

# Desnutrição e níveis de aminas biogênicas no sistema nervoso central

## *Malnutrition and levels of biogenic amines in the central nervous system*

### ABSTRACT

SILVA, M.S.P.; DE OLIVEIRA, L.M. Malnutrition and levels of biogenic amines in the central nervous system. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr.= J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 29, p. 75-97, jun. 2005.

*Nutrition is a basic requirement to the structural and functional organization of the Central Nervous System (CNS) and to the development of the organism. Nutritional deficiencies during the critical period of CNS development result in morphological and neurochemical alterations in the CNS and will also lead to behavioral changes. During the last fifty years a large amount of information have been accumulated about nutritional deficiencies and changes in the CNS. It has been shown higher levels of serotonin (5-HT) in malnourished animals; however there are contradictory data in regard to the contents of noradrenaline (NA) and dopamine (DA) in the brain of early malnourished animals. Some studies show decreases or increases but there are data showing no differences between malnourished and control animals. The contradictions among authors during the decade of 1970-80 might be due to methodological differences, such as the use of different models of malnutrition, the age of onset or the offset of malnutrition, and the protein content in the diet. Differences among the reports may also be attributed to differences in the choice of brain areas and in biochemical methodologies for the analysis of neurotransmitters' content in brain tissue. The lack of recent literature data should also be emphasized. This paper will review early studies and present our recent data describing the content of biogenic amines during the development of the CNS and how these data may contribute to understand the effects of malnutrition in the levels of neurotransmitters and their possible relationships with behavioral consequences.*

**Keywords: malnutrition; brain development; critical periods; neurotransmitter content; brain areas; biogenic amines; behavior.**

**MARIA SURAMA  
PEREIRA DA SILVA<sup>1</sup>;  
LUIZ MARCELLINO  
DE OLIVEIRA<sup>2</sup>**

<sup>1,2</sup>Faculdade de Filosofia  
Ciências e Letras de  
Ribeirão Preto – USP.  
Trabalho realizado no  
Laboratório de Nutrição,  
Desenvolvimento e  
Comportamento –  
Departamento de  
Psicologia e Educação –  
FFCLRP – USP.

**Endereço para  
correspondência:**

L. M. de Oliveira,  
Laboratório de Nutrição,  
Desenvolvimento e  
Comportamento,  
Faculdade de Filosofia  
Ciências e Letras de  
Ribeirão Preto,  
Universidade de São Paulo,  
Av. dos Bandeirantes, 3900  
CEP 14 040-901  
Ribeirão Preto, SP  
e-mail:

lmaroliv@ffclrp.usp.br

**Agradecimentos:**

Ao Conselho Nacional de  
Desenvolvimento Científico  
e Tecnológico (CNPq) pelo  
apoio financeiro.

## RESUMEN

*Una nutrición adecuada es fundamental para la formación del Sistema Nervioso Central (SNC), su funcional y para el desarrollo del organismo. Deficiencias nutricionales durante el periodo crítico del desenvolvimiento del SNC provocan alteraciones morfológicas y neuroquímicas, así como alteraciones conductuales. En los últimos 50 años un gran volumen de información se ha acumulado sobre las consecuencias de las deficiencias nutricionales y las alteraciones neuroquímicas que provocan en el SNC. Entre las aminas biogénicas ha sido demostrado niveles mas elevados de serotonina (5-HT) en diversas áreas del SNC de animales desnutridos, entretanto los estudios que evaluaron los efectos de la desnutrición precoz sobre los niveles de noradrenalina (NA) e dopamina (DA) mostraron resultados contradictorios. Algunos estudios encontraron aumentos o reducciones, pero otros no encontraron diferencias entre los desnutridos y controles. No existen datos recientes y las diferencias entre los autores en las décadas de 1970-80 pueden ser explicadas por variaciones metodológicas entre los estudios o el modelo de desnutrición, la edad de inicio y final del déficit nutricional o el nivel de proteína en la dieta. También debe ser señalado que las áreas del cerebro seleccionadas y las diferencias en la metodología bioquímica utilizada para la cuantificación de neurotransmisores en los tejidos cerebrales, pueden ser una fuente de variación entre los autores. El objetivo de este trabajo fue analizar los estudios anteriores y los datos recientes de este laboratorio que describen la concentración de aminas biogénicas durante en el desarrollo del SNC y como estos datos pueden colaborar para entender los efectos de la desnutrición sobre los niveles de neurotransmisores y sus posibles consecuencias para el comportamiento.*

**Palabras clave: desnutrición; desarrollo del cerebro; periodos críticos; niveles de Neurotransmisores; áreas cerebrales; aminas biogénicas; comportamiento.**

## RESUMO

*Uma nutrição adequada é essencial para a formação do Sistema Nervoso Central (SNC), sua organização funcional e para o desenvolvimento do organismo. A ocorrência de deficiência nutricional durante o período crítico de formação do SNC resulta em alterações morfológicas, neuroquímicas e comportamentais. Um grande número de informações tem se acumulado nos últimos cinquenta anos sobre as conseqüências da desnutrição para as alterações neuroquímicas no SNC. Tem sido descrito que os níveis de serotonina (5-HT) estão elevados em diversas áreas do SNC após a desnutrição, mas os dados são contraditórios em relação à concentração de noradrenalina (NA) e dopamina (DA) no SNC de animais desnutridos. Alguns autores encontraram aumentos ou diminuições, porém outros não mostraram diferenças entre desnutridos e controles. As contradições entre os autores nas décadas de 70 e 80 podem ser atribuídas a diferenças metodológicas quanto ao modelo de desnutrição utilizado, idade de início e término do insulto nutricional, ou ao teor de proteína na dieta. Também as diferenças na metodologia bioquímica usada e a escolha das áreas cerebrais para a quantificação das aminas biogênicas nos tecidos cerebrais, podem ser apontadas como fonte de variabilidade entre os autores. Não há dados recentes sobre a concentração de aminas biogênicas no SNC. Este trabalho tem como objetivo analisar estudos anteriores e apresentar dados recentes deste laboratório que descrevem as concentrações de aminas biogênicas durante o período de formação do SNC e, como estes dados podem colaborar para entender os efeitos da desnutrição sobre os níveis de neurotransmisores e suas conseqüências para o comportamento.*

**Palavras-chave: desnutrição; desenvolvimento do cérebro; períodos críticos; níveis de neurotransmisores; áreas cerebrais; aminas biogênicas; comportamento.**

## INTRODUÇÃO

A desnutrição é um dos problemas sociais mais graves da atualidade. Em sua etiologia estão envolvidos diversos fatores como a ingestão inadequada ou insuficiente de nutrientes, condições socioeconômicas, nível de escolaridade, fatores culturais como crenças e tabus em relação a certos alimentos (BROZEK, 1978).

Uma nutrição adequada no início da vida é essencial para a formação do Sistema Nervoso Central (SNC), sua organização funcional e, para bom desenvolvimento do organismo. A fase perinatal tem sido descrita como período crítico para a formação do SNC, quando ocorre o desenvolvimento mais rápido do cérebro (DOBBING, 1968; SMART, 1991), envolvendo diversos processos de formação e maturação do tecido nervoso, tais como, proliferação celular, aumento no tamanho das células, migração de neurônios, aumento da ramificação de dendritos, formação das membranas neurais, mielinização e sinaptogênese (MORGANE, *et al.*, 2002).

SMART (1979) mostrou que os períodos de hiperplasia e hipertrofia das diversas subáreas do SNC variam de espécie para espécie, o que pode resultar em diferentes consequências da deficiência nutricional, dependendo da espécie estudada, da fase da vida em que o insulto ocorre e sua duração. No rato, o período crítico do desenvolvimento inicia-se na última semana de gestação, em que ocorre macroneurogênese, início da microneurogênese e gliogênese alcançando o pico máximo de crescimento no período pós-natal, até por volta dos 35 dias de idade. No homem, este período crítico tem início na gestação, especialmente no último trimestre e, se prolonga até o final do segundo ano de vida pós-natal (MORGANE *et al.* 1993; 2002).

A ocorrência de deficiência nutricional, neste período da vida, especialmente a redução da ingestão de proteína na dieta, resulta em alterações morfológicas e neuroquímicas no SNC (MORGANE *et al.* 1993) e, também em alterações comportamentais (STRUPP E LEVITSKY, 1995; ROCINHOLI *et al.* 1977; SANTUCCI *et al.*, 1994).

Em animais de laboratório, um grande número de informações tem se acumulado sobre as consequências das deficiências nutricionais nas alterações dos níveis de aminas biogênicas cerebrais. Tem sido caracterizada como aminas biogênicas, substâncias que incluem o grupamento catecol ou indol em suas estruturas. A serotonina (5-HT) é o principal neurotransmissor, que contém um anel aromático indol, sendo denominada indolamina. A adrenalina (A), noradrenalina (NA) e dopamina (DA) contêm em suas estruturas um anel aromático catecol, por esta razão são classificadas como catecolaminas.

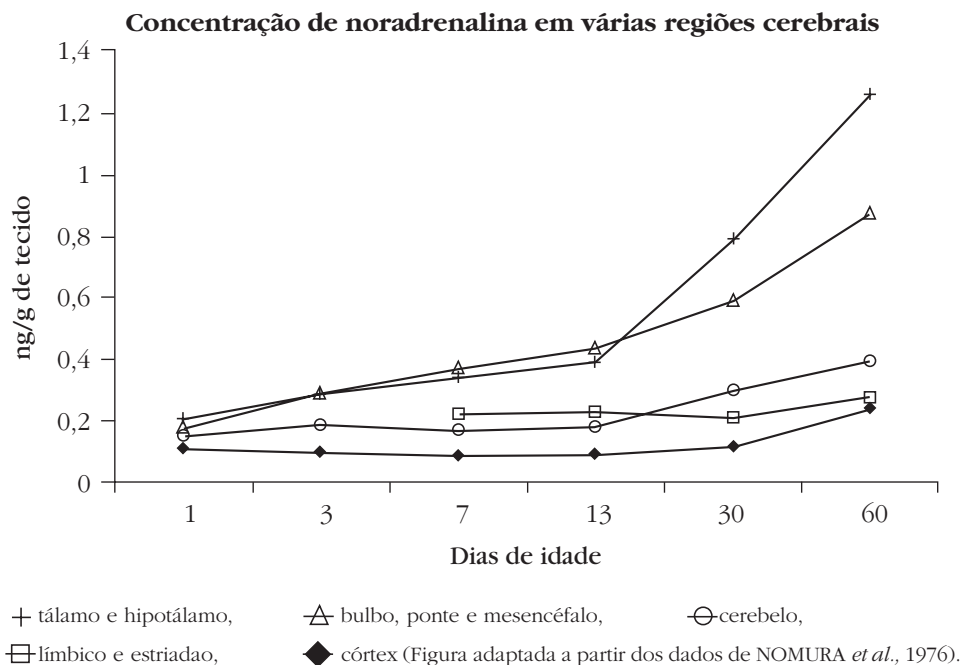
A adrenalina é sintetizada na medula adrenal, perfazendo cerca de 80% do total dos produtos desta glândula. A noradrenalina e a dopamina existem em maior quantidade no SNC, enquanto que a adrenalina atua principalmente no sistema nervoso periférico e, por esta razão não foi enfocada nesta revisão.

Esta revisão teve como objetivo analisar os estudos que descrevem a distribuição das aminas biogênicas no SNC e suas concentrações nas áreas cerebrais, durante o período de

formação do SNC. Desde que as publicações nesta área não são recentes (década de 1970 – 80) serão acrescentados dados deste laboratório sobre as concentrações de 5-HT, NA e DA em várias áreas cerebrais. Inicialmente serão analisadas as aminas biogênicas, e, posteriormente, no final serão apresentados alguns dados recentes sobre as suas concentrações no SNC, com o objetivo de ajudar a entender os efeitos da desnutrição sobre as concentrações das aminas no SNC e suas possíveis conseqüências para o comportamento.

## NORADRENALINA

A noradrenalina (NA) é detectada em grande parte das estruturas cerebrais em todos os estágios do desenvolvimento, porém está distribuída de maneira desigual nas várias regiões do cérebro. São encontradas altas concentrações de NA no hipotálamo e baixas concentrações no córtex, tanto em animais como em humanos (GLOWINSKI e IVERSEN, 1966). Em ratos o conteúdo de noradrenalina aumenta mais rapidamente a partir da terceira semana após o nascimento, como mostra a Figura 1, entretanto estes aumentos variam nas diferentes regiões do cérebro, conforme os períodos de desenvolvimento de cada região (AGRAWA *et al.*, 1966; NOMURA *et al.*, 1976; HISATOMI e NHYAMA, 1980).



**Figura 1** Concentração de noradrenalina (NA) em várias regiões cerebrais durante o período de desenvolvimento pós-natal de ratos. Os pontos representam as médias da concentração de noradrenalina e as barras os desvios padrão, obtidos em 3 – 12 determinações

A concentração de NA é mais baixa no cérebro de ratos jovens quando comparados com o animal adulto. Aos três dias de idade os valores representam cerca de 20 a 40% do observado no animal adulto e, em algumas regiões, o nível de NA do animal adulto é atingido mais cedo do que em outras. Enquanto no bulbo e na ponte, entre 22 e 44 dias de idade, os níveis de NA se aproximam do animal adulto, no mesencéfalo os valores do adulto são alcançados a partir dos 36 dias de idade. Em outras estruturas como tálamo, hipotálamo, septo, núcleo caudado e no córtex os níveis de noradrenalina alcançam em torno de 70% do valor encontrado no adulto por volta dos 45 dias de idade (LOIZOU, 1972; PORCHER e HELLER, 1972; NOMURA *et al.*, 1976).

A atividade das enzimas envolvidas no metabolismo das catecolaminas também apresenta um aumento progressivo de acordo com a idade. A enzima de síntese das catecolaminas, a tirosina hidroxilase é encontrada em níveis baixos no nascimento, mas aumenta progressivamente com a idade, havendo diferenças entre as regiões do cérebro (KALYANASUNDARAM e RAMANAMURTHY, 1981). Estruturas como o bulbo, mesencéfalo e a ponte apresentam os níveis do adulto mais cedo do que outras estruturas como córtex, tálamo e hipotálamo. Por outro lado, a Monoamina-Oxidase (MAO) e a catecol-o-metiltransferase (COMT), envolvidas na inativação das catecolaminas, parecem não apresentar acentuadas diferenças de uma área do SNC para outra (PORCHER e HELLER, 1972).

Nos animais desnutridos com restrição de proteína, durante o período de rápido desenvolvimento do cérebro, foi observado um aumento da atividade da tirosina hidroxilase, que ainda permanece elevada, mesmo após 90 dias de reabilitação nutricional (WIGGINS *et al.*, 1984). Entretanto, outros autores mostraram que a atividade da tirosina hidroxilase foi reduzida (DETERING *et al.*, 1980a), quando a deficiência protéica foi introduzida apenas durante o período pré-natal.

A atividade da MAO parece sofrer alterações de acordo com o modelo de desnutrição. Quando foi utilizada a privação de alimento, por períodos curtos (de 8 a 16 horas), foi observada redução na atividade da MAO no cérebro (PARVEZ *et al.*, 1979). Entretanto, em animais em que o modelo de desnutrição utilizado foi a restrição da ingestão a 50% da dieta total foi observado um aumento na atividade da MAO no cérebro (WIGGINS *et al.*, 1984; PARVEZ *et al.*, 1979).

Em animais desnutridos, têm sido observado um aumento gradual da concentração total de noradrenalina no cérebro logo após o nascimento, tendo sido descritos níveis mais elevados de noradrenalina nos desnutridos, quando comparados com os controles (STERN *et al.*, 1973, CHEN *et al.*, 1995).

Entretanto, os estudos mostram resultados contraditórios, quando são analisados os efeitos da desnutrição precoce sobre as concentrações de noradrenalina em diversas regiões cerebrais. A desnutrição precoce tem efeitos diferentes sobre o conteúdo de NA no cérebro, dependendo do período de início do insulto nutricional. Em animais, quando a restrição de proteína foi iniciada desde o acasalamento, estruturas como o córtex, tálamo, hipotálamo, mesencéfalo, ponte, bulbo

e cerebelo apresentaram aumentos nos níveis de noradrenalina. (STERN *et al.*, 1974; MATHANGI e NAMASIVAYAM, 2001). A desnutrição precoce aumentou, significativamente, a liberação de noradrenalina no córtex occipital, e estas alterações permanecem mesmo após um período de reabilitação nutricional (BELMAR *et al.*, 1996; SOTO-MOYANO *et al.*, 1987; 1999).

Outros autores que iniciaram o insulto nutricional, no período da lactação, observaram reduções nas concentrações de noradrenalina, quando foi analisado o cérebro total (SHOEMAKER e WURTMAN, 1971; LEE e DUBOS, 1972; RAMANAMURTHY, 1977; MARICHICH *et al.*, 1979; DETERING *et al.*, 1980 b), ou as regiões específicas do SNC, como o corpo estriado (MATHANGI e NAMASIVAYAM, 2001) ou córtex (BROCK *et al.*, 1998). Também foram observadas diminuições nas concentrações de NA em estudos que utilizaram outros modelos de desnutrição como: grandes ninhadas (16 filhotes), restrição de 50% da dieta (SERENI *et al.*, 1966; SEIDLER *et al.*, 1990) ou amamentação cruzada (SHOEMAKER e WURTMAN, 1973). Autores que usaram dieta aprotéica, por um período de 21 dias, também mostraram reduções na concentração basal e na rapidez de síntese *turnover* da noradrenalina no hipotálamo (PONZO *et al.*, 2000).

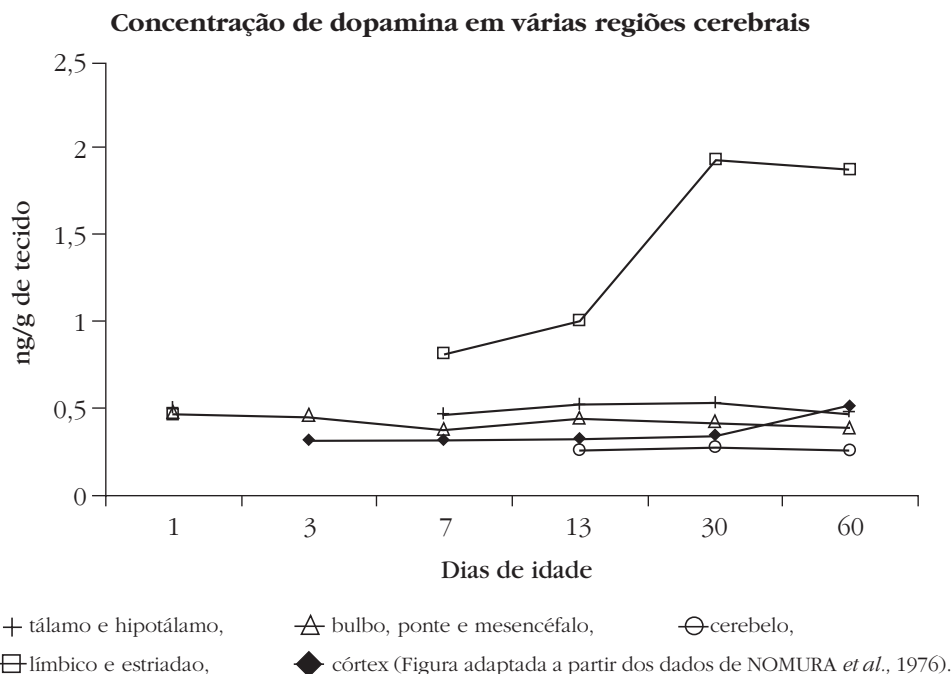
Alguns estudos não encontraram diferenças significantes entre desnutridos e controles, no nível de noradrenalina tanto quando foi analisado o cérebro total (AHMAD e RAHMAN, 1975; DICKERSON e PAO, 1975), ou áreas do SNC, como o córtex, bulbo, ponte, mesencéfalo, cerebelo (SOBOTKA *et al.*, 1974; WIGGINIS *et al.*, 1984), hipocampo (CHEN *et al.*, 1992, 1997) e eminência média (SCHLESINGER *et al.*, 1995).

O aminoácido essencial, a tirosina, é o precursor na síntese das catecolaminas. A tirosina encontrada no cérebro é proveniente da dieta ou da conversão da fenilalanina em tirosina que ocorre no fígado. Em humanos adultos, a utilização de dieta hipoprotéica e hipocalórica por um período de 30 dias resultou em uma diminuição nos níveis plasmáticos de tirosina, alanina e triptofano após 14 dias de ingestão de dietas especiais (LIEBERMAN *et al.*, 1997). Dietas ricas em proteínas ou em carboidratos resultam em aumentos no transporte e na quantidade de tirosina que penetra no cérebro (ZEISEL, 1986), evidenciando a importância dos carboidratos no aumento da disponibilidade do aminoácido precursor da síntese de NA e DA no cérebro (WURTMAN, et al.1981).

## DOPAMINA

A dopamina (DA) apresenta uma distribuição regional diferente da noradrenalina. Altas concentrações são encontradas no corpo estriado, mas os níveis de DA são baixos no córtex e cerebelo. (GLOWINSKI e IVERSEN, 1966). As concentrações de DA apresentam aumentos graduais com o aumento da idade, conforme descreve NOMURA *et al.* (1976), em várias regiões cerebrais, como pode ser visto na Figura 2.

O nível de DA em ratos com 3 dias de idade corresponde a cerca de 15% do nível encontrado no animal adulto, já aos 45 dias de idade este valor aumenta para cerca de 60 a 65% do nível de DA observado no adulto (PORCHER e HELLER, 1972). Analisando subáreas



**Figura 2** Concentração de dopamina (DA) em várias regiões cerebrais durante o período de desenvolvimento pós-natal de ratos. Os pontos representam as médias da concentração de dopamina e as barras os desvios padrão, obtidos em 3 –10 determinações

específicas LOIZOU (1972) mostrou que os níveis de dopamina em animais muito jovens (de um a sete dias de idade), não foram facilmente quantificados pela a técnica de fluorescência em regiões como mesencéfalo, bulbo e ponte, mas a partir dos 21 dias de idade a DA já foi detectada tanto em mesencéfalo, como no tálamo e hipotálamo. O método de fluorescência é menos sensível para detecção de aminas biogênicas do que o método de Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (CLAD), que vem sendo utilizado mais recentemente.

UGRUMOV *et al.*, (1996) em estudos realizados em fetos humanos, verificaram que a recaptação *in vitro* da dopamina no mesencéfalo é detectada precocemente, na 6ª semana de gestação, ocorrendo um aumento gradual na 10ª e 12ª semanas. Já no diencéfalo, a recaptação de DA foi observada mais tarde na 8ª semana, sendo seguida de uma diminuição na 10ª semana e, subsequente aumento na 12ª semana. Em contraste, as medidas realizadas não foram sensíveis para avaliar o nível de liberação de DA em nenhuma das idades estudadas, sugerindo uma dissociação entre o início da recaptação e a liberação no curso da diferenciação neuronal em fetos humanos.

Em animais desnutridos também foram descritos aumentos nas concentrações de dopamina conforme a idade, porém aos 21 dias de idade as concentrações de DA nas diferentes áreas cerebrais são mais baixas do que as observadas nos dos animais controles da mesma idade (HISATOMI e NIYAMA, 1979; 1980).

Os estudos que analisaram as concentrações de dopamina em diversas áreas do SNC apresentam resultados contraditórios, de modo semelhante ao que foi descrito para a noradrenalina. Foram descritos aumentos nas concentrações de dopamina no cérebro total (DETERING *et al.*, 1980b) e no hipocampo (CHEN *et al.*, 1995), bem como aumentos de seus metabólitos, o ácido 3-4 dihidroxifenilacético (DOPAC) e o ácido homovanílico (HVA). Contudo, a maioria dos trabalhos indica que a desnutrição parece reduzir os níveis de dopamina e HVA no cérebro total (SHOEMAKER e WURTMAN, 1973; RAMANAMURTHY, 1977; WIGGINS *et al.*, 1984), no corpo estriado, cerebelo (MATHANGI e NAMASIVAYAM, 2001) e hipocampo (KEHOE *et al.*, 2001).

As diferenças entre os autores podem ser atribuídas aos métodos usados para produzir a desnutrição. Quando os animais foram submetidos à restrição protéica, durante o período de gestação e lactação, não foram observadas diferenças significantes nas concentrações de dopamina entre desnutridos e controles, quando foi analisado o cérebro total (AHMAD e RAHMAN, 1975), bem como quando foram analisadas algumas subáreas, como: córtex, bulbo, ponte, mesencéfalo e cerebelo (SOBOTKA *et al.*, 1974) e hipocampo (CHEN *et al.*, 1992). Mas, como mostrado acima, quando a desnutrição ocorreu apenas durante a gestação, foram observados aumentos nos níveis de dopamina no cérebro total (DETERING *et al.*, 1980b) e no hipocampo (CHEN *et al.*, 1995).

Após algumas semanas de reabilitação nutricional a dopamina retorna aos níveis normais em todo o cérebro (WIGGINS *et al.*, 1984).

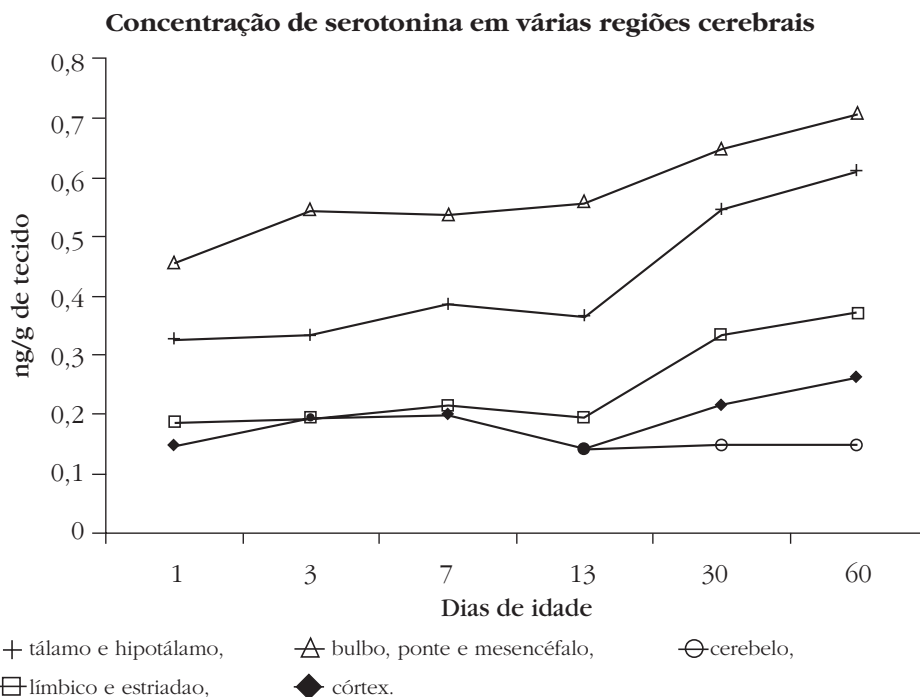
## SEROTONINA

As concentrações de serotonina (5-HT) aumentam durante as fases do desenvolvimento do SNC, embora ocorram variações de acordo com a região cerebral. O aumento de serotonina, nas várias regiões cerebrais, ocorre mais precocemente do que observado nos níveis de noradrenalina e dopamina, como pode ser visto na Figura 3 (NOMURA *et al.*, 1976; HERNÁNDEZ *et al.*, 1989).

Estudos analisando diversas estruturas como bulbo, ponte e mesencéfalo de animais recém-nascidos mostraram que, os níveis de serotonina correspondem a 21% dos valores observados em animais adultos. Aos 32 dias de idade, as concentrações de 5-HT no bulbo, ponte, mesencéfalo e diencéfalo alcançam os níveis observados no adulto, ao passo que no córtex a concentração de 5-HT, nesta idade, chega a atingir apenas 68% do observado no adulto (LOIZOU, 1972).

Animais desnutridos, também, apresentam um aumento gradual da concentração de serotonina de acordo com a idade, porém foi observado que a curva de aumento dos níveis de serotonina é mais acelerada do que nos animais controles (MANJARES *et al.*, 1988; HERNÁNDEZ *et al.*, 1989). O mesmo foi observado na concentração do precursor da serotonina, o triptofano e do principal metabólito, o ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (RESNICK e MORGANE, 1984), bem como da enzima de síntese, triptofano 5-hidroxilase





**Figura 3** Figura adaptada a partir dos dados de NOMURA *et al.*, 1976. Concentração de serotonina (5-HT) em várias regiões cerebrais durante o período de desenvolvimento pós-natal de ratos. Os pontos representam as médias da concentração de serotonina e as barras os desvios padrão, obtidos em 3 – 10 determinações

(KALYANASUNDARAM e RAMANAMURTHY, 1981) e da enzima de degradação, 5-hidroxitriptofano descarboxilase (HTPD) (HERNÁNDEZ, 1973).

O triptofano é um aminoácido essencial, ou seja, não é sintetizado pelos mamíferos, inclusive o homem, tendo a dieta como sua única fonte. O triptofano existe em quantidades muito baixas nos alimentos (em torno de 1%) e nas dietas especiais de laboratório, os níveis deste aminoácido estão relacionados com a fonte de proteína. Quando se usa caseína de boa qualidade, a quantidade de triptofano na dieta atinge 0,21% do total de nutrientes na dieta.

A albumina é uma proteína transportadora de vários aminoácidos, mas os ácidos graxos também competem nesta ligação com a albumina. O triptofano pode ser encontrado no plasma sob a forma livre ou ligado à albumina. Embora alguns autores defendam que somente o triptofano livre penetra no cérebro (KNOTT E CURZON, 1972), a maioria dos autores afirma que, de 75% a 85% do triptofano plasmático está ligado à albumina e desta forma, fica facilitada a sua entrada no cérebro (FERNSTRON e WURTMAN, 1971a; LYTLE, *et al.*, 1984). Uma dieta rica em proteína aumenta a competição entre os diversos aminoácidos e o triptofano, na ligação com a albumina. Já uma dieta rica em carboidratos altera em favor

do triptofano a competição com outros aminoácidos (tirosina, fenilalanina, lisina, leucina, isoleucina e valina), aumentando a quantidade do precursor da serotonina que se liga à albumina e penetra no cérebro. (FERNSTROM e WURTMAN, 1971b; WURTMAN *et al.*, 1981; ZEISEL, 1986).

Estudos experimentais, utilizando dietas hipoprotéicas, mostraram que a proporção de aminoácidos na dieta pode resultar na redução da albumina plasmática, dificultando assim a ligação do triptofano com a albumina e aumentando a quantidade de triptofano livre no plasma (WIGGINS *et al.*, 1984).

A maioria dos trabalhos mostra que a concentração de serotonina é aumentada no cérebro de animais desnutridos, quando se usa o modelo de restrição protéica na dieta. Levando em conta que nas dietas balanceadas, a restrição de proteína em geral é compensada com aumento de carboidrato, para manter o mesmo teor calórico, isto pode favorecer a competição do triptofano com os outros aminoácidos, favorecendo sua entrada no cérebro. Confirmando esta interpretação, com a restrição de proteína foram observados aumentos na concentração de serotonina, não só quando foi analisado o cérebro total (OKADO *et al.*, 2001; GUTIÉRREZ-OSPINA *et al.*, 2002), mas, também, quando analisadas grandes regiões como telencéfalo e tronco cerebral, como mostra a Tabela 1, (SOBOTKA *et al.*, 1974), ou subáreas mais específicas como cerebelo (STERN *et al.*, 1974), bulbo e ponte (MILLER e RESNICK, 1980), hipotálamo (STERN *et al.*, 1975; KANG *et al.*, 2001; KEHOE *et al.*, 2001), córtex e hipocampo (BECK e LUINE, 1999).

A concentração de 5-HIAA também é aumentada no mesencéfalo, tálamo, hipotálamo, ponte, bulbo e cerebelo de animais desnutridos (STERN *et al.*, 1974; MILLER e RESNICK, 1980).

**Tabela 1 Efeitos da desnutrição pós-natal na concentração (ng por grama de tecido) de catecolaminas em regiões cerebrais de ratos aos 22 dias de idade. Valores da tabela representam média ± desvio padrão, obtidos em 7 – 8 determinações. (Adaptada a partir dos dados de SOBOTKA *et al.*, 1974)**

	Telencéfalo		% Mudança	Tronco Cerebral		% Mudança
	Controle	Desnutrido		Controle	Desnutrido	
NE	172 ± 17	187 ± 19	↑ 9	322 ± 32	374 ± 45	↑ 16
DA	579 ± 45	615 ± 34	↑ 6	136 ± 19	220 ± 39	↑ 61
5-HT	496 ± 87	517 ± 71	↑ 4	721 ± 51	1011 ± 69*	↑ 40
5-HIAA	262 ± 61	446 ± 80	↑ 70	382 ± 105	772 ± 135*	↑ 102

NE - noradrenalina, DA – Dopamina, 5-HT – Serotonina e 5-HIAA – Ácido 5-hidroindolacético.

Grupo Controle – 24% de caseína, Grupo Desnutrido - 12% de caseína.

↑ aumento,

\* P<0.05,

\*\* P<0.005.

A maioria dos estudos introduz as dietas especiais no início da vida, durante a fase de desenvolvimento rápido do cérebro, mas alguns estudos mostraram que os níveis de serotonina, também, estão elevados em algumas regiões do cérebro de animais adultos submetidos à restrição de proteína, indicando que a mudança na concentração de 5-HT pode ocorrer em qualquer fase da vida, e está relacionada com a oferta do precursor e com a composição de aminoácidos na dieta (WIGGINS *et al.*, 1984; WURTMAN *et al.*, 1981).

Em contraste com os dados acima, alguns estudos encontraram diminuição ou nenhuma alteração na concentração de serotonina em animais desnutridos, quando são usados outros modelos para produzir a desnutrição. Em estudos que utilizaram grandes ninhadas ou restrição a 50% da oferta de dieta, foram observadas reduções nos conteúdos de serotonina no córtex, bulbo, mesencéfalo, ponte, cerebelo (SERENI *et al.*, 1966) e hipotálamo (HAIDER e HALEEM, 2000). Quando os animais foram desnutridos no período da gestação, ou lactação (DICKERSON e PAO, 1975) e até 42 dias de idade, não foram observadas diferenças significativas na concentração de serotonina (AHMAD e RAHMAN, 1975). Também usando dietas hipoprotéicas a partir dos 21 dias de idade, mantidas por um período longo de um ano, foram observadas reduções nos níveis de serotonina e do 5-HIAA no corpo estriado e cerebelo de ratos adultos (MATHANGI e NAMASIVAYAM, 2001). Esses resultados mostram que as alterações observadas no nível de serotonina de animais desnutridos sofrem variações de acordo com o modelo de desnutrição utilizado, como também com a época de início do insulto nutricional.

A ligação específica da serotonina ao receptor também é modificada pela desnutrição precoce. Foram descritos na literatura pelo menos sete famílias de receptores de serotonina (5HT<sub>1-7</sub>), formando um grande número de subtipos de receptores (HOYER e MARTIN, 1996; BARNES e SHARP, 1999; PAUWELS, 2000). Em adultos humanos, depois de recuperados da anorexia nervosa, foi mostrada uma redução significativa da ligação específica da serotonina com os receptores 5-HT<sub>2a</sub> (FRANK *et al.*, 2002, HERNÁNDEZ *et al.*, 1989). Em ratos adultos, expostos a longos períodos de restrição da quantidade de alimento foi também mostrada uma redução da densidade dos transportadores da serotonina (HUETHER *et al.*, 1997). Estes dados evidenciam que a ingestão de alimentos, resulta não apenas em modificações nas concentrações desse neurotransmissor, alterações nos processos de síntese e degradação, no transporte do precursor da síntese de serotonina no cérebro, como também na formação dos diferentes subtipos de receptores, tornando mais complicada a interpretação dos dados de concentração de 5-HT e de suas possíveis conseqüências para o comportamento.

## **IMPLICAÇÕES**

Os resultados acima descritos mostram uma variabilidade na ontogenia das aminas biogênicas, nas diversas áreas do SNC, mesmo quando são oferecidas dietas adequadas.

As concentrações das aminas são também muito alteradas, quando é introduzida a desnutrição no início da vida, dificultando as tentativas de fazer relações entre as mudanças neuroquímicas nos níveis endógenos de aminas e seus possíveis efeitos comportamentais.

O estudo de LEAHY *et al.* (1978), usando fármacos de ação central, representou uma nova estratégia para analisar estas relações. Os autores observaram em ratos desnutridos (restrição de proteína), um aumento do comportamento estereotipado e uma diminuição da atividade locomotora, provocada pela injeção de apomorfina, e explicam estes dados pela redução do número de receptores DA<sub>2</sub> pré e pós-sinápticos nos animais desnutridos, uma vez que apomorfina produz diminuição da atividade locomotora por ação no receptor DA<sub>2</sub> pré-sinápticos e estereotipia por ação nos receptores DA<sub>2</sub> pós-sinápticos.

BRIONI *et al.* (1986) observaram um aumento da atividade locomotora em animais desnutridos, conforme as doses crescentes de anfetamina (de 0,3 a 3,0mg/kg), bem como, redução dos níveis de DA e de um dos metabólitos, o DOPAC no núcleo estriado, juntamente com uma diminuição da rapidez de síntese *turnover* de DA. A ligação específica *binding* de DA, no núcleo estriado, foi aumentada nos animais desnutridos tratados com anfetamina. KELLER *et al.* (1982), também mostraram redução nas ligações específicas dos receptores alfa e beta adrenérgico no cérebro total de animais desnutridos. Levando em conta estes resultados, torna-se uma tarefa complexa o estabelecimento de relações entre desnutrição, neurotransmissores cerebrais e comportamento.

A estratégia do uso de fármacos de ação central como ferramenta para entender as alterações nas estruturas cerebrais, envolvidas na mediação dos comportamentos tem mostrado resultados promissores. Entretanto, além dos dados de LEAHY *et al.* (1978) e BRIONI, *et al.* (1986), vários estudos mostraram que os animais desnutridos reagem diferentemente a algumas doses de ansiolíticos (diazepan ou clordiazepóxido), evidenciando uma hiporeatividade aos fármacos (ALMEIDA *et al.*, 1992). Além disto, os efeitos de fármacos em animais desnutridos têm mostrado resultados contraditórios entre os autores, como sugerem ALMEIDA *et al.* (1996).

CRNIC (1983) mostrou que as possíveis relações entre neurotransmissores e comportamento se tornam ainda mais complicadas, quando são analisadas as interações entre desnutrição e estimulação ou enriquecimento ambiental. A autora usou a estimulação táctil (segurar na mão ou *handling*), combinada com o enriquecimento ambiental (exposição a ambientes complexos), após o desmame em ratos desnutridos (restrição da dieta a 40% da ingestão observada nos controles). A desnutrição produziu diminuição da latência inicial para se mover no campo aberto, mas logo a seguir, foi observado aumento na atividade locomotora, bem como uma intensificação da reação aos estímulos aversivos. A estimulação e o enriquecimento ambiental reduziram os efeitos da desnutrição nestes comportamentos.

As análises das concentrações de DNA, de proteína e lipídios mostram reduções nos animais desnutridos, mas, embora a estimulação tenha alterado estas medidas bioquímicas, estas mudanças não foram estatisticamente significantes. A autora mostra os efeitos

benéficos da estimulação em reduzir os prejuízos causados pela desnutrição, embora saliente as dificuldades em relacionar estas medidas comportamentais com alterações bioquímicas produzidas pela desnutrição e pela estimulação ambiental.

Diversos autores já haviam descrito efeitos benéficos da estimulação ambiental, tanto em medidas bioquímicas como de comportamentos em ratos desnutridos (CELEDON *et al.*, 1979, CINES e WINICK, 1979, OLIVEIRA e OLIVEIRA, 1985, LEVITSKY e BARNES, 1972).

Para atingir os objetivos de analisar os efeitos da desnutrição protéica nos níveis de aminas biogênicas, os autores deste trabalho realizaram um estudo (SILVA, 2003), mantendo os ratos desde o nascimento até os 35 dias de idade em dieta com níveis diferentes de proteína (16% para os Controles – C e 6% para os Desnutridos – D). Para avaliar as interações entre desnutrição e estimulação ambiental, a metade dos animais de cada grupo de dieta foi estimulada individualmente durante 3 minutos diários (*handling*- que consiste em segurar o rato na palma de uma das mãos e deslizar o polegar da outra mão no encéfalo caudal). Logo após o *handling*, os animais desnutridos e controles foram também expostos a sons de 3KHz e 70dB, apresentados a cada 5 segundos. Os grupos não estimulados foram mantidos nas gaiolas viveiros, sendo apenas separados de suas mães, por um período igual ao da estimulação dos outros grupos de animais.

Aos 35 dias de idade foram realizados os testes comportamentais e as medidas bioquímicas. Os animais foram individualmente colocados no Labirinto em Cruz Elevado (LCE), avaliando o número de entradas e tempo gasto nos braços fechados (mais protegidos por paredes laterais) e nos braços abertos (mais aversivos pela altura de 50cm do piso e pela exposição a uma área aberta, menos protegida). O desempenho no Labirinto em Cruz Elevado - LCE (Tabela 2), mostra que os animais desnutridos apresentam aumentos nas medidas usuais no LCE (índice de entrada e de tempo nos braços abertos do labirinto). A estimulação aumentou significativamente estes índices, nos desnutridos e nos controles.

Para uma avaliação mais detalhada da exploração do LCE, para efeito de análise, os braços abertos foram divididos em três seguimentos. Como pode ser visto na Tabela 2, os animais DNE (desnutridos não estimulados) apresentam uma maior exploração dos segmentos 1 e 2 dos braços abertos, mais próximos da área central, que os CNE (controles não estimulados), mostrando que a desnutrição protéica precoce produz uma redução da habilidade em avaliar os riscos de entrar nos braços abertos, o que tem sido descrito como um aumento da impulsividade nos animais desnutridos (SANTUCCI *et al.*, 1994).

A estimulação aumentou a exploração dos segmentos 2 e 3 dos braços abertos (mais distantes da área central), tanto em animais controles como nos desnutridos, demonstrando claramente que a estimulação ambiental reduz a ansiedade avaliada pelo LCE.

Em seguida, os animais foram sacrificados e seus cérebros removidos para a avaliação das aminas biogênicas, nas mesmas áreas avaliadas pela maioria dos autores que analisa animais desnutridos: córtex occipital, hipocampo, hipotálamo lateral, hipotálamo ventromedial e cerebelo. As diversas amostras de tecido cerebral foram analisadas através

**Tabela 2 Desempenho dos animais dos grupos Desnutridos e Controles, Estimulados e Não Estimulados, no Labirinto em Cruz Elevado, aos 35 dias de idade. Valores da tabela representam média  $\pm$  desvio padrão**

Grupos	Índice de EA	Índice de TA	Frequência de exploração dos segmentos dos braços abertos		
			1	2	3
CNE (n=13)	19 $\pm$ 1.7	18 $\pm$ 3.8	1.1 $\pm$ 1.2	0	0.1 $\pm$ 0.4
CE (n=14)	41 $\pm$ 6.7*	41 $\pm$ 17.9*	2.2 $\pm$ 1.7	0.7 $\pm$ 0.9*	3.1 $\pm$ 2.8*
DNE (n=14)	28 $\pm$ 8.6	13 $\pm$ 11.9	2.3 $\pm$ 1.7*	0.4 $\pm$ 3.6*	0.4 $\pm$ 0.8
DE (n=15)	42 $\pm$ 12.8*	25 $\pm$ 11.3*	3.2 $\pm$ 1.7	1.0 $\pm$ 0.8*	4.4 $\pm$ 2.9*

Índice de EA - Índice de entrada nos braços abertos / Entradas nos Abertos + Fechados.

Índice de TA - Índice de tempo nos braços abertos / Tempo nos Abertos + Fechados.

Frequência de exploração dos segmentos 1, 2, e 3 (segmento 1, mais próximo dos braços fechados e segmento 3 mais distante, na extremidade dos braços abertos).

CNE - Grupo controle não estimulado;

CE - Grupo controle estimulado;

DNE - Grupo desnutrido não estimulado;

DE - Grupo desnutrido estimulado.

Grupo Controle - 16 % de proteína, Grupo Desnutrido - 6 % de proteína na dieta.

\* P<0.05

Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (CLAD ou HPLC- High Performance Liquid Chromatography), uma técnica mais sensível para a detecção dos níveis de aminas biogênicas nos tecidos do SNC, do que as técnicas usadas pela maioria dos autores desta área.

Os dados da Tabela 3 mostram que a desnutrição protéica precoce e a estimulação ambiental, resultam em efeitos variáveis sobre os níveis de aminas biogênicas, dependendo da área estudada. Como pode ser visto na Tabela 3, houve efeitos de dieta - reduções nas concentrações de NA e DA no hipotálamo lateral (DNE<CNE), também reduções de NA no córtex occipital (DE<CE) e de DA no hipotálamo ventromedial (DE<CE), mas aumentos nos níveis de 5-HT no córtex occipital (DE>CE). Também podem ser observados na Tabela 3, que a estimulação resultou em reduções nas concentrações de NA no hipotálamo lateral (CE<CNE) e de 5-HT no córtex occipital (CE<CNE), mas aumentou os níveis de NA no hipocampo (DE>DNE) e de DA no hipotálamo lateral (DE>DNE).

Em síntese, a dieta resultou em reduções nas concentrações de NA no córtex occipital e no hipotálamo lateral e, também reduções de DA no hipotálamo lateral e ventromedial, mas aumentou as concentrações de 5-HT no córtex occipital. Por outro lado, a estimulação diminuiu os níveis de NA no hipotálamo lateral e de 5-HT no córtex occipital, mas aumentou os níveis de NA no hipocampo e de DA no hipotálamo lateral.

**Tabela 3** Concentração de catecolaminas (ng/g de tecido) no Córtex Occipital (CX), Hipocampo (HP), Hipotálamo Lateral (HL), Hipotálamo Ventromedial (HV) e Cerebelo (CE) de ratos aos 35 dias de idade. Valores representam Média ± Desvio Padrão de 14 a 16 determinações

Grupos	CNE			CE			DNE			DE		
	NA	DA	5-HT	NA	DA	5-HT	NA	DA	5-HT	NA	DA	5-HT
CX	195,4±55,0	-	111,0±44,9	191,5±19,1	(-)	74,9**±57,5	117,2±38,2	(-)	116,5±44,3	56,6 <sup>ab</sup> ±34,4	(-)	122,9 <sup>ac</sup> ±44,4
HP	232,9±149,4	-	152,5±176,9	207,8±130,8	(-)	178,7±159,9	126,8±110,5	(-)	133,4±86,7	190,3 <sup>abc</sup> ±154,7	(-)	220,7±178,0
HL	4.011,7±852,4	246,1±195,5	298,1±219,3	1.778,5 <sup>ab</sup> ±731,7	156,8 ± 103,9	327,9±132,9	1.716,0 <sup>ab</sup> ±765,7	102,1 <sup>a</sup> ±49,2	244,6±149,7	1.567,8±704,4	148,3 <sup>abc</sup> ±99,0	345,9±129,5
HV	2.321,7±1.347,1	275,3±153,7	281,2±43,7	2.151,3±756,4	196,2 ± 177,6	249,1±84,2	1.853,5±769,8	114,4 <sup>a</sup> ±47,7	323,7±135,9	1.849,8±454,5	108,4 <sup>ab</sup> ±30,2	396,1±93,9
CE	152,1±98,9	5,8±4,1	43,2±44,7	164,5±45,8	4,2 ± 2,5	36,0±24,3	173,7±14,3	6,5±2,8	46,4±21,8	172,6±73,6	6,6±3,8	49,5±23,1

**Aminas Biogênicas:** NA - Noradrenalina, DA - Dopamina e 5-HT - Serotonina. Nas áreas com o (-) não foram detectados valores de DA.

**Grupos:** CNE - Controle Não Estimulado; CE - Controle Estimulado; DNE - Desnutrido Não Estimulado e DE - Desnutrido Estimulado.

**Diets:** Grupo controle - 16% de proteína, Grupo desnutrido - 6% de proteína.

**Diferenças significantes:** - Efeitos de DIETA : REDUÇÕES : \*a = DNE < CNE; \*b = DE < CE ; AUMENTOS : \*c = DE > CE;

- Efeitos de ESTIMULAÇÃO: REDUÇÕES : \*\*d = CE < CNE ; AUMENTOS : \*\*e = DE > DNE.

\* P < 0.05.

Entretanto, os nossos dados também não permitem fazer relações claras entre os níveis de aminas biogênicas no SNC e o comportamento no LCE, desde que a desnutrição aumentou os níveis das aminas biogênicas em algumas áreas e diminuiu em outras, dificultando fazer relações mais precisas com as alterações no comportamento.

Deve ser salientado também, que neste estudo foi adotada a estratégia de analisar as concentrações de aminas biogênicas nas áreas cerebrais, usualmente avaliadas pelos autores que, na década de 70-80, analisaram os efeitos da desnutrição no cérebro. Embora estes dados representem avanços nas medidas bioquímicas no cérebro, após a desnutrição e estimulação ambiental, teria sido preferível a escolha de subáreas cerebrais mais específicas, como córtex frontal, amígdala, locus cerúleo e substância cinzenta periaquedutal, que são reconhecidas como substratos nervosos, envolvidos nas mudanças de comportamento no Labirinto em Cruz Elevado (BRANDÃO *et al.*, 2003). Também outros autores (MATHANGI *et al.*, 2001; PELLOW *et al.*, 1985; RIUL *et al.*, 1998), salientam o envolvimento destas áreas mais específicas, entretanto a preocupação inicial do estudo bioquímico acima foi avaliar as aminas biogênicas, nas grandes áreas do SNC, mais freqüentemente estudadas pelos autores que analisaram os efeitos da desnutrição.

Os resultados apresentados nesta revisão, mostrando diferenças na ontogenia das concentrações das aminas biogênicas e os dados recentes de alterações significantes de NA, DA e 5-HT em várias áreas do SNC, complementados pelos resultados contraditórios nos estudos com animais desnutridos, levantam a necessidade de analisar as possíveis implicações clínicas destes estudos de laboratório.

A escolha dos medicamentos empregados na prática clínica ou as dosagens de fármacos que atuam no SNC, podem resultar em efeitos variados entre os pacientes que poderiam ser atribuídos às complexas interações dos fármacos com os diferentes níveis de neurotransmissores no SNC. Este argumento é ainda mais relevante, pelo fato que usualmente não há relatos ou informações precisas sobre eventuais episódios de desnutrição a que o paciente atendido na clínica tenha sido exposto no início da vida, durante o período de formação do SNC. As alterações nos níveis de aminas biogênicas nas diversas áreas cerebrais, como foi salientado nesta revisão, podem perdurar até a vida adulta, dificultando ainda mais a decisão sobre a dosagem do medicamento a ser usada em cada paciente. A maior ou menor eficiência do medicamento para alterar os quadros clínicos do paciente, vai depender de suas interações com o sistema de neurotransmissores que podem estar alterados por episódios de desnutrição ou alimentação inadequada.

Os resultados recentes descritos nas Tabelas 2 e 3, mostrando efeitos claros da estimulação ambiental no comportamento e alterações nas concentrações de algumas aminas biogênicas e seus metabólitos em várias regiões cerebrais (SILVA, 2003), vêm acrescentar um complicador adicional nas implicações clínicas apontadas acima. Se por um lado, a estimulação ambiental pode atuar na recuperação das alterações causadas pela desnutrição sobre o comportamento, a falta de informações adequadas sobre a ingestão de alimentos e sobre a estimulação ambiental a que foi exposto o paciente, nos primeiros anos de vida,



durante a fase de formação do SNC, torna-se um complicador adicional na decisão sobre as dosagens de medicamentos na atuação clínica.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ontogenia e as concentrações das aminas biogênicas nas diversas estruturas cerebrais variam conforme as condições de dieta, ao longo do desenvolvimento do SNC.

As diminuições observadas nos níveis de NA e DA no SNC sugerem que as dietas hipoprotéicas acarretam uma redução na síntese de catecolaminas, provavelmente devido a uma menor oferta de tirosina ao cérebro, uma vez que a atividade da enzima tirosina hidroxilase parece estar aumentada pela desnutrição, permanecendo elevada mesmo após a reabilitação nutricional.

Apesar da maioria dos estudos ter mostrado reduções nas concentrações de NA e DA também foram relatados aumentos ou nenhuma alteração. As divergências entre os estudos podem ser atribuídas ao modelo de desnutrição utilizado; variações no teor de proteína na dieta; idade de início do insulto nutricional; idade dos animais no momento da avaliação bioquímica. Os resultados contraditórios, entre os autores, podem também ser atribuídos a diferenças na metodologia utilizada para quantificação das aminas biogênicas.

Por outro lado, os resultados mais homogêneos entre os autores, mostrando que a desnutrição acarreta aumentos na concentração de 5-HT no cérebro, confirmados pelos dados da Tabela 3, bem como aumentos de seu metabólito (5-HIAA), sugerem que na desnutrição está ocorrendo uma adaptação metabólica devido ao aumento da oferta de triptofano nas regiões cerebrais.

As diferenças encontradas após a desnutrição sobre as concentrações de aminas biogênicas no sistema nervoso central, também podem ser atribuídas às diferenças na metodologia de análise bioquímica ou na escolha das estruturas avaliadas. Alguns autores estudaram regiões muito extensas, analisando o cérebro todo ou grandes áreas como tronco cerebral ou mesencéfalo estavam envolvendo muitas subáreas do SNC. Ao serem analisadas em conjunto estas grandes áreas, pode ocorrer uma soma algébrica da participação das aminas biogênicas, podendo haver adição ou sinergismo devido aos aumentos de neurotransmissores. Quando ocorrerem reduções nas concentrações das aminas biogênicas nas áreas analisadas pode também haver bloqueio ou inibição dos efeitos. Esta conclusão encontra fundamentação nas análises de complexas relações entre córtex, hipocampo e giro denteado, como salientam MORGANE *et al.* (2002). As interações entre as áreas podem envolver impulsos provenientes do córtex, que ativam interneurônios inibitórios (gabaérgicos), resultando em uma redução da manifestação comportamental ou por outro lado, um impulso cortical pode ativar outro interneurônio de sinapse excitatória (serotonina ou noradrenalina) no hipocampo, resultando em aumento de um dado comportamento.

Como foi salientado em relação à interpretação dos substratos neurais que participam das manifestações comportamentais no LCE, faz-se necessário analisar os efeitos da desnutrição por subáreas mais específicas. Os dados dos efeitos da estimulação ambiental sobre o comportamento, e sobre os níveis das aminas biogênicas acrescentam um fator adicional a ser levado em conta, principalmente quando o objetivo é analisar os efeitos da desnutrição sobre o comportamento.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS/REFERENCES

- AGRAWA, H.C.; GLISSO, S.N.; HIMWIC, W.A. Changes in monoamines of rat brain during postnatal ontogeny. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.130, p. 511-513, 1966.
- AHMAD, G.; RAHMAN, M.A. Effects of undernutrition and protein malnutrition on brain chemistry of rats. *Journal of Nutrition*, v.105, p.1090-1103, 1975.
- ALMEIDA, S.S.; SOARES, E.G.; BICHUETTE, MA.Z.; GRAEFF, F.G.; DE OLIVEIRA, L.M. Effects of postnatal malnutrition and chlordiazepoxide on experimental aversive situation. *Physiology and Behavior*, v. 51, p 1195-1199, 1992.
- ALMEIDA, S.S.; TONKISS, J.; GALLER, J.R. Malnutrition and reactivity to drugs acting in the central nervous system. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v.20, n.3, p. 389-402, 1996.
- BARNES, N.M.; SHARP, T. A review of central 5-HT receptors and their function. *Neuropharmacology*, v.38, p.1083-1152, 1999.
- BECK, K.D.; LUINE, V.N. Food deprivation modulates chronic stress effects on object recognition in male rats: role of monoamines and amino acids. *Brain Research*, v.830, p.56-71, 1999.
- BELMAR, J.; CARREÑO, PAZ.; HERNÁNDEZ, A.; SOTO-MOYANO, R. Malnutrition early in life impairs alpha-2 adrenoreceptor regulation of noradrenaline release in the rat cerebral cortex. *Nutrition Research*, v.16, n.10, p.1727-1734, 1996.
- BRANDÃO, M.L.; TRONCOSO, A.C.; SOUZA SILVA, M.A.; HUSTON, J.P. The relevance of neuronal substrates of defense in the midbrain tectum to anxiety and stress: empirical and conceptual considerations. *European Journal of Pharmacology*, v.463, p.225-233, 2003
- BRIONI, J.D.; KELLER, E.A.; LEVIN, L.E.; CÓRDOBA, N.; ORSINGHER, O.A. Reactivity to amphetamine in perinatally undernourished rats: Behavioral and neurochemical correlates. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, v.24, p.449-454, 1986.
- BROCK, J.W.; FAROOQUI, S.M.; ONAIVI, E.S.; HAMDI, A.; PRASAD, C. Dietary protein and central monoamine concentrations in the rat. *Nutritional Neuroscience*, v.1, p.69-76, 1998.
- BROZEK, J. Nutrition, malnutrition and behavior. *Boletín Oficina Sanitaria Panamamericana*, v.85, n.6, p.506-529, 1978.

- CELEDON, J.M.; SANTANDER, M.; COLOMBO, M. Long term effects of early undernutrition and environment stimulation on learning performance of adult rats. *Journal of Nutrition*, v.109, p.1880-1886, 1979.
- CHEN, J.; TONKISS, J.; GALLER, J.R.; VOLICER, L. Prenatal protein malnutrition in rats enhances serotonin release from hippocampus. *Journal of Nutrition*, v.122, p.2138-2143, 1992.
- CHEN, J.; TURIK, G.; GALLER, J.R.; VOLICER, L. Effect of prenatal malnutrition on release of monoamines from hippocampal slices. *Life Sciences*, v.57, n.16, p.1467-1475, 1995.
- CHEN, J.; TURIK, G.; GALLER, J.R.; VOLICER, L. Postnatal changes of brain monoamine levels in prenatally malnourished and control rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v.15, n.2, p.257-263, 1997.
- CINES, B.M.; WINICK, M.; Behavioral and physiological effects of early handling and early malnutrition in rats. *Developmental Psychobiology*, v.12, n.4, p.381-389, 1979.
- CRNIC, L.S. Effects of nutrition and environment on brain biochemistry and behavior, *Developmental Psychobiology*, v.16, n.2, p.129-145, 1983.
- DETERING, N.; COLLINS, R.M.; HAWKINS, R.L.; OZAND, P.T.; KARAHASAN, A. Comparative effects of ethanol and malnutrition on the development of catecholamine neurons: changes in neurotransmitter levels. *Journal of Neurochemistry*, v.34, n.6, p.1587-1593, 1980b.
- DETERING, N.; EDWARDS, E.; OZAND, P.T.; KARAHASAN, A. Comparative effects of ethanol and malnutrition on the development of catecholamine neurons: changes in specific activities of enzymes. *Journal of Neurochemistry*, v.34, n.2, p.297-304, 1980a.
- DICKERSON, J.W.T.; PAO, S.K. Effect of pre-and post-natal maternal protein deficiency on free amino acids and amines of rat brain. *Biology Neonate*, v.25, p.114-124, 1975.
- DOBBING, J. Vulnerable periods in developing brain In: DAVIDSON, N. A.; DOBBING, J. (Eds.) *Applied Neurochemistry*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1968, p.287-316.
- FERNSTROM, J.D.; WURTMAN, R.J. Brain serotonin content: Increase following ingestion of carbohydrate diet. *Science*, v.174, p.1023-1025, 1971b.
- FERNSTROM, J.D.; WURTMAN, R.J. Brain serotonin content: Physiological dependence on plasma tryptophan levels. *Science*, v.173, p.149-151, 1971a.
- FRANK, G.K.; KAYE, W.H.; MELTZER, C.C.; PRICE, J.C.; GREER, P.; McCONAHA, C.; SKOVIRA, K. Reduced 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding after recovery from anorexia nervosa. *Biological Psychiatry*, v.52, p.896-906, 2002.
- GLOWINSKI, J.; IVERSEN, L.L. Regional studies of catecholamines in the rat brain – I: The disposition of [<sup>3</sup>H]norepinephrine, [<sup>3</sup>H]dopamine and [<sup>3</sup>H]dopa in various regions of the brain. *Journal of Neurochemistry*, v.13, p.655 – 669, 1966.
- GUTIÉRREZ-OSPINA, G.; MANJARREZ-GUTIÉRREZ, G.; GONZÁLEZ, C.; LÓPEZ, S.; HERRERA, R.; MEDINA-AGUIRRE, I.; HERNÁNDEZ-R, J. Neither increased nor decreased availability of cortical serotonin (5HT) disturbs barrel field formation in isocaloric undernourished rat pups. *International Journal of Developmental Neuroscience*, v.20, p.497-501, 2002.
- HAIDER, S.; HALEEM, D.J. Decreases of brain serotonin following a food restriction schedule of 4 weeks in male and female rats. *Basic Research*, v.6, n.6, p.1061-1067, 2000.
- HERNÁNDEZ, J.R. Developmental pattern of the serotonin synthesizing enzyme in the brain of postnatally malnourished rats. *Experientia*, v.29, p. 1487-1488, 1973.
- HERNÁNDEZ, J.R.; MANJARES, G.G.; CHAGOYA, G. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Research*, v.488, p. 1-13, 1989.

- HISATOMI, K.; NIYAMA, Y. Effects of maternal protein and/or energy deficiency during pregnancy on catecholamine and serotonin in fetal rat brain. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, v.25, p.243-253, 1979.
- HISATOMI, K.; NIYAMA, Y. Effects of postnatal undernutrition on the catecholamine and serotonin contents of suckling rat brain. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, v.26, p.279-292, 1980.
- HOYER, D.; MARTIN, G.R. Classification and nomenclature of 5-HT receptors: a comment on current issues. *Behavioral Brain Research*, v.73, p. 263-268, 1996.
- HUETHER, G.; ZHOU, D.; SCHMIDT, S.; WILTFANG, J.; RÜTHER, E. Long-term food restriction down-regulates the density of serotonin transporters in the rat frontal cortex. *Biological Psychiatry*, v.41, p.1174-1180, 1997.
- KALYANASUNDARAM, S.; RAMANAMURTHY, P. S. V. Effect of undernutrition on tryptophan and tyrosine hydroxylases in the developing rat brain. *Journal of Neurochemistry*, v.36, n.4, p.1580-1582, 1981.
- KANG, M.; PARK, C.; AHN, H.; HUH, Y. Ectopic expression of serotonin-positive neurons in the hypothalamus associated with a significant serotonin decrease in the midbrain of food restricted rats. *Neuroscience Letters*, v.314, p.25-28, 2001.
- KEHOE, P.; MALLINSON, K.; BRONZINO, J.; McCORMICK, C.M. Effects of prenatal protein malnutrition and neonatal stress on CNS responsiveness. *Developmental Brain Research*, v.132, p.23-31, 2001.
- KELLER, E.A.; MUNARO, N.I.; ORSINGHER, O.A. Perinatal undernutrition reduces alpha and beta adrenergic receptor binding in adult rat brain. *Science*, v.215, p.1269-1270, 1982.
- KNOTT, J.; CURZON, G. Free tryptophan in plasma and brain tryptophan metabolism. *Nature*, v.239, p.452-453, 1972.
- LEAHY, J.P.; STERN, W.C.; RESNICK, O.; MORGANE, P.J. A neuropharmacological analysis of central nervous system catecholamine system in developmental protein malnutrition. *Developmental Psychobiology*, v.11, n.4, p.361-370, 1978.
- LEE, C.; DUBOS, R. Lasting biological effects of early environmental influences: Effects of neonatal infection, perinatal malnutrition, and crowding on catecholamine metabolism of brain. *The Journal of Experimental Medicine*, v.136, p.1031-1042, 1972.
- LEVITSKY, D.A.; BARNES, R.H. Nutritional and environmental interaction in behavioral development of the rat: Long-term effects. *Science*, v.176, p.168-176, 1972.
- LIEBERMAN, H.R.; ASKEW, E.W.; HOYT, R.W.; SHUKITT-HALE, B.; SHARP, M.A. Effects of 30 days of undernutrition on plasma neurotransmitter precursors, other amino acids, and behavior. *Nutritional Biochemistry*, v.8, p.119-126, 1997.
- LOIZOU, L.A. The postnatal ontogeny of monoamine containing neurones in the central nervous system of the albino rat. *Brain Research*, v.40, p. 395-418, 1972.
- LYTLE, L.D.; WHITACRE, C.S.; NSLSON, M.F. Mechanisms of nutrient action on brain function. In GALLER, J.R – *Nutrition and Behavior*, Plenum Press, N.Y, p.223-265,1984.
- MANJARES, G.G.; CHAGOYA, G.; HERNÁNDEZ, J.R. Perinatal brain serotonin metabolism in rats malnourished in utero. *Biology Neonate*, v.54, p.232-240, 1988.
- MARICHICH, E.S.; MOLINA, V.A.; ORSINGHER, O.A. Persistent changes in central catecholaminergic system after recovery of perinatally undernourished rats. *Journal of Nutrition*, v.109, p.1045-1050, 1979.

- MATHANGI, D.C.; NAMASIVAYAM, A. Effect of chronic protein restriction on motor co-ordination and brain neurotransmitters in albino rats. *Food and Chemical Toxicology*, v.39, p.1039-1043, 2001.
- MILLER, M.; RESNICK, O. Tryptophan availability: The importance of prepartum and postpartum dietary protein on brain indolamine metabolism in rats. *Experimental Neurology*, v.67, p.298-314, 1980.
- MOKLER, D.J.; BRONZINO, J.D.; GALLER, J.R.; MORGANE, P.J. The effects of median raphé electrical stimulation on serotonin release in the dorsal hippocampal formation of prenatally protein malnourished rats. *Brain Research*, v.838, p.95-103, 1999.
- MORGANE, P.J.; AUSTIN-LAFRANCE, R.J.; BRONZINO, J.D.; TONKISS, J.; DÍAZ-CINTRA, S.; CINTRA, L.; KEMPER, T.; GALLER, J.R. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v.17, p.91-128, 1993.
- MORGANE, P.J.; MOKLER, D.J.; GALLER, J.R. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neuroscience and Biobehavioral Review*, v.26, p.471-483, 2002.
- NOMURA, Y.; NAITOH, F.; SEGAWA, T. Regional changes in monoamine content and uptake of the rat brain during postnatal development. *Brain Research*, v.1001, p.305-315, 1976.
- OKADO, N.; NARITA, M.; NARITA, N. A biogenic amine-synapse mechanism for mental retardation and developmental disabilities *Brain & Development*, v.23, p.S11-S15, 2001.
- OLIVEIRA, L.M.; ALMEIDA, S.S. Effects of malnutrition and environment on the acquisition and extinction of avoidance behavior in rats. *Physiology and Behavior*, v.34, p.141-155; 1985
- PARVEZ, H.; ISMAHAN, G.; PARVEZ, S. Maintenance of central and peripheral monoamine oxidase activity in developing rats subjected to disturbed alimentary rhythms and undernutrition. *Biology Neonate*, v.35, p.279-289, 1979.
- PAUWELS, P.J. Diverse signalling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors. *Biochemical Pharmacology*, v.60, p.1743-1750, 2000.
- PELLOW, S.; CHOPIN, P.; FILE, S.; BRILEY, M. Validation of open/closed arms entries in the elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, v.14, p.149-167, 1985
- PONZO, O. J.; SEILICOVICH, A.; RONDINA, D.; PISERA, D.; CALCAGNO, M.L.; SCACCHI, P. A proteic diet decreases hypothalamic catecholamine turnover in adult male rats. *Brain Research*, v.871, p.44-49, 2000.
- PORCHER, W.; HELLER, A. Regional development of catecholamine biosynthesis in rat brain. *Journal of Neurochemistry*, v.19, p.1917-1930, 1972.
- RAMANAMURTHY, P.S.V. Maternal and early postnatal malnutrition and transmitter amines in rat brain. *Journal of Neurochemistry*, v.28, p.253-254, 1977.
- RESNICK, O.; MORGANE, P.J. Ontogeny of the levels of serotonin in various parts of the brain in severely protein malnourished rats. *Brain Research*, v.303, p.163-170, 1984
- RIUL, T.R., ALMEIDA, P.S.; CARVALHO, A.F.; ALMEIDA, S.S.; DE OLIVEIRA, L.M. Effects of different levels of protein and environmental stimulation on the behavior of young rats tested in the elevated plus-maze. *Nutritional Neuroscience*, v.60, p.1-9; 1998.
- ROCINHOLI, L.F.; ALMEIDA, S.S.; DE OLIVEIRA, L.M.; Response threshold to aversive stimuli in stimulated early protein-malnourished rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.30, p.407-413, 1997.
- SANTUCCI, L.B.; DAUD, M.M.; ALMEIDA, S.S.; DE OLIVEIRA, L.M. Effects of early protein malnutrition and environmental stimulation upon the reactivity to diazepam in two animal models of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v.49, p.393-398, 1994

- SCHLESINGER, L.; AREVALO, M.; SIMON, V.; LOPEZ, M.; MUÑOZ, C.; HERNANDEZ, A.; CARREÑO, P.; BELMAR, J.; WHITE, A.; HÄFFNER-CAVAILLON, N. Immune depression induced by protein calorie malnutrition can be suppressed by lesioning central noradrenaline systems. *Journal of Neuroimmunology*, v.57, p.1-7, 1995.
- SEIDLER, F.J.; BELL, J.M.; SLOTKIN, T.A. Undernutrition and overnutrition in the neonatal rat: long-term effects on noradrenergic pathways in brain regions. *Pediatric Research*, v.27, n.2, p.191-197, 1990.
- SERENI, F.; PRINCIPI, N.; PERLETTI, L.; SERENI, L.P. Undernutrition and the developing rat brain. *Biology Neonate*, v.10, p.254-265, 1966.
- SHOEMAKER, W.J.; WURTMAN, R.J. Effect of perinatal undernutrition on the metabolism of catecholamines in the rat brain. *Journal of Nutrition*, v.103, p.1537-1547, 1973.
- SHOEMAKER, W.J.; WURTMAN, R.J. Perinatal undernutrition: Accumulation of catecholamines in rat brain. *Science*, v.171, p.1017-1019, 1971.
- SILVA, M.S.P. Desnutrição e estimulação ambiental por períodos curtos durante a formação do sistema nervoso de ratos: Medidas comportamentais e bioquímicas. Tese defendida no programa de Psicobiologia, FFCLRP-USP, 2003
- SMART, J.L. Critical periods in brain development. *Foundation Symposium*, v.156, p.109-128, 1991.
- SMART, J. L. Undernutrition and the development of the brain. In: BROWN, K.; COOPER, S. J. *Chemical influences on behaviour*. Academic Press, London, p.1-33, 1979.
- SOBOTKA, T.J.; COOK, M.P.; BRODIE, R.E. Neonatal malnutrition: neurochemical, hormonal and behavioral manifestations. *Brain Research*, v.65, p.443-457, 1974.
- SOTO-MOYANO, R.; FERNÁNDEZ, V.; SANHUEZA, M.; BELMAR, J.; KUSCH, C.; PEREZ, H.; RUIZ, S.; HERNANDEZ, A. Effects of mild protein prenatal malnutrition and subsequent postnatal nutritional rehabilitation on noradrenaline release and neuronal density in the rat occipital cortex. *Developmental Brain Research*, v.116, p.51-58, 1999.
- SOTO-MOYANO, R.; HERNANDEZ, A.; PEREZ, H.; RUIZ, S.; DIAZ-VELIZ, G.; BELMAR, J. Early malnutrition and changes in the induced release of noradrenaline in the prefrontal cortex of adults rats. *International Journal of Neuroscience*, v.37, n.3-4, p.93-102, 1987.
- STERN, W.C.; FORBES, W.B.; RESNICK, O.; MORGANE, P.J. Seizure susceptibility and brain amine levels following protein malnutrition during development in the rat. *Brain Research*, v.79, p.375-384, 1974.
- STERN, W.C.; MILLER, M.; FORBES, W.B.; MORGANE, P.J.; RESNICK, O. Ontogeny of the levels of biogenic amines in various parts of the brain and in peripheral tissues in normal and protein malnourished rats. *Experimental Neurology*, v.49, p.314-326, 1975.
- STRUPP, B.J.; LEVISKY, D. Enduring cognitive effects of early malnutrition: A theoretical reappraisal. In: Pollit, E. Undernutrition and behavioral development in children. *Journal of Nutrition*, v.125, p.2221S-2232S, 1995.
- UGRUMOV, M.; PROSHLYAKOVA, E.; SAPRONOVA, A.; POPOV, A. Development of the mesencephalic and diencephalic catecholamine systems in human fetuses: uptake and release of catecholamines in vitro. *Neuroscience Letters*, v.212, p.29-32, 1996.
- WIGGINS, R.C.; FULLER, G.; ENNA, S.J. Undernutrition and the development of brain neurotransmitter systems. *Life Sciences*, v.35, n.21, p.2085-2094, 1984.

WURTMAN, R.J.; HEFTI, F.; MELAMED, E. Precursor control of neurotransmitter synthesis. *Pharmacological Reviews*, v.32, n.4, p.315-335, 1981.

ZEISEL, S.H. Dietary influences on neurotransmission. *Advanced Pediatric*, v.33, p.23-48, 1986.

Recebido para publicação em 22/07/03.

Aprovado em 03/11/04.