

LISIANE DOS SANTOS OLIVEIRA

MANIPULAÇÕES FARMACOLÓGICAS NEONATAL DO
SISTEMA NORADRENÉRGICO: REPERCUSSÕES SOBRE O
DESENVOLVIMENTO SOMÁTICO, SENSORIO-MOTOR E
SOBRE O PADRÃO DE CONSUMO ALIMENTAR ADULTO.

RECIFE, 2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Lisiane dos Santos Oliveira

Manipulações Farmacológicas Neonatal do Sistema Noradrenérgico:
Repercussões Sobre o Desenvolvimento Somático, Sensório-Motor
e Sobre o Padrão De Consumo Alimentar Adulto.

Dissertação apresentada ao colegiado do
Programa de Pós-Graduação em Nutrição do
Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Federal de Pernambuco, para obtenção do
grau de Mestre em Nutrição. Recife, 23 de
fevereiro de 2006.

Área de concentração: Bases Experimentais da Nutrição

Orientador: Dr. Raul Manhães de Castro

RECIFE, 2006

Oliveira, Lisiane dos Santos

Manipulações farmacológicas neonatal do sistema noradrenérgico: repercussões sobre o sistema nervoso somático, sensório-motor e sobre o padrão de consumo alimentar adulto / Lisiane dos Santos Oliveira. – Recife: O Autor, 2006.

82 folhas:il., fig., tab.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Nutrição, 2006.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Nutrição – Bases experimentais. 2. Farmacologia do sistema noradrenérgico – Ratos – Período Crítico de desenvolvimento. 3. Crescimento somático – Desenvolvimento do sistema nervoso – Consumo alimentar. I. Título.

612.39

CDU(2.ed.)

UFPE

612.3

CDD(22.ed.)

BC2006-118

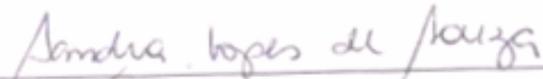
Manipulações Farmacológicas Neonatal do Sistema Noradrenérgico:
Repercussões Sobre o Desenvolvimento Somático, Sensório-Motor
e Sobre o Padrão De Consumo Alimentar Adulto.

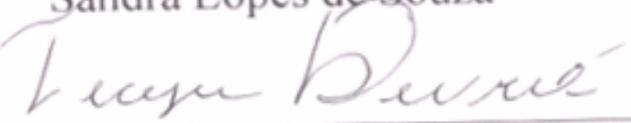
Lisiane dos Santos Oliveira

Data de Aprovação: 23 de fevereiro de 2006

Banca examinadora:


Elizabeth do Nascimento


Sandra Lopes de Souza


Tereza Cristina Bonfim de Jesus Deiró

Recife, 2006

"Ando devagar, porque já tive pressa
E levo esse sorriso, porque já chorei demais.

Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe,
Eu só levo a certeza de que muito pouco sei,
Eu nada sei.

Conhecer as manhas e as manhãs,
O sabor das massas e das maçãs.

É preciso amor pra poder pulsar,
É preciso paz pra poder sorrir,
É preciso a chuva para florir.

Penso que cumprir a vida seja simplesmente
Compreender a marcha, ir tocando em frente.

Como um velho boiadeiro levando a boiada,
Eu vou tocando os dias pela longa estrada eu vou,
De estrada eu sou.

Todo mundo ama um dia, todo mundo chora,
Um dia a gente chega, no outro vai embora.

Cada um de nós compõe a sua história,
E cada ser em si, carrega o dom de ser capaz,
E ser feliz.

Ando devagar porque já tive pressa
E levo esse sorriso porque já chorei demais.

Cada um de nós compõe a sua história,
Cada ser em si carrega o dom de ser capaz, e ser feliz".

Almir Sater

A Deus

Agradeço:

Por todos aqueles, presentes e ausentes, que participaram de minha vida.

Pelas coisas boas, pois me fizeram feliz.

Pelas coisas difíceis, pois me fizeram mais fortes.

Pelas coisas lentas, pois me fizeram ter paciência.

Pelas coisas ruins, pois me fazem lembrar que a vida não é um mar de rosas.

Por todos os anjos que colocou no meu caminho na forma de amigos.

Acima de tudo agradeço a Deus pelo dom da vida, por todas as bênçãos que me concedeu.

Alguns chamam de coincidência ou sorte.

Eu chamo Amor.

Ao meu Pai: **José Francisco de Oliveira** (In Memoriam)

Há dois anos atrás era meu primeiro dia de aula no mestrado e neste exato momento e dia de minha vida meu Pai partiu para junto de Deus.
Um homem que tanto admirei, com tantas virtudes e também com seus limites.
Às vezes a saudade bate grande. Tiro forças não sei de onde para suportar a tua ausência. Como eu queria que o senhor tivesse aqui para ver até onde cheguei!

Mas tenho a certeza em algum lugar está feliz.
Obrigada, por orientar o meu caminho, feito de lutas e incertezas mas também de muitas esperanças e sonhos!
Tenho o maior orgulho de ser sua filha!

A minha Mãe: **Severina Maria dos Santos Oliveira**

Dedico este momento de minha vida, à minha mãe, que nestes dois últimos anos não só foi Mãe, mas Mãe e Pai ao mesmo tempo, e que sempre esteve ao meu lado e me apoiou em todos meus passos. Sou eternamente grata à senhora, por tudo o que a senhora fez e por tudo que muitas vezes abriu mão de fazer, para me proporcionar o melhor .

Mãezinha, parabéns, por ser essa mulher guerreira, batalhadora, cheia de vida e vitoriosa, você é e sempre será minha fonte de inspiração.
Te amo!

Aos meus mais importantes familiares:

Não posso deixar de agradecer aos meus avós **Severino Bernadino e Maria Francisca**, meus "anjos da guarda", que estão sempre ao meu lado me dando assistência e todos os dias perguntando: "Lisiane já chegou?" ou "Como foi seu dia".

Agradeço também aos meus queridos tios: **Tio Toinho e Tia Jane**, e meu Primo-Irmão **Gleidson**, que sempre me ajudaram, aconselharam e incentivaram.

Vocês são as pessoas mais importantes de minha vida!

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente ao meu orientador e grande amigo, Prof. Raul Manhães de Castro, por esta oportunidade, e por ter creditado sua confiança no meu trabalho, mesmo quando nem me conhecia. Obrigada pelos puxões de orelha nas horas certas, pois me deram motivação para sempre seguir em frente e tentar me superar. Obrigada pelas conversas olho no olho que me renderam lições para toda a vida. Aproveito para lhe parabenizar pelo ser humano incrível, profissional dedicado, orientador exigente, crítico e criativo, e pesquisador entusiasmado e completamente apaixonado pelo que faz. Sinto-me afortunada por fazer parte do seu grupo.

À Sandra Lopes pela imensa contribuição ao meu trabalho. Por dedicar parte de seu tempo a ler e melhorar minha dissertação. Sandrinha, você foi um anjo que Deus colocou no meu caminho. Conviver com você é muito bom!

À Luciene, meu outro anjo da guarda, obrigada por ter me orientado quanto aos procedimentos da pesquisa e por toda ajuda durante toda a parte experimental, além de toda amizade e dos bons momentos compartilhados.

Aos estagiários Bruno e Amanda, pela dedicação ao trabalho e pela amizade durante este período, jamais me esquecerei de vocês. Obrigada também a Aline, Késia, Helry e Sebastian. No início ou no final, por maior ou menor tempo que convivemos, cada um de vocês teve uma importante contribuição neste trabalho, tornando os dias mais alegres, compartilhando as conquistas. Muito obrigada!

À Querida Neci, Secretária da Pós-Graduação. A mulher brava para quem chega, mas que com o decorrer do tempo chega a demonstrar o carinho de uma mãe. Obrigada pela dedicação, profissionalismo e amizade demonstrados durante todo esse período.

Aos professores da Pós-graduação em nutrição, pela excelente condução da nossa formação.

Aos colegas da turma de bases experimental: Cristiane, Marco, Solange e Adriana, pelo período que vivemos, e juntos dividimos aprendizado, brincadeiras, e algum sofrimento... Obrigada pelo apoio e companheirismo durante esse período. Foi muito bom trabalhar com vocês.

A todos os colegas da turma do mestrado em nutrição. Saudades dos que já tomaram outros rumos, parabéns a todos que também estão concluindo e muito boa sorte aos que estão chegando.

A minha amiga Carolina Beatriz, que desde o início da graduação sempre esteve pronta para me incentivar, me apoiar nos momentos difíceis, e dividir comigo os momentos alegres.

Ao veterinário Dr. França, pelo auxílio na aquisição de animais e disponibilidade para ajudar sempre que solicitado.

A Patrícia, a primeira pessoa a me incentivar a fazer mestrado.

Aos Padres João Kot, Luiz Melo e Rodney Antônio que muito me ajudaram com suas orações e palavras de incentivo.

A Capes e ao CNPq, pela concessão de bolsa de estudo.

A todos os amigos do grupo NNI em especial aos que convivi mais próximo: Lúcia, Wylla, Karla, Beth, Carol, Soninha, Matilde, Ana Elisa, Roberta, Hilton, Ribas, Rogério, Marcelo, Igor, Lígia (Me perdoem se esqueci mais alguém). Obrigada pela amizade, companheirismo e sentimento de grupo. A nossa união torna a todos muito mais fortes. Sozinhos podemos alguma coisa, mas unidos podemos muito mais.

Enfim a todos que de alguma forma contribuíram para realização desse trabalho, meus sinceros agradecimentos.

SUMÁRIO

	Pág
LISTA DE ABREVIATURAS _____	XI
LISTA DE FIGURAS E TABELAS _____	XII
RESUMO _____	XIV
ABSTRACT _____	XV
1. INTRODUÇÃO _____	16
1.1. DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NORADRENÉRGICO _____	18
1.2. NORADRENALINA E CONSUMO ALIMENTAR _____	22
2. JUSTIFICATIVA _____	25
3. OBJETIVOS _____	27
4. HIPÓTESES _____	29
5. MATERIAIS E MÉTODOS _____	31
5.1. ANIMAIS _____	32
5.2. ESTUDO DE INDICADORES DE DESENVOLVIMENTO SOMÁTICO _____	33
5.2.1. Avaliações murinométricas _____	33
5.2.2. Avaliação da maturação das características físicas _____	35
5.3. AVALIAÇÃO ONTOGÊNESE DE REFLEXOS _____	36
5.4. ESTUDO DO PADRÃO DO CONSUMO ALIMENTAR ADULTO _____	38
5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA _____	41
6. RESULTADOS _____	47
6.1. INDICADORES DE CRESCIMENTO SOMÁTICO _____	48
6.1.1. MEDIDAS MURINOMÉTRICAS _____	48
6.1.2. MATURAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS _____	51
6.2. ONTOGÊNESE DE REFLEXOS _____	52
6.3. PADRÃO DO CONSUMO ALIMENTAR ADULTO _____	53
7. DISCUSSÃO _____	59
7.1. CRESCIMENTO SOMÁTICO E DESENVOLVIMENTO E SENSÓRIO-MOTOR _____	60
7.2. CONSUMO ALIMENTAR _____	63
8. CONCLUSÕES _____	68

9. PERSPECTIVAS	70
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
11. ANEXOS	82

LISTA DE ABREVIATURAS

ACA:	Abertura do Conduto Auditivo
AO:	Abertura dos Olhos
AP:	Aversão ao Precipício
APA:	Abertura do Pavilhão Auditivo
CC:	Comprimento da Cauda
CV:	Colocação pelas Vibrissas
EAPc:	Eixo Ântero-Posterior do Crânio
EL:	Eixo Longitudinal do corpo
ELLc:	Eixo Látero-Lateral do Crânio
GH:	Hormônio do Crescimento
GN:	Geotaxia Negativa
III:	Irrupção dos Incisivos Inferiores
IIS:	Irrupção dos Incisivos Superiores
IRSn:	Inibidor da Recaptação de Serotonina/Noradrenalina
ISRn:	Inibidor Seletivo da Recaptação de Noradrenalina
ISRs:	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
PC:	Peso Corporal
PCA:	Peso Corporal Absoluto
PD:	Peso Diário
PP:	Preensão Palmar
PVN:	Núcleo Paraventricular do hipotálamo
RA:	Reação de Aceleração
RD:	Recuperação de Decúbito
RS:	Resposta ao Susto

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

Fig. 1. Molécula de noradrenalina	19
Fig. 2. Projeções do sistema noradrenérgico	19
Fig. 3. Manipulação farmacológica do sistema noradrenérgico	22
Fig. 4. Procedimentos para avaliação das medidas de crescimento somático	42
Fig. 5. Procedimentos para avaliação da maturação das características físicas	43
Fig. 6. Procedimento para avaliação de reflexos (parte 1)	44
Fig. 7. Procedimento para avaliação de reflexos (parte 2)	45
Fig. 8. Gaiola metabólica	46
Fig. 9. Evolução ponderal de ratos neonatos submetidos a tratamento com reboxetina ou clonidina durante o período de aleitamento.	48
Fig. 10. Evolução do eixo látero-lateral e antero-posterior do crânio de ratos neonatos submetidos a tratamento com reboxetina ou clonidina durante o período de aleitamento.	49
Fig. 11. Evolução do eixo longitudinal do corpo e comprimento da cauda de ratos neonatos submetidos a tratamento com reboxetina ou clonidina durante o período de aleitamento.	50
Fig. 12. Evolução ponderal de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina	53
Fig. 13. Variação percentual de peso de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina	54
Fig. 14. Consumo alimentar absoluto e relativo de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina	55
Fig. 15. Consumo hídrico absoluto e relativo de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina	56
Fig. 16. Eliminação fecal absoluta e relativa de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina	57
Fig. 17. Eliminação urinária absoluta e relativa de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina	58

TABELAS

Tabela. 1. Efeito do tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina sobre a maturação de características físicas em ratos	51
Tabela. 2. Efeito do tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina sobre a ontogênese de reflexos em ratos	52

RESUMO

Este trabalho teve como objetivo estudar a manipulação farmacológica do sistema noradrenérgico no período de aleitamento, seus efeitos sobre o desenvolvimento somático e sensorio-motor e repercussões desse tratamento sobre o padrão de consumo alimentar adulto. Ratos neonatos foram tratados com solução salina (NaCl 0,9%, s.c.), ou reboxetina (20mg/Kg p.c., s.c) ou clonidina (0,2mg/Kg p.c, s.c). Durante o período neonatal foi observado que a reboxetina não alterou os parâmetros de crescimento somático, tais como evolução ponderal, medidas murinométricas e maturação de características físicas. Foi observado antecipação do reflexo de aversão ao precipício, mas não houve alteração dos demais reflexos. O tratamento neonatal com clonidina provocou redução do ganho de peso e redução do crescimento dos eixos do crânio. Não alterou a maturação das características físicas e a ontogênese de reflexos. No rato adulto, o tratamento neonatal com reboxetina ocasionou redução do consumo alimentar, da ingestão hídrica e da eliminação fecal. O tratamento com clonidina aumentou a ingestão hídrica, a eliminação fecal e a eliminação urinária. Concluímos que a inibição neonatal da recaptura da noradrenalina não retarda o padrão de crescimento somático, mas alterou o desenvolvimento sensorio-motor, e que a ativação de receptores adrenérgicos alfa-2 com agonistas adrenérgicos alfa-2, retardou o crescimento somático. Concluímos também que ambas manipulações alteraram de forma duradoura o padrão de consumo alimentar na vida adulta.

ABSTRACT

The objective of this work was to study the pharmacological manipulation of the noradrenergic system in the suckling period, its possible effects on the somatic and sensorial-motor development and the eventual repercussions on the pattern of adult alimentary consumption. Neonate rats were treated with saline solution (NaCl 0,9%, s.c.), or reboxetine (20mg/Kg p.c., s.c) or clonidine (0,2mg/Kg p.c, s.c). During the period neonatal, the reboxetina didn't alter the parameters of somatic growth, such as: body evolution, murinometric measures and maturation of physical characteristics. There was anticipation of the cliff avoidance reflex, but there was not alteration of the other reflexes. The neonatal treatment with clonidine provoked reduction of the weight gain and reduction of the growth of the axis of the cranium. It didn't alter the maturation of the physical characteristics and the ontogenesis of reflexes. In the adult rat, the treatment neonatal with reboxetine caused reduction of the alimentary consumption, of the water ingestion and of the fecal elimination. The treatment with clonidine increased the ingestion of water, the fecal elimination and the urinary elimination. In conclusion, the inhibition neonatal of the reuptake of the noradrenalin doesn't delay the pattern of somatic growth, but it can alter the development sensorial-motor; the activation of alpha-2 adrenergic receptors with its agonists can delay the somatic growth. The pharmacological manipulations accomplished in that study they can alter the pattern of alimentary consumption in the adult life.

1. INTRODUÇÃO

Durante o desenvolvimento das estruturas dos sistemas fisiológicos, inclusive do sistema nervoso, podem ser distinguidas de forma geral três fases. Na primeira ocorre rápida divisão celular e o tamanho das células permanece constante. A segunda fase é caracterizada pelo aumento no número e no tamanho das células, e na relação proteína/DNA, devido ao decréscimo na síntese deste. Na terceira fase há aumento no tamanho celular, com interrupção da síntese de DNA, enquanto continua o acúmulo de proteínas (Winick *et al*, 1972). Essas fases são caracterizadas por hiperplasia, hiperplasia com hipertrofia, e hipertrofia, respectivamente (Winick *et al*, 1972).

Durante a ontogênese do sistema nervoso central, tanto no homem como no rato, a fase que envolve processos de diferenciação neuronal, migração, sinaptogênese, multiplicação glial e mielinização é particularmente decisiva para a determinação das características morfofuncionais adultas (Dobbing, 1964; Morgane *et al.*, 1978). Desta forma, este período é considerado crítico no desenvolvimento (Winick *et al*, 1972; Morgane *et al*, 1993). Manipulações nutricionais ou farmacológicas podem alterar aspectos relacionados ao desenvolvimento (Manhães de Castro, 2001; Deiró *et al*, 2004; Souza *et al.*, 2004; Morgane *et al.*, 2002).

A regulação do padrão e da velocidade dos processos de crescimento e a diferenciação celular característicos de cada espécie ocorrem através das interações de sinais químicos, que direta ou indiretamente, agem sobre genes específicos (Turlejski, 1996). Esta sinalização ocorre em nível celular, envolvendo moléculas difusíveis e receptores de membrana (McConnel, 1990). Algumas destas substâncias que sinalizam a diferenciação de células no sistema nervoso são denominadas neurotransmissores, que também participam no crescimento e desenvolvimento de órgãos em outros sistemas fisiológicos (Levitt *et al*, 1997).

Os sistemas de neurotransmissores estão presentes desde a embriogênese no sistema nervoso, em organismos primitivos (Wallace, 1982; Turlejsky, 1996; Buznikov *et al*, 2001) e em espécies mais evoluídas (Lauder e Krebs, 1978; Patel *et al*, 1983; Weiss *et al*, 1998). Em embriões de roedores, por exemplo, as catecolaminas têm sido detectadas nos estágios iniciais da divisão celular (Burden e Lawrence, 1973; Sady-Kova *et al*, 1990; Rowe *et al*, 1993). Vários estudos ainda indicam que esses neuromediadores regulam vários processos básicos do desenvolvimento, dentre os quais, divisão, morfogênese e diferenciação celular (Buznikov, 1990, 1996, 1999). As catecolaminas parecem exercer regulação específica sobre a proliferação e diferenciação das células nervosas (Pabbathi *et al*, 1997; Miranda-Contreras *et al*, 1998; Pliego Rivero *et al*, 1999; Herlenius e Langercrantz, 2001).

1.1. DESENVOLVIMENTO DO SISTEMA NORADRENÉRGICO

Dentre as catecolaminas, substâncias sintetizadas a partir do aminoácido tirosina, destaca-se a noradrenalina. Esse neurotransmissor é largamente distribuído no sistema nervoso central (Moore e Bloom, 1979). Apresenta também ação periférica, sendo o principal neurotransmissor nos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo simpático (Burt, 1995). No encéfalo, as vias noradrenérgicas se originam no *locus coeruleus* do tronco encefálico, innervando o córtex, tálamo, amígdala, hipocampo, hipotálamo e medula espinal (Foote *et al*, 1983).

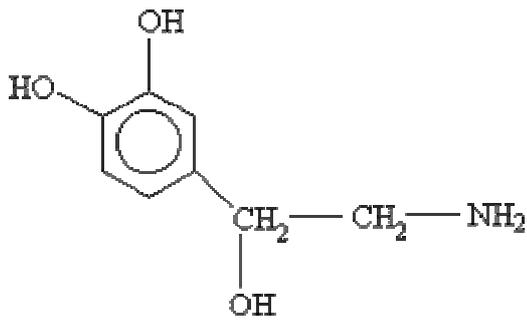


Fig 1. Molécula da noradrenalina

Norepinephrine system

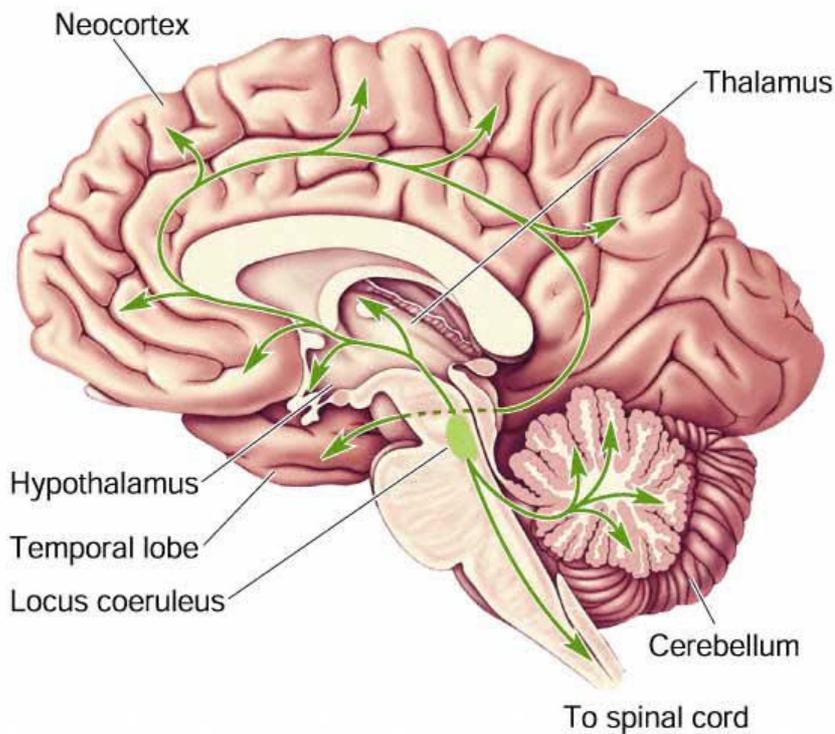


Fig. 2. Projeções do sistema noradrenérgico
(fonte: www.fi.au.dk/uk/jl/bc15/fig1511.jpg)

Os neurônios noradrenérgicos aparecem no estágio inicial de maturação do sistema nervoso central. No rato esse estágio se dá entre o 10º e o 14º dia de vida fetal e no Homem entre a 5ª e a 6ª semana gestacional (Sundstron *et al*, 1993).

Existem consideráveis evidências de que a noradrenalina, através de ação sobre os seus receptores, exerce um importante papel durante o desenvolvimento do sistema nervoso central (Felten *et al*, 1982; Parnavelas e Blue, 1982; Lorton *et al*, 1988; Lauder, 1993;

Rowe *et al*, 1993; Pendleton *et al*, 1998; Helenius e Langercrantz, 2004). A noradrenalina regula vários aspectos do desenvolvimento neuronal inclusive migração, diferenciação, sinaptogênese, plasticidade, expressão de enzimas metabólicas, densidade e sensibilidade de receptores a neurotransmissores (Méier *et al*, 1991; Whitaker-Azmitia, 1991; Lauder, 1993).

Os receptores adrenérgicos são encontrados nos neurônios adrenérgicos no sistema nervoso central e também no sistema nervoso periférico nas conexões entre os gânglios simpáticos e o órgão efector (Zanine, 1994). A ação em nível celular da noradrenalina é produzida através de ativação de 3 tipos de receptores: alfa-1, alfa-2 e beta adrenérgicos (Torres *et al*, 2003, Bylund *et al*, 1994). Os receptor alfa-1 e beta são receptores pós-sinápticos, já os receptores alfa-2 são pré e pós-sinápticos (Zanine, 1994; Stahl, 1997). Os receptores adrenérgicos alfa-2 pré-sinápticos regulam a liberação de noradrenalina, quando estes receptores são ativados ocorre inibição da liberação de noradrenalina (Starke, 2001; Bücheler *et al*, 2002). Os receptores adrenérgicos alfa-2 pós-sinápticos participam da transdução dos sinais (Happe *et al*, 2004).

Após liberada, a noradrenalina presente na fenda sináptica é recaptada por proteínas transportadoras. Estas proteínas estão localizadas no terminal pré-sináptico (Stahl, 1997). Elas interrompem a ação sináptica da noradrenalina, retirando as moléculas que estão livres na fenda sináptica, interrompendo assim a ação destas (Stahl, 1997). Estas proteínas transportadoras são vitais para a regularização da atividade funcional de neurônios noradrenérgicos e assim são alvo natural para drogas psicoativas (Sanders *et al*, 2005). Uma vez no interior do terminal nervoso pré-sináptico, a noradrenalina pode ser rearmazenada em vesículas para subsequente reutilização, ou pode ser destruída por ação de enzimas mitocondriais (Bylund *et al*, 1994; Stahl, 1997; Hein and Kobilka, 1997; Kable *et al*, 2000; Torres *et al*, 2003).

Uma forma de manipular o sistema noradrenérgico é, farmacologicamente, através dos inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina (ISRn) (Riva *et al*, 1989). A ação destas substâncias aumenta a concentração de noradrenalina na fenda sináptica, potencializando seu efeito. Recentemente, foi desenvolvida a reboxetina, uma droga capaz de inibir seletivamente a recaptação de noradrenalina (Riva *et al*, 1989; Dostert *et al*, 1997; Wong *et al*, 2000).

Outra forma de interferir no sistema noradrenérgico, é através da utilização de agonista do receptor alfa-2, como a clonidina. Este agonista, ao ativar os receptores pré-sinápticos, inibe a liberação de noradrenalina (Starke, 2001) e conseqüentemente promove diminuição da concentração do neurotransmissor na fenda sináptica. Estes procedimentos possibilitam, por exemplo, o estudo dos efeitos da noradrenalina sobre o desenvolvimento. Agonistas são fármacos que atuam em receptores e elicitam uma resposta que pode ser um aumento ou uma diminuição em uma manifestação particular da atividade celular ou de células às quais os receptores estão associados. Atuam em um conjunto específico de receptores de uma dada célula (ou população de células) de modo que o complexo agonista-receptor desencadeia uma resposta quando os receptores não estão engajados em interações com drogas de origem exógena ou endógena (Zanine, 1994).

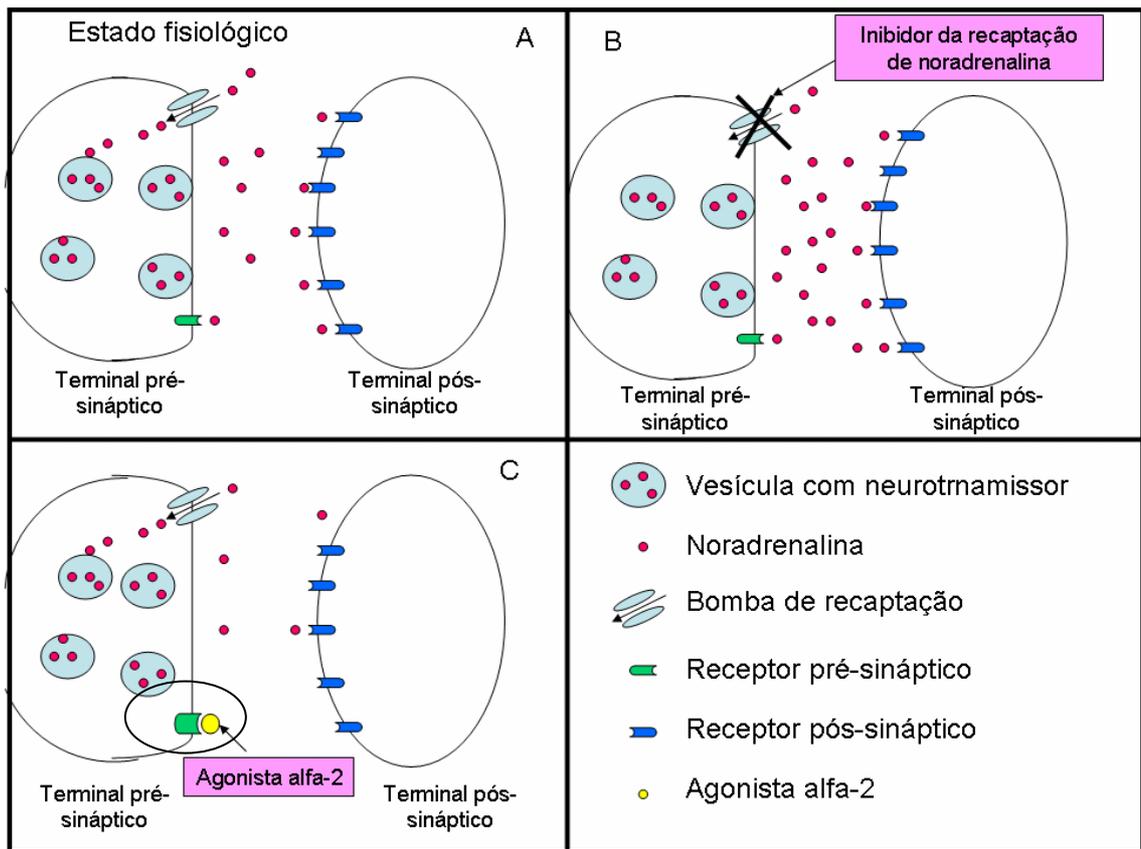


Fig. 3. Manipulação farmacológica do sistema noradrenérgico: (A) Esquema representado a liberação e recaptação normal da noradrenalina, (B) a ação de um inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina, e (C) a ação de um agonista alfa-2 adrenergico.

Estímulos ou insultos no período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso podem resultar em mudanças a longo prazo na estrutura e na função orgânica. Por exemplo, o estresse cuja atividade catecolaminérgica está exacerbada, incidindo no período pré-natal ou perinatal, pode causar distúrbios na expressão de neurotransmissores e neuromoduladores e seus receptores e, por conseguinte, no plano de suas atividades (Herlenius e Langercrantz, 2004).

1.2. NORADRENALINA E CONSUMO ALIMENTAR

A noradrenalina participa da regulação de vários comportamentos, dentre os quais, destaca-se o comportamento alimentar. A expressão do comportamento alimentar é o

resultado da interação entre mecanismos periféricos e centrais de controle (York, 1999; Hallford e Blundell, 2000; Kobayashi, 2001). Alterações provocadas nestes mecanismos podem acarretar transtornos no padrão comportamental (Blundell *et al*, 1993).

Uma das principais estruturas do SNC envolvida na regulação do comportamento alimentar é o hipotálamo. Os núcleos hipotalâmicos paraventricular, dorsomedial, arqueado e hipotálamo lateral apresentam direta relação com o controle do comportamento alimentar (Kalra, 1999). Os estudos mais recentes têm identificado no hipotálamo os sítios de produção, liberação e área de atuação de várias moléculas que estimulam ou inibem a ingestão alimentar (Leibowitz *et al*, 1989; Horvath *et al*, 1995; Horvath *et al*, 1996).

O período crítico de diferenciação e maturação do hipotálamo é pós-natal (Pozzo-Miller e Aoki, 1992). Durante esse período, essa estrutura é vulnerável a influências ambientais que podem modificar sua estrutura e função, o que pode ser base para o desencadeamento de patologias na vida adulta (Davidowa e Plagemann, 2001).

Neurônios noradrenérgicos enviam projeções para o hipotálamo (Palkovis, 1981), estas podem estar envolvidas com os mecanismos que controlam o comportamento alimentar (Wellman, 2000). O hipotálamo possui altos níveis de receptores alfa-2 no adulto (Happe *et al*, 2004). Em ratos, A partir do 1º dia pós-natal mais de 50% dos níveis desses receptores são observados nesta região (Sanders *et al*, 2005; Happe *et al*, 2004). Receptores noradrenérgicos atuam de forma específica modulando o comportamento alimentar (National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, 1996). Assim, a ativação de receptores alfa-1, beta-2 e beta-3 promove redução do consumo de alimentos, enquanto a estimulação de receptores alfa-2 induz aumento neste consumo (National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, 1996; Tsujii e Bray, 1998; White *et al*, 2004; Ramos, 2005). Certas drogas podem atuar reduzindo o consumo alimentar via liberação de noradrenalina e subseqüentemente ativação de receptores alfa-1 (Wellman, 2000).

A diversidade de funções atribuídas à noradrenalina e ao receptor alfa-2 adrenérgico durante o período de rápido crescimento do sistema nervoso é notável. Desperta grande interesse o fato de existirem funções tróficas relacionadas a esse neurotransmissor, além de sua presença expressiva nesta fase do desenvolvimento. Existe uma complexa relação entre os eventos celulares que ocorrem durante o desenvolvimento do sistema nervoso e os processos da construção de comportamentos, muito dos quais são a base para a sobrevivência da espécie. A evolução de padrões de comportamento alimentar está entre os comportamentos vitais. A alteração funcional promovida por agentes farmacológicos, nesse sistema, durante o desenvolvimento é uma questão relevante. A proposta deste trabalho é avaliar a influencia do sistema noradrenérgico nos processos de desenvolvimento e também, suas repercussões sobre os padrões de consumo alimentar no adulto.

2. JUSTIFICATIVA

É crescente na clínica o uso de antidepressivos no tratamento da depressão pós-parto e em crianças e adolescentes (Sanders *et al*, 2005). Grande parte dos antidepressivos atuais atuam em sistemas de monoaminas, tais como a serotonina e a noradrenalina, e é de grande necessidade a aquisição de novos conhecimentos a respeito do papel da noradrenalina sobre o desenvolvimento, bem como se perturbações nestes sistemas no período crítico de desenvolvimento podem provocar alterações fisiológicas e comportamentais que se perpetuem até a vida adulta.

É escasso na literatura estudos que utilizem a administração de agentes noradrenérgicos no período neonatal. Dessa forma este estudo, utilizando o rato como modelo experimental, poderá fornecer subsídios para melhor compreensão dos efeitos de manipulações farmacológicas do sistema noradrenérgico durante o período crítico de desenvolvimento do sistema nervoso central sobre o crescimento somático e sensório-motor, e suas repercussões sobre o consumo alimentar adulto. Além disso, os resultados poderão contribuir para esclarecer o possível envolvimento do sistema noradrenérgico no crescimento e desenvolvimento.

Este estudo também tem grande importância para o grupo de pesquisa “Nutrição, Neuropsicofarmacologia e Imunidade”, pois contribui para a consolidação da hipótese da participação de neurotransmissores sobre o crescimento e desenvolvimento em especial a serotonina e a noradrenalina.

3. OBJETIVOS

Geral:

Investigar em ratos, durante o período de aleitamento, os efeitos do tratamento com inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina ou de agonista adrenérgico, sobre a maturação somática, o desenvolvimento sensório-motor e o padrão adulto do consumo alimentar e hídrico.

Específicos:

Avaliar:

No período neonatal:

- A evolução ponderal;
- A evolução das medidas murinométricas: eixos látero-lateral e antero-posterior do crânio, eixo longitudinal do corpo e comprimento da cauda;
- A maturação de características físicas: abertura dos olhos, abertura do pavilhão e conduto auditivo e irrupção dos incisivos superiores e inferiores;
- A ontogênese dos reflexos: preensão palmar, recuperação de decúbito, aversão ao precipício, colocação pelas vibrissas, geotaxia negativa, reação de aceleração e reação ao susto;

Na Idade Adulta:

- O consumo alimentar e hídrico;
- A eliminação fecal e urinária.

4. HIPÓTESES

A manipulação farmacológica durante o período de aleitamento com inibidor da recaptura da noradrenalina em ratos, não promove alterações no crescimento somático e desenvolvimento sensório-motor.

A manipulação farmacológica durante o período de aleitamento com inibidor da recaptura da noradrenalina em ratos, não promove alteração no padrão do consumo alimentar e hídrico no rato adulto.

A manipulação farmacológica durante o período de aleitamento com agonista adrenérgico em ratos, promove alterações no crescimento somático e desenvolvimento sensório-motor.

A manipulação farmacológica durante o período de aleitamento com agonista adrenérgico em ratos, não promove alteração no padrão do consumo alimentar e hídrico no rato adulto.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. ANIMAIS

Foram utilizados ratos albinos da linhagem *Wistar*, da colônia do Departamento de Nutrição da Universidade Federal de Pernambuco. Estes receberam dieta padrão do biotério (LABINA - Purina do Brasil S/A) e água *ad libitum*, durante toda a vida. Os animais foram mantidos em sala com temperatura de $23 \pm 2^\circ \text{C}$ e ciclo de claro-escuro de 12h (luz: 6:00 às 18:00 h; escuro: 18:00 às 6:00 h). Após o nascimento, seis ratos neonatos machos, com no mínimo 6g, foram escolhidos e mantidos com suas mães para amamentação durante os primeiros 21 dias pós-natais. O dia do nascimento foi considerado dia 0 (zero), sendo o tratamento e as avaliações iniciados 24 horas após o parto (1^o dia). Cada ninhada foi composta por 6 filhotes, destes, 3 animais eram tratados com solução salina (n = 25, 0,9% de NaCl, 1 ml/kg, s.c) e 3 animais eram tratados com reboxetina (n = 25, 20 mg/Kg, s.c), ou com clonidina, (n = 15, 0,2mg/Kg, s.c)

Os animais receberam o tratamento diariamente às 13 h, do 1^o ao 21^o dia pós-natal.

5.2. ESTUDO DE INDICADORES DE DESENVOLVIMENTO SOMÁTICO.

5.2.1. Avaliações Murinométricas

Cada animal era avaliado diariamente de 12:00 às 13:00, nos primeiros 21 dias de vida, quanto às seguintes medidas:

- **Peso Corporal (PC)** - Era aferido diariamente, utilizando-se uma balança eletrônica (Marte, modelo S-000 com sensibilidade para 0,01g) afim de, entre outros objetivos, estabelecer a evolução ponderal dos grupos experimentais.

- **Eixo Latero-lateral do Crânio (ELLC)** – Este eixo era considerado tendo como referência a linha perpendicular ao eixo longitudinal do crânio, dividindo os pavilhões auriculares ao meio. O pesquisador continha o animal com uma das mãos, tendo a cabeça deste entre os dedos indicador e polegar. Assim, com auxílio do paquímetro, procedia-se a medida, em mm, do eixo látero-lateral do crânio (Fig. 4A).

- **Eixo Antero-posterior do Crânio (EAPc)** - Para a medida do eixo ântero-posterior do crânio, era tomado como referência, a linha média que vai da extremidade do focinho até o ponto coincidente com a crista occipital. O pesquisador continha o rato com uma das mãos, mantendo a cabeça do animal entre os dedos indicador e polegar. Tomando-se desta forma a medida, em mm, com auxílio do paquímetro (Fig 4B).

- **Eixo Longitudinal do Corpo (EL)** - O eixo longitudinal era medido, contendo delicadamente o corpo do animal com os dedos de forma que o corpo fosse mantido sob os dedos anular e médio e a cauda sob o indicador, causando uma rápida imobilização. Dessa

forma com ajuda de uma caneta, os pontos entre o focinho e a base da cauda eram marcados e a distância entre estes, efetuada com paquímetro (Fig. 4C).

- **Comprimento da Cauda (CC)** - O animal era contido delicadamente com uma das mãos do pesquisador. Em seguida, era encostado o trem posterior do animal na borda de uma mesa lisa e plana. Por sobre a mesa, a cauda do animal era delicadamente mantida bem estirada. Com uma caneta, era feito uma marca na mesa, coincidente com a extremidade da cauda. Media-se então a distância em mm, entre as duas extremidades, com a ajuda de um paquímetro (marca FWP) (Fig. 4D).

5.2.2. Avaliação da Maturação de Características Físicas:

Cada animal dos diferentes grupos foi analisado diariamente, do 1^o ao 21^o dia pós-natal, entre 12:00 e 13:00 horas, quanto à maturação dos seguintes caracteres físicos: Abertura do pavilhão auditivo (APA), abertura do conduto auditivo (ACA), irrupção dos incisivos inferiores (III) e superiores (IIS) e abertura dos olhos (AO). Era considerado o primeiro dia de uma série de dois dias de confirmação à observação da característica em estudo. Estas características físicas eram observadas com a ajuda de uma lupa (2x) com foco luminoso, da seguinte forma:

APA - Era observado quando os dois pavilhões, primitivamente dobrados ao nascimento sobre o orifício auricular, desfizessem a dobra, ficando livre e palpável pelo pesquisador (Fig. 5A).

ACA - Era registrado no dia em que os dois orifícios auriculares, primitivamente obliterados, abriam-se, tornando-se visível com auxílio de lupa com foco luminoso (Fig. 5B).

III - A irrupção dos incisivos inferiores era registrada, quando se observa o rompimento da gengiva com exposição incisal (Fig. 5C).

IIS - A irrupção dos incisivos superiores era registrada, quando se observa o rompimento da gengiva com exposição incisal (Fig. 5C).

AO - Era registrado o dia em que ambos os olhos se encontravam abertos e com a presença de movimento palpebral (Fig. 5D).

5.3. AVALIAÇÃO DA ONTOGÊNESE DE REFLEXOS.

Foram analisados diariamente, em cada animal dos diferentes grupos, do 1^o ao 21^o dia pós-natal, **das 11:00 às 13:00 horas** o desenvolvimento dos seguintes reflexos: Preensão Palmar (PP), Recuperação de Decúbito (RD), Colocação pelas Vibrissas (CV), Aversão ao Precipício (AV), Geotaxia Negativa (GN), Resposta ao Susto (RS) e Reação de Aceleração (RA) (Smart e Dobbing, 1971). Para cada um dos reflexos, foi registrado o dia da sua consolidação, após três dias consecutivos de confirmação.

Procedeu-se às avaliações do desenvolvimento sensório-motor (reflexos), utilizando-se instrumentos elaborados ou existentes no laboratório, conforme descrição abaixo:

- **PP** - Utilizando-se um bastonete com aproximadamente 5cm de comprimento por 1mm de diâmetro, fazia-se uma leve percussão na palma da pata dianteira esquerda de cada animal. A resposta positiva era considerada, quando houvesse a flexão rápida dos dedos após duas tentativas. Este reflexo é primitivo e inato, sendo sua presença indicativa de imaturidade do sistema nervoso, ou seja, com a maturação ocorre inibição deste reflexo. Registra-se, portanto, o dia do desaparecimento do reflexo como resposta negativa (Fig. 6A)

- **RD** - O rato era colocado em decúbito dorsal sobre uma superfície plana. Considerar-se a resposta positiva, quando o animal girasse o corpo e assumisse a posição de decúbito ventral apoiado nas quatro patas sobre a superfície, num período máximo de 10s (Fig. 6B)

- **CV** - O rato era suspenso pela cauda de tal forma, que suas vibrissas tocassem levemente a borda de uma mesa. A resposta era considerada positiva, quando o animal, no tempo máximo de 10s, colocasse as patas anteriores sobre a mesa tentando caminhar (Fig. 6C).

- **AP** - O animal era colocado com as patas dianteiras sobre a borda de uma superfície plana e alta (mesa) de maneira a detectar o precipício. A resposta positiva era considerada quando o animal, no tempo máximo de 10s, se deslocasse 45° do precipício, caracterizando a aversão (Fig. 6D).

- **GN** - O animal era colocado ao centro de uma rampa de 45° de inclinação forrada com material antiderrapante (papel crepom), com a cabeça no sentido descendente. A resposta reflexa era considerada positiva quando o animal, num período máximo de 10s, o animal se voltasse completamente, girando o corpo aproximadamente 140° e posicionando a cabeça em sentido ascendente (Fig. 7A).

- **RS** - O rato era submetido a um estampido agudo, produzido pela percussão de um bastão metálico sobre um recipiente também metálico. A resposta era considerada positiva quando ocorresse uma simultânea retração e imobilização rápida e involuntária do corpo do animal, característica do susto (Fig. 7B).

- **RA** - Segurando-se o rato pelas quatro patas, com o dorso voltado para baixo, a uma altura de 30 cm (uma régua de 30 cm, perpendicular ao plano servirá como guia), era observada sua queda livre sobre um leito de espuma sintética (30 x 12 cm). A resposta era considerada positiva, quando o animal girava completamente o corpo, voltando o ventre para baixo, caindo na superfície apoiado sobre as quatro patas (Fig 7C).

5.4. ESTUDO DO PADRÃO DO CONSUMO ALIMENTAR ADULTO

Aos 60 dias de vida os animais foram colocados em gaiola metabólica individual de acrílico. A gaiola metabólica dispõe de comedouro, bebedouro, coletor de fezes e de urina (Fig. 8A). Após 3 dias de adaptação, foi aferido diariamente o peso, a ingestão de ração e de água, a eliminação de fezes e de urina. Essas avaliações foram realizadas durante 7 dias a contar a partir do 4º dia em que os animais foram colocados em gaiolas metabólicas. As avaliações sempre foram efetuadas entre 12:00 e 13:00 horas. Para cada animal dos diferentes grupos, foram avaliados os seguintes dados:

Peso Corporal: O peso corporal foi aferido em balança digital (Marte, modelo S-000, com sensibilidade de 0,01g).

Ração: Diariamente foi oferecido 25 g de ração (Labina), em pó, e após 24 horas era pesado o rejeito. A diferença entre a quota oferecida e o rejeito foi considerado a quota ingerida. Todas as pesagens foram realizadas em balança digital (Marte, modelo S-000, capacidade para 4Kg, precisão de 0,01 g) (Fig. 8B).

Água: Diariamente foi oferecido 100ml de água, e após 24 horas era medido o volume rejeitado. A diferença entre a quota oferecida e o rejeito era considerado a quota ingerida. O volumes oferecidos e rejeitados eram quantificados em proveta graduada (Fig. 8C).

Fezes: Diariamente, o volume fecal encontrado no coletor de fezes da gaiola era pesado em balança digital. Em seguida o coletor era esvaziado (Fig. 8D).

Urina: Diariamente, a urina encontrada no coletor era medida em proveta graduada. O volume encontrado era expresso em ml (Fig. 8D).

Através dos dados coletados, foram obtidos:

Varição Percentual de Peso: Foi calculado através da seguinte fórmula: $VPP = (PD - PI)/PI \times 100$. Onde, PI é o Peso Corporal Absoluto (PCA) no início do tratamento e PD (Peso diário) é o PCA em um dia qualquer durante o tratamento.

Ingestão Alimentar Absoluta (IAA): Corresponde a quantidade de ração ingerida, em gramas, pelo animal diariamente. Para o cálculo, utilizava-se a fórmula: $QI = QO - RA$. Onde, QO é a quota oferecida e RA é a quota rejeitada, tomado 24 horas após a QO.

Ingestão Alimentar Relativa (IAR): Foi calculado através da seguinte fórmula: $IAR = (IAA/PCA) \times 100$. Onde, IAA é a ingestão alimentar absoluta e PCA é o peso corporal absoluto tomado 24 horas após a QO.

Ingestão Hídrica Absoluta (IHA): Corresponde à quantidade de água ingerida, em ml, pelo animal diariamente. Para o cálculo, foi utilizada a fórmula: $QHI = QHO - RH$. Onde, QHO é a quota hídrica oferecida e RH é a quota rejeitada tomado 24 horas após a QO.

Ingestão Hídrica Relativa (IHR): Foi calculada utilizando a seguinte fórmula: $IHR = (IHA/PCA) \times 100$. Onde, IHA é a ingestão hídrica absoluta e PCA é o peso corporal absoluto tomado 24 horas após a QO.

Eliminação Fecal Absoluta (EFA): Corresponde ao peso absoluto (em gramas) das fezes de cada animal obtido em um dia qualquer durante o tratamento.

Eliminação Fecal Relativa (EFR): Foi calculada utilizando a seguinte fórmula: $EFR = (EFA / PCA) \times 100$. Onde, EFA é a eliminação fecal absoluta e PCA é o peso corporal absoluto tomado no mesmo dia da obtenção de EFA.

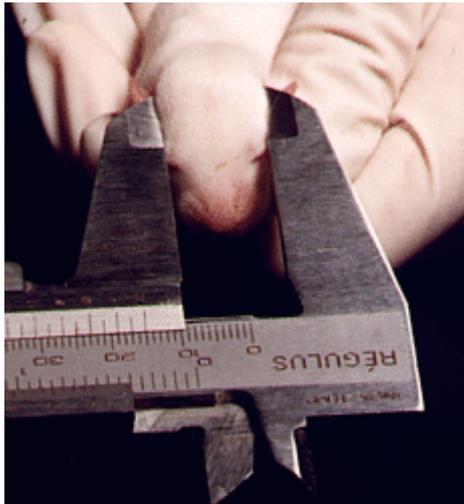
Eliminação Urinária Absoluta (EUA): Corresponde ao volume de urina, em ml, eliminado por cada animal obtido em um dia qualquer durante o tratamento.

Eliminação Urinária Relativa (EUR): Foi calculada utilizando a seguinte fórmula: $EUR = (EUA / PCA) \times 100$. Onde, EUA é a eliminação urinária absoluta e PCA é o peso corporal absoluto tomado no mesmo dia da obtenção de EUA.

Estes índices foram calculados segundo a metodologia de Deiró (1998).

5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Para comparação dos parâmetros entre os grupos, foi empregado a ANOVA ONE WAY, seguida de teste de Dunnet, para os dados paramétricos. Para os dados não paramétricos, foi utilizado o teste de Kruskal-wallis seguido do teste de Dunn's. A significância estatística foi considerada, admitindo-se um nível crítico de 5% em todos os casos.



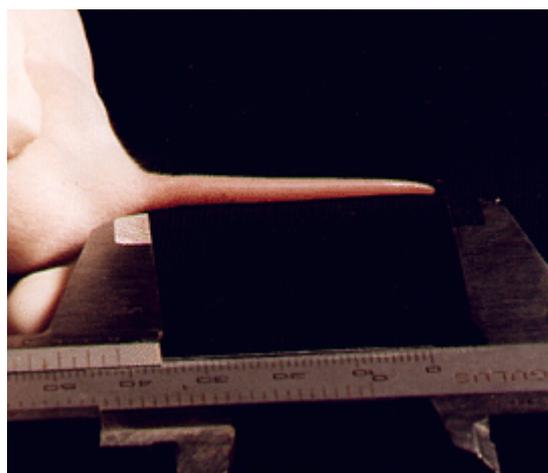
A



B



C



D

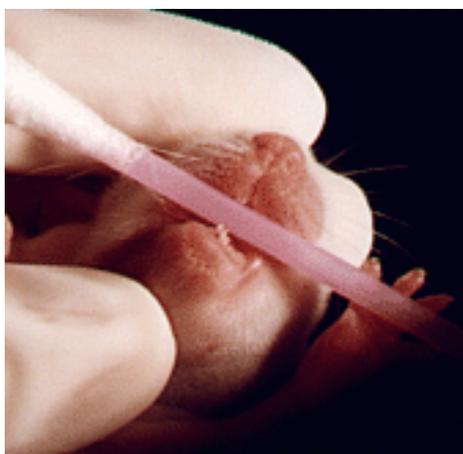
Fig 4. Procedimentos para avaliação das medidas de crescimento somático: (A) Eixo látero-lateral do crânio, (B) Eixo antero-posterior do crânio, (C) Eixo longitudinal do corpo, (D) Comprimento da cauda (Fotografias: Barros, 1999).



A



B



C

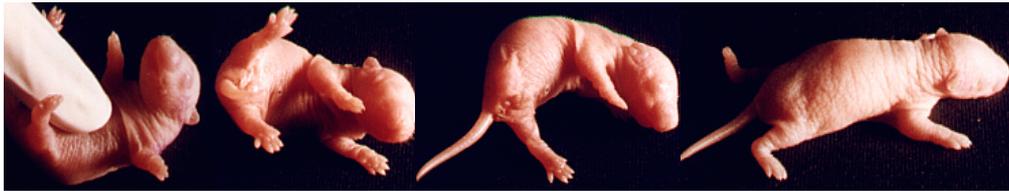


D

Fig. 5. Procedimentos para avaliação da maturação das características físicas: (A) Abertura do pavilhão auditivo, (B) Abertura do conduto auditivo, (C) Irrupção dos incisivos, (D) Abertura dos olhos (Fotografias: Barros, 1999).



A



B



C



D

Fig. 6. Procedimento para avaliação de reflexos (parte 1): (A) Prensão palmar, (B) Recuperação de decúbito, (C) Colocação pelas vibrissas, (D) Aversão ao precipício (Fotografias: Barros, 1999).

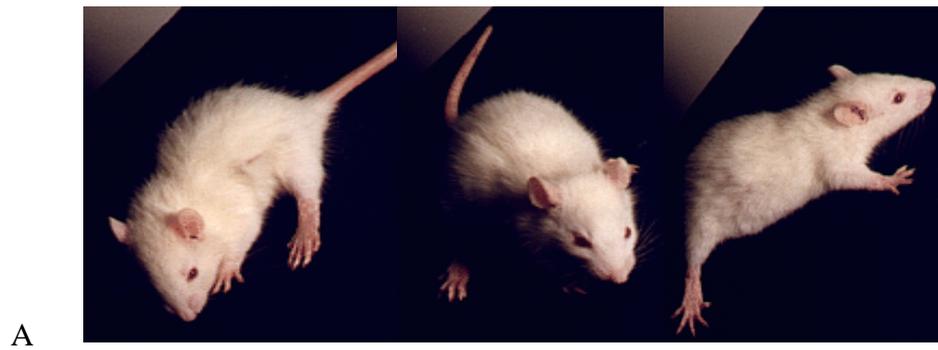


Fig. 7. Procedimento para avaliação de reflexos (parte 2): (A) Geotaxia negativa, (B) Reação ao susto, (C) Reação de aceleração (Fotografias: Barros, 1999).

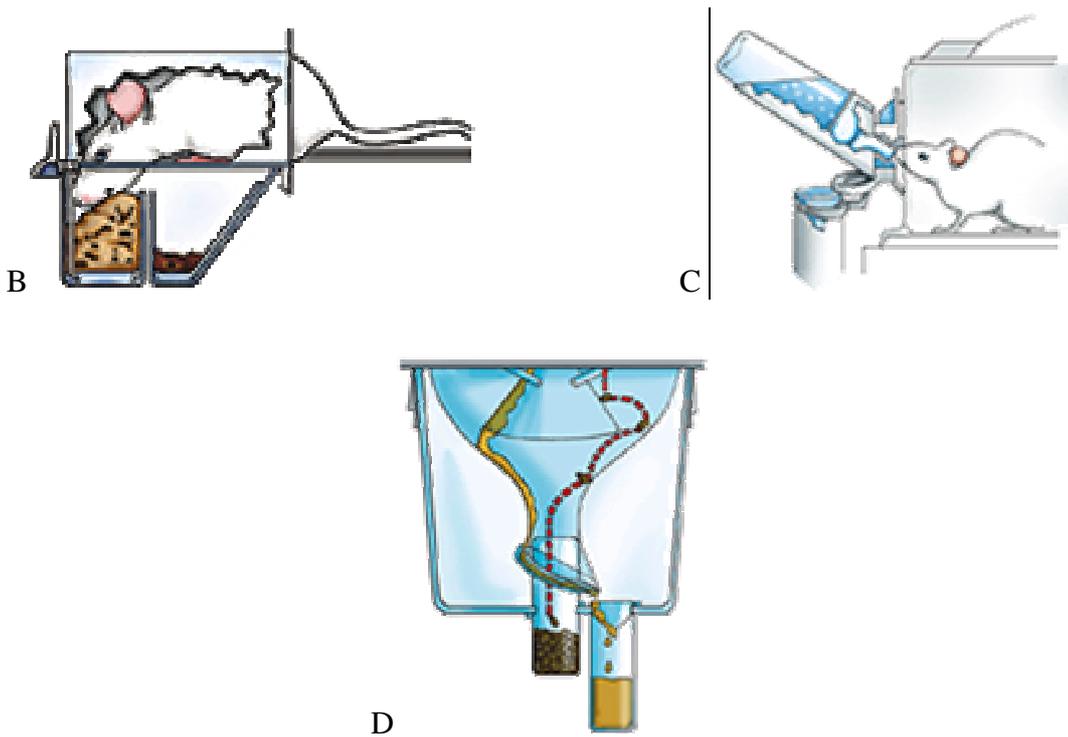
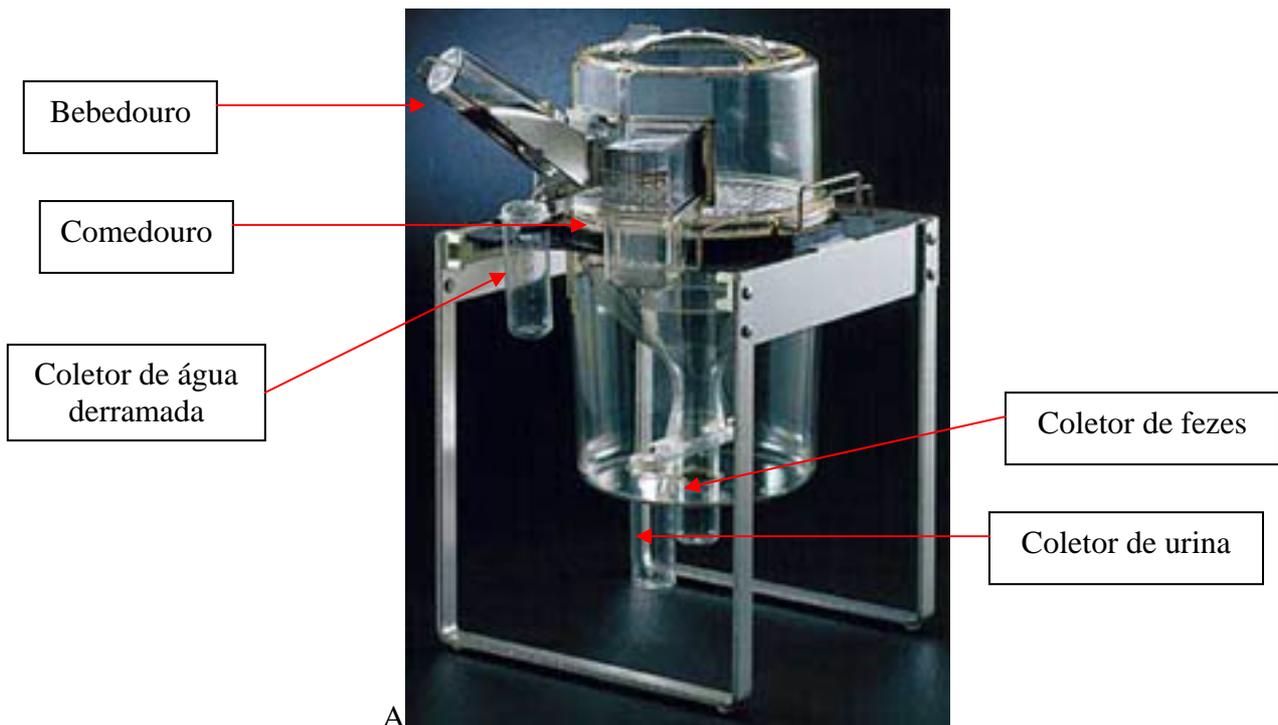


Fig. 8. Gaiola metabólica: (A) Fotografia de uma gaiola metabólica, (B) Figura ilustrativa mostrando o animal posicionado junto ao comedouro, (C) Figura ilustrativa mostrando o animal posicionado junto ao bebedouro e mostrando a coleta de sobra de bebidas pelo dreno, (D) Figura ilustrativa mostrando a separação de fezes e urina. Fotografias: www.instrulab.com.br.

6. RESULTADOS

6.1. INDICADORES DE CRESCIMENTO SOMÁTICO

6.1.1. MEDIDAS MURINOMÉTRICAS

Peso Corporal

Quanto à evolução ponderal, o grupo reboxetina não diferiu do grupo salina, durante os primeiros 21 dias pós-natal. No entanto, o grupo clonidina apresentou menor ganho de peso comparado ao grupo salina ($p < 0,05$) a partir do 13º dia (Fig. 9).

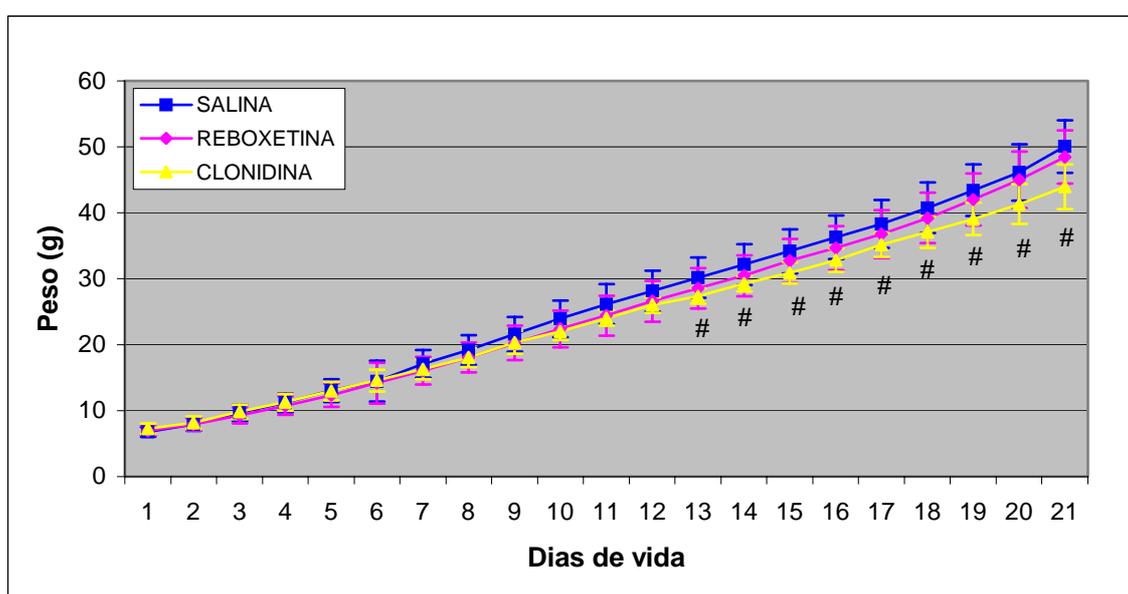
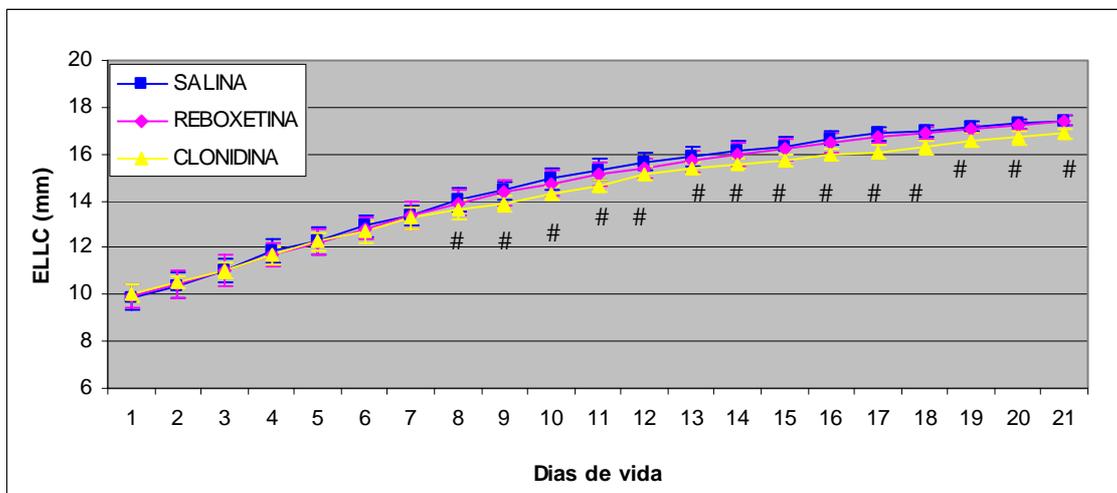


Fig. 9. Evolução ponderal de ratos neonatos submetidos a tratamento com reboxetina ou clonidina durante o período de aleitamento. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 25$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 25$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 15$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Os dados estão representados em média \pm DP. (#) indica diferença entre o grupo clonidina e o grupo salina ($p < 0,05$) (ANOVA one Way, seguido de teste de Dunnet).

Eixos do Crânio

Quando comparado os três grupos foi observado redução dos eixos para o grupo clonidina. Essa diferença foi significativa ($p < 0,05$) a partir do 8º dia de vida para o Eixo Látero-lateral (Fig. 11A), e a partir do 18º dia para o Eixo Antero-posterior (Fig. 11B), e se manteve até o 21º dia. Entre o grupo salina e o grupo reboxetina não houve diferença (Fig. 10).

A



B

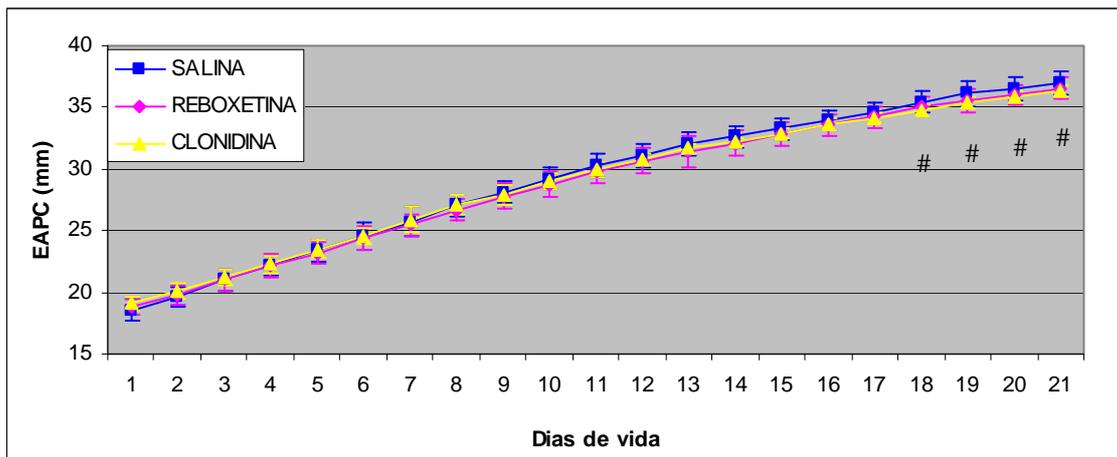


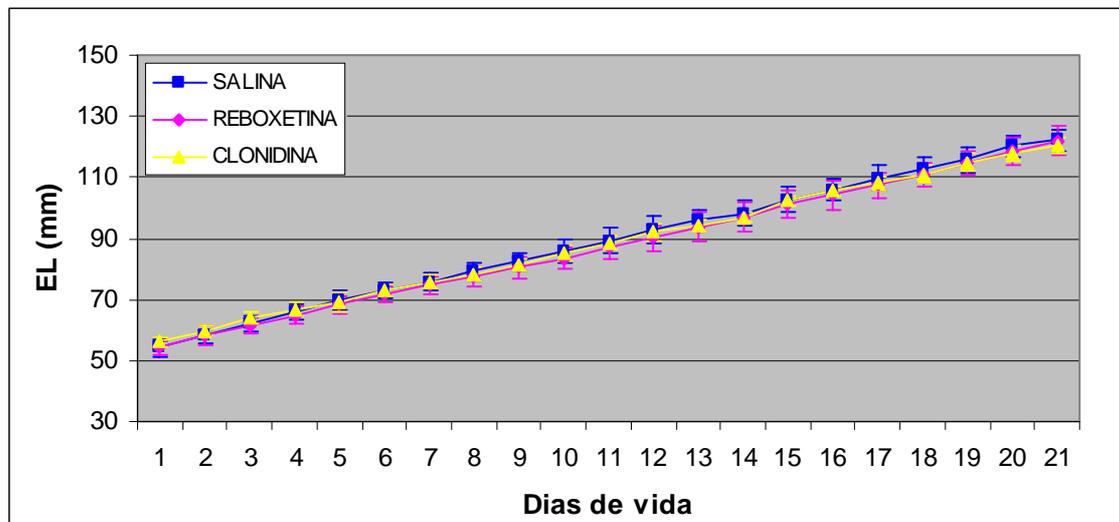
Fig. 10. Evolução do eixo látero-lateral (A) e antero-posterior (B) do crânio de ratos neonatos submetidos a tratamento com reboxetina ou clonidina durante o período de aleitamento. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 25$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 25$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 15$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Os dados estão representados em média \pm DP. (#) indica diferença entre o grupo clonidina e o grupo salina ($p < 0,05$) (ANOVA one Way, seguido de teste de Dunnet).

Eixo Longitudinal do Corpo e Comprimento da Cauda

Durante os 21 dias pós-natal, os grupos reboxetina e clonidina não diferiram do grupo salina ($p < 0,05$) quanto ao eixo longitudinal (Fig. 11A).

Quanto ao comprimento da cauda não foi observado diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos reboxetina e clonidina quando comparados ao grupo salina, durante os 21 dias pós-natal (Fig. 11B).

A



B

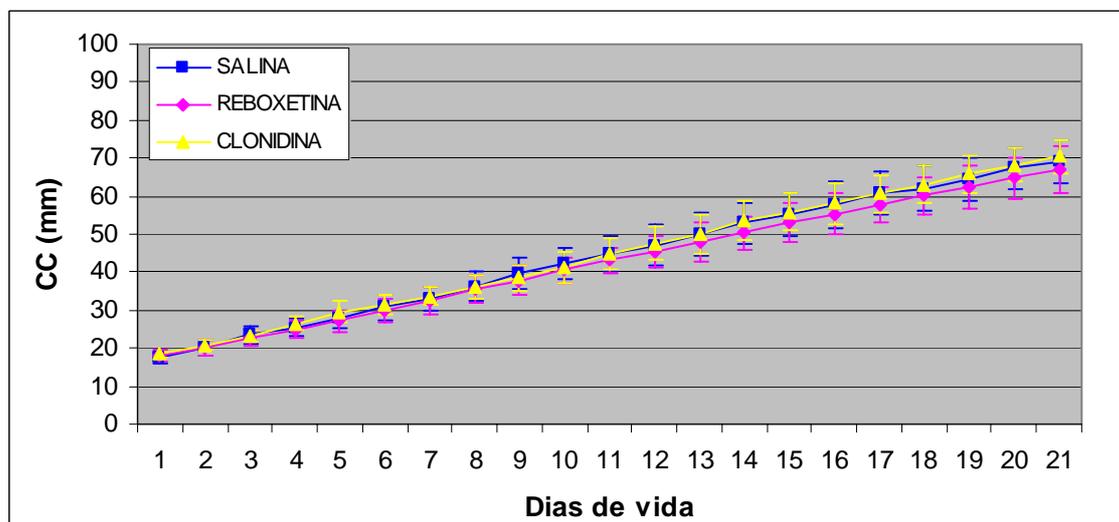


Fig. 11. Evolução do eixo longitudinal do corpo (A) e comprimento da cauda (B) de ratos neonatos submetidos a tratamento com reboxetina ou clonidina durante o período de aleitamento. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 25$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 25$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 15$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Os dados estão representados em média \pm DP. Não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$) (ANOVA one Way, seguido de teste de Dunnet).

6.1.2. MATURAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FÍSICAS

A maturação das características físicas dos grupos reboxetina e clonidina ocorreram em dias semelhantes ao grupo salina, não apresentando diferença significativa ($p < 0,05$) em nenhum dos parâmetros avaliados (Tabela 1).

Tabela 1. Efeito do tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina sobre a maturação de características físicas em ratos. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 25$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 25$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 15$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	SALINA Med (Mín-Max)	REBOXETINA Med (Mín-Max)	CLONIDINA Med (Mín-Max)
APA	3 (2-5)	3 (2-5)	3 (1-3)
ACA	12 (10-13)	12 (10-14)	12 (11-13)
IIS	9 (7-10)	9 (8-10)	9 (8-10)
III	11 (9-13)	11 (10-13)	11 (10-11)
AO	14 (12-16)	14 (12-16)	13,5 (12-16)

Os dados estão representados em mediana, seguidos dos valores mínimos e máximos (entre parênteses). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$) (teste de Kruskal-Wallis, seguido de teste de Dunn's).

6.2. ONTOGÊNESE DE REFLEXOS

Quanto aos reflexos, foi observada a antecipação ($p < 0,05$) do reflexo de aversão ao precipício do grupo reboxetina (7; 4-10) em relação ao grupo salina (8; 6-12). Para os demais reflexos não houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os grupos reboxetina e clonidina em relação ao grupo salina (Tabela 2).

Tabela 2. Efeito do tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina sobre a ontogênese de reflexos em ratos. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 25$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 25$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 15$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida.

REFLEXOS	SALINA Med (Mín-Max)	REBOXETINA Med (Mín-Max)	CLONIDINA Med (Mín-Max)
PP	6 (4-10)	6 (4-10)	5 (4-9)
RD	4 (1-8)	4 (2-8)	3 (2-6)
CV	9 (6-12)	9 (5-11)	8 (6-10)
AP	8 (6-12)	7 (4-10) *	8 (6-10)
GN	14 (10-17)	14 (10-17)	14 (10-17)
RS	12 (10-13)	12 (11-13)	12 (11-13)
RA	15 (13-17)	15 (13-17)	15 (13-17)

Os dados estão representados em mediana, seguidos dos valores mínimos e máximos (entre parênteses). (*) significa diferença entre o grupo reboxetina e o grupo salina ($p < 0,05$) (teste de Kruskal-Wallis, seguido de teste de Dunn's).

6.3. PADRÃO DO CONSUMO ALIMENTAR ADULTO

Peso Corporal

Na vida adulta, não foi observada diferença no peso corporal entre os grupos estudados. Este resultado não foi alterado durante os sete dias de observação do consumo alimentar (Fig. 13).

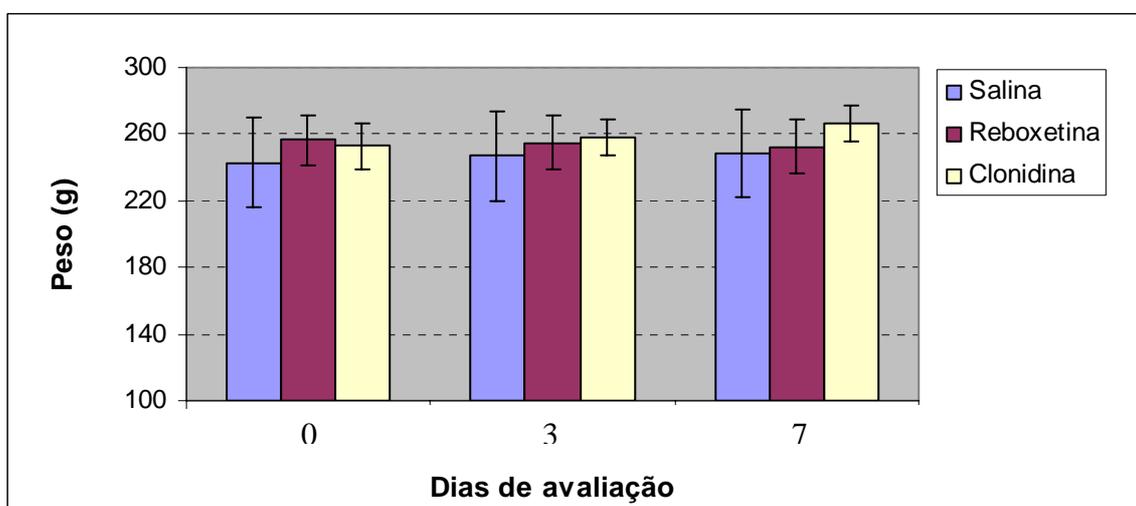


Fig. 12. Evolução ponderal de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina. Os filhotes receberam diariamente solução salina (n = 15, NaCl 0,9%), ou reboxetina (n = 15, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina (n = 7, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Ao 60º dia de vida os animais foram colocados em gaiolas metabólicas e foi aferido diariamente o peso corporal. No gráfico temos o peso corporal no dia 0, 3 7 de avaliação do consumo alimentar. Os dados estão representados em média ± DP. Não houve diferença entre os grupos ($p > 0,05$) (ANOVA one Way, seguido de teste de Dunnet).

Varição Percentual de Peso

Foi observado ganho ponderal de aproximadamente 2,44 % para o grupo salina, 5,47 % para o grupo clonidina e perda de peso de aproximadamente 1,44 % para o grupo reboxetina (Fig. 14). Essa perda de peso do grupo reboxetina foi significativa entre o 5º e o 6º dia do estudo do consumo alimentar.

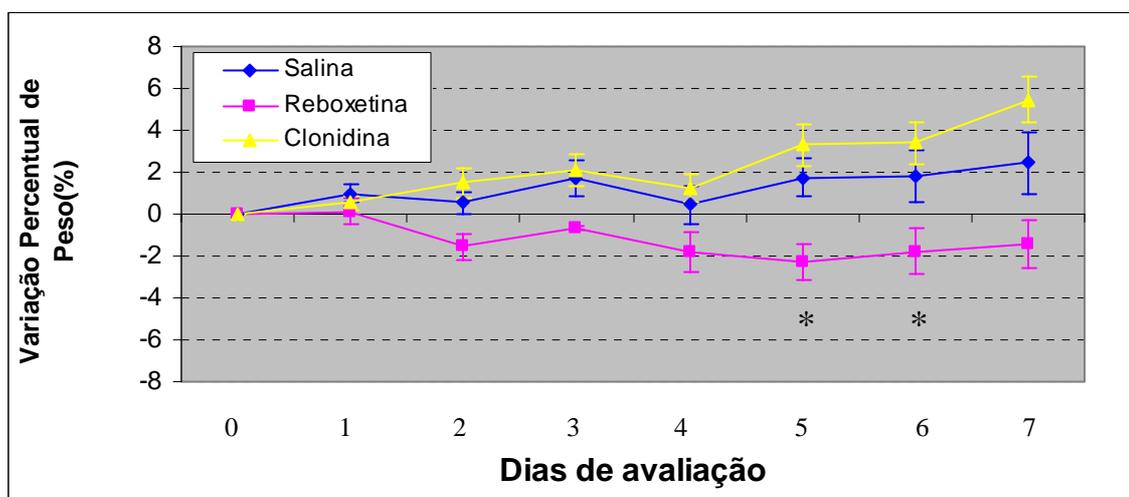


Fig. 13. Variação percentual de peso de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina. Os filhotes receberam diariamente solução salina (n = 15, NaCl 0,9%), ou reboxetina (n = 15, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina (n = 7, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Ao 60º dia de vida os animais foram colocados em gaiolas metabólicas, foi aferido diariamente o peso corporal e foi calculado o percentual de ganho ou perda de peso em relação ao peso do primeiro dia de avaliação. (*) representa diferença entre o grupo reboxetina e o grupo salina (ANOVA one way) (p< 0,05). Os dados estão representados em média ± erro padrão.

Consumo Alimentar

A média do consumo alimentar absoluto do grupo reboxetina ($13,24 \pm 2,07$) foi menor ($p < 0,05$) que a do grupo salina ($16,95 \pm 3,19$). Não houve diferença ($p > 0,05$) entre o grupo salina ($16,95 \pm 3,19$) e o grupo clonidina ($18,76 \pm 1,91$) (Fig. 15).

O grupo reboxetina ($5,24 \pm 0,80$) apresentou menor ($p < 0,05$) consumo alimentar relativo que o grupo salina ($6,90 \pm 1,16$) (Fig. 16).

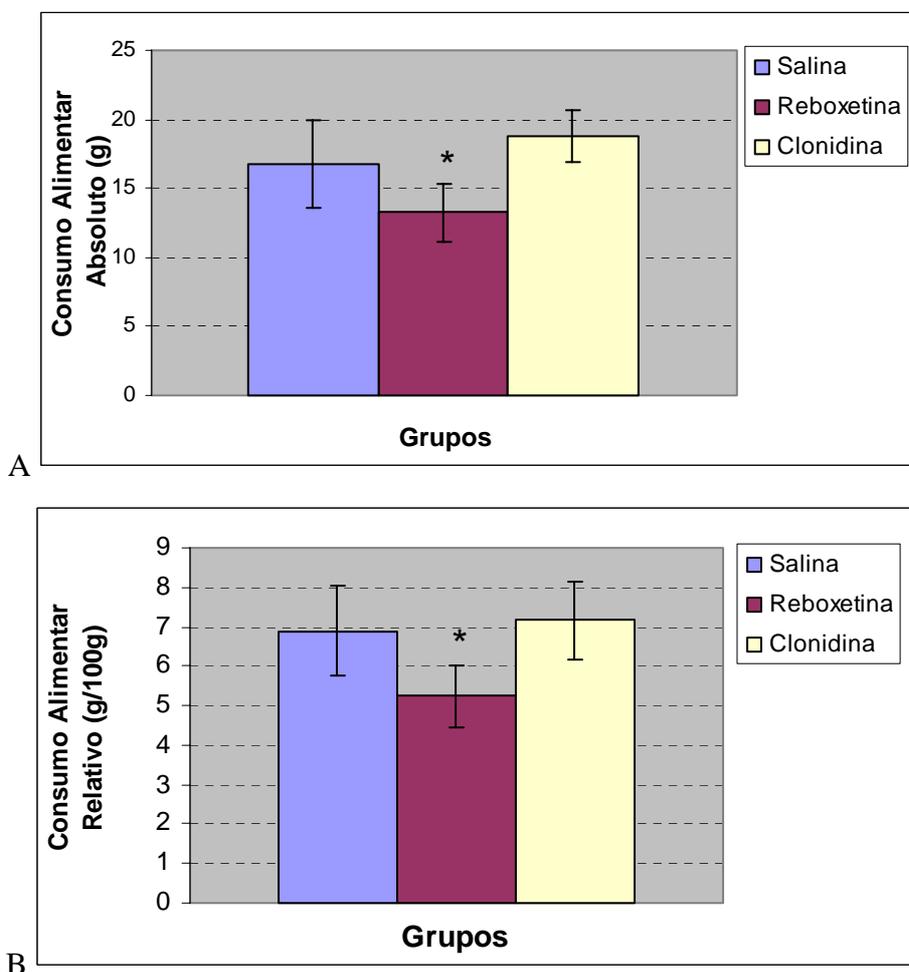


Fig. 14. Consumo alimentar absoluto e relativo de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 15$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 15$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 7$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Ao 60º dia de vida os animais foram colocados em gaiolas metabólicas e foi avaliado o consumo alimentar absoluto, ou seja, a quantidade de ração consumida e o consumo alimentar relativo, ou seja, a quantidade de ração consumida em relação ao peso corporal. Os dados estão representados em média \pm DP. (*) indica diferença entre o grupo reboxetina e o grupo salina ($p < 0,05$) (ANOVA one Way, seguido de teste de Dunnet).

Consumo Hídrico

O grupo reboxetina ($24,65 \pm 3,55$) apresentou consumo hídrico absoluto semelhante ao grupo salina ($28,61 \pm 5,28$). Quando comparamos o grupo clonidina ($39,41 \pm 6,95$), ao grupo salina ($28,61 \pm 5,28$), foi observado maior ($p < 0,05$) consumo hídrico absoluto para o grupo clonidina (Fig. 17).

A média do consumo hídrico relativo do grupo reboxetina ($9,79 \pm 1,62$) foi menor ($p < 0,05$) que a do grupo salina ($11,61 \pm 1,83$). A média do consumo hídrico relativo do grupo clonidina ($15,67 \pm 2,82$) foi maior ($p < 0,05$) que a do grupo salina ($11,61 \pm 1,83$) (Fig. 18).

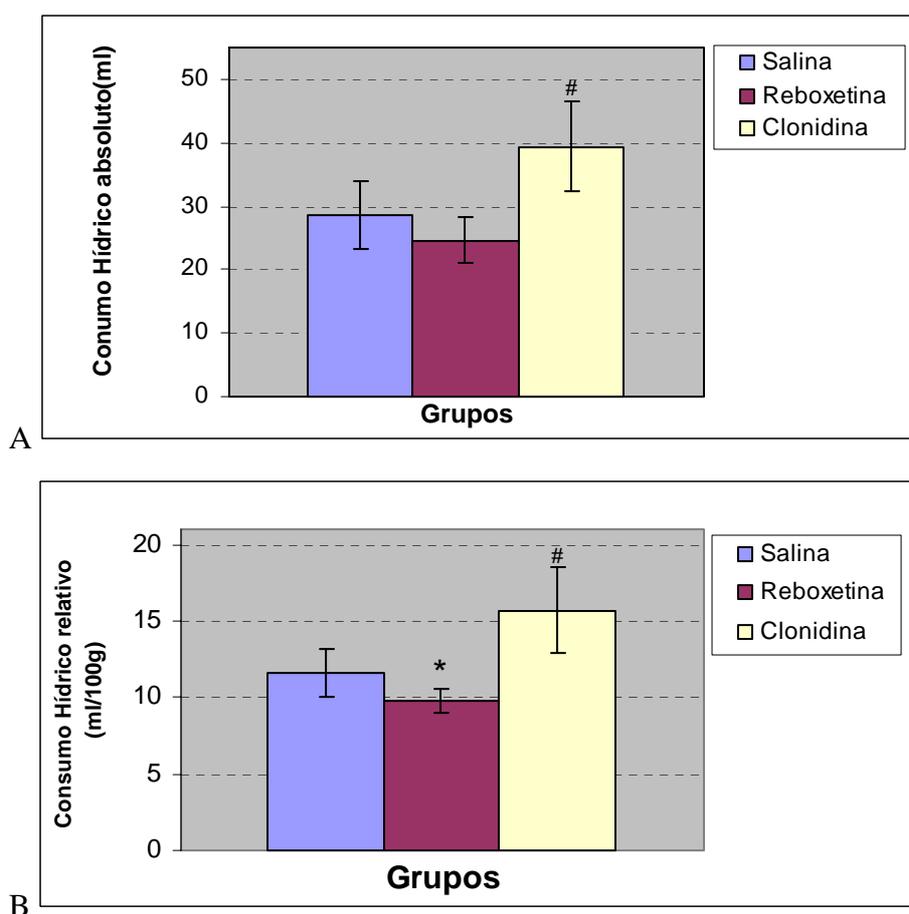


Fig. 15. Consumo hídrico absoluto (A) e relativo (B) de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 15$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 15$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 7$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Ao 60º dia de vida os animais foram colocados em gaiolas metabólicas e foi avaliado o consumo hídrico absoluto, ou seja, o volume de água consumido e o consumo alimentar relativo, ou seja, o volume de água consumida em relação ao peso corporal. Os dados estão representados em média \pm DP. (#) indica diferença significativa entre o grupo clonidina e o grupo salina ($p < 0,05$) (ANOVA one Way, seguido de teste de Dunnet).

Eliminação Fecal

O grupo reboxetina ($6,76 \pm 1,27$) apresentou menor eliminação fecal absoluta ($p < 0,05$) que o grupo salina ($9,93 \pm 1,86$). Quando comparamos o grupo salina ($9,93 \pm 1,86$) ao grupo clonidina ($12,75 \pm 1,69$), foi observada maior ($p < 0,05$) eliminação fecal absoluta para o grupo clonidina (Fig. 19).

A eliminação fecal relativa do grupo reboxetina ($2,68 \pm 0,53$) foi menor ($p < 0,05$) que a do grupo salina ($4,04 \pm 0,62$). Já o grupo clonidina ($4,89 \pm 0,91$) apresentou maior ($p < 0,05$) eliminação fecal relativa que o grupo salina ($4,04 \pm 0,62$) (Fig. 20).

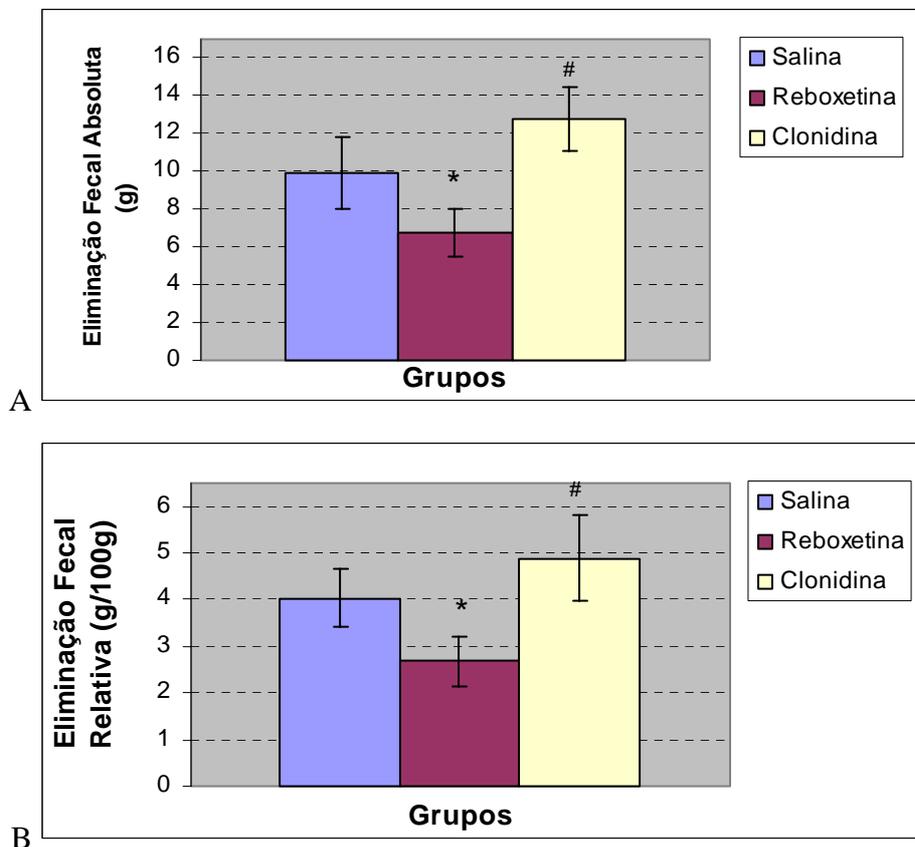


Fig. 16. Eliminação fecal absoluta (A) e relativa (B) de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 15$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 15$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 7$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Aos 60 dias de vida foram colocados em gaiolas metabólicas e foi avaliada a eliminação fecal absoluta, ou seja, a quantidade de fezes eliminadas e a eliminação fecal relativa, ou seja, a quantidade de fezes eliminadas em relação ao peso corporal. Os dados estão representados em média \pm DP. (*) indica diferença entre o grupo reboxetina e o grupo salina, (#) indica diferença significativa entre o grupo clonidina e o grupo salina ($p < 0,05$) (ANOVA one Way, seguido de teste de Dunnet).

Eliminação Urinária

A média da excreção urinária absoluta do grupo salina ($14,86 \pm 4,25$) não diferiu ($p > 0,05$) daquela do grupo reboxetina ($12,72 \pm 3,88$), no entanto foi observado aumento ($p < 0,05$) da excreção urinária absoluta no grupo clonidina ($20,29 \pm 5,36$). (Fig. 21).

Entre o grupo salina ($6,02 \pm 1,65$) e o grupo reboxetina ($5,06 \pm 1,61$), não houve diferença significativa ($p > 0,05$) quanto a eliminação urinária relativa. A média da excreção urinária relativa dos animais do grupo clonidina ($7,86 \pm 2,09$) foi maior ($p < 0,05$) que a do grupo salina ($6,02 \pm 1,65$) (Fig. 22).

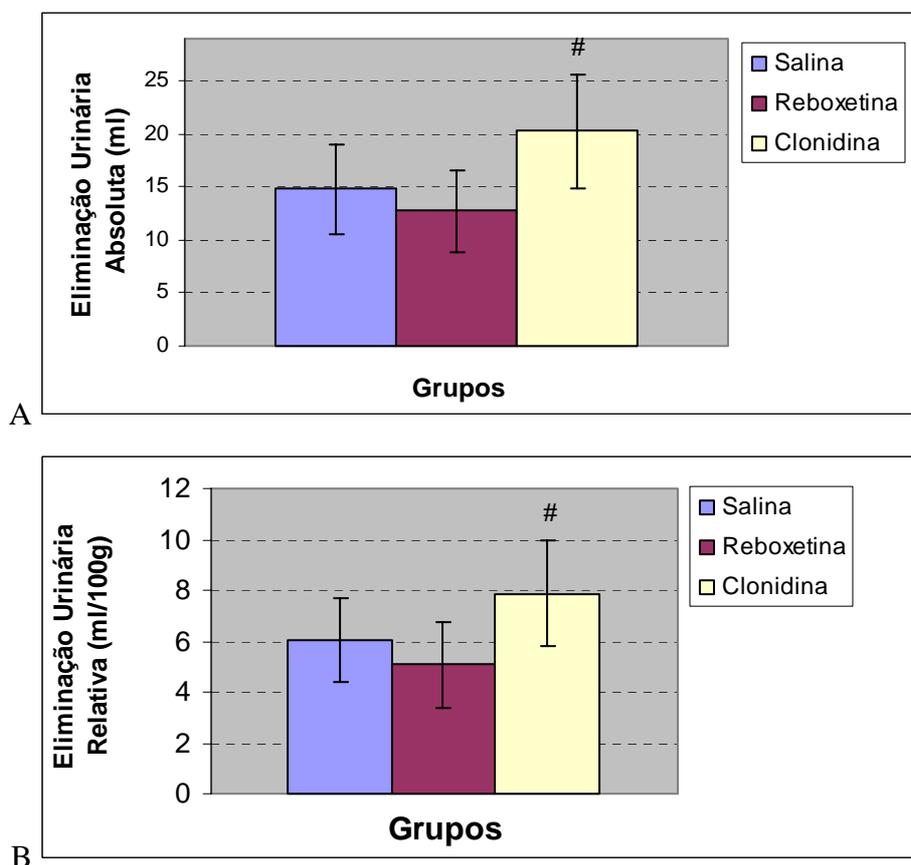


Fig. 17. Eliminação urinária absoluta (A) e relativa (B) de ratos adultos submetidos a tratamento neonatal com reboxetina ou clonidina. Os filhotes receberam diariamente solução salina ($n = 15$, NaCl 0,9%), ou reboxetina ($n = 15$, 20mg/Kg p.c, s.c), ou clonidina ($n = 7$, 0,2mg/Kg p.c, s.c), do 1º ao 21º dia de vida. Aos 60 dias de vida foram colocados em gaiolas metabólicas e foi avaliada a eliminação urinária absoluta, ou seja, o volume de urina eliminada e a eliminação urinária relativa, ou seja, o volume de urina eliminada em relação ao peso corporal. Os dados estão representados em média \pm DP. (#) indica diferença entre o grupo clonidina e o grupo salina ($p < 0,05$) (ANOVA one Way, seguido de teste de Dunnet).

7. DISCUSSÃO

7.1. CRESCIMENTO SOMÁTICO E DESENVOLVIMENTO SENSORIO-MOTOR.

Os resultados deste trabalho demonstram que o tratamento com ISRn (reboxetina) durante o período crítico do desenvolvimento do sistema nervoso, em ratos, não afetou o crescimento corporal e a maturação das características físicas. Quanto à maturação dos reflexos foi observada a antecipação do reflexo de aversão ao precipício. Por outro lado, a administração de agonista adrenérgico alfa-2 (clonidina), no mesmo período, ocasionou redução do ganho ponderal e do crescimento dos eixos do crânio, não alterando os comprimentos longitudinal do corpo e da cauda. A maturação de características físicas e o desenvolvimento de reflexos não foram afetados pelo tratamento com a clonidina.

Alguns parâmetros de crescimento e de maturação das características físicas têm sido utilizados como instrumentos para avaliação dos efeitos de agressões nutricionais e/ou farmacológicas sobre o organismo em desenvolvimento (Deiró, 1998; Barros, 1999; Deiró *et al*, 2004; Souza *et al*, 2004). Souza *et al*. (2004) observaram que o tratamento neonatal com clomipramina, um inibidor da recaptação de serotonina/noradrenalina (IRS_n), produz retardo no crescimento somático. Deiró *et al* (2004) e Deiró *et al*. (2006) observaram que o tratamento neonatal com citalopram ou sertralina, inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRs), promove retardo no crescimento somático e no desenvolvimento sensorio-motor. As alterações provocadas no crescimento somático por tratamento com clomipramina (Souza *et al*, 2004) provavelmente se devem à inibição da recaptação da serotonina e não da noradrenalina.

No presente estudo, as medidas de crescimento somático avaliadas não sofreram influência do tratamento com reboxetina, no entanto apresentaram prejuízo com a clonidina. Estes resultados indicam que a noradrenalina atua favorecendo os eventos do crescimento corporal. As alterações no crescimento, ocasionadas pelos tratamentos utilizados neste

estudo, podem estar relacionadas a alterações nos níveis do hormônio do crescimento (GH). Em humanos, foi demonstrado que a administração de ISRn, estimula a liberação do GH (Schüle *et al*, 2004). Por outro lado, a administração de ISRs, em crianças e adolescentes, diminui a taxa de crescimento, possivelmente secundária supressão da secreção de GH (Weintrob *et al*, 2002). Estas últimas evidências, além de corroborarem com os resultados encontrados neste trabalho, também estão de acordo com os resultados encontrados por Deiró *et al* (2004; 2006) e por Souza *et al* (2004), utilizando ISRs e IRSn, respectivamente. A clonidina estimula, por vários mecanismos, a liberação de GH (Kakucska e Makara, 1983). As vias centrais adrenérgicas atuam sobre adrenoreceptores alfa-2 estimulando a secreção de hormônio do crescimento, em humanos e animais experimentais (Muller, 1987). A ativação de adrenoreceptores alfa-2 estimula a secreção de hormônio liberador de hormônio do crescimento (GHRH) dos núcleos hipotalâmicos de ratos (Kabayama *et al*, 1986; Tsagarakis *et al*, 1989) e de humanos (Alba-Roth *et al*, 1989). É provável que ativação de adrenoreceptores alfa-2 pós-sinápticos possam, em adição, inibir a secreção de somatostatina (Ishikawa *et al*, 1983; Valcavi *et al*, 1988; Devesa *et al*, 1990). Estes achados podem explicar porque o tratamento neonatal com clonidina não causou diminuição do crescimento longitudinal, mesmo provocando diminuição do ganho ponderal e do crescimento dos eixos do crânio.

A antecipação do reflexo de aversão ao precipício, em ratos submetidos a ISRn, neste estudo, sugere participação da noradrenalina na facilitação e estímulo do desenvolvimento de estruturas associadas a este reflexo. A aversão ao precipício está relacionada ao instinto de sobrevivência do animal frente a uma situação de risco, indicando a capacidade em detectar perigo eminente. Este resultado pode demonstrar a participação do sistema noradrenérgico em eventos do desenvolvimento nervoso associados a comportamentos de defesa. O reflexo é um comportamento provocado por estimulação preestabelecida e precisa

(Smart e Dobbing, 1971). Os diversos reflexos superpõem-se uns aos outros, caracterizando a ocorrência simultânea de vários eventos do desenvolvimento do sistema nervoso (Fox, 1965; Smart e Dobbing, 1971). O sistema noradrenérgico atua sobre o desenvolvimento do sistema nervoso. Este neurotransmissor regula o desenvolvimento de células de Cajal-Retzius que são os primeiros neurônios a aparecerem no córtex sendo responsáveis pela migração neuronal e formação laminar (Naqui *et al.*, 1999). Depleção de noradrenalina durante o período perinatal resulta em mudanças dendríticas e possíveis alterações na diferenciação cortical (Berger-Sweeney e Hohmann, 1997).

A ausência de retardo na maturação de reflexos observada neste estudo são semelhantes aos resultados encontrados por Souza *et al.* (2004) com clomipramina. Ao contrário, os achados de Deiró (1998) e por Deiró *et al.* (2006) utilizando ISRs apresentam retardo no aparecimento de vários reflexos. Estes estudos estão de acordo com a ação da noradrenalina nas interações músculo-nervos. Pesquisas têm revelado papel trófico para noradrenalina no desenvolvimento de motoneurônios espinais (Onu e Fukuda, 1995; Tanaka *et al.*, 1996), para facilitação de reflexos espinais seguidos por estimulação do locus coeruleus (Onu *et al.*, 1991), e aumento de reflexos mono e poli-sinápticos depois de elevadas doses de L-DOPA (Onu e Fukuda, 1995).

Os resultados do presente estudo, apresentam extrema relevância na confirmação da diferente participação de neurotransmissores, particularmente a serotonina e noradrenalina, nos eventos de crescimento e desenvolvimento. Assim, a manipulação do sistema noradrenérgico realizada neste estudo, com reboxetina e clonidina, sugere um papel neuroprotetor da noradrenalina sobre o crescimento e desenvolvimento. Além disso, fornece elementos para os resultados obtidos nos estudos com ISRs, relacionando a serotonina aos prejuízos observados sobre o crescimento e desenvolvimento.

7.2. CONSUMO ALIMENTAR

No período de tratamento utilizado neste estudo, estão ocorrendo vários eventos do desenvolvimento do sistema nervoso, particularmente do sistema de neurotransmissão noradrenérgico. Vários estudos relatam que agressões neste período podem promover alterações morfo-funcionais persistentes no sistema nervoso central (Morgane *et al.*, 1993; Plagemann *et al.*, 2000; Souza, 2005). Dessa forma, tornou-se relevante o estudo de possíveis sequelas promovidas pela manipulação do sistema noradrenérgico. Uma possível seqüela foi avaliada através do estudo do consumo alimentar na vida adulta. Este foi escolhido devido a seus complexos mecanismos de controle que envolvem particularmente sistemas de neurotransmissão. Além disso, no período de aleitamento os mecanismos de regulação desse comportamento são imaturos, sofrendo intensa transformação até o desmame (Hall *et al.*, 1977; Weller, 2000). Essas características do comportamento alimentar podem torná-lo vulnerável as manipulações aqui utilizadas, promovendo sequelas na vida adulta.

Os tratamentos realizados durante o período de aleitamento neste estudo, alteraram o padrão de consumo alimentar na vida adulta. Assim, o tratamento com reboxetina provocou na vida adulta a diminuição do consumo alimentar, da ingestão hídrica e da eliminação fecal. Por outro lado, o tratamento com clonidina provocou aumento da ingestão hídrica, aumento da eliminação fecal e aumento da excreção urinária. Esses resultados indicam que a ação do ISRN pode ter promovido alterações estruturais permanentes em mecanismos envolvidos com a regulação do consumo de alimentos e água. Repercussões de tratamento farmacológico neonatal sobre o padrão do consumo alimentar na vida adulta também foi observado em estudo utilizando citalopram, um ISRs (Deiró, 1998).

A redução do consumo alimentar promovida pelo tratamento com reboxetina, pode estar associada a ação da noradrenalina. Estudos farmacológicos tem demonstrado que drogas que aumentam a noradrenalina endógena reduzem o consumo alimentar (Gehlert *et al*, 1998; Margules, 1970). A administração de LY368975, um ISRn, reduziu o consumo alimentar de ratos em jejum e de ratos que receberam solução láctea concentrada de açúcar (Gehlert *et al*, 1998). O consumo dessa solução foi reduzido quando houve a injeção de noradrenalina na região perifornical (Margules, 1970). Esses resultados sugerem o envolvimento de receptores alfa-1 na estimulação da saciedade no cérebro do rato. A utilização de sibutramina, um IRSn, promove redução do consumo alimentar sendo utilizado no tratamento da obesidade (Heal *et al*, 1998). O efeito inibitório da sibutramina sobre o consumo alimentar foi revertido pelo tratamento com prazosin, um antagonista dos receptores adrenérgicos alfa-1 (Jackson *et al*, 1997). Estes estudos sugeriram que a redução do consumo alimentar que ocorre pelo bloqueio da recaptção de noradrenalina reflete a subsequente ativação de receptores alfa-1 (Wellman, 2000).

O tratamento neonatal com clonidina não alterou o consumo alimentar na vida adulta. Esse efeito pode ser devido, principalmente, a diferente ação dos receptores alfa-1 e alfa-2 sobre o consumo alimentar. Ao contrário da ação do receptor alfa-1, que exerce papel inibitório sobre o consumo alimentar, a ativação de receptores alfa-2 promove aumento do consumo alimentar. Foi observado que a injeção de agonistas alfa-2 no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) estimula a alimentação (Leibowitz, 1988), e co-injeção de antagonista alfa-2, ioimbina, suprime o consumo alimentar (Goldman *et al*, 1985). Em contraste, injeção local no PVN ou sistêmica de agonistas alfa-1 resulta diminuição do consumo alimentar (Wellman *et al*, 1993; Morien *et al*, 1993). A ativação de receptores alfa-1 por noradrenalina pode induzir efeitos excitatórios nas células do PVN, levando a inibição do consumo alimentar (Kow e Pfaff, 1989; Inenaga *et al*, 1986). Em

contraste, a ativação de receptores alfa-2 por noradrenalina pode induzir potenciais pós-sinápticos inibitórios em certas células do PVN (Kow e Pfaff, 1989; Inenaga *et al*, 1986), que resulta em desinibição das células da saciedade descendentes, que resulta na volta do estímulo do consumo alimentar (Wellman, 2000).

A redução do consumo alimentar na vida adulta observada nos animais que receberam reboxetina no período pré-natal, pode estar associada a mudanças estruturais de receptores adrenérgicos. Durante o desenvolvimento, a noradrenalina tem importante papel na determinação da organização morfológica do sistema nervoso central e na regulação da densidade e futuras respostas dos receptores adrenérgicos (Lauder, 1993; Whitaker-Azmitia, 1991; Seidler e Slotkin, 1992). A administração crônica de antidepressivos aumentam a afinidade de receptores alfa-1 por seus agonistas e também pela noradrenalina em diferentes regiões do cérebro (Menkes *et al*, 1983; Nowak e Przegalinski, 1988). A reboxetina, em particular, induz a mudanças adaptativas nos receptores alfa-1 adrenérgicos, especialmente realça sua resposta funcional (Rogóz *et al*, 2002).

No presente estudo, observamos que a reboxetina durante a vida neonatal promoveu redução da ingestão de água na vida adulta. Além do comportamento alimentar, a noradrenalina também participa do controle da ingestão hídrica. Em 1962 foi demonstrado o efeito inibitório da noradrenalina sobre o consumo de água (Grossman, 1962). Noradrenalina injetada agudamente na área septal medial ou no núcleo caudato inibe o consumo de água e de solução de 0,3% de NaCl. Por outro lado, observamos que tratamento neonatal com clonidina aumentou a ingestão hídrica na vida adulta. Este efeito é contrário aquele descrito por Yada *et al*. (1997) que observou que inibição de ingestão hídrica após injeção aguda de noradrenalina na área septal medial. Também foi demonstrado que o efeito inibitório da clonidina sobre a ingestão hídrica foi revertido por ioimbina, um antagonista dos receptores alfa-2 (Fregly *et al*, 1984; Ferrari *et al*, 1991). O

que difere em nossos resultados comparados aos encontrados na literatura, quando do tratamento com clonidina, pode estar associado ao período de manipulação utilizado, e sua ação sobre a expressão de receptores alfa-2. Sabe-se que a expressão de receptores alfa-2 no encéfalo do rato alcança altos níveis durante o período neonatal (Dygalo *et al*, 2000; Happe *et al*, 2004). Este período é crítico na vida do rato para o desenvolvimento comportamental e neuroendócrino (Peters, 1984). O nível de receptores adrenérgicos alfa-2 no encéfalo pode ser modulados por alterações ambientais no período crítico. Por exemplo, estresse neonatal diminuído (Peters, 1984), isolamento social (Fulford *et al*, 1994) ou cuidado materno intensivo (Caldji *et al*, 1998) aumentou a densidade de receptores alfa-2 em regiões cerebrais do rato adulto. As mudanças na densidade de receptores são acompanhadas por alterações na comportamento da ansiedade (Caldji *et al*, 1998). O tratamento com clonidina no período neonatal pode ter alterado a expressão dos receptores adrenérgicos alfa-2 na vida adulta, levando a alterações no comportamento da ansiedade e conseqüentemente interferido nas análises observadas.

Este trabalho permitiu obter informações sobre as repercussões da manipulação do sistema noradrenérgico sobre o crescimento e desenvolvimento somático e sensorio-motor, através do tratamento neonatal com inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina. Além disso tornou possível conhecer melhor as repercussões de agressões neste sistema sobre o padrão de consumo alimentar e ingestão hídrica do rato adulto. Apesar do tratamento neonatal com reboxetina não ter provocado alterações evidentes sobre o desenvolvimento somático, as alterações encontradas na vida adulta decorrentes desse tratamento demonstram que tal insulto num período crítico para o desenvolvimento do sistema nervoso, pode ocasionar alterações de estruturas celulares. Resta-nos questionar que regiões do sistema nervoso podem ter sido alteradas e de que forma essas alterações podem

interferir sobre os mecanismos de controle do consumo alimentar. Respostas para esses e mais questionamentos poderão ser obtidas através de novas investigações.

8. CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho nos permite concluir que:

1. O tratamento farmacológico durante o período de aleitamento com inibidor da recaptura da noradrenalina em ratos, não promove alterações no crescimento somático, porém altera o padrão de desenvolvimento sensório-motor.

2. O tratamento farmacológico durante o período de aleitamento com inibidor da recaptura da noradrenalina em ratos, promove alteração no padrão do consumo alimentar e hídrico no rato adulto, tornando-o hipofágico.

3. O tratamento farmacológico durante o período de aleitamento com agonista adrenérgico em ratos, promove alterações no crescimento somático, mas não altera o desenvolvimento sensório-motor.

4. O tratamento farmacológico durante o período de aleitamento com agonista adrenérgico em ratos, promove aumento no padrão do consumo hídrico do rato adulto.

9. PERSPECTIVAS

Diante dos resultados obtidos no presente trabalho, é possível delinear as seguintes perspectivas:

Estudar o efeito do tratamento pré-natal com inibidor seletivo da recaptação da noradrenalina sobre o crescimento e desenvolvimento somático e sensório-motor

Estudar o efeito do tratamento neonatal com antagonista adrenérgico alfa-2 sobre o crescimento e desenvolvimento somático e sensório-motor.

Estudar o comportamento alimentar neonatal de ratos tratados com inibidor seletivos da recaptação de noradrenalina e com agonistas adrenérgicos alfa-2.

Investigar o efeito do tratamento neonatal com inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina sobre os níveis séricos de hormônio de crescimento.

Investigar possíveis alterações morfológicas do sistema noradrenérgico provocadas pelo tratamento neonatal com inibidor seletivo da recaptação de noradrenalina.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alba-Roth J, Losa M, Spiess Y, Schopohl J, Muller OA, von Werder K. Interaction of clonidine and GHRH on GH secretion in vivo and in vitro. *Clin Endocrinol.* 30(5):485-91, 1989.
2. Barros KMFT. Efeitos da desnutrição neonatal e/ou do tratamento com agonista 5-HT_{1A} sobre o desenvolvimento sensório-motor e atividade exploratória em ratos. Recife: Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Nutrição. 107p. 1999.
3. Berger-Sweeney J, Hohmann CF. Behavioral consequences of abnormal cortical development: insights into developmental disabilities. *Behav Brain Res.* 86(2):121-42, 1997.
4. Blundell JE; Lawton CL; Hill AJ. Mechanisms of appetite control and their abnormalities in obese patients. *Horm Res.* 39 Suppl 3: 72-76,1993.
5. Bücheler MM, Hadamek K, Hein L. Two alpha(2)-adrenergic receptor subtypes, alpha(2A) and alpha(2C), inhibit transmitter release in the brain of gene-targeted mice. *Neuroscience.* 109(4):819-26, 2002.
6. Burden HW and Lawrence LE. Presence of biogenic amines in early rat development. *Am. J. Anat.* 136: 251-257, 1973.
7. Burt AM. Neuroanatomia. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 1995.
8. Buznikov GA. Neurotransmitters in embriogenesis. Harwood Academic Publ, Chur, 1990.
9. Busnikov GA; Shmukler YB; Lauder JM. From oocyte to neurom: do neurotransmitters function in the same way throughout development? *Cell Mol neurobiol.* 16: 533-559, 1996.
10. Buznikov GA; Shmukler YB; Lauder JM. Changes in the physiological roles of neurotransmitters during individual development. *Neurosci Behav Physiol.* 29: 11-21, 1999.
11. Busnikov GA; Lambert HW; Lauder JM. Serotonin and serotonin-like substances as regulators of early embryogenesis and morphogenesis. *Cell Tissue Rep.* 305:177-186, 2001.
12. Bylund DB; Eikenberg DC; Heible JP; Langer SZ; Lefkowitz RJ; Minneman KP; Molinoff PB; Ruffolo RR; Trendelenburg U. *International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors.* *Pharmacol Rev.* 46: 121-136, 1994.
13. Caldji C, Tannenbaum B, Sharma S, Francis D, Plotsky PM, Meaney MJ. Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95(9):5335-40, 1998.
14. Davidowa H; Plagemann A. Inhibition by insulin of hypothalamic VMN neurons in rats overweight due to postnatal overfeeding. *Neuroreport.* 12: 3201-3204, 2001.

15. Deiró TCBJ. Desenvolvimento somático e sensório-motor e do consumo alimentar em ratos: efeitos do tratamento com inibidor da recaptção da serotonina durante o período de rápido crescimento do encéfalo. Recife: Dissertação (Mestrado). Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Nutrição. 106p. 1998.
16. 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. *Braz J Med Biol Res.* 37 (10): 1503-1509, 2004.
21. Deiró TCBJ, Manhaes-de-Castro R, Cabral-Filho JE, Barreto-Medeiros JM, Souza SL, Marinho SM, Castro FM, Toscano AE, Jesus-Deiro RA, Barros KM. Sertraline delays the somatic growth and reflex ontogeny in neonate rats. *Physiol Behav.* Jan 5, 2006.
17. Devesa J, Arce V, Lois N, Tresguerres JA, Lima L. Alpha 2-adrenergic agonism enhances the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone through an inhibition of hypothalamic somatostatin release in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 71(6):1581-8, 1990.
18. Dobbing J. The influence of early nutrition on the development and myelination of the brain. Proceedings of the Royal Society of London series B-Biological Sciences, 159, 1964.
19. Dostert P; Benedetti MS; Poggesi I. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol.* 7(suppl 1): 23-35, 1997.
20. Dygalo NN, Iushkova AA, Kalinina TS, Surnina NIu, Mel'nikova LB, Shishkina GT. The ontogenetic correlations of noradrenaline level and adrenergic receptor density in the rat brain. *Ontogenez.* 31(1):53-6, 2000.
21. Felten DL; Hallman H; Jonsson G. Evidence for a neurotrophic role of noradrenaline neurons in the postnatal development of rat cerebral cortex. *J Neurocytol.* 11: 119-135, 1982.
22. Ferrari AC, Camargo LA, Saad WA, Renzi A, Luca Junior LA, Menani JV. Role of the alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors of the lateral hypothalamus in the dipsogenic response to central angiotensin II in rats. *Brain Res.* 27;560(1-2):291-6, 1991.
23. Foote SL; Bloom FE, Aston-Jones G. Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiol Rev.* 63: 844- 914, 1983.
24. Fox MW. Reflex-ontogeny and behavioral development of the mouse. *Animal Behavior.* 13: 234-241, 1965.
25. Fregly MJ, Rowland NE, Greenleaf JE. A role for presynaptic alpha 2-adrenoceptors in angiotensin II-induced drinking in rats. *Brain Res Bull.* 12(4):393-398, 1984.

26. Fulford AJ, Butler S, Heal DJ, Kendall DA, Marsden CA. Evidence for altered alpha 2-adrenoceptor function following isolation-rearing in the rat. *Psychopharmacology*. 116(2):183-90, 1994.
27. Gehlert DR, Dreshfield L, Tinsley F, Benvenaga MJ, Gleason S, Fuller RW, Wong DT, Hemrick-Luecke SK. The selective norepinephrine reuptake inhibitor, LY368975, reduces food consumption in animal models of feeding. *J Pharmacol Exp Ther*. 287(1):122-7, 1998.
28. Goldman CK, Marino L, Leibowitz SF. Postsynaptic alpha 2-noradrenergic receptors mediate feeding induced by paraventricular nucleus injection of norepinephrine and clonidine. *Eur J Pharmacol*. 10;115(1):11-9, 1985.
29. Grossman SP. Direct adrenergic and cholinergic stimulation of hypothalamic mechanisms. *Am J Physiol*. 202:872-82, 1962.
30. Halford JCG; Blundell JE. Pharmacology of appetite suppression. *Prog Drug Res*. 54: 26-58, 2000.
38. Hall WG, Cramer CP, Blass EM. Ontogeny of Suckling in Rats: Transitions Toward Adult Ingestion. *Journal of Comparative Physiological Psychology*. 91 (5): 19, 1977.
31. Happe HK; Coulter CL; Gerety ME; Sanders JD; O'Rourke M; Bylund DB; Murrin LC. Alpha-2 adrenergic receptor development in rat CNS: an autoradiographic study. *Neuroscience*. 123: 167-178, 2004.
32. Heal DJ, Aspley S, Prow MR, Jackson HC, Martin KF, Cheetham SC. Sibutramine: a novel anti-obesity drug. A review of the pharmacological evidence to differentiate it from d-amphetamine and d-fenfluramine. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 22: 18-28, 1998.
33. Hein L e Kobilka BK. Adrenergic receptors: from molecular structure to in vivo function. *Trends Cardiovasc Med*. 7: 137-145, 1997.
34. Herlenius E and Langercrantz H. Neurotransmitters and neuromoduladores during early human development. *Early Human Development*. 65: 21-37, 2001.
35. Herlenius E and Langercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Experimental Neurology*. 190: 8-21, 2004.
36. Horvath TL, Kalra SP, Naftolin F, Leranth C. Morphological evidence for a galanin-opiate interaction in the rat mediobasal hypothalamus. *J Neuroendocrinol*. 7 (8): 579-88, 1995.
37. Horvath TL, Naftolin F, Leranth C, Sahu A, Kalra SP. Morphological and pharmacological evidence for neuropeptide Y-galanin interaction in the rat hypothalamus. *Endocrinology*. 137 (7): 3069-78, 1996.

38. Inenaga K, Dyball RE, Okuya S, Yamashita H. Characterization of hypothalamic noradrenaline receptors in the supraoptic nucleus and periventricular region of the paraventricular nucleus of mice in vitro. *Brain Res.* 26; 369 (1-2):37-47, 1986.
39. Ishikawa K, Suzuki M, Kakegawa T. Localization of alpha 2-adrenergic agonist sensitive area in the hypothalamus for growth hormone release in the rat. *Endocrinol Jpn.* 30(3):397-403, 1983.
40. Jackson HC, Bearham MC, Hutchins LJ, Mazurkiewicz SE, Needham AM, Heal DJ. Investigation of the mechanisms underlying the hypophagic effects of the 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, sibutramine, in the rat. *Br J Pharmacol.* 121(8):1613-8, 1997.
41. Kabayama Y, Kato Y, Murakami Y, Tanaka H, Imura H. Stimulation by alpha-adrenergic mechanisms of the secretion of growth hormone-releasing factor (GRF) from perfused rat hypothalamus. *Endocrinology.* 119(1):432-4, 1986.
42. Kable JW; Murrin LC; Bylund DB. In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of α_2 -adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 293: 1-7, 2000.
43. Kakucska I, Makara GB. Various putative neurotransmitters affect growth hormone (GH) release in rats with anterolateral hypothalamic deafferentation of the medial basal hypothalamus: evidence for mediation by a GH-releasing factor. *Endocrinology.* 113(1):318-23, 1983.
44. Kalra SP, Dube MG, Pu S, Xu B, Horvath TL, Kalra PS. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev.* 20 (1): 68-100, 1999.
45. Kobayashi, K. Role of catecholamine signaling in brain and nervous system functions: New insights from mouse molecular genetic study. *J. Invest Dermatol. Symp Proc.* 6 (1): 115-21, 2001.
46. Kow LM, Pfaff DW. Responses of hypothalamic paraventricular neurons in vitro to norepinephrine and other feeding-relevant agents. *Physiol Behav.* 46(2): 265-71, 1989.
47. Lauder JM and Krebs H. Humoral influences on brain development. *Adv. Cell Neurobiol.* , 5: 3-51, 1978.
48. Lauder JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci.* 16: 233-240, 1993.
49. Leibowitz SF. Hypothalamic paraventricular nucleus: interactions between alpha 2-noradrenergic system and circulating hormones and nutrients in relation to energy balance. *Neurosc Biobehav Rev.* 8: 101-109, 1988.
50. Leibowitz SF, Weiss GF, Walsh UA, Viswanath D. Medial hypothalamic serotonin: role in circadian patterns of feeding and macronutrient selection. *Brain Res.* 27; 503(1): 132-40, 1989.

51. Levitt P, Harvey JA, Friedman E, Simansky K, Murphy EH. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends in Neuroscience*. 20 (6): 269-274,1997.
52. Lorton D; Bartolome J; Stotkin TA; Davis JN. Development of brain beta-adrenergic receptors after neonatal 6-hydroxydopamine treatment. *Brain Res Bull*. 21: 591-600, 1988.
53. McConnel S. The specification of neuronal identify in the mammalian cerebral cortex. *Experientia*. 46: 922-929,1990.
54. Manhães de Castro R, Barreto Medeiros JM, Mendes da Silva C, Ferreira LMP, Guedes RCA, Cabral-Filho JE, Costa JA. Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 34:121-124, 2001.
55. Margules DL. Alpha-adrenergic receptors in hypothalamus for the suppression of feeding behavior by satiety. *J Comp Physiol Psychol*. 73(1):1-12, 1970.
56. Meier E; Hertz L; Schousboe A. Neurotransmitters as developmental signals. *Neurochem Int*. 19: 1-15, 1991.
57. Menkes DB, Aghajanian GK, Gallager DW. Chronic antidepressant treatment enhances agonist affinity of brain alpha 1-adrenoceptors. *Eur J Pharmacol*. 87(1): 35-41, 1983.
58. Miranda-Contreras L; Mendoza-Briceno; Palacios-Prü. Levels of monoamine and amino acid neurotransmitters in the developing male mouse hypothalamus and in histotypic hypothalamic cultures. *Int J Devl Neuroscience*. 16(5): 403-412, 1998.
59. Morgane PJ, Miller M, Kemper T, Stern W, Forbes W, Hall R, Bronzino J, Kissane E, Hawrylewicz E, Resnick O. The effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in the rat. *Neuroscience and Behavioral Reviews*. 2: 137-230, 1978.
73. Morgane PJ, Austin-Lafrance RJ, Bronzino JD, Tonkiss J, Diazcintra S, Cintra L, Kemper T, Galler JR. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 17: 91-128, 1993.
60. Morgane PJ, Mokler DJ, Galler JR. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26: 471-483, 2002.
61. Moore RY; Bloom FE. Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci*. 2: 113-168, 1979.
62. Morien A, McMahon L, Wellman PJ. Effects on food and water intake of the alpha 1-adrenoceptor agonists amidephrine and SK&F-89748. *Life Sci*. 53(2):169-74, 1993.
63. Muller EE. Neural control of somatotrophic function. *Physiol Rev*. 67(3):962-1053, 1987.

64. Naqui SZ, Harris BS, Thomaidou D, Parnavelas JG. The noradrenergic system influences the fate of Cajal-Retzius cells in the developing cerebral cortex. *Brain Res Dev Brain Res.* 12;113(1-2):75-82, 1999.
65. National Task Force on the Prevention and treatment of Obesity. Long-term phamacotherapy in the management of obesity. *JAMA.* 276: 1907-1915, 1996.
66. Nowak G, Przegalinski E. Effect of repeated treatment with antidepressant drugs and electroconvulsive shock (ECS) on [3H] prazosin binding to different rat brain structures. *J Neural Transm.* 71(1):57-64, 1988.
67. Onu H, Fukuda H. Pharmacology of descending noradrenergic systems in relation to motor function. *Pharmacol Ther.* 68 (1): 105-12, 1995.
68. Onu H, Hasebe Y, Satoh M, Nagao T, Ohta S, Hirobe M, Fukuda H. Amphetamine-antagonistic properties of 4-phenyl-1,2,3,4- tetrahydroisoquinoline: inhibition of spinal reflex-enhancing effects of methamphetamine, phenylethylamine and nomifensine. *Brain Res.* 564(2): 319-22, 1991.
69. Pabbathi VK; Brennan H; Muxworthy A; Gill L; Holmes FE; Vignes M; Haynes LW. Catecholaminergic regulation of proliferation and survival in rat forebrain paraventricular germinal cells. *Brain Res.* 760:22-33, 1997.
70. Palkovits M. Catecholamines in the hypothalamus: an anatomical review. *Neuroendocrinology.* 33: 123-128, 1981.
71. Parnavelas JG e Blue M E. The role of the noradrenergic system on the formation of synapses in the visual cortex of the rat. *Dev Brain Res.* 3: 140-144, 1982.
72. Patel AJ; Barochovsky O; Borges S; Lewis PD. Effects of neurotropic drugs on brain cell replication in vivo and in vitro. *Monog. Neural Sci.* 9: 99-110, 1983.
73. Pendleton RG; Rasheed A; Roychowdhury R; Hillman R. A new role for catecholamines: ontogenesis. *Trends Pharmacol. Sci.* 19: 248-251, 1998.
74. Peters DA. Prenatal stress: effect on development of rat brain adrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 21(3): 417-22, 1984.
88. Plagemann A, Harder T, Rake A, Melchior K, Rohde W, Dorner G. Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *J Nutr.* 130 (10): 2582-9, 2000.
75. Pliego Rivero FB; McCormack WJ; Jauniaux E; Stern GM; Bradford HF. Forskolin-induced expression of tyrosine hydroxylase in human fetal brain cortex. *Brain Res Dev Brain Res.* 114: 201-206, 1999.
76. Pozzo-Miller LD; Aoki A. Postnatal development of the hypothalamic ventro-medial nucleus: neurons and synapses. *Cell Mol Neurobiol.* 12: 121-129, 1992.

77. Ramos EJB; Meguid MM; Campos ACL; Coelho JCU. Neuropeptide Y, α -Melanocyte-stimulating hormone, and monoamines in food intake regulation. *Nutrition*. 21: 269-279, 2005.
78. Riva M; Brunello N; Rovescalli AC; Galimberti R; Carfagna N; Carminati P; et al. Effect of reboxetine, a new antidepressant drug, on the central noradrenergic system: Behavioural and Biochemical Studies. *J Drug Dev*. 1: 243-253, 1989.
79. RogóZ Z, Margas W, Skuza G, Solich J, Kusmider M, Dziedzicka-Wasylewska M. Effect of repeated treatment with reboxetine on the central alpha 1-adrenergic and dopaminergic receptors. *Pol J Pharmacol*. 54(6):593-603, 2002.
80. Rowe SJ; Messenger NJ; Warner AE. The role of noradrenaline in the differentiation of amphibian embryonic neurosn. *Development*. 119: 1343-1357, 1993.
81. Sady-Kova KA, Markova LN, Baikenova SD, Vsevolodov EB, Buznikov GA. Biogenic monoamines in ovum cells and preimplantation embryos of mice. *Bull. Exp. Biol. Med*. 109: 577-578, 1990.
82. Sanders JD; Happe HK; Bylund DB; Murrin LC. Development of the norepinephrine transporters in the rat CNS. *Neuroscience*. 130: 107-117, 2005.
83. Schule C, Baghai T, Schmidbauer S, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Laakmann G. Reboxetine acutely stimulates cortisol, ACTH, growth hormone and prolactin secretion in healthy male subjects. *Psychoneuroendocrinology*. 29(2):185-200, 2004.
84. Seidler FJ, Slotkin TA. Fetal cocaine exposure causes persistent noradrenergic hyperactivity in rat brain regions: effects on neurotransmitter turnover and receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 263(2):413-21, 1992.
85. Smart JL, Dobbing J. Vulnerability of developing brain. II. Effects of early nutritional deprivation on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. *Brain Res*. Apr 16;28(1):85-95, 1971.
86. Souza SL; Nogueira MI; Deiró TCBJ; Castro FMM; Silva CM; Silva MC; Lira LO; Azmitia EC; Manhães-de-Castro R. Differential effects on somatic and reflex development by chronic clomipramine treatment. *Physiology & Behavior*. 82: 375-379, 2004.
87. Souza SL. Sistema serotoninérgico: estudo comportamental e neuroanatômico por manipulação farmacológica e nutricional em ratos neonatos. São Paulo: Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. Instituto de Ciências Biomédicas. Departamento de Anatomia. 175p, 2005.
88. Stahl SM. Psicofarmacologia dos antidepressivos. London: Martin Dunitz, 1997.
89. Starke K. Presynaptic autoreceptors in the third decade: focus on α_2 -adrenoceptors. *J Neurochem*. 78: 685-693, 2001.

90. Sundstrom E; Kolare S; Souverbie F; Samuelsson EB; Pschera H; Lunell NO; Seiger A. Neurochemical differentiation of human bulboespal monoaminergic neurons during the first trimester. *Brain Res Dev Brain Res.* 75: 1-12, 1993.
91. Tanaka H, Takahshi S, Miyamoto A, Oki J, Cho K, Okuno A. Developmental changes in the noradrenergic innervations of spinal motoneurons in neonatal rats. *Pediatr Neurol.* 14 (1): 21-7, 1996.
92. Torres GE; Gainetdinov RR; Caron MG. Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Nat Rev Neurosci.* 4: 13-25, 2003.
93. Tsagarakis S, Ge F, Rees LH, Besser GM, Grossmann A. Stimulation of alpha-adrenoceptors facilitates the release of growth hormone-releasing hormone from rat hypothalamus in vitro. *Endocrinology.* 123:1962-1969, 1989.
94. Tsujii S e Bray GA. A beta-3 adrenergic agonist (BRL-37,344) decreases food intake. *Physiol Behav.* 63: 723-728, 1998.
95. Turlajski K. Evolutionary ancient roles of serotonin: long-lasting regulation of activity and development. *Acta Neurobiologiae Experimentalis.* 56: 619-636, 1996.
96. Valcavi R, Dieguez C, Page MD, Zini M, Casoli P, Portioli I, Scanlon MF. Alpha-2-adrenergic pathways release growth hormone via a non-GRF-dependent mechanism in normal human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf).* 29(3):309-16, 1988.
97. Wallace JA. Monoamines in the early chick embryo; Demonstration of serotonin synthesis and the regional distribution of serotonin-concentrating cells during morphogenesis. *Am, J. Anat.* 165: 261-276, 1982.
98. Weiss ER; Maness P; Lauder JM. Why do neurotransmitters act like growth factors? *Perspect Dev Neurobiol.* 5: 323-335, 1998.
99. Weintrob N, Cohen D, Klipper-Aurbach Y, Zadik Z, Dickerman Z. Decreased growth during therapy with selective serotonin reuptake inhibitors. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 156(7):696-701, 2002.
100. Weller A. The ontogeny of postingestive intake inhibition in rats. *Appetite.* 34: 113, 2000.
101. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition.* 16 (10): 837-842, 2000.
102. Wellman PJ, Davies BT, Morien A, McMahon L. Modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus alpha 1- and alpha 2-adrenergic receptors. *Life Sci.* 53(9):669-79, 1993.
103. Winick M, Rosso P, Brasel JA. Malnutrition and cellular growth in the brain: Existence of critical periods. In: Lipids malnutrition and the developing brain. CIBA Foundation Symposium, Amsterdam; Elsevier 199-212, 1972.

104. Whitaker-Azmitia PM. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharmacol Rev.* 43: 553-561, 1991.
105. White CL; Ishihara Y; Dotson TL; Hughes DA; Bray GA York DA. Effect of a β -3 agonist on food intake in two strains of rats that differ in susceptibility to obesity. *Physiology & Behavior.* 82: 489-496, 2004.
106. Wong EHF; Sonders MS; Amara SG; Tinholt PM; Piercey MFP; Hoffmann WP; Hyslop DK; Franklin S; Porsolt RD; Bonsignori A; Carfagna N; McArthur RA. Reboxetine: A pharmacologically potent, selective, and specific norepinephrine reuptake inhibitor. *Biol Psychiatry.* 47: 818-829, 2000.
107. Yada MM, de Paula PM, Menani JV, de Luca Junior LA. Central alpha-adrenergic agonists and need-induced 3% NaCl and water intake. *Pharmacol Biochem Behav.* 57(1-2):137-43, 1997.
108. York DA. Peripheral and central mechanisms regulating food intake and macronutrient selection. *Obesity Surgery.* 9(5): 471-479, 1999.
109. Zanine AC. Farmacologia aplicada. São Paulo: Atheneu, 1994.

11. ANEXOS

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)