RESUMO: Modelos animais contribuem para o entendimento da participação do sistema serotoninérgico na gênese do comportamento depressivo e da ação dos antidepressivos. O presente estudo investigou o peso corporal, o comportamento depressivo e o comportamento exploratório de ratos adultos jovens, tratados no período neonatal com sertralina, um inibidor seletivo da recaptação de serotonina. A evolução corporal foi avaliada no período de aleitamento e na idade adulta (60 dias). A depressão experimental foi induzida através do teste do Nado Forçado (NF). E, o comportamento exploratório foi observado através da atividade exploratória (AE). A administração perinatal de sertralina causou resistência à depressão experimental em ratos adultos. Esses achados confirmam a importante participação do sistema serotoninérgico na fisiologia do humor.

UNITERMOS: Evolução do peso, depressão experimental, comportamento exploratório, serotonina, sertralina.

LEITE, R.M.P.; ESTEVES, A.C.; LIRA, M.S.; ALBUQUERQUE, M.A.; ARAÚJO, R.V.; OLIVEIRA, S.H.C.; RIBEIRO RIBAS, V.; OLIVEIRA, J.R.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; – Perinatal administration of sertraline cause resistance the experimental depression in adult rats.

Animal models contribute to the understanding of the participation of the serotoninergic system in the genesis of the depressive behavior and the action of the antidepressants. The present study investigated the corporal weight, the depressive behavior and the exploratory behavior of adult rats, treated in the neonatal period with sertraline, a selective serotonin reuptake inhibitor. The evolution weight was evaluated in the suckling period and in adult rats (60 days). The experimental depression was induced by the forced swim test (FST). The exploratory behavior was observed in the exploratory activity (EA). The perinatal administration of sertraline caused resistance to the experimental depression in adult rats. These data confirm the important participation of the serotoninergic system in the humor physiology.

KEYWORDS: Evolution weight, experimental depression, exploratory behavior, serotonin, sertraline.

¹Mestranda em Neuropsiquiatria – UFPE.

²Estagiárias do Laboratório de Fisiologia da Nutrição Naide Teodósio, UFPE.

³Prof. Adjunto – Fisiologia da Nutrição do Dept. de Nutrição, CCS, UFPE.

Correspondência: Raul Manhaes de Castro
Rua Alemanha, 44, ap. 303 - Imbiribeira
Recife- PE – CEP: 51180-010
e-mail: romapele@ibest.com.br

1 - INTRODUCTION

The central nervous system growth and its developmental process occur with great intensity during the gestation and sucking periods. These periods happen in several animal species. In humans, it begins in the prenatal period (last quarter gestation) continuing until the first year of life; in rats, it corresponds to the first three weeks of postnatal life^{1,2}. Experimental evidences indicate that 5-HT can influence the embryogenesis and the nervous system growth^{3, 4}, presumably, by acting as a developmental sign⁵ or as neurotrophic factor^{6, 7}. It has been shown that pharmacological or nutritional manipulations in this phase can induce drastic morphologic and functional changes in these processes^{8, 2, 5, 1, 9} could cause several changes in the adult life¹⁰.

The serotonin (5-HT) is the first neurotransmitters present in embryos mammals^{11, 12}. Animal models have largely contributed to the understanding of the 5-HT receptors and depressive behavior relation¹³. Studies in animals and humans have demonstrated the role of serotonin (5-HT) respectively in the experimental and psychiatric¹⁴ depressions through the use of pharmacological tools¹⁵. The depression can alter the serotonergic system with biochemical, electrophysiological and behavioral repercussions¹⁶.

Neonate rats treated during the suckling period with sertraline (15mg/kg) a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) can induce alterations of the corporal weight and behavioral changes in the forced swim test (FST), a recognized experimental model for depression studies¹⁷. The forced swim test (FST) is a useful model relatively simple and that induces it a hypolocomotor state. This paradigm is used in the identification and preclinical development of the antidepressant drugs^{18, 19, 20, 21, 22}. A selective serotonin

reuptake inhibitor (SSRI) increases the synaptic availability of 5-HT accentuating or facilitating its action^{23, 24}. According to some researches the chronic administration of a selective serotonin reuptake inhibitor during the neonatal period (suckling period) induces several behavioral changes in adult life^{25, 10}. Drastic consequences have been also observed in the emotional behavior¹⁰. These alterations can become irreversible depending on the magnitude of the aggression⁹. Thus, there is a possibility that the use of the selective serotonin reuptake inhibitor in the initial phase of the life could present durable effects in the behaviors related to the serotonergic function¹⁰ and in the emotional behavior²⁶. Therefore, since there is no data concerning this point, the investigation of the possible long-lasting effects caused by early manipulations of the serotonergic system is highly desirable. This study was proposed to test the hypothesis that the administration of a selective serotonin reuptake inhibitor – sertraline – in adult rat, during the suckling phase, promotes changes in the corporal weight, in the depressive behavior induced by forced swim test and in the exploratory behavior after forced swim test.

2 – MATERIAL AND METHODS

2.1. Animals

Wistar rats coming from the colony of the Nutrition Department – Universidade Federal of Pernambuco – Brazil, were coupled to obtain litters. The animals were housed in polyethylene cages and maintained at room temperature of $23 \pm 1^\circ\text{C}$ on a light-dark cycle of 12:12 hours (light on 6:00a.m.) with free access to food (Labina-Purina of Brazil) and water. The animals were assigned randomly in two groups (6 pups per litter) 24 hours after birth. Each pup was labeled with a mark of methyl violet solution in the skin, for identification during the experiment.

2.2. Pharmacological treatment and experimental groups

According to the experiment treatment, two groups of suckling rats were distributed as follow way: A sertraline group (15 mg/kg, n=33), and a control group, which received an equivalent volume of distilled water (1ml/kg, n=27). Sertraline (hydrochloride, Pfizer) was dissolved in distilled water and injected in a concentration of 1ml/100g. The treatment was administered subcutaneous (sc) from the 1st to the 21st postnatal day (suckling period). The corporal weight was measured from the 1st to the 21st day (weaning) and in the 60th day.

2.3. Behavioral Tests

2.3.1. Forced Swim Test (FST)

The animals with age around 60 days, weighing 194-230g, were evaluated with regard to depressive behavior induced by forced swim test, modified method by Porsolt et al¹⁸. The rats were placed individually in a tank (height, 42cm; diameter; 104,5cm), whose level of the water doesn't allow the animal to lean on the floor, nor arise by the border. The temperature of the water was maintained in 25°C. The animals were submitted to a forced swimming during 15 minutes (Pre-test). After the 15 minutes of forced swimming, the animals were led to a Camera of Heating (CH; 32°C/15min) then, returned to their cages. Twenty-four hours after the pre-test, all the appraised animals were put back inside of the tank. At this time, the behavior evolution was accomplished and quantified during 5 minutes of swimming, soon after; they were led again to a Camera of Heating. The behavioral parameters as latency of the attempt of escape (LAE), and behavioral immobility (BI) were quantified in seconds (s) with aid of digital chronometer.

2.3.2. Exploratory activity (EA)

The exploratory activity was realized after forced swim test (FST). The test was realized in the Hole Board (HB) apparatus, which consists in a square platform (40x40cm), equipped with a photoelectric sensor. The animals were placed individually in the center of the platform and they were observed for 5 minutes. The animals were submitted to the evaluation of exploratory activity before 15 minutes of forced swim test (exploratory activity pre-test) and after 5 minutes of forced swim test (exploratory activity post-test).

3-STATISTICAL ANALYSIS

The corporal weight evolution (expressed mean $\pm$ SEM) was analyzed by Student's "t" test. The behavioral parameters (expressed as median and percentiles 25-75) were appraised for the Mann-Whitney test.

The results of the exploratory activity before and after forced swim test (exploratory activity pre-test and exploratory activity post-test, respectively) were expressed in median and percentiles 25 and 75 and analyzed through the Mann-Whitney test. The data were compared by the Wilcoxon test.

The significance level adopted for all the used statistical tests was $p < 0,001$ (Jandel Sigmastat, Statistical Software Version 2,0).

4-RESULTS

Compared to the control group, the sertraline group presented the reduction in the corporal weight, starting from the 8th day of life and continuing to 21st day of life (* = $p < 0,001$) (illustration 1). At the 60th day of age the corporal weight reduction of the sertraline group was continued observed (illustration 2).

The behavioral parameters were analyzed during forced swim test (FST) and the exploratory activity. The latency of the attempt of escape (LAE) of the sertraline group was larger (* = $p < 0,001$) while the behavioral immobility (BI) was smaller (* = $p < 0,001$) when compared with the control group (table 3 and 4). Exploratory activity (EA) after the forced swim test (FST) was smaller (* = $p < 0,001$) than exploratory activity (EA) before of forced swim test (FST) (illustration 3).

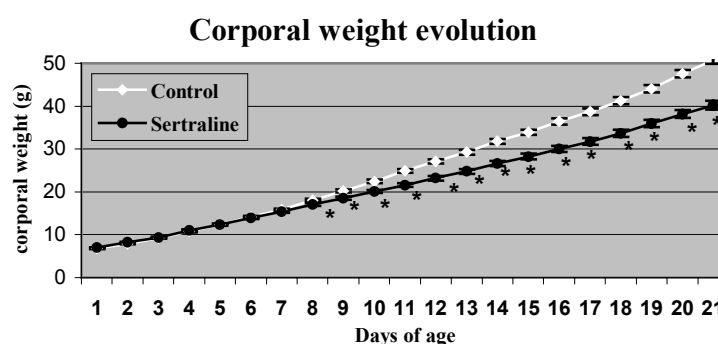


Illustration 1. Effect of the neonatal treatment with sertraline during the critical period of development of the central nervous system, and the corporal weight evolution of neonate rats. The animals received 15mg/kg of sertraline (sertraline group, n=33) or 1ml/kg of distilled water (control group, n=27), daily from the 1st to the 21st day. Daily, the weight was determined. The results are reported as mean $\pm$ SEM of the corporal weight in grams. Comparisons between sertraline and control groups at the same age were analyzed by Student t-test. (* = $p < 0,001$)

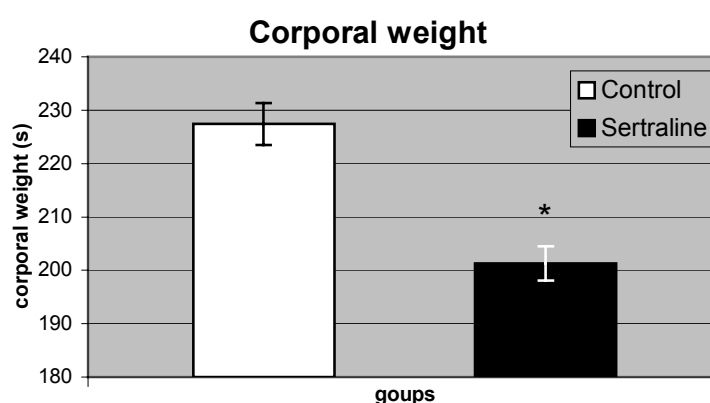


Illustration 2. Effect of the neonatal treatment with sertraline during the critical period of development of the central nervous system, and the corporal weight evolution of neonate rats. The animals received 15mg/kg of sertraline (sertraline group, n=33) or 1ml/kg of distilled water (control group, n=27), daily from the 1st to the 21st day. Daily, the weight was

determined. The results are reported as mean $\pm$ SEM of the corporal weight in grams. Comparisons between sertraline and control groups at the same age were analyzed by Student t-test (* = $p < 0,001$)

Table 3. Latency of attempt of escape (LAE) of rats treated with sertraline or distilled water during suckling period. All the animals were submitted to a experimental depression at the 60th day of age. The results are represented as median (Md) and 25 and 75 percentiles (PE₂₅₋₇₅). * = $P = < 0.001$ compared to the control group (Mann-Whitney Rank Sum Test).

groups	Latency of the attempt of escape (s)	
	Md	PE ₂₅₋₇₅
Control (n=27)	115.0	104.0 – 130.75
Sertraline (n=33)	207.0 *	149.5 – 329.75

Table 4. Behavioral Immobility (BI) of rats treated with sertraline or distilled water during suckling period. All the animals were submitted to the experimental depression at the 60th day of age. The results are represented as median (Md) and 25 and 75 percentiles (PE₂₅₋₇₅). * = $P = < 0.001$ compared to the control group (Mann-Whitney Rank Sum Test).

Experimental groups	Behavioral Immobili	
	Md	PE ₂₅₋₇₅
Control (n=27)	10.0	5.0 – 13.5
Sertraline (n=33)	4.0 *	1.0 – 6.0

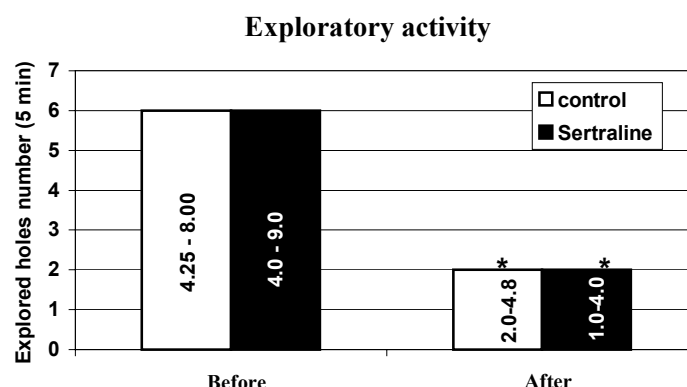


Illustration 3. All the animals were submitted to an exploratory activity evaluation before and after the swim forced test respectively at the 60th day of age. The results are represented as median (size of the column) and 25 and 75 percentiles (inside the columns) of the number of explored holes (NEH) during 5 minutes. The data were compared by the Wilcoxon Test (* = $p < 0,001$).

5-DISCUSSION

The present study demonstrated that the chronic administration of sertralina, during the critical period of development of the central nervous system induces changes in the development, growth and in the behavior depressive induced by the forced swim test³. In general, the antidepressant drugs harm in the somatic growth and in the corporal evolution²⁷. It was observed that the neonates treatment with sertralina during the suckling period provoked a reduction of the corporal weight starting from the 8th day until the adult age (60th days). The reduction of the corporal weight of the sertraline group can be attributed in the food intake control²⁸. Other studies at this laboratory using the sertraline in different doses demonstrated a reduction in the corporal weight and alterations in the size

the tail and of the cranium²⁷. Our studies, the treatment with sertraline, besides having reduced the corporal weight, also reduced the behavioral immobility and increased the duration of the latency of the attempt of escape²⁹. These alterations happen when increase the serotonin levels induced by the sertraline, this way, reducing the corporal weight and the behavior depressive in the forced swim test^{17, 29}. This effect is mediated by the action of the serotonergic system^{30,31}.

Selective serotonin reuptake inhibitor is used thoroughly in the treatment of the depression; the increase of the levels of 5-HT lessening the symptoms of this pathology. However, the responsible mechanisms for this effect are not totally known¹³. Though, the activation of 5-HT post-synaptic receivers seems to be an important factor. Experiments accomplished in rat demonstrated that agonist of the 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receivers reduced the behavior depression in the test of forced swim test¹³. The decrease of the behavior depression, observed in the present study, seems to be associated with mechanisms neuroadaptive developed in the neonatal period. These processes persist until the adult life and possibly they involve the participation of the serotonergic system. We observed that the pharmacological manipulation of the serotonergic system did not alter the exploratory behavior.

Some specialists did not find differences in the exploratory behavior of animals exposed to the selective serotonin reuptake inhibitor in the beginning of the life^{25, 32}. We did not also find alterations in the exploratory behavior of the sertraline group when compared to the control group. However, we observed a hipoactivity effect after the forced swim test, reducing the exploratory behavior so much in the control group as in the sertraline group. This reduction of the exploratory behavior is justified for the forced swim

test to reduce the locomotor activity ¹⁸. The results found in this work show that the sertraline reduces the corporal weight, the Behavioral Immobility and increases the Latency of attempt of escape while the forced swim test reduces the exploratory behavior similar the other studies done with different the selective serotonin reuptake inhibitor ^{29, 33}. Our results confirm the important participation of the serotonergic system in the physiology of the humor.

6-REFERENCES

1. DOBBING, J. Vulnerable periods in developing brain. In: Davison, A.N.; Dobbing, J. (Eds.). **Applied Neurochemistry**. Oxford Blackwell;p. 287-316, 1968.
2. BARRETO-MEDEIROS,J.M.; FEITOSA,E.G.; MAGALHÃES,K.; CABRAL-FILHO, J.E.; MANHÃES-DE-CASTRO,F.M.; DE-CASTRO,C.M.M.B.; MANHÃES-DE-CASTRO,R. Malnutrition during brain growth spurt alters the effect of fluoxetine on aggressive behavior in adult rats. **Nutricional Neuroscience**, v. 7, n. 1, p. 49-52, 2004.
3. PALÉN, K.; THORNEY, L.; EMANELSSON, H. Effects of serotonin Antagonists on chick embriogenesis. **Wilhelm Roux's Arch Develop Biol**, v. 187, p.89-103, 1979.
4. WHITAKER-AZMITIA, P. M. Role of serotonin and other neurotransmitter Receptors in brain development: basis for development pharmacology. **Pharmacol Rev**; v. 43, p. 553-561, 1991.
5. YAN, W.; WILSON, C.C.; HARING, J. A. 5-HT _{1A} receptors mediate the Neurotrophic effects of serotonin on developing dentate granule cells. **Brain Res Dev Brain Res**; v. 98, p. 185-190, 1997.
6. LAUDER, J. M.; WALLACE, J. A.; KREBS, H. Roles of serotonin in neuroembriogenesis. **Adv Exp Med Biol**, v. 133,p. 477-506, 1981
7. LIU, J.; LAUDER, J. M. Serotonin promotes region-especifc glial influences on cultures serotonin and dopamine neurons. **Glia**, v. 5, p. 306-317, 1992.
8. MORGANE, P.J.; AUSTIN-LAFRANCE, R.J.; BRONZINO, J.; TONKESS, J.; DIAZ-CINTRA, S.; CINTRA, L.; KEMPER, T.; GALLER, J.R. Prenatal malnutrition and development of the brain. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 17, n. 1, p. 91-128, 1993.

9. MANHÃES DE CASTRO, R.; CABRAL FILHO, J. E.; COSTA, J. A.; COSTA, F.B.R.; GALINDO, M.A.C.; HECKSHER, C. A. Neonatal treatment with naloxone causes permanent hyperalgesia in rats. **Braz J Med Biol Res**; v. 26, p. 747-751, 1993.
- 10 MANHÃES DE CASTRO, R.; BARRETO MEDEIROS, .M.; MENDES DA SILVA, C.; et al. Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. **Braz J Med Biol Res**; v. 34, p. 121-124, 2001.
- 11 LAUDER, J.M. Ontogeny of serotonergic system in the rat: serotonin as a developmental signal. **Ann NY Acad Sci**, v. 600, p. 297-314, 1990.
12. LAUDER, J.M. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. **Trends Neurosci.**, v. 16, n. 6, p. 233-240, 1993.
13. O'NEIL, M.F.; CONWAY, M.W. Role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the Mediation of behavior in the forced swim test in mice. **Neuropsychopharmacology** , v. 24, p. 391-398, 2001.
14. MANHÃES DE CASTRO, R.; PEREGRINO, A.; SOUGEY, E.; BARRETO MEDEIROS, JM.; DEIRÓ, TCBJ. Depression: repercussion in serotonergic system. **Neurobiologia**, v. 61, p. 45-55, 1998.
15. MAC SWEENEY, C.P.; LESOURD, M.; GANDON, JM. Antidepressant-like Effects of alnespirone (s20499) in the learned helplessness test in rats. **Eur J Pharmacol** , v. 345, p. 133-137, 1998.
16. NEWMAN, M.E.; LERER, B.; SHAPIRA, B. 5-HT_{1A} receptors-mediated effects of antidepressants. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 17, p. 1-19, 1993.
- 17 PAGE, M.E.; DETKE, M.J.; DALVI, A.; KIRBY, L.G.; LUCKI, I. Serotonergic Mediation of the effects of fluoxetine, but not desipramine, in the rat forced Swimming test. **Psychopharmacology** (Berl); v.142, p. 162-167, 1999.
18. POSOLT, R.D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depresión: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, p. 730-732, 1977.
19. _____; BERTIN, A.; JALFRE, M. Behavioral despair in mice: primary screening test for antidepressants. **Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.** v.229, p. 327-336, 1997.
20. BORSINI, F.; MELI, A . Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? **Psychopharmacology**, v. 94, p.147-160, 1988.

21. REDROBE, J.P.; BOURIN, M. Augmentation of antidepressant pharmacotherapy: a preclinical approach using the mouse forced swimming. **CNS spectrum**, v. 4, p. 73-81, 1999.
22. RENARD, C.E., DAILLY, E. DENIS, J.P.D., HASCOET, M., BOURIN, M. Monoamine metabolism changes following the mouse forced swimming test but not the tail suspension test. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 17, p. 449-445, 2003.
23. SÂNSHEZ, C.; HYTTEL, J. Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of post-synaptic 5-HT_{1A} receptors. **Eur J Pharmacol**, v. 264, p. 241-247, 1994.
24. HIEMKE, C.; HARTTER, S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacol Ther**, v. 85, p. 11-28, 2000.
25. HANSEN, H.H.; SÂNSHEZ, 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? **J Pharmacol Exp Ther**; v. 283, p. 1333-1341, 1997.
26. CHOPIN, P.; MORET, C.; BRILEY, M. Neuropharmacology of 5-hydroxytryptamine_{1B/1D} receptor ligands. **Pharmacol Ther**; v. 62, p. 385-405, 1994.
27. DEIRO, T.C.B.J.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; CABRAL-FILHO, J.E.; BARRETO-MEDEIROS, J.M.; SOUZA, S.L.; MARINHO, S.M.O.C.; MANHÃES-DE-CASTRO, F.M.; TOSCANO, A. E.; DE BARROS, K.M. Sertraline a serotonin selective reuptake inhibitor, administered in suckling period delays the somatic maturation and reflex ontogeny. 2004. (No prelo).
28. SIMANSKY K.J. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. **Behav. Brain Res**, v. 73, p. 37-42, 1996.
29. MENDES DA SILVA, C., BARRETO MEDEIROS, J.M., MANHÃES DE CASTRO, R., ANTUNES, D. E. C. M., CUNHA, A. D.U., RIBAS, V. R., FRANÇA, M. F. Tratamento neonatal com inibidor seletivo da recaptação da serotonina: evolução nutricional e efeito tardio sobre a depressão experimental. **Neurobiologia**. v. 63, p. 61 – 65, 2000.
30. DETKE, M.J., LUCKI, I. Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. **Behav Brain Res**, v. 73, p. 43-46, 1996.
31. DETKE, M.J., RICKELS, M.M LUCKI, I. Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. **Psychopharmacology**, v. 121, n. 1, p. 66-72, 1995.

32. COLEMAN, F.H., CHRISTENSEN, H.D., GONZALES, C.L., RAYBURN, W.F. Behavioral changes in development mice after prenatal exposure to paroxetine (paxil). **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.181, n.5, p. 1166-1171, 1999.
33. MENDES DA SILVA, C. **Desnutrição, sistema serotoninérgico e comportamento emocional: estudo em modelos experimentais de depressão e agressividade em ratos.** Recife, 78p, 2001. Dissertação (Mestrado), Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco.2001.