

## ESTUDO DO COMPORTAMENTO MOTOR DECORRENTE DA INGESTÃO DE LEITE, EM FETOS DE RATOS – REVISÃO DE LITERATURA

Fátima Aparecida Caromano\*

CAROMANO, F. A. Estudo do comportamento motor decorrente da ingestão de leite, em fetos de ratos – Revisão de Literatura. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 3(3): 219-226, 1999

**RESUMO:** Nesta revisão, focou-se os comportamentos motores e respostas fisiológicas de animais neonatos, associados com a ingestão ou infusão de leite, estudados em experimentos expressivos. Os experimentos demonstraram que os comportamentos e respostas foram mediados por neurotransmissores liberados, simultaneamente, à estimulação com leite. Os experimentos são apresentados detalhadamente com o objetivo de fornecer ao leitor uma visão clara do desenvolvimento atual dos processos experimentais dessa linha de pesquisa.

**PALAVRAS-CHAVE:** comportamento motor; leite; psicologia experimental.

### STUDY OF THE MOTOR BEHAVIOR DUE TO THE INGESTION OF MILK IN RAT FETUSES – A REVIEW

CAROMANO, F. A. Study of the motor behaviour due to the ingestion of milk in rat fetuses – a review. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, 3(3): 219-226, 1999

**ABSTRACT:** In this review the motor behaviours and the physiological responses of neonates associated with the ingestion or infusion of milk in expressive experiments were focused. The experiments demonstrated that the behaviours and responses were mediated by neurotransmitters released simultaneously with the stimulation with milk. The experiments are presented in full detail with the objective of supplying the reader with a clear vision of the current development of the experimental processes of this line of research.

**KEY WORDS:** experimental psychology; milk; motor behaviour.

#### Introdução

A investigação experimental do comportamento fetal tem confirmado que respostas fisiológicas e comportamentais de animais neonatos desenvolvem-se antes do nascimento. Os componentes do comportamento de sugar são importantes para que encontre, agarre e extraia leite da mama em lactação. O objetivo desta revisão foi descrever os principais comportamentos e respostas fisiológicas envolvidos com a sucção, em ratos ainda em estado fetal, enfocando alguns experimentos expressivos.

#### Movimentos evocados a partir da estimulação com leite

ROBINSON & SMOTHERMAN (1994, 1992a e 1992b) explorando os efeitos da estimulação oral com a infusão de leite

demonstraram que, os movimentos da boca aparecem e são sucedidos nos próximos minutos pela intensificação dos movimentos dos membros. Estas alterações na atividade motora atingem seu máximo dois a cinco minutos após a infusão de leite na boca, em uma resposta de movimento do tronco do feto, num padrão de ação estereotipado, envolvendo extensão do tronco, inclinação da pelve e extensão caudal dos membros posteriores.

A expressão das respostas ao leite são dependentes da idade. Fetos com menos de 20 dias de gestação mostram alguns componentes de respostas neonatais ao leite, mas não expressam uma organização completa do comportamento, que só se torna evidente alguns dias após o nascimento (SHAIR *et al*, 1986; ANDERSEN *et al*, 1993 e ROBINSON & SMOTHERMAN, 1994).

\* Professora Doutora do Curso de Fisioterapia da Faculdade de Medicina da USP.

Endereço: Fátima Caromano. Avenida Jaguaré, n. 249, apto. 138-E. São Paulo - Jaguaré - SP. 05346-000. E-mail: fcaromano@osite.com.br

A presença de outros estímulos sensoriais e sua relação com o tempo de infusão podem afetar as características comportamentais induzidas pelo leite. Fetos de ratos demonstram respostas distintas, incluindo a sucção em contato com um bico artificial. Uma breve exposição ao bico artificial anterior à infusão de leite desencadeia respostas iniciais do feto ao leite. A apresentação de estímulo táctil perioral, 60 segundos após a infusão oral de leite tem o efeito de desorganizar alterações no comportamento motor desencadeadas pelo leite e prevenir a expressão da resposta de movimentos (ROBINSON & SMOTHERMAN, 1992a; 1992b).

A preparação dos sujeitos para os experimentos é padronizada, com os fetos sendo obtidos e preparados a partir de ratas grávidas, submetidas a cirurgia no vigésimo dia de gestação (E20) para prover fetos para testes comportamentais. Os fetos foram removidos do útero, juntamente com a membrana embriogênica, para dentro de um banho morno, com a finalidade de preservar a circulação sanguínea dentro do cordão umbilical e placenta, ligados ao útero. Os testes iniciam-se 20 minutos após o início dos preparativos da rata grávida. A infusão é controlada por bomba rotatória acoplada a seringa que ejetava 20ml da solução teste num pulso de 2 segundos (KASHINSKY *et al.*, 1990).

CRAMER & BLASS (1985) estudaram fatores relacionados à ingestão de leite em ratos submetidos à privação alimentar, no período do 15º ao 25º dia de vida, concluindo que a sucção, nestes animais, aumenta independente da demanda oral e é mais responsiva às conseqüências nutritivas do leite.

ROBINSON & SMOTHERMAN (1994) avaliaram 20 fetos que, após o período de um minuto de linha de base, receberam 20 ml de leite através de infusão, sendo em seguida observados por período de 5 minutos. Movimentos da boca e membros foram transformados em porcentagem da atividade total e comparados em repetidas medidas através de análise de variância (ANOVA). Presença ou ausência de resposta de movimento durante os 5 minutos foram utilizadas para divisão dos sujeitos em dois grupos. Dos 20 fetos estudados, 11 exibiram a resposta de movimento. Entre os que expressaram a resposta,

a média de latência entre a infusão e a resposta propriamente dita foi em torno de 198 segundos. Embora a resposta tenha ocorrido mais de 3 minutos após a infusão de leite, outras alterações comportamentais eram evidentes em momentos após a infusão. A atividade da boca era elevada durante os 60s de intervalo após a infusão em ambos os grupos.

A apresentação de leite ao rato fetal evoca resposta postural diferenciada em aproximadamente metade dos sujeitos testados. O período de latência entre infusão de leite e a expressão da mudança de postura, 3.3 minutos, é paradoxal porque os ratos neonatais exibem modificação de postura dentro de poucos segundos, após o leite sair da mama da rata-mãe ou no caso experimental, da cânula (ROBINSON & SMOTHERMAN, 1992b). O declínio na atividade dos membros, após a expressão da alteração postural, a qual não era observada em sujeitos sem movimento, sugere possível relação entre a atividade dos membros e a resposta postural fetal.

ROBINSON & SMOTHERMAN (1994), pesquisando os efeitos prolongados da infusão de leite no comportamento fetal, onde o propósito do experimento foi determinar se uma única infusão de leite também pode influenciar o comportamento fetal, após longos períodos de tempo, sugerem que uma breve exposição oral ao leite, em ratos, pode alterar a organização cíclica da atividade motora fetal no período que se segue de 30 minutos. Segundo os autores, a comparação da atividade dos membros sugere que estes movimentos na linha de base e nos 5 minutos seguintes após a infusão de leite na boca mantiveram-se de forma cíclica. Entretanto, estes movimentos, dentro da flutuação de toda atividade motora cíclica, variaram abundantemente dentro dos 60 minutos de observação, sendo que o padrão desta variação temporal foi influenciada pela exposição do feto ao leite.

ROBINSON & SMOTHERMAN (1994) ao analisarem as conseqüências da infusão de leite em dois momentos distintos: na ingestão oral e pós-ingestão levantaram a hipótese de que os efeitos do leite são mediados pelas conseqüências pós-ingestivas, suportando as observações de que alguns comportamentos advindos da ingestão do leite somente se apresentam alguns minutos após

a infusão. Para verificar se as conseqüências orosensoriais ou pós-ingestivas da infusão de leite são responsáveis por desencadear as alterações no comportamento motor, realizaram uma ligação cirúrgica do esôfago, impedindo a ingestão do leite e assim eliminando as influências pós-ingestivas do leite no comportamento fetal. Para eliminar os efeitos dos estímulos orosensoriais, um dos grupos de animais foi tratado com lidocaína (anestésico local), introduzido dentro da cavidade oral. Foram estudados 49 ratos, fetos preparados para teste na vigésima semana de gestação (E20) e divididos em 4 grupos experimentais: sujeitos não submetidos a tratamento que receberam 20 ml de infusão de leite no começo da sessão e não foram manipulados posteriormente (n = 15); sujeitos submetidos a anestesia local com lidocaína 60 segundos antes da infusão intra-oral de leite, (n = 12). Os sujeitos dos dois últimos grupos foram submetidos à cirurgia de desvio do trajeto do leite, através de uma ligadura de esôfago. Dois minutos após a ligadura, os fetos dos dois grupos receberam infusão intra-oral simples de 20 ml de leite (grupo ligadura-leite, n=12) ou salina (grupo salina-ligadura, n=10). A atividade motora da boca, membros e tronco foram filmados nestes grupos nos cinco minutos de sessão após a infusão. Os resultados mostraram que a responsividade (resposta?) de atividade motora total difere nos quatro grupos no minuto que se segue à infusão oral de leite, indicando que a porcentagem de atividade bucal estava elevada no grupo dos ratos não tratados em relação ao grupo lidocaína e salina-ligadura. O leite evocou resposta oral nos fetos sem tratamento, e essa resposta não estava diminuída nos sujeitos do grupo leite-ligadura. Os resultados destes experimentos mostram claramente que as características orosensoriais do leite são suficientes para evocar a sequência de comportamentos motores.

Para esclarecer os efeitos do leite pós-ingestão (no estômago), os mesmos autores prepararam sete ratos, nos quais o leite foi injetado diretamente no estômago (20 ml), segundo metodologia proposta por SHAIR *et al.* (1993), através de uma passagem que evitava a ativação dos receptores da cavidade orofaríngea. Nenhum dos sete animais mostrou evidência de resposta de tronco durante período de cinco

minutos que se seguiram à injeção intragástrica de leite. A comparação de porcentagem de movimentos de membros após a injeção de leite indicam a ausência de alterações dos movimentos após a injeção. Estes experimentos sugerem que as conseqüências da introdução de leite não são suficientes para alterar os movimentos de membros dos animais, nem as atividades de tronco (ROBINSON & SMOTHERMAN, 1994).

#### **A exposição ao leite evoca a responsividade do feto a outros estímulos sensoriais**

A exposição ao leite provoca alterações que incluem a supressão da resposta fetal aos estímulos cutâneos periorais. Após a exposição oral ao leite fica inibida a resposta comportamental de expressão facial de limpeza quando da estimulação com cerda rígida em áreas laterais à boca. Este comportamento mantém-se presente em fetos que não foram manipulados anteriormente ou foram submetidos à infusão de salina isotônica, como controle (ROBINSON & SMOTHERMAN, 1994a; 1992b; PELLIS *et al.*, 1991).

Este comportamento não se reduzia nos animais que recebiam o estímulo 15 segundos após a infusão, mas estava quase eliminado nos que receberam o estímulo no tempo 30 segundos após infusão. A responsividade apareceu praticamente suprimida nos animais estimulados nos tempos superiores a 180 segundos. Concluiu-se que, um tempo de curso nos efeitos do leite na responsividade sensorial, com as respostas declinando dentro de 15 a 30 segundos, sendo recobradas somente três a cinco minutos após a infusão com a hipótese que poderia estar acontecendo não a eliminação da expressão do comportamento, mas talvez o retardamento de seu aparecimento para um período de tempo mais tarde, após os cinco minutos de observação (ROBINSON & SMOTHERMAN, 1994).

Para cercar esta possibilidade e responder a este novo questionamento, ROBINSON & SMOTHERMAN (1994) prepararam 10 fetos, que foram expostos a sessões de observação de 31 minutos. No começo da sessão, recebiam infusão intra-oral de 20ml de leite, seguido 60 segundos onde ocorria a aplicação do estímulo cutâneo perioral. O comportamento dos fetos foi monitorizado por 30 minutos após a prova. Nenhum dos 10 fetos exibiram a resposta de

tronco durante toda sessão, sugerindo então, que a prova elimina o comportamento. Quanto à facilitação da resposta fetal estereotipada do movimento do tronco com manipulação sensorial, sugeriram que os movimentos dos membros são necessários para a expressão do movimento do tronco. Para avaliar esta hipótese, esses mesmos pesquisadores expuseram os fetos a manipulações que promoveram atividade dos membros, seja imediatamente antes ou após a infusão de leite, e analisaram a ocorrência e latência da resposta do tronco. Neste tipo de experimento, fetos foram expostos a diferentes formas de estimulação tátil para promover elevada atividade dos membros antes da infusão. A atividade motora de outros fetos foi fisicamente contida, com o atamento das extremidades distais do membro dianteiro e traseiro de cada lado, ligando-os entre si, sem que isto afetasse a circulação nestas regiões. Esta manipulação biomecânica tinha a intenção de promover movimentos passivos de um membro com a movimentação passiva de outro membro, produzindo estímulos proprioceptivos e outros estímulos cinéticos, que pudessem facilitar o desencadeamento dos movimentos distais. A hipótese de que se estas manipulações levavam a um aumento rápido na atividade dos membros e estas eram necessárias para movimentação do tronco, então os fetos poderiam manifestar os movimentos de tronco com pequenas latências foi confirmada. Experimentos posteriores mostraram que a estimulação da região dos flancos e anogenital aumentam a atividade dos membros, enquanto a estimulação da região cabeça/pescoço suprimem estes movimentos.

#### **Alteração da atividade endógena no sistema kappa-opiíide decorrente da estimulação com leite**

Os achados referentes a alterações na atividade endógena do sistema kappa-opiíide são baseados em manipulações dos sistemas neuroquímicos dos fetos através de agentes farmacológicos, revelando alterações na responsividade, atividade motora e sensorial, as quais são desencadeadas pela infusão oral de leite, sugerindo que o leite induz alterações no comportamento fetal que se desenvolvem de forma contínua com respostas funcionais expressas pelo neonato, sendo que as responsabilidades sensório-motora já são evidente na primeira exposição do

feto ao leite (SMOTHERMAN e ROBINSON, 1992a; SHIDE e BLASS, 1991; BRAKE e col., 1981).

JACKSON e COOPER (1986) conduziram uma análise observacional dos efeitos seletivos do agonista U-50,488H sobre o consumo de alimento em ratos parcialmente saciados. O efeito hiperfágico da droga foi confirmada e relacionava-se a aumento no tempo dispendido com a alimentação, mais que um aumento na taxa de alimento consumido. Os resultados encontrados pelos autores são consistentes com a hipótese de que os peptídeos opiíides funcionam na manutenção das respostas alimentares.

A função do U50,488 foi estudada por PETROV *et al* (1994) e descrita como promotora do aumento da atividade motora, principalmente da região caudal do corpo de ratos fetos, e sugere que os receptores kappa-opiíides localizados na medula podem colaborar na regulação do comportamento motor.

No estudo conduzido por SMOTHERMAN & ROBINSON(1992c, 1992d), encontra-se uma série de experimentos com o objetivo de demonstrar evidências da existência de um sistema opiíide funcional no rato fetal pré-termo, mostrando que o leite desencadeia o funcionamento do sistema opiíide e afeta a responsividade fetal pela interação com os receptores do sistema kappa. Evidências indiretas indicam a funcionalidade do sistema opiíide (SO) e que este afeta o comportamento fetal no útero. Os opiíides estão presentes em alta concentração na circulação materna, aproximadamente em torno da época do nascimento. Os opiíides também estão presentes no líquido amniótico. Foi demonstrada a presença de receptores opiíides no cérebro, na época do nascimento e, na medula, durante o período pré-natal de ratos.

A administração exógena de morfina na fêmea grávida tem demonstrado a depressão atividades do feto no útero. Estes estudos falam a favor de que o componente chave funcional do SO, incluindo opiíide endógeno e receptores opiíide, presentes durante o período pré-natal e que a manipulação com opiíides exógenos podem exercer efeitos no comportamento motor. Para a seqüência de experimentos proposta pelos autores, foi utilizada a metodologia descrita anteriormente para conseguir fetos de ratos para estudos, ainda ligados à rata-mãe no pós-parto.

Os animais eram mantidos em condições de aquecimento em banho morno. A única diferença diz respeito ao tempo de gestação, que nestes estudos envolveu gestação de 20 a 21 dias e meio. Os animais foram canulados para receberem infusão de leite, solução de suco de limão diluído (estimulação químico-sensorial e olfatória) e salina (SMOTHERMAN & ROBINSON, 1992d).

Opióides receptores-agonistas, receptores-antagonistas ou veículos de controle foram administrados a fim de manipular o sistema opióide, envolvendo injeções intraperitoneais de 50ml da droga ou veículo-solução. Os fetos foram submetidos à observação comportamental durante todas as sessões experimentais. O estudo da atividade fetal em resposta à prova de estímulo tátil abdominal foi desenvolvido por SMOTHERMAN & ROBINSON (1992d). A observação da sessão consistia de um período de linha de base (antes da intervenção experimental) de 55 segundos, na qual o feto não era estimulado, período de cinco segundos no qual o estímulo peritoneal era aplicado e 60 segundos pós estimulação. Os resultados demonstraram que a aplicação da prova tátil na área peritoneal dos fetos evocava aumento significativo em toda a atividade fetal. Os efeitos da prova tornaram-se evidentes logo após a estimulação, breve em duração, não apresentando efeitos adversos nos fetos. Este estudo realizado com estimulação facial demonstrou que o ato de limpeza é uma resposta motora à estimulação aversiva e é mediada em parte pelo sistema trigeminal.

Em um segundo experimento, SMOTHERMAN & ROBINSON (1992d) estudaram os efeitos dos opióides exógenos na prova de resposta tátil fetal. Neste estudo, o SO fetal foi manipulado com a administração exógena de drogas e os efeitos medidos na atividade motora não-evocada e responsividade fetal à estimulação; fetos foram submetidos a um dos seis grupos de tratamento com droga: Fetos não-injetados (FN), não receberam droga ou veículo antes do teste. Fetos que receberam injeção de salina isotônica (SAL). Três grupos receberam injeções de sulfato de morfina (M) num veículo de salina isotônica em três dosagens diferentes: 0.0625 mg/Kg (0.0625M), 0.125 mg/Kg (0.125 M) e 0.250 mg/Kg (0.250M). O sexto grupo recebeu uma injeção de 10 mg de hidroxiclórideo naloxone por kilo (NAL), num veículo salino. Todas as drogas

envolveram 50 ml de veículo ou droga solução. Quinze fetos foram testados por grupo. Imediatamente, após, o tratamento pela droga os animais eram observados em sessões de 10 minutos, sendo que nos oito minutos finais o feto não era perturbado. Resultados confirmam a resposta de limpeza facial em fetos expostos a mais baixa dosagem de morfina, a qual não exerceu nenhum efeito nas atividades não evocadas. De fato, as duas dosagens mais altas de morfina eliminou a resposta de expressão facial de limpeza em resposta à estimulação cutânea em E21. Para certificarem-se de que a morfina não alterava a performance da limpeza facial, os autores infundiram a solução de limão um minuto após a aplicação da prova tátil, sendo que a resposta dos fetos não diferiram das do grupo controle. A alta incidência da resposta de limpeza facial evocada pela prova tátil nos fetos controles, pela infusão oral da solução teste de controle de limão, permanece em contraste com a infrequência deste padrão de comportamento durante períodos de atividade não evocada. Após a aplicação de outros estímulos, o comportamento de limpeza facial não foi observado em nenhum feto dos grupos FN, SAL, ou NAL. Assim, a injeção de morfina foi efetiva na redução da resposta fetal de ratos à estimulação cutânea (SMOTHERMAN & ROBINSON, 1992d).

A morfina pode influenciar a responsividade fetal através da ativação do SO endógeno ou através de efeitos comportamentais não específicos da droga. Verificou-se através do estudo dos efeitos da morfina na responsividade fetal à prova de estímulo tátil, através de sua interação com receptores opióides. A injeção de naloxone é efetiva em reverter a influência da morfina e da infusão de leite (BLASS *et al*, 1990; BLASS *et al*, 1991).

Posteriormente, foi analisada a reversibilidade do efeito da infusão de leite pelo Naloxone onde, em ratos preparados através de cesariana, a habilidade do leite em alterar a responsividade à estimulação térmica é mediada pelo SO endógeno. Naloxone, administrado como pré-tratamento reverte os efeitos do leite e reduz a latência para a expressão de retirada dos membros. A infusão de naloxone reverteu o efeito do leite, reinstalando a resposta.

Os antagonistas de receptores opióides e efeitos do leite na resposta fetal, também foram

abrangidos pelo estudo de SMOTHERMAN & ROBINSON (1992d). Múltiplas classes de receptores têm sido identificadas por completam as ligações de opióides endógenos. Os estudos *in vitro* têm identificado os receptores mu e kappa-opióides na medula de ratos fetais. Estes tipos de receptores aparecem antes do desenvolvimento do receptor delta, que se tornam evidentes durante a segunda semana após o nascimento.

A estimulação sensorial e mecânica evocam as respostas do sistema opióide antes e logo após a infusão de leite ou engaja ao sistema motor no sistema caudal espinal que resulta na atividade dos membros independente do sistema opióide, mas acreditam ser necessários experimentos elucidativos para esclarecer os mecanismos responsáveis pelo comportamento observado e por suas alterações a partir de estimulações periféricas. A manipulação opióide afeta a responsividade à estimulação cutânea em fetos. A administração exógena de morfina reduz de forma significativa a resposta de limpeza facial, durante a prova de estimulação tátil. Em altas dosagens reduz a atividade da resposta para a prova em E21. A elevada atividade dos fetos tratados com naloxone em E21, sugerem que opióides endógenos estejam presentes e influenciem no comportamento dos fetos pré-termos. O SO em ratos fetos pode influenciar a responsividade em torno do vigésimo dia de gestação e opióides endógenos afetam a atividade fetal não-evocada nos ratos nascidos a termo (SMOTHERMAN *et al.*, 1993b; SMOTHERMAN e ROBINSON, 1992b e 1994).

Como a injeção de naloxone, antagonista não-específico, reverteu os efeitos da infusão de leite; uma breve exposição ao leite afeta a responsividade sensorial através de sua interação com sistemas opióides endógenos nos fetos. Fetos em que foi injetado o antagonista mu-específico b-FNA falhou em expressar a resposta de limpeza facial na prova de estímulo tátil após a infusão de leite. Em contraste, fetos injetados com kappa-antagonista nor-BNI exibiram respostas de limpeza facial fidedignas em resposta à prova tátil, após a infusão de leite. Estes achados demonstram a existência de um sistema opióide funcional no rato fetal pré-termo e evidencia que as alterações evocadas pelo leite na responsividade tátil dos fetos são mediadas pelo sistema kappa-opióide. A atividade kappa-opióide evocada pelo

leite durante o processo de condicionamento parece ser necessário para que o estímulo (bico artificial) desencadeie o sistema mu opióide (SMOTHERMAN *et al.*, 1993; Spain, 1985).

ROBINSON *et al.* (1993, 1995), ao estudarem o desenvolvimento de respostas de ratos fetos ao bico artificial, envolvendo os sistemas opióides mu e kappa, encontraram que a apresentação de bico artificial para estes animais em E19, E20 e E21 dias de gestação promovem a resposta organizada da resposta comportamental, envolvendo movimento com a boca, lambeo, giro da cabeça e sucção oral do bico. Fetos em E21 eram mais susceptíveis à sucção do bico. A manipulação do sistema kappa e mu-opióide com drogas agonistas seletivas (U50,488 e DAMGO, respectivamente) alteraram a responsividade do comportamento fetal ao bico, sendo que o U50,488 geralmente provoca a interrupção das respostas de apetite e promove reações aversivas ao bico artificial, enquanto que o DAMGO aumenta a responsividade da lambida e sucção oral, especialmente em E21. Os resultados sugerem que ambos, mu e kappa-opióides podem estar funcionais na regulação do comportamento neonatal ao bico com finalização em sucção.

SMOTHERMAN *et al.* (1993) e KEHOE & BLASS (1989) produziram evidências consistentes com a hipótese de que a ativação do sistema dopamina promove atividade nos receptores kappa-opióide, dando início à alterações no comportamento motor fetal, além de reforçar os achados anteriores.

Os achados de BROWNE *et al.* (1994) e ROBINSON *et al.* (1993) e ROBINSON & SMOTHERMAN (1992a, 1992b) sugerem que a primeira experiência com leite ou bico de ratos em período perinatal, pode alterar respostas subseqüentes ao estímulo de sucção. Uma seqüência destes experimentos associados com as informações produzidas nos experimentos realizados no período aproximado de 1990 a 1994, sugeriram um modelo de regulação do comportamento durante o episódio de primeira sucção em ratos neonatos, que se inicia com a primeira ligação ao bico, com a atividade de boca de forma rítmica com sucção, o que estimula a descida do leite da mãe lactante. Esta exposição estimula as qualidades orosensoriais do leite durante a descida, o que promove atividade

kappa-opiíide no recém-nascido. A atividade kappa resulta na ativação comportamental e redução da responsividade ao bico, causando o desligamento deste. O período de ativação comportamental e elevada ativação da atividade kappa-opiíide é transitório, rapidamente retornando a linha de base e culminando numa religação com o bico. A associação do leite com o bico durante a primeira ligação resulta numa ativação condicionada do sistema mu-opiíide, com o avançar da descida do leite, durante a exposição subsequente ao bico ou outros estímulos sensoriais que circundem o bico. A atividade condicionada do sistema mu opiíide facilita a sucção do recém-nascido e permanece durante o segundo acoplamento com o bico.

A reexposição ao estímulo condicionado resulta em resposta condicionada que envolve atividade opiíide (KEHOE & BLASS, 1989; SHIDE & BLASS, 1991).

Chama a atenção experimentos que fazem a distinção entre a mediação entre sistemas opiíides e não opiíides que afetam o comportamento de ratos neonatais, como o realizado por BLASS e col. (1990), mostrando que os contatos materno (táctil e possivelmente olfativo) são vistos como mediadores de vias não-opiíides, enquanto as influências gustativas são reconhecidamente mediadores opiíides.

A atividade kappa-opiíide evocada pelo leite durante o processo de condicionamento parece ser necessário para que o estímulo (bico artificial) desencadeie o sistema um-opiíide. A rapidez de associação de efeitos, segundo SMOTHERMAN & ROBINSON (1991, 1994) sugerem que o sistema kappa-opiíide pode prover um tipo de patamar para suportar a aprendizagem ao bico durante somente os primeiros contatos, sendo que a atividade kappa-opiíide evocada pelo leite durante o processo de condicionamento parece ser necessário para que o bico artificial desencadeie o sistema um-opiíide.

### **Outras alterações fisiológicas decorrentes da infusão de leite.**

SMOTHERMAN & ROBINSON (1992c) deixam claro que existem alterações fisiológicas concomitantes com as respostas decorrentes da infusão de leite em ratos fetos, incluindo a transição de sono calmo ou ativo para estado

acordado, com breve aumento na pressão sanguínea e, episódio de transição de bradicardia. Algumas destas afirmações já haviam sido enunciadas por SHAIR *et al* (1984, 1986).

O estudo da resposta da frequência cardíaca mostrou-se como preditor da expressão resposta estereotipada de tronco (SMOTHERMAN & ROBINSON, 1988, 1992c). Um fato importante é o de que durante as alterações comportamentais, a bradicardia que ocorre com o desenvolvimento do movimento do tronco não parece estar acoplada às alterações na atividade motora induzidas pelo leite. Estes achados, corroboram com a sugestão de um leque de acoplamentos cardiosmóticos atuam durante o período pré-fetal.

Observa-se então, respostas motoras, fisiológicas e mediadas por neurotransmissores que ocorrem simultaneamente à estimulação por ingestão de leite, em fetos de ratos.

### **Considerações finais**

Embora as descobertas mais importantes relacionadas às respostas desencadeadas pela estimulação com leite esteja ligada a grupos limitados de pesquisadores, fica claro o progresso rápido na determinação dos fatores envolvidos com as respostas e a caracterização detalhada dessas. O raciocínio e a seqüência de perguntas-pesquisas-respostas é um excelente exemplo do desenvolvimento de linhas de pesquisas claras e bem definidas, com uma contribuição experimental na área básica valorosa. O estudo com humanos ainda é bastante limitado, mas deve ser intensificado nos próximos anos pois, esse assunto é de grande interesse para pesquisadores da área de comportamento motor infantil e esta é uma área em franca expansão.

### **Referência Bibliográfica**

- ANDERSEN, S.L.; ROBINSON, S.R.; SMOTHERMAN, W.P. Ontogeny of the movimento response in rat fetus: Kappa opioid involvement. *Behavioral neuroscience*, 107: 370-376, 1993.
- BLASS, E.M. *et al.* Deparation of oipoid from nonopioid mediation of affect in neonatal rats: Nonopioid mechaniCS mediate maternal contact influences. *Behavioral Neuroscience*, 104(4): 625-636, 1990.
- BLASS, E.M.; JACKSON, A.M.; SMOTHERMAN, W.P. Milk-induced opioid mediated antinociception in rats at the time of cesarean delivery. *Behavioral Neuroscience*, 105: 677-686, 1991.
- BRAKE, S.C.; SHAIR, H.; HOFER, M.A. Suckling infant rats learn a preference for novel olfactory stimulus paired with milk delivery. *Science*, 211: 506-508, 1981.

- BROWNE, J.B.; ROBINSON, S.R.; SMOTHERMAN, W.P. Fetal experience with milk or an artificial nipple alters appetitive and aversive responses to perioral cutaneous stimuli. *Behavioral Neuroscience*, 108(3): 606-613, 1994.
- CRAMER, C.; BLASS, E.M. Nutritive and non-nutritive determinants of milk intake of suckling rats. *Behavioral Neuroscience*, 99(3): 578-582, 1985.
- JACKSON, A.; COOPER, S.J. The involvement of the kappa opioite in the control of food intake in the rat. *Neuropharmacology*, 25(6): 653- 654, 1986.
- KASHINSKY, W.M. *et al.* An inexpensive rotatory infusion p1p for delivering microliter volles of fluids to animal subjects. *Physiology Behavior*, 47: 1279-1281, 1990.
- KEHOE, P.; BLASS, E.M. Behaviorally functional opiod system in infants rats. *Behavioral Neuroscience*, 100: 359-367, 1989.
- PELLIS, V.C.; PELLIS, S.M.; TEITELBAL, P. A descriptive analysis of the postnatal development of contact-righting in rats. *Developmental Psychobiology*, 24: 237-263, 1991.
- PETROV, E.S. *et al.* Kappa opiod effects on fetal behavior: Central administration of U50,488. *Physiology & Behavior*, 6(1): 175-182, 1994.
- ROBINSON, S.R.; SMOTHERMAN, W.P. Motor competition in the prenatal ontogeny of species-typical behaviour. *Animal Behaviour*, 44: 89-99, 1992a.
- ROBINSON, S.R.; SMOTHERMAN, W.P. Organization of the moviment response to milk in rat fetus. *Developmental Psychobiology*, 25: 33-49, 1992b.
- ROBINSON, S.R.; SMOTHERMAN, W.P. Behavioral effects of milk in the rat fetus. *Behabiortal Neurosciencie*, 108(6): 1139-1149, 1994.
- ROBINSON, S.R. *et al.*; Experience with milk and an artificial nipple promotes condicioned opiod activity in the rat fetuses. *Developmental Psychobiology*, 26: 375- 387, 1993.
- ROBINSON, S.R.; HOELTZEL, T.C.M.; SMOTHERMAN, W.P. Development of response to an artificial nipple in the rat fetuses: involvement of mu and kappa opiod system. *Physiology & Behavior*, 57(5): 953-957, 1995.
- SHAIR, H.N.; HOFER, M.A. Afferent control of pressor responses to feeding in youngs rats. *Physiology an Behavior*, 53: 565-576, 1993.
- SHAIR, H.N.; BRAKE, S.C.; HOFER, M.A. Suckling in the rat: evidence for patterned behavior during sleep. *Behavior Neuroscience*, 98: 366-370, 1984.
- SHAIR, H.N. *et al.* Prenatal expression of species-typical action patterns in the rat fetus (*Rattus norvegicus*). *J. Comportamental Psychology*, 101: 190-196, 1986.
- SHIDE, D.J.; BLASS, E.M. Opioid mediation of odor preferences induced by sugar and fat in six-day-old rats. *Physiology and Behavior*, 50: 961-966, 1991.
- SMOTHERMAN, W.P.; ROBINSON, S.R. Classical conditioning of opiod activity in fetal rat. *Behavioral Neuroscience*, 106(2): 396- 407, 1994.
- SMOTHERMAN, W.P. *et al.* Mu and kappa opiod systems modulate fetal responses to cutaneous perioral stimulation. *Physilogy and Behavior*, 53: 751-756, 1993.
- SMOTHERMAN, W.P.; ROBINSON, S.R. Behavior of rat fetuses following chemical or tactile stimulation. *Behavioral Neuroscience*, 102: 24-34, 1988.
- SMOTHERMAN, W.P.; ROBINSON, S.R. Behavior of rat fetuses following chemical or tactile stimulation. *Behavioral Neuroscience*, 102: 24-32, 1991.
- SMOTHERMAN, W.P.; ROBINSON, S.R. Prenatal experience with milk: fetal behaviour and endogenous opiod systems. *Neuroscience and Biobehabiortal Reviews*, 16: 351-364, 1992a.
- SMOTHERMAN, W.P.; ROBINSON, S.R. Dimethyl disulfide mimiCS the effect of milk on fetal behavior and responsiveness to cutaneous stimuli. *Physiology and Behaviour*, 52: 761-765, 1992b.
- SMOTHERMAN, W.P.; ROBINSON, S.R. Fetal heart rate response to milk predicts expression of the movimento response. *Physiology and Behavior*, 51: 833-837, 1992c.
- SMOTHERMAN, W.P.; ROBINSON, S.R. Kappa opiods mediation of fetal responses to milk. *Behavioral Neuroscience*, 106(2): 396-407, 1992d.
- SMOTHERMAN, W.P. *et al.* Fetal behavior and the endogenous opiod system: D 1 dopamine receptor interactions with the kappa opiod system. *Physiology & Behavior*, 53: 191-197, 1993.
- SPAIN, J.W.; ROTH, B.L.; COSCIA, C.J. Differential ontogeny of multiple opiod receptors (mu, delta, and kappa). *Journal of neuroscience*, 5: 584-588, 1985.

Recebido em: 11/10/99

Aceto em: 18/12/99