

**RENATA GONÇALVES DE VASCONCELOS**

**Estudo do desenvolvimento somático e sensório-motor de *Rattus norvegicus* machos e fêmeas oriundos de mães tratadas na prenhez com sertralina: análise da distribuição dos neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Anatomia

Orientadora: Profa. Dra. Maria Inês Nogueira

**SÃO PAULO**

**2008**

## RESUMO

VASCONCELOS, R.G. **Estudo do desenvolvimento somático e sensório-motor de *Rattus norvegicus* machos e fêmeas oriundos de mães tratadas na prenhez com sertralina: análise da distribuição dos neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe:** análise da distribuição dos neurônios serotoninérgicos nos núcleos da rafe. 2008. 86 f. Dissertação - Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

O objetivo deste estudo foi analisar o efeito da sertralina no desenvolvimento somático e na ontogênese de reflexos dos filhotes e na distribuição dos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe, cujas mães foram submetidas a tratamento farmacológico durante a prenhez. Ratas Wistar prenhas foram divididas em dois grupos: 1 - Grupo controle (AD, N = 11) tratadas com água destilada, 2 - Grupo sertralina (Sert, N = 11) tratadas com sertralina 30mg / kg, 0,5mL / 100g, s.c. Um dia após o parto 8 neonatos foram selecionados (4 machos e 4 fêmeas) e mantidos com suas mães do 1º ao 21º dia pós-natal (dpn). O investigador “cego” desconhecia a que grupo pertencia cada animal avaliado quanto ao: peso corporal (PC), eixo longitudinal do corpo (EL), comprimento da cauda (CC), eixo látero-lateral do crânio (ELLC) e eixo ântero-posterior do crânio (EAPC). Também foram avaliados quanto ao aparecimento dos seguintes reflexos: preensão palmar (PP), recuperação do decúbito (RD), colocação pelas vibrissas (CV), aversão ao precipício (AP), geotaxia negativa (GN), resposta ao susto (RS) e aceleração (A). Foi registrado o dia de maturação das características físicas: abertura do pavilhão auricular (APA), abertura do conduto auditivo (ACA), irrupção dos incisivos superiores (IIS) e inferiores (III), e abertura dos olhos (AO). Aos 22 e 60 dias de idade os animais foram perfundidos e, os encéfalos foram processados com técnicas de imunistoquímica contra serotonina. O grupo Sert, macho ou fêmea, apresentou atraso no crescimento somático e na maturação de alguns reflexos. A quantidade de neurônios 5-HT-IR foi alterada nos núcleos da rafe nos ratos machos e fêmeas aos 22 dias de idade, entretanto, no grupo de 60 dias de idade não houve diferença. A análise morfométrica dos neurônios 5-HT-IR, em ambas as idades estudadas, revelou alterações em sua forma. Os resultados deste estudo demonstram a ação inibitória da serotonina sobre o crescimento somático e desenvolvimento sensório-motor em ratos. Após o desmame, as alterações na quantidade e na forma dos neurônios 5-HT, sugerem que os efeitos da manipulação do sistema serotoninérgico, promovido pelo tratamento pré-natal com sertralina, podem levar a danos irreversíveis, conforme o tratamento, em alguns circuitos serotoninérgicos.

Palavras-chave: Sertralina; Ontogênese de reflexos; Serotonina; Desenvolvimento.

## ABSTRACT

VASCONCELOS, R.G. **Study of development and somatic sensorimotor of males and females rats from mothers treated with sertraline in pregnancy: analysis of the distribution of serotonergic neurons in the raphe nuclei.** 2008. 86 f. Dissertation - Biomedical Sciences Institute of University of São Paulo, São Paulo, 2008.

The aim of the present study was to investigate the effects of prenatal sertraline exposure on offspring in growth and somatic development and even in the maturation of reflex in rats and the distribution of serotonergic neurons in the raphe nuclei. Female Wistar rats were treated with sertraline (Sert, 30 mg / kg, 0,5 mL / 100 g, s.c., N = 11) or distilled water (Control, 0,5 mL / 100 g, s.c., N = 11) during the whole pregnancy. After the birth, eight neonate (4 males and 4 females) were selected from each litter. They were divided into two groups according to the treatment their mothers received. The “blind” investigator unknown of to which group belonged each evaluated animal how much to: the indicators of general body growth parameters (body weight, latero-lateral and anterior-posterior axis of the head and antero-posterior axis of the body) and of somatic maturation (unfolding of the external ears and opening of the internal auditory conduit, eruption of upper and lower incisors and eyes opening) during the period of lactation. The reflexes were also evaluated, such as: palm grasp, righting, vibrissa placing, cliff avoidance, negative geotaxis, auditory startle response and free-fall righting. The central nervous system alterations were approached by 5-HT-IR using the ABC-DAB-Peroxidase techniques in brain coronal floating sections of animals perfused by fixative solution at the 22<sup>st</sup> and 60<sup>st</sup> postnatal day. The Sert group, male or female, showed reduction on the somatic growth and on the maturation of reflexes. There was reduction in the amount of the 5-HT-IR neurons in the raphe nuclei at the 22<sup>st</sup> postnatal day, but did not change at the 60<sup>st</sup>. The morphometric analysis revealed alterations in the shape of these cells at the 22<sup>st</sup> and 60<sup>st</sup> postnatal day. An inhibitory action of the 5-HT on the somatic and sensory-motor growth in these rats was also observed. After the lactation period, the amount and shape of the 5-HT neurons were altered suggesting that the effects of the serotonergic system manipulation promoted by prenatal sertraline treatment induced damages, some of which might be irreversible, depending on the affected serotonergic areas or circuits.

Keywords: Sertraline; Ontogeny of reflex; Serotonin; Development.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Desenvolvimento do sistema nervoso

Durante a ontogênese do sistema nervoso (SN) foram identificados “períodos críticos” de vulnerabilidade a agressões (MORGANE et al., 1978). O primeiro período crítico ocorre durante a multiplicação e organização iniciais dos neuroblastos, os quais, em mamíferos acontece no período pré-natal (MORGANE et al., 1993). O segundo período corresponde, no rato, à fase de aleitamento (WINICK; NOBLE, 1966), onde há crescimento rápido do encéfalo, com migração e diferenciação neuronal, sinaptogênese, multiplicação glial e mielinização (DOBBING, 1964; MORGANE et al., 1978). Tais eventos complexos e precisos dão origem a intrincados circuitos neurais essenciais para a integração da informação sensorial e das funções cognitivas (VITALIS; PARNAVELAS, 2003). Durante o desenvolvimento precoce pós-natal, a formação das sinapses e a ocorrência de eventos regressivos, tais como, a morte programada de células e o refinamento dos axônios, permitem a maturação dos circuitos nervosos. Esses eventos são regulados por uma combinação de fatores genéticos e epigenéticos. Embora os genes sejam importantes na formação do sistema nervoso central (SNC), os fatores epigenéticos, ou seja, os neurotransmissores, neuropeptídeos e fatores de crescimento são instrumentos fundamentais para o seu desenvolvimento (VITALIS; PARNAVELAS, 2003). Assim, agressões durante essas fases podem modificar os eventos ontogenéticos seqüenciais com efeitos diversos e persistentes sobre o SN (DOBBING, 1970; MORGANE et al., 1993). Entre os fatores externos que podem alterar o crescimento e o desenvolvimento do SN estão as alterações nutricionais e manipulações farmacológicas dos sistemas de neurotransmissores. Drásticas mudanças na diferenciação citoarquitetônica neuronal podem ocorrer quando essas agressões ocorrem nesta etapa vulnerável (CASES et al., 1996; LEVITT et al., 1997; PERSICO et al., 2001), sendo tais alterações reversíveis ou não, dependendo da magnitude da agressão e dos fatores ambientais aos quais foram submetidos os indivíduos (LEVITSKY; BARNES, 1972).

## 1.2 Monoaminas

As monoaminas são compostos orgânicos que contêm um grupamento amino em sua estrutura. Os membros mais importantes deste grupo são as catecolaminas, que inclui a dopamina (DA), a adrenalina (A), a noradrenalina (NA) e, a indolamina, serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), todas estão envolvidas em diversos mecanismos fisiológicos e patológicos que ocorrem no cérebro (RICHERSON, 2004; MITCHELL, 2004; ZHAO; DEBSKI, 2005; KALUEFF et al., 2007). Os neurônios catecolaminérgicos e serotoninérgicos produzem seus respectivos neurotransmissores por meio de uma série de reações enzimáticas a partir dos aminoácidos precursores tirosina e triptofano, respectivamente (GORIDIS; ROHRER, 2002). As monoaminas estão amplamente distribuídas no reino animal e foram identificadas por técnicas bioquímicas e histoquímicas no tecido nervoso da maioria dos filos animais (PARENT, 1984). Essa ampla distribuição das monoaminas no reino animal indica um grau considerável de conservação filogenética do sistema monoaminérgico entre os vertebrados (PARENT, 1984). Esses neurotransmissores modulam vários processos fisiológicos no SNC, como, por exemplo, a regulação das funções autonômicas centrais, de atividades motoras e o ciclo sono-vigília (HAXHIU et al., 2001). Característica interessante do sistema serotoninérgico é que um único neurônio do tronco encefálico pode enviar axônios e colaterais para regiões anteriores e posteriores do encéfalo distantes do seu sítio de origem, podendo, assim, influenciar diversos grupos neuronais (PARENT, 1984).

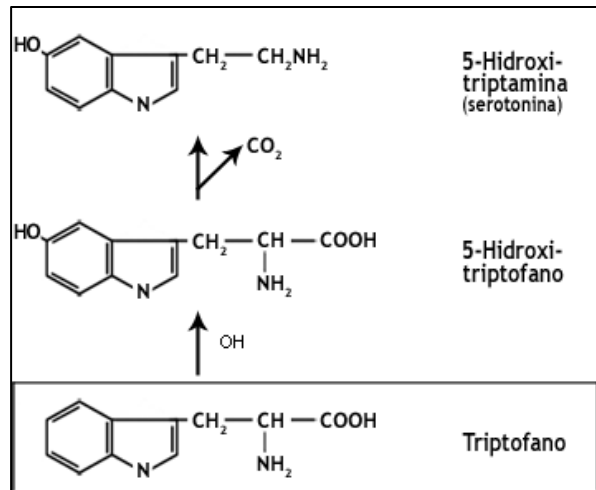
A 5-HT, NA e histamina são bastante conhecidas por seu papel sobre a plasticidade do SN (BERGER-SWEENEY; HOHMANN, 1997). Assim, alterações nos sistemas monoaminérgicos nas primeiras fases do desenvolvimento têm sido associadas a transtornos neurológicos e psiquiátricos, tais como, autismo, retardo mental e depressão (GU, 2002). A hipótese de que esses neurotransmissores desempenham funções tróficas durante o desenvolvimento é decorrente da presença precoce dessas substâncias durante as fases da embriogênese. Tais substâncias atuam alterando o metabolismo, a síntese e as interações entre os receptores podendo, assim, induzir a modificações no desenvolvimento

embriológico (BUZNIKOV, 1996; LAUDER et al., 1981; LAUDER; ZIMMERMAN, 1988).

### **1.3 Serotonina**

A 5-HT foi inicialmente demonstrada bioquimicamente no SN de ratos por Twarog e Page (1953), porém a visualização dos neurônios serotoninérgicos só foi possível após a utilização de técnicas de imunofluorescência induzida por formaldeído (DAHLSTROM; FUXE, 1964) que mapearam o sistema serotoninérgico. A partir de então, técnicas específicas de imunohistoquímica são capazes de identificar a 5-HT (STEINBUSCH, 1981), seu precursor, o 5-hidroxitriptofano (TOURET et al., 1987) ou ainda sua enzima de síntese, a triptofano-hidroxilase (WEISSMAN et al., 1987).

A 5-HT é uma indolamina, produto da hidroxilação e posterior descarboxilação do aminoácido essencial L-triptofano (Figura 1). As indolaminas são substâncias que possuem um anel benzeno ligado a um anel penteno com um átomo de nitrogênio presente em um dos seus vértices (FRAZER; HENSLER, 1994). Uma vez sintetizada, a 5-HT é armazenada em vesículas por ação de transportadores de membrana e, após estímulo, é liberada no espaço extracelular. Assim, entre suas várias funções, como neurotransmissor, a 5-HT exerce sua ação através da interação com estruturas moleculares específicas denominadas de receptores (HOYER et al., 1994). A 5-HT participa de uma ampla variedade de processos do desenvolvimento: promove a regulação das interações epitélio-mesenquimais durante a embriogênese (TURLEJSKI, 1996; SHUEY et al., 1992, 1993; BYRD et al., 2000; MOISEIWITSCH, 2000), estimula fenômenos de neurogênese, diferenciação neuronal, mielinização e sinaptogênese (LAUDER, 1990; LAUDER et al., 2003). Desta forma, afeta profundamente os desenvolvimentos neural, craniofacial (BYRD et al., 2000), cardíaco e dos membros (MOISEIWITSCH; LAUDER, 1995; PERSICO et al., 2000, 2003; VITALIS et al., 2002).



**Figura 1.** Síntese da serotonina a partir do aminoácido essencial triptofano.

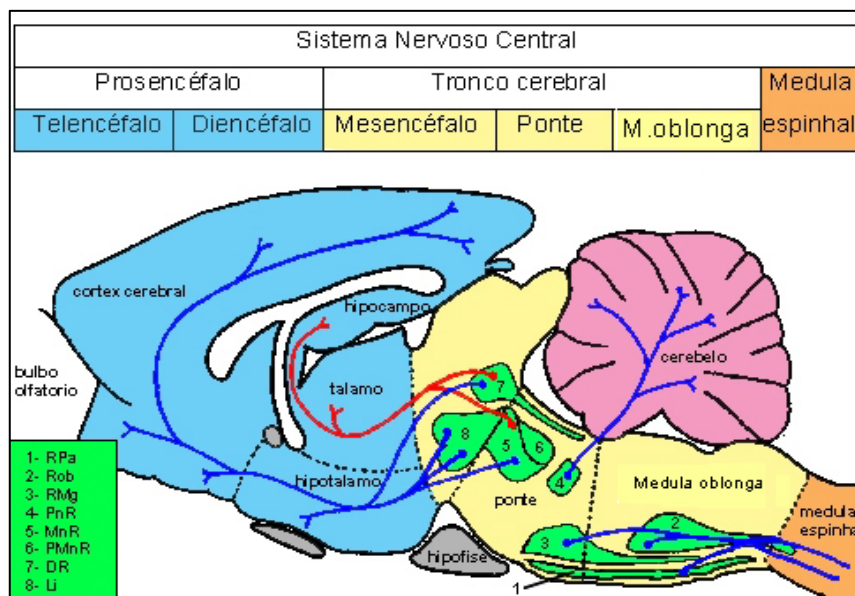
Em termos evolutivos a 5-HT, o transportador da 5-HT (5-HTT) e seus receptores podem ser detectados precocemente durante o desenvolvimento, estando presente nos eventos de clivagem e gastrulação de embriões em uma ampla variedade de espécies, incluindo golfinhos, peixes, anfíbios, roedores, galinhas e na *Drosophila* (BUZNIKOV et al., 2001). Apenas 2 % conteúdo corporal total da 5-HT está no SNC (BRADLEY, 1989). Os 98 % restantes estão distribuídos pelo corpo, podendo ser produzida pelo plexo gastrintestinal, pelas células enterocromafins, glândula pineal, mastócitos e plaquetas (VITALIS; PARNAVELAS, 2003). Uma vez secretada, a 5-HT cruza livremente a placenta e a barreira hemato-encefálica, sendo estas, fontes primárias de 5-HT para o embrião numa fase em que este ainda não é capaz de sintetizá-la (VITALIS; PARNAVELAS, 2003).

Atualmente são conhecidos sete tipos de receptores para a 5-HT (5-HT<sub>1</sub> – 5-HT<sub>7</sub>). Com exceção do 5-HT<sub>3</sub>, todos os receptores serotoninérgicos são ligados a proteínas G. Os receptores 5-HT<sub>1</sub>, 4, 5, 6, 7 ligam-se a proteínas Gs ou Gi e exercem seus efeitos sobre a adenilciclase, enquanto o 5-HT<sub>2</sub> liga-se à proteína Gq e exerce sua ação sobre a fosfolipase C (HOYER et al., 1994). Os receptores 5-HT<sub>3</sub> ligam-se a canais iônicos e modulam a adenosina monofosfato (AMP) (HOYER et al., 1994). Os vários subtipos de receptores serotoninérgicos (mais de 14) atuam modulando a atividade de enzimas ou alterando a permeabilidade dos canais iônicos (MANHAES-DE-CASTRO, 1995; FRAZER, 1997). São identificados de acordo com suas respostas a agentes farmacológicos e alterações

fisiológicas, e estão envolvidos na regulação do desenvolvimento de tecidos neurais e não-neurais (GALTER; UNSICKER, 2000).

Os corpos celulares dos neurônios serotoninérgicos estão localizados principalmente nos núcleos da rafe no tronco encefálico. Estes núcleos são constituídos por uma coleção heterogênea de células, situando-se ao longo da linha mediana (TORK, 1985). O estudo dos núcleos da rafe ganhou impulso após a constatação de que estes constituíam a principal fonte de 5-HT encefálica (DAHLSTROM; FUXE, 1964; PORTAS et al., 1998; VERGE; CALAS, 2000). Baseando - se nas características estruturais e organização do corpo celular, os neurônios serotoninérgicos foram agrupados e receberam nomenclatura alfanumérica desde a parte caudal do bulbo, grupo B1, até o mesencéfalo, grupo B9 (DAHLSTROM; FUXE, 1964; STEINBUSCH, 1981; TORK, 1985). Nesta ordem os núcleos da rafe foram denominados: Núcleo Obscuro (ROb), Núcleo Pálido (RPa), Núcleo Magno (RMg), Núcleo Pontino (PnR), Núcleo Paramediano (PMnR), Núcleo Mediano (MnR), Núcleo Dorsal (DR), Núcleo Caudal Linear (CLi) e Núcleo Rostral Linear (RLi). Os neurônios serotoninérgicos do tronco encefálico têm projeções para todas as áreas do encéfalo e medula espinal (STEINBUSCH, 1981; TORK, 1985). Do ROb, RPa e RMg projetam-se a maioria das fibras descendentes, enquanto que dos núcleos PnR, PMnR, MnR, DR, CLi, RLi a maioria das fibras ascendentes (AITKEN; TORK, 1988). Os vários grupamentos serotoninérgicos estabelecem conexões recíprocas no tronco encefálico.

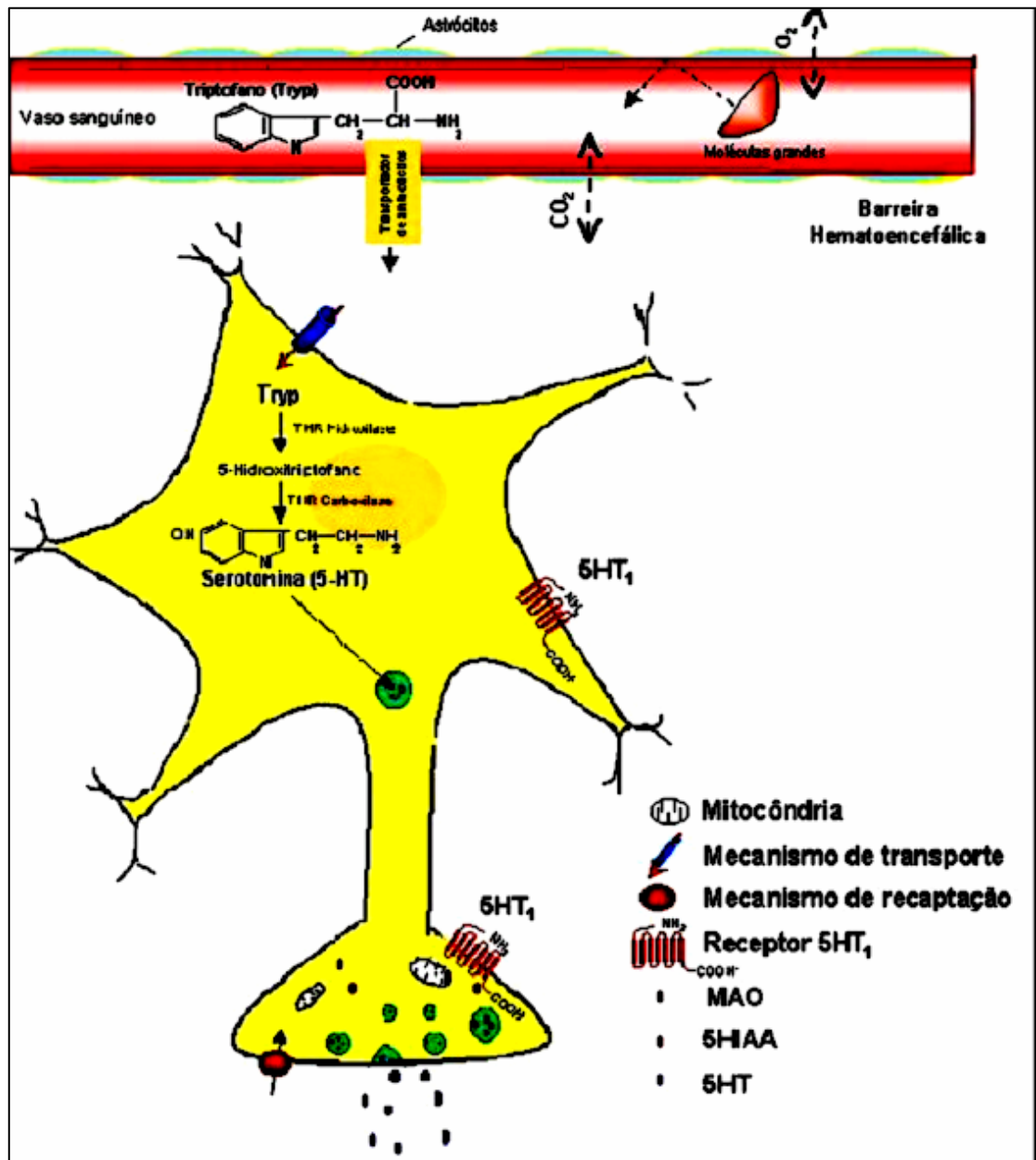
(Figura 2)





**Figura 2.** Distribuição dos neurônios serotoninérgicos nos núcleos encefálicos da rafe. Ilustração em corte sagital do encéfalo apresentando a localização dos núcleos serotoninérgicos e suas projeções ascendentes e descendentes (NOGUEIRA et al., 2004).

Uma vez liberada a 5-HT, um eficiente mecanismo de recaptação é ativado para removê-la da fenda sináptica, graças à ação do 5-HTT presente na membrana do neurônio pré-sináptico, onde será rapidamente degradada, pela monoamino-oxidase (MAO), originando o metabólito ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), terminando assim, sua atividade neurotransmissora (SLOTKIN et al., 1978) (Figura 3).



**Figura 3.** Mecanismo de recaptação da serotonina (NOGUEIRA et al., 2004).

#### **1.4 Serotonina e desenvolvimento no SNC**

Em encéfalos de humanos, os primeiros neurônios serotoninérgicos são identificados a partir da 5ª semana de gestação (SUNDSTROM et al., 1993) e aumentam rapidamente até a 10ª semana de gestação (SHEN et al., 1989; KONTUR et al., 1993; LEVALLOIS et al., 1997). Por volta da 15ª semana gestacional, a organização típica dos neurônios serotoninérgicos pode ser vista nos núcleos da rafe (TAKAHASHI et al., 1986). Em ratos, os primeiros neurônios serotoninérgicos aparecem entre 12º e 14º dias da gestação (LAUDER; BLOOM, 1971). Em todas as espécies estudadas o sistema serotoninérgico atinge seu pico de atividade durante os estágios precoces do desenvolvimento diminuindo progressivamente na vida adulta, por morte neuronal (HEDNER et al., 1986; TOTH; FEKETE, 1986; WHITAKER–AZMITIA, 2001).

Durante o desenvolvimento do SN a 5-HT age possivelmente como um fator neural trófico, atuando em seus múltiplos receptores, promovendo a auto-regulação do desenvolvimento dos neurônios serotoninérgicos e participando do desenvolvimento de tecidos-alvo (HAMON; EMERIT, 1989; WHITAKER-AZMITIA et al., 1996; LAUDER et al., 1990). A 5-HT pode atuar como uma molécula morforegulatória durante o desenvolvimento craniofacial e cardíaco (BUZNIKOV et al., 1996, 2001). Essa ação pode ocorrer diretamente através da regulação serotoninérgica ou através de outras moléculas morforegulatórias, como por exemplo, a proteína S-100β e a tenascina (MOISEWITSCH et al., 1998). Sabe-se que a 5-HT influencia os eventos de proliferação, migração e diferenciação celular, interações epitélio-mesenquimais, a expressão de fatores de crescimento, e de moléculas da matriz extracelular (WEISS et al., 1998; BUZNIKOV et al., 2001).

#### **1.5 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)**

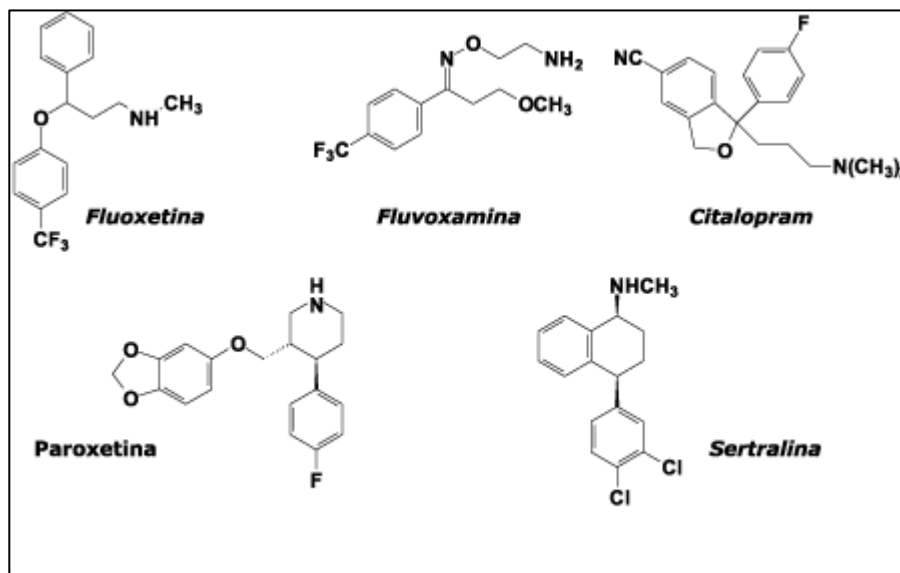
Intervenções farmacológicas no sistema serotoninérgico podem ser realizadas em diversas etapas do metabolismo da 5-HT: na síntese, no armazenamento, na liberação ou na inativação do neurotransmissor (GRAEFF, 1998). Algumas drogas estimulam ou inibem a síntese da 5-HT; outras bloqueiam seu armazenamento; estimulam ou inibem sua liberação; potencializam ou inibem suas ações atuando nos vários receptores e, ainda, podem inibir sua recaptação nos terminais nervosos ou afetar seu metabolismo (GRAEFF, 1998). Lauder et al. (1985) observaram que há um atraso na diferenciação dos neurônios embriônicos no SNC após a administração materna de paraclorofenilalanina (pCPA). Tal droga promove a inibição da síntese da 5-HT e, segundo Yan et al. (1997) leva a alterações morfológicas na arborização dendrítica no SN em desenvolvimento.

A liberação da 5-HT no meio extracelular é dependente do disparo neuronal e controlado pela ativação de autoreceptores somatodendríticos 5-HT<sub>1A</sub> e, autoreceptores 5-HT<sub>1B/D</sub> dos terminais. Os receptores pré-sinápticos nos terminais em ratos são do tipo 5-HT<sub>1B</sub>. Em humanos, os receptores 5-HT<sub>1D</sub> são homólogos ao 5-HT<sub>1B</sub> dos roedores e servem para a mesma função (WALDINGER et al., 1998, 2005a). Alguns antidepressivos bloqueiam o 5-HTT e inibem a recaptação da 5-HT, desta forma estimula a função serotoninérgica devido ao aumento da disponibilidade da 5-HT na fenda sináptica. Estes fármacos são conhecidos como inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) (HYTTEL, 1994). O aumento de 5-HT no meio extracelular decorrente da ação dos ISRSs ativa os receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub>, o que resulta na inibição da liberação de 5-HT na sinapse. Conseqüentemente, após a administração aguda de um ISRS, a concentração de 5-HT que está diminuída na sinapse, pode ficar levemente aumentada devido ao bloqueio da condução do 5-HTT e, por uma leve estimulação de todos os receptores pós-sinápticos (WALDINGER et al., 1998, 2005a). Se o ISRS for utilizado cronicamente, após algumas semanas os receptores 5-HT<sub>1A</sub> e 5-HT<sub>1B</sub> tornam-se dessensibilizados resultando em uma diminuída ação inibitória desses receptores sobre a liberação da 5-HT. Conseqüentemente, a 5-HT volta a ser liberada novamente na sinapse. Entretanto, devido ao contínuo bloqueio do 5-HTT induzido pelo ISRS, a 5-HT não pode voltar para dentro do neurônio pré-sináptico e, assim, os níveis de 5-HT tornam-se mais altos na sinapse. Este aumento da neurotransmissão serotoninérgica exerce um forte efeito sobre todos

os receptores pós-sinápticos que determina os efeitos clínicos da administração repetitiva dos ISRS (WALDINGER, 2005b).

Os ISRSs têm alta afinidade por sítios de captação da 5-HT, baixa afinidade por sítios de captação da NA, e muito pouca afinidade pelos receptores dos neurotransmissores (FRAZER, 1997). Entre os mais conhecidos tem-se a fluvoxamina, fluoxetina, citalopram, paroxetina e sertralina (Figura 4), todos com mecanismos de ação semelhantes, diferindo apenas nas suas propriedades farmacocinéticas (BAUMANN, 1996; BROSEN, 1996). Os ISRSs apresentam menores efeitos anticolinérgicos, histaminérgicos, cardiovascular e sedativo quando comparados aos antidepressivos tricíclicos, sendo desta forma, drogas de escolha no tratamento da maioria dos pacientes com depressão (MURDOCH; MCTAVISH, 1992).

Aproveitando-se dessa capacidade, os ISRS podem também ser utilizado como ferramenta em estudos que buscam esclarecer o papel da 5-HT no desenvolvimento de diferentes tecidos (DEIRÓ, 2004). Sendo este um meio simples de estudar os mecanismos que ocorrem a nível celular no sistema serotoninérgico.



**Figura 4.** Fórmula estrutural dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina.

## 1.6 Antidepressivos e gestação

A depressão atinge cerca de 121 milhões de pessoas no mundo (WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2007). Estudos epidemiológicos indicam que o risco para desenvolver a doença é de 10 - 25 % em mulheres entre 25 - 44 anos de idade (BURT; STEIN, 2002; SLOAN; KORNSTEIN, 2003). Aproximadamente 10 % das mulheres podem apresentar transtornos psicológicos durante a gestação (MCELHATTON, 2003) e evidências sugerem que a depressão durante a gestação é tão comum quanto a depressão no período pós-parto ([EVANS et al., 2001](#)). Em algumas mulheres o tratamento com antidepressivos não pode ser evitado. A decisão de prescrever drogas psicotrópicas durante a gestação e lactação é uma tarefa difícil, devido à escassez de estudos sobre a segurança destes fármacos para os bebês, especialmente sobre o desenvolvimento neurocomportamental a longo prazo (MCELHATTON, 2003; ZESKIND; STEPHENS, 2004). Entre os antidepressivos ISRSs, fluoxetina, sertralina e citalopram têm sido amplamente prescritos durante a gestação e lactação devido aos seus elevados graus de seletividade e poucos efeitos colaterais se comparados aos antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON DRUGS, 2000; EINARSON; KOREN, 2004). Entretanto, essas drogas cruzam livremente a barreira placentária (POHLAND et al., 1989) e são excretadas no leite (HENDRICK et al., 2001). Desta maneira, o feto em desenvolvimento e o recém-nascido de mães que tomam essas medicações são expostos a elevados níveis de 5-HT nas fases iniciais do desenvolvimento do SNC.

Histórias anteriores de depressão, pouca idade, conflitos conjugais e ausência paterna, somada a outros fatores, podem desencadear distúrbios do humor. Os efeitos verificados quando da administração de drogas psicotrópicas durante a gestação variam desde partos prematuros até malformações congênitas (COHEN et al., 2000). Chambers et al. (1996) e Goldstein et al. (1997), estudaram mulheres gestantes que faziam uso ou não de fluoxetina, um ISRS, durante o terceiro trimestre da gestação e verificaram a ocorrência de complicações pré-natais, como nervosismo, irritabilidade e dificuldades respiratórias. Em estudos similares, foi observada a ocorrência de malformações congênitas, redução do ganho de peso corporal da gestante, baixo peso do infante ao nascimento e partos prematuros, no entanto, estas alterações dependem de vários fatores, tais como o tempo de administração de fluoxetina, a dose utilizada,

a fase da gestação, o uso concomitante com outros antidepressivos (COHEN et al., 2000; HENDRICK et al., 2003).

## 6 CONCLUSÕES

A exposição pré-natal com sertralina, ao alterar os níveis da 5-HT, provoca atraso no crescimento somático e desenvolvimento sensório-motor dos filhotes machos e fêmeas.

O tratamento pré-natal com sertralina durante o período de rápido desenvolvimento do encéfalo diminuiu a quantidade de neurônios 5-HT-IR no núcleo DR nos filhotes machos aos 22 dias de idade, e nas fêmeas houve aumento na quantidade de neurônios no DR. Entretanto aos 60 dias de idade não houve diferença no número destas células.

O aumento da atividade da serotonina promovida pela administração pré-natal de ISRS promoveu alterações na área dos neurônios serotoninérgicos. Os neonatos machos com 22 dias de idade apresentaram a área dos neurônios menores no núcleo CLiRLi. Na idade adulta, este efeito perdurou nos núcleos RPaROb e MnRPMnR. Nas fêmeas adultas houve aumento da área dos neurônios no RMg.

A diferença na quantidade de neurônios 5-HT-IR também foi observada nas comparações sobre influência do sexo, apresentando as fêmeas de 22 dias de idade menor número dessas células nos núcleos RMg e DR e, a área dos neurônios foi reduzida na maioria dos núcleos da rafe aos 22 e aos 60 dias de idade.

Os achados do nosso estudo, em ratos, podem contribuir para uma melhor compreensão das alterações observadas no desenvolvimento das conexões neurais do sistema serotoninérgico. A manipulação materna através de fármacos pode causar a efeitos diretos ao feto pela transferência placentária ou indiretamente ao intervir na função da placenta. Assim, faz-se mister considerar a existência de uma unidade materno-fetal cuja interação é bilateral (BERNARDI, 1999).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

- AITKEN, A.R.; TORR, I. Early development of serotonin-containing neurons and pathways as seen in wholmount preparations of the fetal rat brain. **J. Comp. Neurol.**, v. 274, p. 32-47, 1988.
- ALTMAN, J.; SUDARSHAN, K. Postnatal development of locomotion in the laboratory rat. **Anim. Behav.**, v. 23, p. 896-920, 1975.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON DRUGS. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. **Pediatrics**, v. 105, p. 880-887, 2000.
- ATCHLEY, D.P.D.; ECKEL, L.A. Treatment with 8-OH-DPAT attenuates the weight loss associated with activity-based anorexia in female rats. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 83, p. 547-553, 2006.
- BAUMANN, P. Pharmacology and pharmacokinetics of citalopram and other SSRIs. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v. 11, p. 5-11, 1996. Suppl. 1.
- BERGER-SWEENEY, J.; HOHMANN, C.F. Behavioral consequences of abnormal cortical development: Insights into developmental disabilities. **Behav. Brain Res.**, v. 86, p. 121-142, 1997.
- BETHEA, C.L.; PECINS-THOMPSON, M.; SCHUTZER, W.E.; GUNDLAH, C.; LU, Z.N. Ovarian steroids and serotonin neural function. **Mol. Neurobiol.**, v. 18, p. 87-123, 1999.
- BIEGON, A.; BERCOVITZ, H.; SAMUEL, D. Serotonin receptor concentration during the estrous cycle of the rat. **Brain Res.**, v. 187, p. 221-225, 1980.
- BOLLES, R.C.; WOODS, P.J. The ontogeny of behaviour in the albino rat. **Anim. Behav.**, v. 12, p. 427-441, 1964.
- BRADLEY, P. Pharmacology: 5-HT<sub>3</sub> receptors in the brain? **Nature**, v. 330, p. 24-31, 1989.
- BROSEN, K. Are pharmacokinetics drug interactions with the SSRIs an issue? **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v. 11, p. 23-27, 1996. Suppl. 1.

---

\* De acordo com:

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR 6023**: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.



BUITELAAR, J.K.; WILEMSEN-SWINKELS, S.B. Autism: current theories regarding its pathogenesis and implications for rational pharmacotherapy. **Pediatr. Drugs**, v. 2, p. 67–81, 2000.

BURT, V.K.; STEIN, K. Epidemiology of depression throughout the female life cycle. **J. Clin. Psychiatry**, v. 63, p. 9–15, 2002.

BUZNIKOV, G.A.; SHMUKLER, Y.B.; LAUDER, J.M. From oocyte to neuron: do neurotransmitters function in the same way throughout development? **Cell. Mol. Neurobiol.**, v. 16, p. 533–559, 1996.

BUZNIKOV, G.A.; LAMBERT, H.W.; LAUDER, J.M. Serotonin and serotonin-like substances as regulators of early embryogenesis and morphogenesis. **Cell. Tiss. Res.**, v. 305, p. 177–86, 2001.

BYRD, K.E.; YANG, L.; YANCEY, K.W.; TEOMIM, D.; DOMB, A.J. Increased *in vivo* levels of neurotransmitters to trigeminal motoneurons: effects on craniofacial bone and TMJ. **Anat. Rec.**, v. 258, p. 369–383, 2000.

CARLSSON, M.; CARLSSON, A. A regional study of sex differences in rat brain serotonin. **Prog. Neuro Psychopharmacol. Biol. Psychiatry**, v. 12, p. 53–61, 1988.

CARLSSON, M.; SVENSSON, K.; ERIKSSON, E.; CARLSSON, A. Rat brain serotonin: biochemical and functional evidence for a sex difference. **J. Neural. Transm.**, v. 63, p. 297–313, 1985.

CASES, O.; VITALIS, T.; SEIF, I.; DE MAEYER, E.; SOTELO, C.; GASPAR, P. Lack of barrels in the somatosensory cortex of monoamine oxidase A-deficient mice: role of a serotonin excess during the critical period. **Neuron**, v. 17, p. 297–307, 1996.

CAVUS, I.; DUMAN, R.S. Influence of estradiol, stress, and 5HT<sub>2A</sub> agonist treatment on brain-derived neurotrophic factor expression in female rats. **Biol. Psychiatry**, v. 54, p. 59–69, 2003.

CHAMBERS, C.D.; JOHNSON, K.A.; DICK, L.M.; FELIX, R.J.; JONES, K.L. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. **N. Engl. J. Med.**, v. 335, p. 1010–1015, 1996.

COHEN, L.S.; SOARES, C.N.; VIGUERA, C. Mood disturbance and pregnancy: pros and cons of pharmacologic treatment. **Rev. Bras. Psiquiatria**, v. 23, p. 48–53, 2000.

DAHLSTROM, A.; FUXE, K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. I. Demonstration of monoamines in cells bodies of brainstem neurons. **Acta. Physiol. Scand.**, v. 62, p. 55, 1964. Suppl. 232.

DEIRÓ, T.C.B.J.; MANHAES-DE-CASTRO, R.; CABRAL-FILHO, J.E.; BARRETO-MEDEIROS, J.M.; SOUZA, S.L.; MARINHO, S.M.O.C.; CASTRO, F.M.M.; TOSCANO,

A.E.; JESUS-DEIRÓ, R.A.; BARROS, K.M.F.T. Sertraline delays the somatic growth and reflex ontogeny in neonate rats. **Physiol. Behav.**, v. 87, p. 338-44, 2006.

DEIRÓ, T.C.B.J.; MANHAES-DE-CASTRO, R.; CABRAL-FILHO, J.E.; SOUZA, S.L.; FREITAS-SILVA, S.R.; FERREIRA, L.M.P.; GUEDES, R.C.A.; CÂMARA, C.R.V.; BARROS, K.M.F.T. Neonatal administration of citalopram delays somatic maturation in rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 37, p. 1503-1509, 2004.

DOBBING, J. The influence of early nutrition on the developing and myelination of the brain. **Proc. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.**, v. 159, p. 503-509, 1964.

DOBBING, J. Undernutrition and the developing brain. The relevance of animal models to the human problem. **Am. J. Dis. Child.**, v. 120, p. 411-415, 1970.

EINARSON, A.; KOREN, G. New antidepressants in pregnancy. **Can. Fam. Phys.**, v. 50, p. 227-229, 2004.

ELLENBOGEN, M.A.; YOUNG, S.N.; DEAN, P.; PALMOUR, R.M.; BENKELFAT, C. Mood response to acute tryptophan depletion in healthy volunteers: sex differences and temporal stability. **Neuropsychopharmacology**, v. 15, p. 465-474, 1996.

EVANS, J.; HERON, J.; FRANCOMB, H.; OKE, S.; GOLDING, J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. **BMJ**, v. 323, p. 257-260, 2001.

FINK, G.; SUMNER, B.E.; ROSIE, R.; GRACE, Q.; QUINN, J.P. Estrogen control of central neurotransmission: effects on mood, mental state and memory. **Cell. Mol. Neurobiol.**, v. 16, p. 325-344, 1996.

FOX, M.W. Reflex-ontogeny and behavioral development of the mouse. **Anim. Behav.**, v. 13, p. 234-241, 1965.

FRAZER, A.; HENSLER, J.G. Serotonin. In: SIEGEL, G.J. et al. (Ed.). **Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects**. New York: Raven Press, 1994.

FRAZER, A. Pharmacology of antidepressants. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v. 17, p. 2S-18S, 1997. Suppl. 2.

GALTER, D.; UNSICKER, K. Sequential activation of the 5-HT<sub>1A</sub> serotonin receptor and TrkB induces the serotonergic neuronal phenotype. **Mol. Cell. Neurosci.**, v. 15, p. 446-455, 2000.

GASPAR, P. Des modèles génétiques pour comprendre le rôle de la sérotonine au cours du développement. **J. Soc. Biol.**, v. 198, p. 18-21, 2004.

GOLD, J.; WEINBERGER, D.R. Cognitive deficits and the neurobiology of schizophrenia. **Curr. Opin. Neurobiol.**, v. 5, p. 225-230, 1995.

GOLDSTEIN, D.J.; CORBIN, R.N.; SUNDELL, K.L. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. **Obstet. Gynecol.**, v. 89, p. 713-718, 1997.

GORIDIS, C.; ROHRER, H. Specification of catecholaminergic and serotonergic neurons. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 3, p. 531-541, 2002.

GORSKI, R.A.; HARLAN, R.E.; JACOBSON, C.D.; SHRYNE, J.E.; SOUTHAM, A.M. Evidence for the existence of a sexually dimorphic nucleus in the preoptic area of the rat. **J. Comp. Neurol.**, v. 193, p. 529-539, 1980.

GRAEFF, F.G. Sistemas serotoninérgicos. In: MIGUEL, E.C.; RAUCH, S.L.; LECKMAN, J.F. (Ed.). **Neuropsiquiatria dos gânglios da base**. São Paulo: Lemos, 1998. p. 59-79.

GU, Q. Neuromodulatory transmitter systems in the cortex and their role in cortical plasticity. **Neuroscience**, v. 111, p. 815-835, 2002.

HAJOS, M.; GARTSIDE, S.E.; SHARP, T. Inhibition of median and dorsal raphe neurons following administration of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. **Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.**, v. 351, p. 624-629, 1995.

HALEEM, D.J.; KENNETT, G.A.; CURZON, G. Hippocampal 5-hydroxytryptamine synthesis is greater in female rats than in males and more decreased by the 5-HT<sub>1A</sub> agonist 8-OH-DPAT. **J. Neural Transm.**, v. 79, p. 93-101, 1990.

HALFORD, J.C. HARROLD, J.A.; BOYLAND, E.J.; LAWTON, C.L.; BLUNDELL, J.E. Serotonergic drugs: Effects on appetite expression and use for the treatment of obesity. **Drugs**, v. 67, p. 27-55, 2007.

HALL, B.K. The induction of neural crest derived cartilage and bone by embryonic epithelia. An analysis of the mode of action of an epithelial-mesenchymal interaction. **J. Embryol. Exp. Morphol.**, v. 64, p. 30-310, 1981.

HAMON, M.; EMERIT, M.B. Les facteurs chimiques impliqués dans la différenciation neuronale. In: RELIER, J.P.; LAUINGER, J.; SALLE, B.L. (Ed.). **Médecine Périnatale (foetus et nouveau-né)**. Paris: Médecine-Sciences. Flammarion, 1989. p. 194-200.

HAXHIU, M.A.; TOLENTINO-SILVA, F.; PETE, G.; KC, P.; MACK, S.O. Monoaminergic neurons, chemosensation and arousal. **Respir. Physiol.**, v. 129, p. 191-209, 2001.

HEDNER, J.; LUNDELL, K.H.; BREESE, G.R.; MUELLER, R.A.; HEDNER, T. Developmental variations in CFS monoamine metabolites during childhood. **Biol. Neonat.**, v. 49, p. 190-197, 1986.

HENDRICK, V.M.D.; LYNNE, M.S.; RITA SURI, M.D.; SUN HWANG, M.S.; DESIREE HAYNES, M.A.; LORI ALTSHULER, M.D. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 188, p. 812-815, 2003.

HENDRICK, V.; STOWE, Z.N.; ALTSHULER, L.L.; MINTZ, J.; HWANG, S.; HOSTETTER, A.; et al. Fluoxetine and norfluoxetine concentrations in nursing infants and breast milk. **Biol. Psychiatry**, v. 50, p. 775–782, 2001.

HIRANO, K.; KIMURA, R.; SUGIMOTO, Y.; YAMADA, J.; UCHIDA, S.; KATO, Y.; HASHIMOTO, H.; YAMADA, S. Relationship between brain serotonin transporter binding, plasma concentration and behavioural effect of selective serotonin reuptake inhibitors. **Br. J. Pharmacol.**, v. 144, p. 695–702, 2005.

HOYER, D.; CLARKE, D.E.; FOZARD, J.R.; HARTIG, P.R.; MARTIN, G.R.; MYLECHARANE, E.J.; SAXENA, P.R.; HUMPHREY, P.A. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin). **Pharmacol. Rev.**, v. 46, p. 157-203, 1994.

HUGHES, C.R.; KEELE, N.B. Phenytoin normalizes exaggerated fear behavior in p-chlorophenylalanine (PCPA)-treated rats. **Epilepsy Behav.**, v. 9, p. 557-63, 2006.

HYTTEL, J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). **Int. Clin. Psychopharmacol.**, v. 1, p.19-26, 1994. Suppl. 9.

JACOBS, B.L.; AZMITIA, E.C. Structure and function of the brain serotonin system. **Physiol. Rev.**, v. 72, p. 165-229, 1992.

JACOBSON, C.D.; CSERNUS, V.J.; SHRYNE, J.E.; GORSKI, R.A. The influence of gonadectomy, androgen exposure, or a gonadal graft in the neonatal rat on the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. **J. Neurosci.**, v.1, p. 1142-1147, 1981.

KALIA, M.; O'CALLAGHAN, J.P.; MILLER, D.B.; KRAMER, M. Comparative study of fluoxetine, sibutramine, sertraline and dexfenfluramine on the morphology of serotonergic nerve terminals using serotonin immunohistochemistry. **Brain Res.**, v. 858, p. 92-105, 2000.

KALUEFF, A.V.; REN-PATTERSON, R.F.; MURPHY, D.L. The developing use of heterozygous mutant mouse models in brain monoamine transporter research. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 28, p. 122–127, 2007.

KENNETT, G.A.; CHAOULOFF, F.; MARCOU, M.; CURZON, G. Female rats are more vulnerable than males in an animal model of depression. **Brain Res.**, v. 382, p. 416-421, 1986.

KONTUR, P.J.; LERANTH, C.; REDMOND, D.E.J.R.; ROTH, R.H.; ROBBINS, R.J. Tyrosine hydroxylase immunoreactivity and monoamine and metabolite levels in cryopreserved human fetal ventral mesencephalon. **Exp. Neurol.**, v. 121, p. 172–180, 1993.

LAUDER, J.M.; BLOOM, F.E. Ontogeny of monoamine neurons in the locus coeruleus, raphe nuclei and substantia nigra of the rats 1, cell differentiation. **J. Comp. Neurol.**, v. 155, p. 469-481, 1971.

LAUDER, J.M.; LUO, X.; PERSICO, J.M. Serotonergic regulation of somatosensory cortical development: lessons from genetic mouse models. **Dev. Neurosci.**, v. 25, p. 173-183, 2003.

LAUDER, J.M.; TOWLE, A.C.; PATRIK, P.; HENDERSON, P.; KREBS, H. Decreased serotonin content of embryonic raphe neurons following maternal administration of p-chlorophenylalanine: a quantitative immunocytochemical study. **Dev. Brain Res.**, v. 20, p. 107-114, 1985.

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

LAUDER, J.M.; ZIMMERMAN, E.F. Sites of serotonin uptake in epithelia of the developing mouse palate, oral cavity and face: possible role in morphogenesis. **J. Craniofac. Genet. Dev. Biol.**, v. 8, p. 265-276, 1988.

LAUDER, J.M. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. **Trends Neurosci.**, v. 16, p. 233-240, 1993.

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

LEVALLOIS, C.; VALENCE, C.; BALDER, P.; PRIVAT, A. Morphological and morphometric analysis of serotonin containing neurons in primary dissociated cultures of human rhombencephalon: a study of development. **Brain Res. Dev. Brain Res.**, v. 99, p. 243-252, 1997.

LEVITSKY, D.A.; BARNES, R.H. Nutritional and environmental interactions in the behavioral development of the rat. Long-term effects. **Science**, v. 176, p. 68-72, 1972.

LEVITT, P.; HARVEY, J.A.; FRIEDMAN, E.; SIMANSKY, K.; MURPHY, E.H. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. **Trends Neuroscience**, v. 20, p. 269-274, 1997.

LEVKOVITZ, Y.; GIL-AD, I.; ZELDICH, E.; DAYAG, M.; WEIZMAN, A. Differential induction of apoptosis by antidepressants in glioma and neuroblastoma cell lines: evidence for p-c-Jun, cytochrome c, and caspase-3 involvement. **J. Mol. Neurosci.**, v. 27, p. 29-42, 2005.

LI, Q.; WICHEMS, C.; HEILS, A.; LESCH, K.P.; MURPHY, D.L. Reduction in the density and expression, but not G-protein coupling of serotonin receptors (5-HT<sub>1A</sub>) in 5-

HT transporter knock-out mice: gender and brain region differences. **J. Neurosci.**, v. 20, p. 7888-7895, 2000.

LIDOV, H.G.W.; MOLLIVER, M.E. Immunohistochemical study of the development of serotonergic neurons in the rat CNS. **Brain Res. Bull.**, v. 9, p. 559-604, 1982.

LUCAS, J.J.; YAMAMOTO, A.; SCEARCE-LEVIE, K.; SAUDOU, F.; HEN, R. Absence of fenfluramine-induced anorexia and reduced c-fos induction in the hypothalamus and central amygdaloid complex of serotonin 1B receptor knock-out mice. **J. Neurosci.**, v. 18, p. 5537-5544, 1998.

MANHAES-DE-CASTRO, R.; BARRETO-MEDEIROS, J.M.; MENDES-DA-SILVA, C.; FERREIRA, L.M.P.; GUEDES, R.C.A.; CABRAL-FILHO, J.E. Reduction intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, p. 121-124, 2001.

MANHAES-DE-CASTRO, R. **Etude de la participation des recepteurs centraux de la serotonine du type 5-HT<sub>1B</sub> dans la reactions cerebrales au stress et dans le mecanisme d'acção des antidepressives.** 264p. Tese (doutorat) - Université Pierre et Marie Curie, Paris, 1995.

MASWOOD, S.; STERWART, G.; UPHOUSE, L. Gender and estrous cycle effects of the 5-HT<sub>1A</sub> agonist 8-OH-DPAT on hypothalamic serotonin. **Pharmacol. Biochem. Behav.**, v. 51, p. 807-813, 1995.

MASWOOD, S.; TRUITT, W.; HOTEAMA, M.; CALDAROLA-PASTUSZKA, M.; UPHOUSE, L. Estrous cycle modulation of extracellular serotonin in mediobasal hypothalamus: role of the serotonin transporter and terminal autoreceptors. **Brain Res.**, v. 831, p. 146-154, 1999.

MATSUMOTO, A.; ARAI, Y. Sexual dimorphism in "wiring pattern" in the hypothalamic arcuate nucleus and its modification by neonatal hormonal environment. **Brain Res.**, v. 190, p. 238-242, 1980.

MCELHATTON, P.R. Drug use in pregnancy. Part 1. **Pharm. J.**, v. 270, p. 270-272, 2003.

MCEWEN, B.S.; LIEBERBURG, I.; CHAPTAL, C.; KREY, L.C. Aromatization: important for sexual differentiation of the neonatal rat brain. **Horm. Behav.**, v. 9, p. 249-263, 1977.

MENDES-DA-SILVA, C. **Efeitos da desnutrição precoce ou do tratamento neonatal com ISRS (fluoxetina) em ratos Wistar: estudo morfológico do sistema serotoninérgico nos núcleos da rafe e no hipocampo.** 101 f. Tese (Doutorado) - Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

MITCHELL, G.S. Back to the future: carbon dioxide chemoreceptors in the mammalian brain. **Nat. Neurosci.**, v. 7, p. 1288–1290, 2004.

MOISEWITSCH, J.R. The role of serotonin and neurotransmitters during craniofacial development. **Crit. Rev. Oral Biol.**, v. 11, p. 230–239, 2000.

MOISEWITSCH, J.R.D.; LAUDER, J.M. Serotonin regulates mouse cranial neural crest migration. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 92, p. 7182–7186, 1995.

MOISEWITSCH, J.R.D.; LAUDER, J.M. Stimulation of murine tooth development in organotypic culture by the neurotransmitter serotonin. **Arch. Biol. Oral**, v. 41, p. 161-165, 1996.

MOISEWITSCH, J.R.D.; RAYMOND, J.R.; TAMIR, H.; LAUDER, J.M. Regulation by serotonin of tooth–germ morphogenesis and gene expression in mouse mandibular explant cultures. **Arch. Oral Biol.**, v. 43, p. 789–800, 1998.

MORGANE, P.J.; AUSTIN-LAFRANCE, R.J.; BRONZINO, J.; TONKISS, J.; DIAZ CINTRA, S.; CINTRA, L.; KEMPER, T.; GALLER, J.R. Prenatal malnutrition and development of the brain. **Neurosci. Behav. Rev.**, v. 17, p. 91-128, 1993.

MORGANE, P.J.; MILLER, M.; KEMPER, T.; STERN, W.; FORBES, W.; HALL, R.; BRONZINO, J.; KISANE, E.; HAWRYLEWICZ, E.; RESNICK, O. The effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in the rat. **Neurosci. Behav. Rev.**, v.2, 1978.

MURDOCH, D.; MCTAVISH, D. Sertraline: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depression and obsessive-compulsive disorder. **Drugs**, v. 44, p. 604-624, 1992.

NIELSEN, J.A.; CHAPIN, D.S.; JOHNSON, J.L.; TORGERSEN, L.K. Sertraline, a serotonin-uptake inhibitor, reduces food intake and body weight in lean rats and genetically obese mice. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 55, p. 185-188, 1992.

NISHIZUKA, M.; ARAI, Y. Sexual dimorphism in synaptic organization in the amygdala and its dependence on neonatal hormone environment. **Brain Res.**, v. 212, p. 31-38, 1981.

NOGUEIRA, M.I.; BARBIERI, C.; VIEIRA, R.; MARQUES, E.R.; MORENO, J.E. A practical device for histological fixative procedures that limits formaldehyde deleterious effects in laboratory environments. **J. Neurosci. Methods**, v. 72, p. 65-70, 1997.

NOGUEIRA, M.I.; FELÍCIO, L.F. Métodos quantitativos estruturais e dosagens em neurociências. In: BITTENCOURT, J.C.; ELIAS, C.F. **Métodos em neurociência**. São Paulo: Roca, 2007. p. 199-222.

NOGUEIRA, M.I.; TAKASE, L.F.; MASCARO, M.; SOUZA, S.L.; OCANA, R.P.; MANHAES-DE-CASTRO, R. Serotonina – trajetória evolutiva de uma molécula de ampla ação trófica e neurological. **Ciência Hoje**, v. 34, p. 30-35, 2004.

NORRHOLM, S.D.; OUIOMET, C.C. Chronic fluoxetine administration to juvenile rats prevents age associated dendritic spine proliferation in hippocampus. **Brain Res.**, v. 883, p. 205-215, 2000.

PARENT, A. Functional anatomy and evolution of monoaminergic systems. **Am. Zool.**, v. 24, p. 783–790, 1984.

VITALIS, T.; PARNAVELAS, J.G. The role of serotonin in early cortical development. **Dev. Neurosci.**, v. 25, p. 246–255, 2003.

PAXINOS, G.; ASHWELL, K.W.S.; TORR, I. **Atlas of the developing rat nervous system**. Sydney: Academic Press, 1994.

PEREIRA, O.C.M.; ARENA, A.C.; YASUHARA, F.; KEMPINAS, W.G. Effects of prenatal hydrocortisone acetate exposure on fertility and sexual behavior in male rats. **Regul. Toxicol. Pharmacol.**, v. 38, p. 36-42, 2003.

PEREZ, J.; NAFTOLIN, F.; GARCIA SEGURA, L. M. Sexual differentiation of synaptic connectivity and neural plasma membrane in the arcuate nucleus of the hypothalamus. **Brain Res.**, v. 527, p. 116-122, 1990.

PERSICO, A.M.; ALTAMURA, C.; CALIA, E.; PUGLISI-ALLEGRA, S.; VENTURA, R.; LUCCHESI, F.; KELLER, F. Serotonin depletion and barrel cortex development: impact of growth impairment vs. Serotonin effects on thalamocortical endings. **Cereb. Cortex**, v. 10, p. 181-191, 2000.

PERSICO, A.M.; BALDI, A.; DELL'ACQUA, M.L.; MOESSNER, R.; MURPHY, D.L.; LESCH, K.P.; KELLER, F. Reduced programmed cell death in brains of serotonin transporter knockout mice. **Neuroreport**, v. 14, p. 341-344, 2003.

PERSICO, A.M.; MENGUAL, E.; MOESSNER, R.; HALL, F.S.; REVAY, R.S.; SORA, I.; ARELLANO, J.; DEFELIPE, J.; GIMENEZ-AMAYA, J.M.; CONCIATORI, M.; MARINO, R.; BALDI, A.; CABIB, S.; PASCUCI, T.; UHL, G.R.; MURPHY, D.L.; LESCH, K.P.; KELLER, F. Barrel pattern formation requires serotonin uptake by thalamocortical afferents, and not vesicular monoamine release. **J. Neuroscience**, v. 21, p. 6862-6873, 2001.

POHLAND, R.C.; BYRD, T.K.; HAMILTON, M.; KOONS, J.R. Placental transfer and fetal distribution of fluoxetine in the rat. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 98, p. 198–205, 1989.

PORTAS, C.M.; BJORVATN, B.; FAGERLAND, S.; GRONLI, J.; MUNAL, V.; SORENSEN, E.; URSIN, R. On-line detection of extracellular levels of serotonin in dorsal



raphe nucleus and frontal cortex over the sleep / wake cycle in the freely moving rat. **Neuroscience**, v. 83, p. 807-814, 1998.

POST, A.; CROCHEMORE, C.; UHR, M.; HOLBOER, F.; BEHL, C. Differential induction of NF- $\kappa$ B activity and neuronal cell death by antidepressants in vitro. **Eur. J. Neurosci.**, v. 12, p. 4331-4337, 2000.

RAMON Y CAJAL. **Histologie du système nerveux de l'homme et des vertèbres**. Paris: France A Malone, 1911.

RICHERSON, G.B. Serotonergic neurons as carbon dioxide sensors that maintain pH homeostasis. **Nat. Rev. Neurosci.**, v. 5, p. 449–461, 2004.

ROSECRANS, J.A. Differences in brain area 5-hydroxytryptamine turnover and rearing behavior in rats and mice of both sexes. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 9, p. 370-382, 1970.

RUBENSTEIN, J.L. Development of serotonergic neurons and their projections. **Biol. Psychiatry**, v. 44, p. 145-150, 1998.

SANTOS, A.S.; AZEVEDO, E.M.; OLIVEIRA-FILHO, R.M.; SIMÕES, M.J.; JÚNIOR, L.K. Efeitos do uso crônico do tramadol sobre a prenhez da rata albina. **RGBO**, v. 23, p. 113-117, 2001.

SHEN, W.Z.; LUO, Z.B.; ZHENG, D.R.; YEW, D.T. Immunohistochemical studies on the development of 5-HT (serotonin) neurons in the nuclei of the reticular formations of human fetuses. **Pediatr. Neurosci.**, v. 15, p. 291–295, 1989.

SHUEY, D.L.; SADLER, T.W.; TAMIR, H.; LAUDER, J.M. Serotonin and morphogenesis. Transient expression of serotonin uptake and binding protein during craniofacial morphogenesis in the mouse. **Anat. Embryol.**, v. 187, p. 75 – 85, 1993.

SHUEY, D.L.; SADLER, T.W.; TAMIR, H.; LAUDER, J.M. Serotonin as a regulator of morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. **Teratology**, v. 46, p. 367–378, 1992.

SILBERSTEIN, S.D. Methysergide. **Cephalalgia**, v. 18, p. 421-35, 1998.

SLOAN, D.M.; KORNSTEIN, S.G. Gender differences in depression and response to antidepressants treatment. **Psychiatr. Clin. North Am.**, v. 26, p. 581–594, 2003.

SLOTKIN, T.A.; SEIDLER, F.J.; WHITMORE, W.L.; LAU, C.; SALVAGGIO, M.; KIRKSEY, D.F. Rat brain synaptic vesicles: uptake specificities of [3H] norepinephrine and [3H] serotonin in preparations from whole brain and brain regions. **J. Neurochem.**, v. 31, p. 961-968, 1978.

SMART, J.L.; DOBBING, J. Vulnerability of developing brain. II. Effects of early nutritional deprivation on reflex ontogeny and development of behaviour in the rat. **Brain**

**Res.**, v. 28, p. 85-95, 1971.

SMEJKAL-JAGAR, L.; BORANIC, M. Serotonin and serotonergic agents affect proliferation of normal and transformed lymphoid cells. **Immunopharmacol. Immunotoxicol.**, v. 17, p. 151-162, 1995.

STEINBUSCH, H.W.M. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell and terminals. **Neuroscience**, v. 6, p. 557-618, 1981.

SUNDSTROM, E.; KOLARE, S.; SOUVERBIE, F.; SAMUELSSON, E.B.; PSCHERA, H.; LUNELL, N.O.; SEIGER, A. Neurochemical differentiation of human bulbospinal monoaminergic neurons during the first trimester. **Brain Res. Dev. Brain Res.**, v. 75, p. 1-12, 1993.

TAKAHASHI, H.; NAKASHIMA, S.; OHAMA, E.; TAKEDA, S.; IKUTA, F. Distribution of serotonin-containing cell bodies in the brainstem of the human fetus determined with immunohistochemistry using antiserotonin serum. **Brain Dev.**, v. 8, p. 355-356, 1986.

TORK, I. **Raphe Nuclei and Serotonin Containing System**. In: PAXINOS, G. The rat nervous system. Sidney: Academic Press, 1985. p. 43-78.

TOTH, G.; FEKETE, M. 5-hydroxyindole acetic excretion in newborns, infants and children. **Acta Paediatr. Hung.**, v. 27, p. 221-226, 1986.

TOURET, M.; KITAHAMA, K.; GEFFARD, M.; JOUVET, M. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP)-immunoreactive neurons in the rat brain tissue. **Neurosci. Lett.**, v. 80, p. 263-267, 1987.

TURLEJSKI, K. Evolutionary ancient roles of serotonin: long-lasting regulation of activity and development. **Acta Neurobiol. Exp.**, v. 56, p. 619-636, 1996.

TWAROG, B.; PAGE, I.H. Serotonin content of some mammalian tissues and urine and a method for its determination. **J. Physiol. London**, v. 175, p. 157-161, 1953.

UPHOUSE, L.; WILLIAMS, J.; ECKOLS, K.; SIERRA, V. Variations in binding of [3H] 5-HT to cortical membranes during the female rat estrous cycle. **Brain Res.**, v. 381, p. 376-381, 1986.

VERGE, D.; CALAS, A. Serotonergic neurons and serotonin receptors: gains from cytochemical approaches. **J. Chem. Neuroanat.**, v. 18, p. 41-56, 2000.

VITALIS, T.; FOUQUET, C.; ALVAREZ, C.; SEIF, I.; PRICE, D.; GASPAR, P.; CASES, O. Developmental expression of monoamine oxidases A and B in the central and peripheral nervous system of the mouse. **J. Comp. Neurol.**, v. 442, p. 331-347, 2002.

WALDINGER, M.D. Lifelong premature ejaculation: definition serotonergic neurotransmission and drug treatment. **World J. Urol.**, v. 23, p. 102-108, 2005b.

WALDINGER, M.D.; BERENDSEN, H.H.G.; BLOK, B.F.M.; OLIVIER, B.; HOLSTEGE, G. Premature ejaculation and SSRI-induced delayed ejaculation: the involvement of the serotonergic system. **Behav. Brain Res.**, v. 92, p. 111–118, 1998.

WALDINGER, M.D.; SCHWEITZER, D.H.; OLIVIER, B. On-demand SSRI treatment of premature ejaculation: pharmacodynamic limitations for relevant ejaculation delay and consequent solutions. **J. Sex. Med.**, v. 2, p.121–131, 2005a.

WEISS, E.R.; MANESS, P.; LAUDER, J.M. Why do neurotransmitters act like growth factors? **Perspect. Dev. Neurobiol.**, v. 5, p. 323-335, 1998.

WEISSMAN, H.; HAVLIN, S.; BUNDE, A.; AHARONY, A. Nonuniversal transport exponents in quasi–one–dimensional systems with a power–law distribution of conductances. **Phys. Rev. B. Condens. Matter.**, v. 35, p. 397-399, 1987.

WEISZ J.; WARD, I.L. Plasma testosterone and progesterone titers of pregnant rats, their male and females fetuses, and neonatal offspring. **Endocrinology**, v. 106, p. 306-316, 1980.

WHITAKER-AZMITIA, P.M.; AZMITIA, E.C. Autoregulation of the fetal serotonergic neuronal development : role of high affinity serotonin receptors. **Neurosci. Lett.**, v. 67, p. 307-312, 1986.

WHITAKER-AZMITIA, P.M.; DRUSE, M.; WALKER, P.; LAUDER, J.M. Serotonin as a developmental signal. **Behav. Brain Res.**, v. 73, p. 19-29, 1996.

WHITAKER–AZMITIA, P.M. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. **Brain Res. Bull.**, v. 56, p. 479–485, 2001.

WINICK, M.; NOBLE, A. Celular response in rats during malnutrition at various ages. **J. Nutr.**, v. 89, p. 300, 1966.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. DEPRESSION 2007. Disponível em: <[http://www.who.int/mental\\_health/management/depression/definition/en/](http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/)>. Acesso em: 7 dez. 2007.

YAN, W.; WILSON, C.C.; HARING, J.H. Effects of neonatal serotonin depletion on the development of rat dentate granule cells. **Dev. Brain Res.**, v. 98, p. 177-184, 1997.

ZESKIND, P.S.; STEPHENS, L.E. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. **Pediatrics**, v. 113, p. 368–375, 2004.

ZHANG, L.; MA, W.; BARKER, J.L.; RUBINOW, D.R. Sex differences in expression of serotonin receptors (subtypes 1A and 2A) in rat brain: a possible role of testosterone. **Neuroscience**, v. 94, p. 251-259, 1999.

ZHAO, B.; DEBSKI, E.A. Serotonergic reticular formation cells in *Rana pipiens*: categorization, development, and tectal projections. **J. Comp. Neurol.**, v. 487, p. 441–456, 2005.