

# "EFEITOS DA DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-CALÓRICA SOBRE A ATIVIDADE EXPLORATÓRIA DE RATOS EM UM TESTE DE NEOFOBIA"

ARI BASSI DO NASCIMENTO<sup>a</sup>  
DIONE DE REZENDE<sup>a</sup>  
ANA CARLA C. FURLAN<sup>b</sup>  
LIA MARA MARQUES<sup>b</sup>

## R E S U M O

Como sujeitos foram utilizados doze ratos albinos, wistar, divididos em dois grupos, com seis sujeitos em cada um. Um grupo foi submetido a desnutrição protéico-calórica durante o período de amamentação, enquanto o outro grupo permaneceu como controle. Aos 22 dias de idade, introduziu-se na gaiola-viveiro do rato uma proveta contendo leite condensado comercial, uma solução de cheiro e sabor desconhecidos para os sujeitos. A latência para os ratos desnutridos aproximarem-se da proveta e beber foi  $93,8 + 18,1$  s., com  $5,3 + 2,9$  tentativas. Os ratos bem-nutridos apresentaram uma latência de  $23,5 + 6,5$  s., com uma única tentativa para aproximar-se. Após a reabilitação nutricional, os ratos foram retestados aos 71 dias de idade. A latência do grupo desnutrido caiu para  $25,0 + 8,5$  s., com  $1,3 + 0,2$  tentativas. A análise estatística mostrou que há diferenças entre os grupos e entre as sessões ( $p < 0,01$  para a latência e  $p < 0,05$  para o número de aproximações). Os resultados mostram que o método é sensível para demonstrar efeitos da desnutrição, até o momento não relacionados na literatura.

**PALAVRAS-CHAVE:** Desnutrição; Neofobia; Reabilitação nutricional.

## 1 - INTRODUÇÃO

A desnutrição protéica ou protéico-calórica, quando imposta durante o período crítico de desenvolvimento do organismo, causa prejuízos do peso corporal total do animal, e provoca mudanças físicas, químicas e funcionais do cérebro (DOBBING, 1968; DOBBING & SANDS, 1971). Autores reportam que a desnutrição durante a fase de amamentação afeta o desenvolvimento do cérebro do animal, provocando alterações estruturais, neuroquímicas e comportamentais, algumas das quais não são reversíveis após uma reabilitação nutricional (DOBBING & SMART, 1974; WIGGINS et alii, 1984). Todavia, (MELLO et alii 1989) encontraram que a reabilitação nutricional parece desempenhar um papel na reversão de alguns efeitos deletérios da desnutrição precoce sobre a habilidade de aprendizagem espacial. De acordo com os autores, ratos desnutridos até os 21 dias de idade e reabilitados até a fase adulta, foram tão hábeis quanto aos bem-nutridos, para aprender sobre o ambiente quando nenhum reforço imediato estava disponível ou presente. Algumas controversias a respeito dos efeitos da desnutrição a longo prazo, presentes na literatura, parecem ocorrer devido a problemas metodológicos como complexidade das tarefas experimentais às quais os animais são submetidos, idade do organismo e duração da desnutrição, variabilidade do manuseio durante ou após o desmame e etc.

Um dos efeitos da desnutrição são as anormalidades comportamentais induzidas pela desnutrição precoce, dentre quais se incluem imobilização a um ruído alto, aumento da atividade no paradigma de esquiva ativa ou passiva, habituação deteriorada no campo aberto após repetidas exposições e número aumentado de pulos nos testes de esquiva ativa (BRIONI et alii 1986; BRIONI & ORSINGHER 1988). Algumas destas alterações comportamentais induzidas pela desnutrição têm sido atribuídas à sensibilidade aumentada dos animais aos estímulos estressantes e aversivos (LEVITSKY & BARNES, 1970), mas alterações funcionais de neurotransmissores do sistema nervoso central (SNC) também são aventadas como supostos determinantes dessas alterações comportamentais (RESNICK & MORGANES, 1984). Essa suposição é baseada nos achados de STERN et alii (1974) e HALL et alii (1983) que observaram, em modelos de desnutrição protéica, ratos desnutridos precocemente apresentavam níveis de serotonina e norepinefrina mais altos que os de ratos sob condições protéicas normais. Contudo, nenhuma anormalidade comportamental no desenvolvimento de ratos tem sido possível relacionar com esses elevados níveis de aminas biogênicas. É possível que mecanismos adaptativos presentes no cérebro dos animais sejam ativados na condição de desnutrição, dados os elevados níveis das aminas biogênicas de ratos que foram desnutridos no início da vida pós-natal.

a. Departamento de Psicologia Geral e Experimental - CCB/Universidade Estadual de Londrina.  
b. Estagiárias do Laboratório de Psicologia Comparada.

O sistema serotoninérgico parece, no entanto, desempenhar um papel importante nos processos envolvidos com a inibição comportamental. O acréscimo dos níveis deste neurotransmissor parece elevar a supressão de respostas punidas, já uma diminuição da atividade serotoninérgica parece facilitar o comportamento punido, como constataram GREEN & GRAHAME-SMITH (1976); FERNS-TRON & LYTLE (1979); e DAVIS et alii (1980). SMART et alii (1976) também observaram que filhotes de ratas que receberam dietas hipoprotéicas (deficiente em triptofano — aminoácido precursor da síntese de serotonina) permaneceram menos tempo fora do ninho, apresentaram menor frequência de atividades exploratórias, mesmo quando colocados em ambientes novos e maior latência para reiniciar a exploração após um som alto.

Como avaliar os efeitos da desnutrição sobre o comportamento é um dos problemas presentes na literatura que aborda o assunto (PUNCH & IVINSKIS, 1977; MELLO et alii 1989). Uma das maneiras de verificar esses efeitos é através de tarefas de aprendizagem. Além desta, atividade exploratória, testes de esquiava, passiva ou ativa, ingestão de soluções salgadas após privação de água, ou a exploração de um ambiente novo (campo aberto) têm sido os procedimentos padronizados para se atingir tal fim. Todavia, a despeito da grande importância que tem as "deixas" olfatórias para a sobrevivência da maioria dos mamíferos, a literatura não tem mostrado trabalhos que discutam a relação da desnutrição precoce e a resposta desses animais a um estímulo olfatório novidade.

Dessa forma, o objetivo do presente experimento foi o de investigar os efeitos da desnutrição protéico-calórica, imposta durante o período de amamentação (até 21 dias), sobre a latência, bem como o número de tentativas para se aproximar de uma proveta contendo leite condensado comercial, o que convencionalmente chamamos de teste de neofobia.

## 2 — MATERIAL E MÉTODO

**Sujeitos:** Foram utilizados 12 ratos albinos wistar, machos, testados aos 22 dias e retestados aos 71 dias de idade. Os sujeitos pesavam em média 27 — 38 gramas e foram distribuídos em dois grupos. Grupo controle (n = 06): ratos que durante o período de amamentação não foram submetidos a qualquer restrição alimentar. Grupo experimental (n = 06): ratos que durante o período de amamentação passaram por condições de desnutrição, descritas abaixo, no item desnutrição. No laboratório os sujeitos foram mantidos em gaiolas-coletiva, num ciclo claro/escuro de 12 hs (luz acesa às 07:00 hs) e temperatura de 23+2 graus C. Na fase de testes, os ratos foram colocados individualmente em caixas de polietileno.

**Material:** Foram utilizadas 06 gaiolas de polietileno, ração moída (Purina), 06 provetas de 100 ml, cronômetros digitais e 400 ml de solução de leite condensado comercial

**Desnutrição:** A desnutrição imposta aos sujeitos do grupo experimental foi protéico-calórica e realizada por 21

dias através da restrição da quantidade diária de dieta. A quantidade de ração colocada no comedouro do grupo experimental era 40% da média do total individual ingerido pelo grupo controle nas 24 horas anteriores.

**Procedimento:** Aos 22 dias os doze sujeitos foram colocados em gaiolas-viveiro individuais para realização do teste, conforme se segue. Após um período de adaptação de 2 horas, foi colocada uma proveta na gaiola do sujeito contendo solução de leite condensado comercial. A proveta ficava disponível até que o sujeito bebesse o líquido. Foram medido a latência para beber e o número de aproximações do bico da proveta, antes do ato consumatório. Os ratos foram retestados aos 71 dias de idade. As condições do reteste foram as mesmas do teste. Nessa sessão os sujeitos do grupo experimental não estavam mais sendo submetidos à desnutrição. Dos 22 aos 70 dias de idade eles tinham água e comida *ad lib* (período de reabilitação). Os parâmetros medidos foram ainda a latência e o número de aproximações do bico da proveta.

## 3 — RESULTADOS

Os dados do teste de neofobia podem ser vistos na tabela 1. Esses dados mostram que a latência média, para se aproximar e beber, apresentada pelo grupo controle aos 22 dias de idade foi 23,5 + 6,5 s. Quando esses mesmos sujeitos foram retestados aos 71 dias de idade, a latência caiu para 5,3 + 2,9 s. A análise estatística mostrou que essa diferença não é significativa.

TABELA 1

Efeitos da exposição de ratos desnutridos até os 21 dias de idade e de ratos bem-nutridos a uma situação de novidade, onde eram apresentadas provetas contendo soluções de leite condensado comercial. O cheiro e o sabor eram desconhecidos para os animais. Na sessão reteste, os ratos do grupo desnutrido haviam sido recuperados nutricionalmente (N. Apr. = número de aproximações do bico da proveta, Média + E.P.M.).

Grupos	Teste			Reteste		
	Latência	N. Apr.	N	Latência	N. Apr.	N
Contr.	23,5+6,5	1,0+0,0	6	5,3+2,9	1,0+0,0	6
Desnut.	93,8+18,1*	4,8+1,7+	6	25,0+8,5	1,3+0,2	6

\* p < 0,01. (\* +) Teste de Tuckey.  
+ p < 0,05.

Na primeira exposição do grupo desnutrido (sessão teste), a latência média para se aproximar do bico da proveta e beber foi 93,8+18,1 s. Na sessão reteste, após reabilitação nutricional, a latência caiu para 25,0 + 8,5 s. A análise de variância dois-fatores mostrou que há diferenças entre o grupo controle versus grupo desnutrido [F(18,00) = 8,10, p < 0.01] e entre teste versus reteste [F(16,82) = 8,10, p < 0.01]. O teste de Tuckey mostrou que a latência apresentada pelo grupo desnutrido, na sessão teste, difere de todas as outras (ver tab. 1).

A análise de variância dois-fatores mostrou que há

diferenças na variável "número de aproximações" entre os grupos [ $F(4,07) = 4,35, p = 0,054$ ] e entre as sessões [ $F(5,77) = 4,35, p < 0,05$ ]. A aplicação do teste de Tuckey mostrou que o número de aproximações que o grupo desnutrido apresentou na sessão teste é diferente dos demais.

#### 4 - DISCUSSÃO

Os efeitos da desnutrição imposta durante a fase inicial da vida dos organismos têm sido constantemente reafirmados na literatura. De um lado, como sendo altamente prejudiciais ao desenvolvimento dos animais, ou de outro, o desempenho do grupo desnutrido pouco difere ou não é diferente do desempenho dos bem-nutridos; pelo menos nas modalidades de testes utilizadas. Achados experimentais mostram que não há nenhuma evidência de que a desnutrição precoce deteriora a aprendizagem espacial ou a persistência da memória espacial. Estes dados parecem ser um indicativo de que o cérebro do rato tem um notável grau de "capacidade de disponibilidade", tanto que ele pode funcionar normalmente, mesmo com substanciais déficits e distorções da estrutura morfológica de várias regiões do cérebro em função da desnutrição precoce (CAMPBELL & BEDI, 1989).

Quanto aos testes de neofobia, eles são utilizados para verificar os efeitos do manuseio versus isolamento sobre a atividade exploratória de ratos em um campo aberto (HOLSON, 1986; MEINRATH & FLAHERTY, 1987), sobre a exposição de animais a um ambiente não familiar (WALLACE, 1986; MISSLIN & CIGRANG, 1986; CIGRANG et alii, 1986) e parâmetros como latência, hesitação, número de bolos fecais, frequência de micção e nível de corticosterona do plasma são tomados como indicadores de uma reação de neofobia (WALLACE, 1986; MISSLIN & CIGRANG, 1986; CIGRANG et alii, 1986; HOLSON, 1986; e MEINRATH & FLAHERTY, 1987).

A respeito da atenuação da reação de neofobia, poucas são as discussões do papel de neurotransmissores centrais sobre essa resposta. (HERNANDEZ et alii 1989) mostraram que durante o período fetal, o metabolismo da serotonina torna-se acelerado no cérebro de ratos que foram desnutridos gestacionalmente. DOGTERON & VAN HOLF (1988) demonstraram que a reação de neofobia ao gosto novo pode ser reduzida após a administração de clordiazepóxido. Esses dados parecem sugerir uma participação de aminas biogênicas como mediadoras da resposta de neofobia, ao nível de SNC. E como já é sabido, a síntese e a funcionalidade de algumas aminas biogênicas são alteradas após desnutrição precoce (FERNSTRON & LYTLE, 1979). Uma outra estratégia para reduzir a neofobia tem sido através de lesões de estruturas centrais. Dentre as áreas que, após lesadas alteram a reação de neofobia, estão o córtex insular e a amígdala (DUN & EVERIT, 1988), o feixe noradrenérgico dorsal (COLE et alii, 1988) e o caudadoptamen (CIGRANG et alii, 1986). Embora todos os trabalhos acima se relacionem com a resposta de neofobia, os autores não levam em consideração os efeitos da variável desnutrição sobre essa resposta. Isto, de alguma

forma, limita a discussão de nossos resultados.

Contudo, nossos dados mostram que a desnutrição protéico-calórica, imposta durante o período crítico de desenvolvimento de ratos, afeta diferentemente a atividade destes num teste de ingestão de uma solução novidade, quando comparados com ratos bem-nutridos (ver tab. 1). A latência e o número de tentativas para se aproximar do bico da proveta, apresentado pelo grupo desnutrido foi diferente dos ratos normais ( $p < 0,01$  e  $p < 0,05$ , respectivamente). O fato de nossos dados evidenciar um papel importante da desnutrição sobre o desempenho dos organismos, o que discorda das proposições de (CAMPBELL & BEDI 1989), vem reafirmar a discussão da literatura, mostrando que muitos dos efeitos da desnutrição podem ser atribuídos muito mais às diferenças metodológicas, que propriamente aos efeitos dessa variável (MELLO et alii, 1989).

O termo "neofobia" foi usado aqui com o mesmo sentido em que foi utilizado no trabalho de (WALLACE, 1986). Nesse estudo, medidas da latência e do número de "hesitação" para ratos entrarem em uma caixa não familiar, foram consideradas para a definição de uma reação de neofobia. Há dados da literatura que relacionam neofobia com o medo ou ansiedade. Mas é postulado que, embora situações de novidade possam provocar reação neofóbica, a novidade não é indutora do medo ou ansiedade *per se*. Essas duas respostas (medo ou ansiedade) podem ser provocadas por situações novas, apenas quando os animais são forçosamente confrontados artificialmente com o estímulo novidade (MISSLIN & CIGRANG, 1986). Todavia, há proposições que contestam a utilidade de se postular existência de variáveis subjetivas, como medo e ansiedade, para se referir a uma reação neofóbica. Alguns efeitos que ocorrem devido a manipulação de algumas variáveis (e.g., manuseio, enriquecimento do ambiente do animal ou isolamento) no início da vida, podem ser muito limitados na vida adulta. Isto indica que parece não ser muito útil caracterizar esses efeitos em termos de conceitos globais como emocionalidade (MEINRATH & FLAHERTY, 1987).

A literatura tem mostrado que alguns efeitos estruturais, neuroquímicos e comportamentais provocados pela desnutrição são irreversíveis após uma reabilitação nutricional (DOBBING & SMART, 1974; WIGGINS et alii, 1984). Todavia, à luz de dados recentes, essa discussão parece não ser mais tão fácil de ser sustentada. MELLO et alii (1989) encontraram que, após a reabilitação nutricional, ratos desnutridos no início da vida, não apresentaram diferenças da capacidade de aprendizagem latente, quando comparados com os bem-nutridos. Nossos dados também apontam para a direção de que a reabilitação nutricional desempenha algum papel importante sobre a reversibilidade de alguns efeitos da desnutrição precoce. A latência e o número de aproximações dos ratos experimentais durante a sessão reteste foram diferentes dos valores apresentados por esses mesmos sujeitos na sessão teste, quando estes sujeitos foram testados um dia após a suspensão do insulto nutricional. Num primeiro momento, sugerimos que essa diferença seja devida à reabilitação nutricional. Possivelmente, o pequeno número de sujeitos possa ter influenciado os resultados, dado que houve grande variabilidade dos dados da

latência dos dois grupos, nas sessões teste e reteste (ver tab. 1 — média + EPM). Contudo, há outros trabalhos sobre os efeitos da desnutrição precoce, em que se utilizou o mesmo número de sujeitos usados em nosso trabalho, e.g., (ALMEIDA et alii 1988) determinando o limiar nociceptivo de ratos desnutridos no início da vida e (CAMPBELL & BEDI 1989), comparando o peso corporal e determinando a latência para descer de uma plataforma ("step down") entre ratos bem-nutridos e desnutridos precocemente. Por outro lado, não descartamos a possibilidade de que a redução dos valores da latência e do número de aproximações, na sessão reteste, não possam ser devida a uma "habituação", ou seja, a condição deixou de ser novidade em função da repetição, ainda que um espaço de 40 dias tenha se passado entre as duas exposições.

Em vista destas considerações, parece pouco seguro estabelecer uma relação causal entre desnutrição precoce e reação de neofobia ou ansiedade. Mesmo assim, o presente trabalho espera contribuir com os modelos para testar os efeitos da desnutrição. A despeito da grande discussão que há na literatura sobre esse aspecto, mostramos que um procedimento simples pode ser útil para avaliar as consequências provocadas por insultos nutricionais no início da vida, principalmente porque o método utilizado foi sensível para detectar uma alta latência e um grande número de "hesitações" apresentados por ratos desnutridos, para se aproximarem de uma solução-novidade, efeitos da desnutrição que até o momento não foram mostrados na literatura.

### ABSTRACT

*Rats were submitted to protein-caloric malnutrition throughout lactational period. At 22 days of age a test-tub with commercial integral milk — a solution of stranger smell and taste for the rats was introduced in the rats' cage-home. The latency to approximate and to drink of malnourished rats was  $93.8 \pm 18.1$  s., with  $5.3 \pm 2.9$  attempt to drink. The latency to approximate of well-nourished rats was  $23.5 \pm 6.5$  s., with one only attempt. After nutritional rehabilitation the latency fell to  $25.0 \pm 8.5$  s., with  $1.3 \pm 0.2$  attempt to drink. Statistical analysis showed that there are differences between groups and between sessions. These results indicate that rehabilitation play a important role on neophobia reaction of rats exposed to a stranger smell and taste solution and that the method is sufficient to detect effects of malnutrition, up till now not shown in literature.*

**KEY WORDS:** *Malnutrition; Nutritional rehabilitation; Neophobia.*

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — ALMEIDA, S.S.; DE-OLIVEIRA, L.M.; BICHUETTE, M.Z.; GRAEFF, F.G. Early malnutrition alters the effect of chlordiazepoxide on inhibitory avoidance. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 21: 1033-1036, 1988.
- 2 — BRIONI, J.D. & ORSINGER, O.A. Operant behavior and reactivity to the anticonflict test of diazepam in perinatally undernourished rats. *Physiology & Behavior*, 44: 193-198, 1988.
- 3 — BRIONI, J.D.; KELLER, E.A.; LEVIN, A.; CORDOBA, N.; & ORSINGER, O.A. Reactivity to amphetamine on perinatally undernourished rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 24: 449-445, 1986.
- 4 — CAMPBELL, L.F. & BEDI, K.S. The effects of undernutrition early life on spacial learning. *Physiology & Behavior*, 45: 883-890, 1989.
- 5 — CIGRANG, M.J.; VOGEL, E.; MISLIN, R. Reduction of neophobia in mice following lesions of the caudateputamen. *Physiology & Behavior*, 36: 25-28, 1986.
- 6 — COLE, B.J.; ROBBINS, T.W.; EVERIT, B.J. Lesions of the dorsal noradrenergic bundle simultaneously enhance and reduce responsivity to novelty in a food preference test. *Brain Research Reviews*, 13(4): 325-349, 1988.
- 7 — DAVIS, M.; ASTRACHAN, D.I.; KASS, E. Excitatory and inhibitory effects of serotonin on sensorimotor reactivity measured with acoustic startle. *Science*, 209: 521-523, 1980.
- 8 — DOBBING, J. Effects of experimental undernutrition on the development of the nervous system. In: SCRIMSHAW, N.S. & GORDON, J.E. *Malnutrition, learning and behavior*. The M.I.T. Press, Cambridge, 1968.
- 9 — DOBBING, J. & SANDS, J. Vulnerability of development brain. IX. The effect of nutrition growth retardation on the timing of the brain growth-spurt. *Biology of Neonate*, 19: 363-378, 1971.
- 10 — DOBBING, J. & SMART, J.L. Vulnerability of development brain and behavior. *British Medical Bulletin*, 30: 164-168, 1974.
- 11 — DOGTERON, B.J. & VAN HOLF, M.W. (1988). Attenuation of neophobia and conditioned taste aversion in the rabbit. *Behavioral Brain Research*, 28: 252-257.
- 12 — DUNN, L.T. & EVERIT, B.J. Double dissociation of the effects of amigdala and insular cortex lesions on conditioned taste aversion, passive avoidance, and neophobia in the rat using the excitatory ibotenic acid. *Behavioral Neuroscience*, 102: 3-23, 1988.

- 13 – FERNSTRON, J.D. & LYTLE, L. Long-term consumption of low protein corn diets: effects on serotonin synthesis in rat brain, and on the sensitivity to painful stimuli. In: LEVITSKY, D.A. (Ed). *Malnutrition, environment and behavior: new perspectives*. Cornell University Press, Ithaca, p. 78-93, 1979.
- 14 – GREEN, R. & GRAHAME-SMITH, D.G. Effects of drugs on the processes regulating the functional activity of brain 5-hydroxytryptamine. *Nature*, 260: 487-191, 1976.
- 15 – HALL, R.D.; LEAHY, J.P.; & ROBERTSON, W.M. Hiposensitivty to serotonergic stimulation in protein malnourished rats. *Physiology & Behavior*, 31: 187-195, 1983.
- 16 – HERNANDEZ, R.J.; MANJARREZ, G.G. & CHAGOYA, G. Newborn human and rats malnourished in utero: free plasma l-tryptophan, neutral amino acid and brain serotonin synthesis. *Brain Research*, 483: 1-13, 1989.
- 17 – HOLSON, R.R. Feeding neophobia: a possible explanation for the differential maze performance of rats reared in enriched or isolated environments. *Physiology & Behavior*, 38: 191-201, 1986.
- 18 – LEVITSKY, D.A. & BARNES, R.H. Effects of early malnutrition on the reaction of adult rats to aversive stimuli. *Nature*, 225: 468-469, 1970.
- 19 – MEINRATH, A.B. & FLAHERTY, C.F. Prewearing handling influences open-field behavior, but not negative contrast or sucrose neophobia. *Animal Learning and Behavior*, 15: 83-92, 1987.
- 20 – MISLIN, R. & CIGRANG, M. Does neophobia necessarily imply fear or anxiety? *Behavioural Process*, 12: 45-50, 1986.
- 21 – MELLO, C.F.; ROTTA, F.T.; SOUZA, D.O.; & ROCHA, J.B.T. Undernutrition during suckling and latent learning ability of rehabilitated adult male rats. *Behavioral and Neural Biology*, 52: 39-50, 1989.
- 22 – PUNCH, J. & IVINSKIS, A. Protein deprivation and behavior: conceptual and metodological problems. *Behaviour Biology*, 19: 108-129, 1977.
- 23 – RESNICK, O. & MORGANE, P.J. Ontogeny of the levels of serotonin in various parts of the brain in severely protein malnourished rats. *Brain Research*, 303: 287-296, 1984.
- 24 – SMART, J.L.; TRICKLEBANK, M.D.; ADLARD, B.P.F.; & DOBBING, J. Nutritionally small-for-dates rats: their subsequent growth, regional brain 5-hydroxytryptamine turnover, and behavior. *Pediatric Research*, 10: 807-811, 1976.
- 25 – WALLACE, R.J. Latency measures indicate new place neophobia in *Rattus* species. *Behavioural Processes*, 17: 63-67, 1988.
- 26 – WIGGINS, R.C.; FULLER, G.; & ENNA, S.J. Undernutrition and the development of brain neurotransmitter system. *Life Science*, 35: 2085-2094, 1984.

Recebido para publicação em 01/02/90