

A EXPOSIÇÃO DE INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTURA DE SEROTONINA DURANTE O INÍCIO DA VIDA COMO CAUSA DE ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS NO MÚSCULO ESQUELÉTICO NA VIDA ADULTA?

Mayara Milleni Alves Barbosa Souza¹; Ana Elisa Toscano Meneses da Silva Castro²

¹Estudante do Curso de Biomedicina – CCB – UFPE; E-mail: mayaramabs@hotmail.com,

²Docente/pesquisador do Depto de Nutrição – CCS – UFPE. E-mail:aetoscano@hotmail.com.

Sumário: Tem sido comum o uso de antidepressivos por mulheres grávidas ou em fase de puerpério. O fármaco utilizado e tais circunstâncias é a fluoxetina, um inibidor seletivo de receptação de serotonina (ISRS) que vem sendo bastante utilizado. O aumento da disponibilidade de serotonina da fenda sináptica pode causar alterações morfofuncionais duradouras. Foi avaliado a morfologia dos músculos esqueléticos sóleo e extensor longo dos dedos (EDL) na idade adulta após a exposição neonatal ao ISRS. Foram utilizados 20 ratos Wistar e divididos em um grupo controle que receberam solução salina de NaCl (0.9%, 0.2µl/g) e Fluoxetina que receberam fluoxetina (10mg/Kg (0.2µl/g) durante a lactação. Houve uma redução ($p<0,05$) do peso corporal (g) a partir dos 8 até os 90 dias de vida pós-natal no grupo Fluoxetina. Aos 90 dias de vida pós-natal não houve modificação no peso (g) dos músculos sóleo e EDL. No entanto, apesar de não haver mudança no percentual dos tipos de fibras do músculo sóleo, no EDL houve aumento do percentual de fibras do Tipo IIa ($p<0,05$) e uma diminuição no percentual de fibras do Tipo IIb ($p<0,05$). O tratamento neonatal com inibidor seletivo da recaptção da serotonina causa mudança não apenas no peso corporal como também é capaz de mudar o fenótipo do músculo extensor longo dos dedos. O aumento de fibras oxidativas e glicolíticas no músculo esquelético na idade adulta pode interferir na locomoção dos animais.

Palavras-chave: Serotonina, plasticidade fenotípica, músculo esquelético

INTRODUÇÃO

Trabalhos demonstraram que aumento nos níveis de serotonina na fase perinatal estão associados com atraso na maturação de reflexos, aumento da ansiedade e diminuição da atividade locomotora em ratos adultos (Deiro, Manhaes-De-Castro et al., 2006). Assim, durante o período perinatal, a maior disponibilidade de 5-HT pode alterar a proporção dos tipos de fibras musculares, alterando sua morfologia, repercutindo sobre a locomoção (Manhaes De Castro, Barreto Medeiros et al., 2001). A importância do presente estudo é mostrar que a influência serotoninérgica, induzida por antidepressivos nas etapas cruciais do desenvolvimento, resultará em alterações na morfologia do músculo esquelético na vida adulta. Além disso, é de interesse clínico ter o conhecer os efeitos de uma exposição aumentada de 5-HT no período crítico de desenvolvimento, considerando a alta incidência de depressão materna e o uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram mantidos em biotério de experimentação Ratos da linhagem Wistar proveniente do Departamento de Nutrição da UFPE. Cada ninhada foi composta pela ratamãe e oito filhotes. Os filhotes machos de cada ninhada foram divididos em dois grupos, o

controle e fluoxetina. Grupo Controle – filhotes que receberam solução de salina (NaCl 0.9%, 0.2µl/g), e Grupo Fluoxetina – filhotes que receberam tratamento com solução de Fluoxetina 10mg/Kg (0.2µl/g); tratamento realizado durante a lactação.

O peso corporal dos filhotes do grupo controle (n=10) e fluoxetina (n=10) foi realizado diariamente durante o período de lactação e aos 30, 60 e 90 dias de vida pós-natal. Foi utilizado para medição uma balança eletrônica digital (Marte, modelo S-1000, capacidade de 1 kg e sensibilidade de 0,1g).

Aos 90º dia pós-natal, os ratos eram sacrificados e tinham suas patas posteriores dissecadas, afim de retirar os músculos sóleos e EDL, que eram imediatamente pesados e congelados (dióxido de carbono solidificado a -78,5°C e armazenados a -80 °C). Para mensurar os músculos (MM, em gramas), utilizou-se uma balança eletrônica digital (Marte, modelo S-1000, capacidade de 1 kg e sensibilidade de 0,1g).

O grupo Controle (n=4) e Fluoxetina (n=6) tiveram seus músculos cortados com um criostato em secções transversas (10µm) e em seguida foram mantidos a 20° C e coradas segundo a técnica da ATPase miofibrilar. As fibras musculares foram classificadas em I, IIa e IIb de acordo com a intensidade de reação da ATPase após a pré-incubação em meio ácido (pH 4,3 e 4,55). as fibras foram contadas em cada corte histológico e os valores referentes aos diferentes tipos de fibras foram expressos em percentual do número total. Os campos microscópicos foram obtidos através de microscópio óptico OLYMPUS modelo U-CMAD-2 (objetiva 10X) acoplado a um programa para captação de imagens. Para contagem das células foi utilizado o software MENSURIN PRO versão 3.2 (Jean-François Madre-Amiens, França).

A análise estatística foi obtida através de medidas descritivas, medida de tendência central (média) e dispersão (erro padrão da média). Para comparação entre os diferentes grupos quanto ao peso corporal foi empregada a Análise de Variância (ANOVA). Quando a ANOVA revelou diferença significativa, foi utilizado o teste de Tukey, a fim de identificar grupos que diferem entre si. Para comparação entre os diferentes grupos quanto ao peso dos músculos e morfologia muscular foi empregado teste “t” de Student não pareado. A significância estatística foi considerada, admitindo-se um nível crítico de 5% em todos os casos.

RESULTADOS

Os animais submetidos a inibição neonatal da recepção da serotonina apresentaram menor ($p < 0,05$) peso corporal a partir dos 8 até os 21 dias de vida pós-natal. Essa diferença se manteve até a idade adulta ($p < 0,05$) (Figura 1 A e 1B).

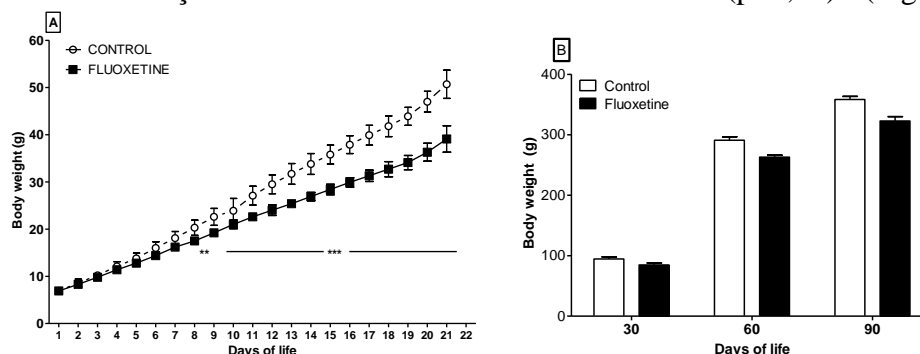


Figura 1 Efeito do inibidor seletivo da recaptção da serotonina sobre o peso corporal na lactação (A) e após a lactação (B). Os ratos foram tratados durante a lactação com salina (Grupo Controle, n=10, NaCl 0,9%, 1µl/g de peso corporal) ou fluoxetina (Grupo Fluoxetine, n=10, 10mg/Kg, 1µl/g de peso corporal). Anova Two-way, * $p < 0,05$.

Sobre a massa do músculo sóleo e EDL não houve diferença entre os grupos. A análise da distribuição dos tipos de fibras na idade adulta mostra que o percentual de fibras no músculo Sóleo não foi alterado quando os grupos foram comparados (Figura 2A). No entanto, na avaliação dos tipos de fibras do músculo EDL, os animais do grupo Fluoxetina apresentaram um aumento do percentual de fibras do Tipo IIa ($p < 0,05$) e uma diminuição no percentual de fibras do Tipo IIb ($p < 0,05$) quando comparados aos animais do grupo Controle (Figura 2B). Não houve diferença no percentual de fibras do tipo I no músculo EDL (Figura 2B).

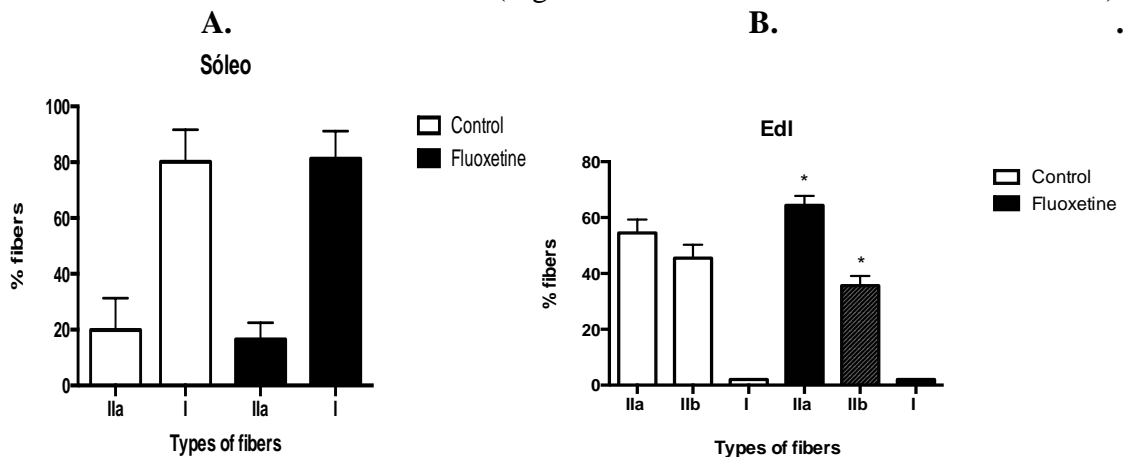


Figura 2 Efeito do tratamento neonatal com inibidor seletivo da recaptação da serotonina sobre o percentual dos tipos de fibras musculares aos 90 dias de vida pós-natal. Os ratos foram tratados durante a lactação com salina estéril 0,9% (Controle, $n=4$, NaCl 0,9%, 1ul/g de peso corporal, s.c.) ou fluoxetina (Fluoxetine, $n=6$, 10mg/Kg, 1ul/g de peso corporal, s.c.). A, Músculo sóleo. B Músculo Extensor Longo dos Dedos (EDL). “t” Student, $*p < 0,05$.

DISCUSSAO

Neste estudo, a redução do peso corporal dos animais tratados com fluoxetina durante a lactação persistiu até a idade adulta. Estudos anteriores verificaram que o menor peso corporal, o crescimento retardado e o retardo na ontogênese reflexa são características de animais submetidos a inibição farmacológica da recaptação da serotonina durante a lactação (Deiró et al., 2006; Silva et al., 2010; Mendes-da-Silva et al., 2002; Deiró et al., 2004).

Estudos mostram que inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) são capazes de alterar o peso de órgãos como encéfalo, baço, fígado, pulmão, coração, rins e testículo. Sabe-se que o aumento da disponibilidade sináptica da serotonina promove um efeito hipofágico (Deiro et al., 2002). Entretanto, no presente estudo, a utilização de ISRS neonatal não alterou o peso muscular.

No nosso estudo, os animais foram submetidos à manipulação farmacológica neonatal e isso pode ter repercutido em uma menor síntese de proteínas via sinalização hormonal (Bayol et al., 2004). Uma vez que as fibras musculares respondem às alterações ambientais mudando o seu fenótipo de forma a se adaptarem a uma demanda metabólica, é provável que o inibidor seletivo da recepção da serotonina tenha provocado uma conversão de fibras do tipo IIb para o tipo IIa. É interessante observar que os animais dos grupos permaneceram sedentários em suas respectivas gaiolas até os 90 dias de idade. Portanto, não houve nenhum estímulo ambiental que induzisse alterações nesta proporção de fibras. Diante disso, é de se especular que, se não houver estimulação ambiental, as fibras primárias (oxidativas) e secundárias (glicolíticas) podem ser susceptíveis à plasticidade fenotípica induzida pela manipulação farmacológica.

CONCLUSÕES

O tratamento neonatal com inibidor seletivo da recaptação da serotonina causa mudança duradouras não apenas no peso corporal como também é capaz de mudar o fenótipo do músculo extensor longo dos dedos. O aumento de fibras oxidativas e glicolíticas no músculo esquelético na idade adulta pode interferir na locomoção dos animais.

AGRADECIMENTOS

Ao programa CNPq/PIBIC pelo financiamento do projeto de pesquisa, à UFPE pela concessão da bolsa de Iniciação Científica, à minha orientadora e aos demais membros do grupo de pesquisa pelo apoio durante a execução do trabalho.

REFERÊNCIAS

- MANHAES DE CASTRO, R. *et al.* (2001) *Reduction of intraspecific aggression in adult rats by neonatal treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor.* Braz J Med Biol Res, v. 34, n. 1, p. 121-4.
- DEIRO, T. C. *et al.* (2006) *Sertraline delays the somatic growth and reflex ontogeny in neonate rats.* Physiol Behav, v. 87, n. 2, p. 338-44.
- DEIRO, T.C., *et al.*, (2004) *Neonatal administration of citalopram delays somatic maturation in rats.* Braz J Med Biol Res. 37(10): p. 1503-9.
- MENDES-DA-SILVA, C., *et al.*, (2002) *Neonatal treatment with fluoxetine reduces depressive behavior induced by forced swim in adult rats.* Arq Neuropsiquiatr. 60(4): p. 928-31.
- DEIRO, T.C.B.J.; MANHÃES DE CASTRO, R.; MANHÃES DE CASTRO, F.M. *e col.* (2002) *Neonatal treatment with citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitors, alters the growth of organs in rats.* An. Fac Med. Univ. Fed. Pernamb. 47(2):107-111.
- BAYOL, S.; JONES, D.; GOLDSPINK, G.; STICKLAND, N. C. (2004) *The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth.* The British journal of nutrition, v. 91, n. 3, p. 331-340.