

Repercussões da Desnutrição e/ou da Inibição Neonatal da Recaptação de Serotonina no Desenvolvimento Neuromuscular do Trato Gastrointestinal: Revisão da Literatura

Effects of malnutrition and/or neonatal inhibition of serotonin reuptake in neuromuscular development of the gastrointestinal tract: review of literature

Kelli Nogueira Ferraz Pereira^{1}, Ísis Lorelly Serrano Vitoriano², Maria Patrícia Pereira Melo³, Raquel da Silva Aragão⁴, Ana Elisa Toscano⁵, Hilton Justino da Silva⁶ e Raul Manhães de Castro⁷*

RESUMO

Há períodos críticos do desenvolvimento do sistema nervoso mais vulneráveis a insultos ambientais pelo fato dos eventos sucederem com muita rapidez. Nessa fase da vida, acontece também o desenvolvimento do trato gastrointestinal, salientam-se suas estruturas neurais responsáveis pelo controle motor do sistema digestório. Agressões ambientais precoces incidindo nos períodos críticos podem acarretar efeitos permanentes sobre estruturas e funções de sistemas orgânicos com repercussão na vida adulta. No presente estudo, foi investigado, por meio da revisão da literatura, as possíveis repercussões da desnutrição e/ou do aumento neonatal da serotonina induzido por inibição de sua recaptação no desenvolvimento neuromuscular do trato gastrointestinal. Com base nos dados da literatura, conclui-se que a desnutrição e/ou a inibição da recaptação de serotonina durante o período crítico da vida promovem alterações histológicas no desenvolvimento das estruturas neuromusculares do trato gastrointestinal. Esses achados sugerem que as mudanças morfológicas estão relacionadas à função regulatória da serotonina no controle motor do sistema digestório.

Palavras-chave: Desnutrição; serotonina; fibras musculares; plexo mioentérico; trato gastrointestinal.

^{1*}Mestranda do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco.

²Graduação em Fisioterapia pela Universidade Federal de Pernambuco.

³Graduanda em Fisioterapia pela Universidade Federal de Pernambuco.

⁴Mestranda do Programa de Pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco.

⁵Doutorado em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco com co-tutela em Université de Technologie de Compiègne – França.

⁶Doutorado em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco.

⁷Doutorado em Ciências da Vida pela Université de Paris VI (Pierre et Marie Curie).

*Autor correspondente.

ABSTRACT

There are critical periods of development of the nervous system more vulnerable to environmental insults because of the events was very fast. At that stage of life, is also the development of the gastrointestinal tract, highlight those neural structures responsible for motor control of the digestive system. Environmental attacks focusing on early critical periods may have permanent effects on structure and function of organ systems with repercussions in adulthood. In this study, was investigated by means of literature review, the possible effects of malnutrition and / or neonatal growth of serotonin-induced inhibition of its reuptake in neuromuscular development of the gastrointestinal tract. Based on data from the literature, it is concluded that malnutrition and/or inhibition of reuptake of serotonin during the critical period of life promote the development of histological changes in neuromuscular structures of the gastrointestinal tract. These findings suggest that the morphological changes are related to regulatory function of serotonin in motor control of the digestive system.

Key-words: Malnutrition; serotonin; muscle fibers; myenteric plexus; gastrointestinal tract.

INTRODUÇÃO

Existem períodos críticos do desenvolvimento do sistema nervoso que ocorrem a evolução dos componentes neurais responsáveis pelo controle motor do sistema digestório¹, assim como das estruturas pertencentes ao trato gastrintestinal^{31,32,33,61}. Durante esses estágios críticos, o SN fica mais propenso a injúrias ambientais em razão dos processos implicados no seu desenvolvimento ocorrerem com muita rapidez^{52,74}.

Insultos a exemplo da desnutrição perinatal⁶³ e da manipulação farmacológica com Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS)^{35,75} são capazes de aumentar os níveis de serotonina no cérebro. O supracitado neurotransmissor atua na regulação do comportamento alimentar e no peso corporal^{15,45,50,66} além de controlar as funções sensório-motoras gastrintestinais¹³. A restrição protéica e a manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico na vida precoce parecem gerar mudanças permanentes nas estruturas e funções do organismo^{28,40,43,44}. Essas agressões parecem também afetar o desenvolvimento morfológico e fisiológico da musculatura lisa e dos plexos ganglionares do trato gastrintestinal^{7,9,26,37,46}.

Uma variedade de estudos trata das manipulações nutricionais ou farmacológicas de neurotransmissores em etapas críticas da vida, onde acontece o desenvolvimento de muitas estruturas do organismo, inclusive expondo questões concernentes ao trato gastrintestinal^{7,9,26,37,46,62}. Há, portanto, um grande interesse de discernir o papel da nutrição e de neurotransmissores, como a serotonina, no desenvolvimento de estruturas nervosas e musculares que regulam a função de sistemas, a exemplo do digestório.

São ainda pouco claros os efeitos precoces e tardios da desnutrição no desenvolvimento neuromuscular do trato gastrintestinal. Além disso, é importante a relação dos insultos nutricionais incidentes no período neonatal do desenvolvimento com a programação metabólica. E por fim, mas não menos importante, o papel de controle da serotonina nesses eventos sobretudo relacionados ao desenvolvimento. Diante desses eixos, o objetivo do presente artigo foi investigar, por meio da revisão da literatura, as eventuais repercussões da desnutrição e/ou da manipulação serotoninérgica ocorridas no período crítico do desenvolvimento cerebral sobre o desenvolvimento muscular e neuronal do trato gastrintestinal em ratos.

DESENVOLVIMENTO NEUROMUSCULAR DO TRATO GASTROINTESTINAL E PROGRAMAÇÃO METABÓLICA

No rato, o período crítico do desenvolvimento do sistema nervoso inicia na embriogênese até o período de desmame (cerca de 21 dias de vida pós-natal)⁵¹. Nesse momento, o SN é mais vulnerável às agressões do ambiente porque as etapas implicadas no seu desenvolvimento ocorrem com muita rapidez^{52,74}.

Em mamíferos, os períodos pré e pós-natal são críticos também para o desenvolvimento do trato gastrointestinal iniciado na embriogênese e finalizado no período de desmame (cerca de 21 dias de vida pós-natal)^{31,32,33,61}. Em humanos, a função do esôfago começa por volta do 4º mês de gestação, por meio da ingestão de fluido amniótico⁶¹. Depois do nascimento, as características anatômicas e fisiológicas começam a se diferenciar^{31,33}. Com um mês de idade, a velocidade das ondas peristálticas e a pressão esofágica mudam ligeiramente³², acrescido pela maturação do controle motor e da função esfintélica³¹.

Durante esse período, danos na musculatura lisa esofágica contribuem para mudanças na função motora do esôfago⁶⁷. Em razão disso, pode-se concluir que as características ativas do esôfago (distensão longitudinal e circunferencial) dependem da sua morfologia e das suas propriedades passivas (comprimento circunferencial interno e externo, espessura e área das camadas mucosa e muscular)²⁷. Ademais, também são influenciadas pelo desenvolvimento do SNE que possui sua fase de maior crescimento e desenvolvimento nessa etapa da vida²⁵.

Estudos epidemiológicos e em animais têm mostrado consequências deletérias na vida adulta como resultado de agressões ambientais durante os períodos fetal, neonatal ou infância^{28,40,53,57}. Essas alterações incidindo em período crítico do desenvolvimento podem assim ter efeitos permanentes na estrutura e na função dos órgãos⁴¹.

O mecanismo associado com esses eventos é chamado de programação⁴¹.

A fim de explicar os processos intrínsecos à programação, várias hipóteses de trabalho e estudos foram elaborados^{28,36,54}, destacando-se a hipótese do fenótipo protetor de Hales, Baker (1992)²⁸. Segundo esses autores, uma condição nutricional pobre na vida precoce programa um fenótipo na vida adulta, de maneira que é benéfica para sobreviver sobre condições nutricionais pobres, em contrapartida, é prejudicial, quando a nutrição é abundante²⁸. Três décadas anteriormente Neel (1962)⁵⁴ defendia a hipótese do genótipo protetor, e sugeria ocorrer mudanças genéticas benignas para sobrevivência sobre condições de fome. No entanto, no caso de situação nutricional favorável, essas mudanças genéticas se tornam malélicas⁵⁴. Reforçando as idéias de Hales e Barker²⁸, em 2005, Lee et al.³⁶ sugeriram um mecanismo epigenético, conhecido como imprinting genômico, para explicar o efeito a longo-prazo da desnutrição precoce.

Insultos incidentes nas fases críticas da vida, como a desnutrição e a administração de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), podem levar a danos permanentes na morfologia e fisiologia dos órgãos e tecidos do sistema nervoso central^{28, 40,43,44} e do sistema nervoso entérico^{37,46}. Tais repercussões no SNE são capazes de comprometer o funcionamento das estruturas pertencentes ao trato gastrointestinal, interferindo no transporte do bolo alimentar ou líquidos, essenciais no mecanismo de absorção e digestão de nutrientes¹⁷.

DESNUTRIÇÃO E/OU INIBIÇÃO NEONATAL DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA: REPERCUSSÕES NO DESENVOLVIMENTO NEUROMUSCULAR DO SISTEMA DIGESTÓRIO

A nutrição precoce é importante fator de programação ambiental⁴³ com capacidade de gerar consequências significativas na vida adulta⁴². Já a desnutrição neonatal acarreta retardo no desenvolvimento crânio-facial e induz atrofia muscular^{1,6}.

Ademais, no sistema muscular, a desnutrição neonatal danifica irreversivelmente a estrutura do músculo⁵ e reduz a multiplicação celular, diminuindo o número das fibras e dos núcleos musculares nos descendentes^{3,5,58}. São verificadas também mudanças nas proporções dos tipos de fibras musculares após desnutrição precoce⁶⁵. Por conseguinte, as propriedades biomecânicas contráteis e elásticas musculares são comprometidas⁶⁵.

No sistema digestório, a escassez de proteína nos períodos críticos da vida ocasiona um atraso no desenvolvimento dos tecidos e neurônios mioentéricos de ratos jovens^{7,9,26,37}. No entanto, as características morfológicas e morfométricas dos neurônios entéricos recuperam-se após a realimentação^{9,26,47,49}. Esses possíveis efeitos da desnutrição protéica nas estruturas neurais do plexo mioentérico é indicativo de que o controle motor da motilidade gastrointestinal será afetado de forma negativa⁴⁹.

A desnutrição durante os períodos pré e pós-natal afeta sistemas de neurotransmissores, dentre eles o sistema serotoninérgico²⁹. Dados experimentais mostram que a desnutrição pós-natal promove aumento nas concentrações de serotonina no cérebro do rato²⁹. Essas repercussões causadas pela desnutrição podem se estender por longos períodos mesmo após a recuperação nutricional¹¹.

Substâncias, conhecidas como Inibidoras Seletivas da Recaptação de Serotonina (ISRS), agem como bloqueadoras da inativação da presente bioamina, o que se dá no âmbito da molécula transportadora de serotonina⁷⁵. A inibição do SERT gera o aumento da concentração sináptica da serotonina, permitindo uma maior disponibilidade para a ligação desse neurotransmissor com os seus receptores³⁵. Dessa forma, o uso de ISRS pode causar efeitos no funcionamento do cérebro⁷⁵ e do trato gastrointestinal^{23,71} devido a modificações na função dos receptores 5-HT⁶⁹.

A administração crônica dos ISRS no início da vida ocasiona retardamento da ontogênese somática do crescimento, bem como atraso na

maturação de alguns reflexos¹⁴. Além disso, podem provocar déficit de crescimento corporal, diminuição das medidas craniais e redução do peso e das medidas do encéfalo, na fase pós-natal em ratos^{14,44}.

A manipulação do sistema serotoninérgico por meio dos Inibidores seletivos da recaptação de serotonina, no período neonatal, interfere no desenvolvimento morfológico e fisiológico do esôfago⁶², assim como ocasiona redução no número de neurônios e menor tamanho das células nervosas mioentéricas no segmento do intestino delgado distal, ao desmame e na adolescência⁴⁶. Efeitos gastrintestinais são verificados em cerca de 20±30% dos pacientes tratados com fluoxetina⁴⁸. Essas repercussões se justificam pelo acúmulo endógeno de 5-HT aos receptores localizados no TGI, gerando mudanças no funcionamento dos presentes receptores⁶⁹. Estudos mostram que os ISRS possuem a capacidade de antagonizar os receptores 5-HT₄, o que pode interferir na motilidade gastrointestinal^{68,69}.

PAPEL DA SEROTONINA NO TRATO GASTRINTESTINAL

A atividade neuromuscular do trato gastrointestinal requer o desenvolvimento coordenado dos neurônios entéricos e células da glia, das camadas musculares lisa e das células intersticiais de cajal⁷². Os nervos do sistema nervoso entérico (SNE) efetuam o controle motor das fibras musculares lisas do sistema digestório⁵⁶. Qualquer interferência nesse mecanismo neuromuscular pode afetar o processo de transporte do bolo alimentar, que é imprescindível para a sobrevivência e o crescimento dos mamíferos¹⁷.

O SNE corresponde a uma rede neuronal complexa, que exerce forte influência na homeostase, agindo, dessa forma, no controle da tonicidade dos vasos sanguíneos do tubo digestório; na motilidade e no transporte de líquidos; e na secreção das células endócrinas intrínsecas⁷⁰. O referido sistema é formado por plexos gânglio-

nares que se estendem do esfíncter esofágico superior ao esfíncter anal interno¹⁹. Os plexos ganglionares do SNE, plexos mioentérico e submucoso, contêm componentes neurais reflexos (neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios motores), responsáveis pelo controle do sistema motor gastrointestinal^{18,39}. O plexo mioentérico (Auerbach) é uma rede neuronal disposta entre as camadas musculares longitudinal e circular do trato gastrointestinal³⁹. Sua função primordial é a iniciação e o controle dos movimentos peristálticos, realizados pela contração das fibras musculares lisas do sistema digestório⁵⁹. Enquanto que o plexo submucoso (Meissner) é encontrado na submucosa, entre a camada muscular lisa circular e a mucosa, atuando na coordenação dos reflexos de secreção e absorção, bem como no controle motor da musculatura lisa^{39,59}.

Como no sistema nervoso central, diversos neurotransmissores e neuropeptídeos são encontrados no SNE, dentre eles a serotonina (5-HT)^{20,21}. O mencionado neurotransmissor é uma bioamina que possui ações fisiológicas variadas em diferentes sistemas do organismo¹⁰. No desenvolvimento do SN, a serotonina influencia o final da divisão celular, bem como a diferenciação de tecidos-alvo das projeções serotoninérgicas^{8,34}. A mediação da 5-HT sobre esses eventos celulares ocorre tanto em tecidos neurais^{38,73} quanto em outros tecidos, a exemplo da musculatura lisa da artéria aorta⁵⁵ e do trato gastrointestinal¹².

A serotonina possui cerca de 95% dos corpos serotoninérgicos distribuídos ao longo do TGI¹⁶. Desse percentual, aproximadamente 90% encontram-se nas células enterocromafins e 10% nos neurônios entéricos¹⁶. O 5-HT age como um neurotransmissor das funções sensorio-motoras gastrointestinais¹³.

A serotonina é sintetizada no TGI pela ação de duas enzimas: a triptofano hidroxilase 1 e a triptofano hidroxilase 2³⁰. Já a inativação desse mensageiro molecular se dá por meio do mecanismo de recaptção exercido pelo transportador de serotonina (SERT)³⁰. O SERT é uma proteína da

membrana plasmática que inativa e degrada a serotonina, sendo responsável pela remoção dessa amina biogênica do espaço intersticial²⁴. Esse ciclo de liberação e recaptção da serotonina deve permanecer intacto pela sua influência no controle dos reflexos motores, sensoriais e secretórios¹³. Com isso, sugere-se que modificações na sinalização de 5-HT, que afetam a disponibilidade desse neurotransmissor, podem contribuir para distúrbios na função gastrointestinal^{10,12}.

As funções exercidas pelo 5-HT no sistema digestório dependerão de uma diversidade de tipos de receptores encontrados nos neurônios entéricos, nas células enterocromafins e na musculatura lisa gastrointestinal⁶⁴. Dentre os tipos e subtipos de receptores pode-se citar os receptores 5-HT₁, inibidor da liberação da acetilcolina (ACh) no TGI; o 5-HT₂, situado nas células musculares lisas, efetua a contração do músculo liso; 5-HT₃, responsável pela contração mediada pela estimulação dos neurônios colinérgicos⁶⁴; e o receptor 5-HT₄, que exerce várias funções, dependendo da espécie e da região anatômica⁶⁴. No esôfago de ratos, o 5-HT₄ está localizado nas células musculares lisas longitudinais, levando ao relaxamento da musculatura lisa esofagiana^{2,60}.

Propõe-se que as modificações na sinalização de 5-HT resultantes das manipulações nutricionais e farmacológicas, que afetam a disponibilidade da serotonina, contribuem para a ocorrência de distúrbios na função gastrointestinal^{10,12}. No esôfago, os distúrbios motores geram sintomas como disfagia, dor torácica, regurgitação e pirose¹⁷. Na disfagia esofágica, observa-se a dificuldade na passagem do bolo alimentar pelo corpo esofagiano¹⁷. Esse sintoma, dependendo de sua gravidade e frequência, pode levar os pacientes à desnutrição¹⁷, causando um impacto significativo na qualidade de vida dos indivíduos⁴.

Diante do exposto, há interferência da nutrição e do sistema serotoninérgico no desenvolvimento das estruturas pertencentes ao trato gastrointestinal, assim como dos componentes neuronais responsáveis pelo seu controle motor.

É provável, portanto, que agressões ambientais incidindo no período neonatal possam interferir na maturação de estruturas neuromusculares, fundamentais para o funcionamento do sistema digestório, inclusive na vida adulta.

CONCLUSÃO

A desnutrição e/ou a inibição neonatal da recaptação de serotonina durante o período crítico da vida promovem alterações histológicas no desenvolvimento das estruturas neuromusculares do trato gastrointestinal. Esses achados sugerem que as mudanças morfológicas estão relacionadas a diminuição da função regulatória da serotonina no controle motor do sistema digestório.

REFERÊNCIAS

1. Alippi RM, Meta MD, Olivera MI, Bozzini C, Shneider P, Meta I, Bozzini C. Effect of protein-energy malnutrition in early life on the dimensions and bone quality of the adult rat mandible. *Arch. Oral Biol* 2002; 47:47-53.
2. Baxter GS, Craig DA, Clarke DE. 5-Hydroxytryptamine₄ receptors mediate relaxation of the rat oesophageal tunica muscularis mucosae. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol* 1991; 343: 439 ± 446.
3. Bayol S, Jones D, Goldspink G, Stickland NC. The influence of undernutrition during gestation on skeletal muscle cellularity and on the expression of genes that control muscle growth. *British Journal of Nutrition*. 2004; 91: 331–339.
4. Beattie DT, Smith JAM, Marquess D, Vickery RG, Armstrong SR, Pulido-Rios T, McCullough JL, Sandlund C, Richardson C, Mai N, Humphrey PPA. The 5-HT₄ receptor agonist, tegaserod, is a potent 5-HT_{2B} receptor antagonist in vitro and in vivo. *British Journal of Pharmacology* 2004; 143: 549–560.
5. Bedi KS, Birzgalis AR, Mahon M, Smart JL, Wareham AC. Early life undernutrition in rats. Quantitative histology of skeletal muscles from underfed young and re-fed adult animals. *Br J Nutr*. 1982;47(3):417-31.
6. Bozzini C, Barcelo AC, Alippi RM, Leal TL, Bozzini CE. The concentration of dietary casein required for normal mandibular growth in the rat. *J Dent Res* 1989; 68:840-842.5.
7. Brandão MCS, Angelis RC de, De-Souza RR, Fróes LB, Liberti EA. Effects of pre- and postnatal protein energy deprivation on the myenteric plexus of the small intestine: a morphometric study in weanling rats. *Nutrition Research* 2003; 23:215–223.
8. Buznicov GA, Lambert HW, Lauder JM. Serotonin and serotonin-like substances as regulators of early embryogenesis and morphogenesis. *Cell and Tissue Research* 2001; 305, 177–186.
9. Castelucci P, Souza RR de, et al. Effects of pre- and postnatal protein deprivation and postnatal refeeding on myenteric neurons of the rat large intestine: a quantitative morphological study. *Cell Tissue Res* 2002; 310(1):1-7.
10. Cash BD, Chey WD. Review article: the role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 1047–1060.
11. Chen JC, Tonkiss J, Galler JR, Volicer L. Effect of prenatal malnutrition on release of monoamines from hippocampal slices. *Life Sciences* 1995; 57:1467-1475.
12. Coates MD, Mahoney CR, Linden DR et al. Molecular defects in mucosal serotonin content and decreased serotonin reuptake transporter in ulcerative colitis and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004; 126:1657–64.
13. Coates MD, Johnson AC, Meerveld BGV, Mawe GM. Effects of serotonin transporter inhibition on gastrointestinal motility and colonic sensitivity in the mouse. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 464–471.

14. Deiró TCBJ, Manhães de Castro R, Cabral Filho JE, Souza SL, Freitas-Silva SR, Ferreira LMP, Guedes RCA, Câmara VRV, Barros KMFT. Neonatal administration of citalopram delays somatic maturation in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004; 37(10): 1503-1509.
15. Deiró TC, Manhães-de-Castro R, Cabral-filho JE, Barreto-Medeiros JM, Souza SL, Marinho SM, Castro FM, Toscano AE, Jesus-deiró RA, Barros KM. Sertraline delays the somatic growth and reflex ontogeny in neonate rats. *Physiology & Behavior*. 2006; 87, 338–344.
16. Doe-Young Kim MD, Michael Camilleri MD. Serotonin: A Mediator of the Brain–Gut Connection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000; 95(10).
17. Domingues GR, Lemme EMO. Diagnóstico diferencial dos distúrbios motores esofagianos pelas características da disfagia. *Arq Gastroenterol* 2001;38(1).
18. Duncan M, Davison JS, Sharkey KA. Review article: endocannabinoids and their receptors in the enteric nervous system. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 667–683.
19. Furness JB, Costa M. Types of nerves in the enteric nervous system. *Neuroscience* 1980; 5:1-20.
20. Furness JB. Types of neurons in the enteric nervous system. *J Auton Nerv Syst* 2000; 81(1–3): 87–96.
21. Furness JB, Sanger GJ. Gastrointestinal neuropharmacology: identification of therapeutic targets. *Curr Opin Pharmacol* 2002; 2(6): 609–11.
22. Galligan JJ. Electrophysiological studies of 5-hydroxytryptamine receptors on enteric neurons. *Behavioural Brain Research* 1996; 73: 199–201.
23. Gershon MD, Jonakait GM. Uptake and release of 5-hydroxytryptamine by enteric 5-hydroxytryptaminergic neurons: Effects of fluoxetine and chlorimipramine. *Br. J. Pharmacol* 1979; 66: 7 ± 9.
24. Gershon MD. Serotonin and its implication for the management of irritable bowel syndrome. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3 (Suppl. 2): S25–34.
25. Gershon MD, Liu MT. Serotonin and neuroprotection in functional bowel disorders. *Neurogastroenterol Motil* 2007; 19 (Suppl. 2): 19–24.
26. Gomes OA, Castelucci P, Fontes RBV, Liberti EA. Effects of pre- and postnatal protein deprivation and postnatal refeeding on myenteric neurons of the rat small intestine: A quantitative morphological study. *Autonomic Neuroscience* 2006; 126-127: 277-284.
27. Gregersen H, Lu X, Zhao J. Physiological growth is associated with esophageal morphometric and biomechanical changes in rats. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16:403–412.
28. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992; 35(7):595-601. 3. Hollwarth M, Uray E. Physiology and pathophysiology of the esophagus in childhood. *Prog Pediatr Surg* 1985; 18:1–13.
29. Hisatomi K, Niiyama Y. Effects of postnatal undernutrition on the catecholamine and serotonin contents of suckling rat brain. *J. Nutr. Sci. Vitaminol* 1980; 26: 279-292.
30. Hoffman B, Mezey E, Brownstein M. Cloning of a serotonin transporter affected by antidepressants. *Science* 1991; 254:579–80.
31. Hollwarth M, Uray E. Physiology and pathophysiology of the esophagus in childhood. *Prog Pediatr Surg* 1985; 18:1–13.
32. Jolley SG, Baron HI. Disorders of esophageal function. In: O’Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsrud EW, Coran AG, editors. *Pediatric surgery*; 1998. p. 997–1005.
33. Koch A, Ruggeberg J. Function of the lower esophageal sphincter in infants. *Chir Forum Exp Klin Forsch* 1978;1978:53–7.

34. Lauder JM. Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinology*. 1983; 8(2):121-155.
35. Laurie LE. *Neurociência: fundamentos para a reabilitação*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.
36. Lee YY, Park KS, Pak YK, Lee HK. The role of mitochondrial DNA in the development of type 2 diabetes caused by fetal malnutrition. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2005; 16:195-204.
37. Liberti EA, Fontes RB, et al. Effects of combined pre- and post-natal protein deprivation on the myenteric plexus of the esophagus of weanling rats: a histochemical, quantitative and ultrastructural study. *World J Gastroenterol* 2007; 13(26):3598-604.
38. Liu J, Lauder JM. Serotonin promotes region-specific glial influences on cultures serotonin and dopamine neurons. *Glia*. 1992; 5(4): 306-317.
39. Lomax AE, Furness JB. Neurochemical classification of enteric neurons in the guinea-pig distal colon. *Cell Tissue Res* 2000; 302:59-72.
40. Lopes de Souza S, Orozco-Solis R, Grit I, Manhães de Castro R, Bolaños-Jiménez F.. Perinatal protein restriction reduces the inhibitory action of serotonin on food intake. *The European Journal of Neuroscience*. 2008.
41. Lucas A. 1991. Programming by early nutrition in man. *Ciba Foundation Symposium* 156, 38–50, discussion 50–35.
42. Lucas A. Programming by early nutrition: an experimental approach. In: *Symposium: The effects of childhood diet on adult health and disease*. *The journal of nutrition* 1998; 128:401S-406S.
43. Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origins of adult disease – the hypothesis revisited. *Bmj* 1999; 319.
44. Magalhães CP, Lima LO de, et al. Neonatal treatment effect with selective inhibitor of 5-HT recapture on [corrected] the cranium-encephalic anatomic development. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64(4):990-3.
45. Manjarrez G, Manuel AL, Mercado CR, Hernandez RJ. Serotonergic receptors in the brain of in utero undernourished rats. *International Journal of Developmental Neuroscience* 2003; 21(5):283–289.
46. Marinho SMOC. Efeito da manipulação neonatal do sistema serotoninérgico sobre o desenvolvimento do intestino delgado em ratos. Recife: *Dissertação (Mestrado)*, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, 62p, 2004.
47. Meilus M, Natali MRM, Miranda Neto MH. Study of the myenteric plexus of the ileum of rats subjected to proteic undernutrition. *Rev. chil. anat* 1998; 16(1).
48. Messiha FS. Fluoxetine-Adverse effects and drug-drug interactions. *Clin. Toxicol* 1993; 31: 603 ± 630.
49. Miranda-Neto MH de, Molinari SL, Stabile SR, Sant’ana DMG, Natali MRM. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999; 57(2-B): 387-391.
50. Mokler DJ, Galler JR, Morgane PJ. Modulation of 5-HT release in the hippocampus of 30-day-old rats exposed in utero to protein malnutrition. *Brain research. Developmental Brain Research* 2003; 14,142(2):203–8.
51. Morgane PJ, Miller M, Kemper T, Stern W, Forbes W, Hall R, Bronzino J, Kissane J, Hawrylewicz RO. The effects of protein malnutrition on the developing central nervous system in the rat. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1978; 2: 137-230.
52. Morgane PJ, Austin-LaFrance R, et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev* 1993; 17(1):91-128.
53. Moura EG de, Lisboa PC, Custódio CM, Nunes MT, Souza K de P, Passos MCF. Malnutrition during lactation changes growth hormone mRNA expression in offspring at weaning and in adulthood.

- Journal of Nutritional Biochemistry. 2007; 18: 134–139.
54. Neel JV. Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by 'progress'? *American Journal of Human Genetics* 1962; 14:353–362.
55. Nemecek GM, Coughlin SR, Handley DA, Moskovitz MA. Stimulation of aortic smooth muscle cell mitogenesis by serotonin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1986; 83:674-678.
56. Oliveira RB de. Implicações fisiológicas das funções motoras do músculo liso gastrointestinal. *REPM* 2008; 2(1): 3-13.
57. Ozanne SE, Martensz ND, Petry CJ, Loizou CL, Hales CN. Maternal low protein diet in rats programmes fatty acid desaturase activities in the offspring. *Diabetologia*. 1998; 41, 1337–1342.
58. Park KS, Kim SK, Kim MS, Cho EY, Lee JH, Lee KU, Pak YK, Lee HK. Fetal and early postnatal protein malnutrition cause long-term changes in rat liver and muscle mitochondria. *J Nutr* 2003; 133(10): 3085-90.
59. Phillips RJ, Powley TL. Innervation of the gastrointestinal tract: Patterns of aging *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2007; 136:1–19.
60. Reeves JJ, Bunce KT, Humphrey PPA. Investigation into the 5-hydroxytryptamine receptor mediating smooth muscle relaxation in the rat oesophagus. *Br. J. Pharmacol* 1991; 103: 1067 ± 1072.
61. Ross MG, Nijland MJM. Development of ingestive behavior. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 1998; 274:879-893.
62. Silva HJ. Manipulação neonatal e da recaptação de serotonina em ratos: 1. Estabelecimento de protocolo para estudo murinométrico e validação; 2. Repercussões sobre a morfologia e morfometria da tûnicas musculares do esôfago e sobre o consumo alimentar. Tese (Doutorado), Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, 2006.
63. Sobotka TJ, Cook MP, Brodie RE. Neonatal malnutrition: neurochemical, hormonal and behavioral manifestations. *Brain Research*. 1974; 65(3), 443–457.
64. Taniyama K, Makimoto N, Furuichi A, Sakurai-Yamashita Y, Nagase Y, Kaibara M, Kanematsu T. Functions of peripheral 5-hydroxytryptamine receptors, especially 5-hydroxytryptamine₄ receptor, in gastrointestinal motility. *Journal of Gastroenterology* 2000; 35:575-582.
65. Toscano AE, Manhães-de-Castro R, Canon F. Effect of a low-protein diet during pregnancy on skeletal muscle mechanical properties of offspring rats. *Nutrition* 2008; 24:270–278.
66. Toscano AE, Amorim MAF, Carvalho Filho EV de, Aragão R da S, Cabral-Filho JE, Moraes SRA de, Manhaes-de-Castro R. Do malnutrition and fluoxetine neonatal treatment program alterations in heart morphology? *Life Sciences*. 2008;82:1131–1136.
67. Tugay M, Yildiz F, Utkan T, et al. Esophagitis impairs esophageal smooth muscle reactivity in the rat model: an in vitro study. *Dig Dis Sci* 2003; 48:2147- 52.
68. Tuladhar BR, Costall B, Naylor RJ. Pharmacological characterization of the 5-hydroxytryptamine receptor mediating relaxation in the rat isolated ileum. *Br. J. Pharmacol* 1996; 119:303 ± 310.
69. Tuladhar BR, Costall B, Naylor RJ. Modulation of 5-HT₄ receptor function in the rat isolated ileum by Fluoxetine: the involvement of endogenous 5-hydroxytryptamine. *British Journal of Pharmacology* 2002; 136:150 ± 156.
70. Zanin ST de M, Molinari SL, Sant'Ana D de MG, Miranda Neto MH de. *Arq. Neuropsiquiatr* 2003; 61(3-A):650-653.
71. Wade PR, Chen J, Jaffe B, Kassem IS, Blakely RD, Gershon MD. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *J. Neurosci* 1996; 16:2352 ± 2364.

72. Wallace AS, Burns AJ. Development of the enteric nervous system, smooth muscle and interstitial cells of Cajal in the human gastrointestinal tract. *Cell Tissue Res* 2005; 319: 367–382.

73. Whitaker-Azmitia PM. Role of serotonin and other neurotransmitter receptors in brain development: basis for developmental pharmacology. *Pharmacological Reviews*. 1991; 43 (4): 553-561.

74. Winick M, Rosso P, et al. Malnutrition and cellular growth in the brain. *Bibl Nutr Dieta* 1972; 17:60-8.

75. Wong DT, Bymaster FP, Horng JS, Molloy BB. A new selective inhibitor for uptake of serotonin into synaptosomes of rat brain: 3-(p-trifluoromethylphenoxy)-N-methyl-3-phenylpropylamine. *J. Pharmacol. Exp. Therp* 1975; 193:804 ± 811.