



Efeitos da dieta hiperlipídica/hipercalórica materna e da inibição da recaptação da serotonina

Effects of maternal high-fat/high-calorie diet and serotonin reuptake inhibition

Efectos de la dieta materna rica en grasas y calorías y la inhibición de la recaptación de serotonina

Diana Isabela Machado Corrêa¹, Jeymesson Raphael Cardoso Vieira¹, Roxana Patrícia Bezerra da Silva¹, Rhayanny Kethilly Pereira Santos¹, Nathália Carla de Andrade Pereira¹, Thyago Moreira de Queiroz¹, Isabeli Lins Pinheiro¹, Lígia Cristina Monteiro Galindo¹.

RESUMO

Objetivo: Revisar sobre os efeitos da dieta hiperlipídica e hipercalórica (DHH) materna e da inibição da recaptação da serotonina sobre peso corporal, adiposidade e regulação do comportamento. **Revisão bibliográfica:** A gestação e a lactação são considerados períodos críticos para o desenvolvimento do sistema nervoso dos organismos. Nesses períodos, insultos ambientais, especialmente alterações nutricionais, podem gerar modificações metabólicas, morfofuncionais e comportamentais que se expressam a longo prazo. O consumo materno de DHH também pode reduzir a disponibilidade sináptica de serotonina (5-HT), neurotransmissor que regula a expressão fenotípica de uma série de comportamentos, inclusive o comportamento emocional. Por outro lado, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), aumentam a disponibilidade sináptica de 5-HT e podem atenuar as repercussões da DHH sobre o metabolismo e a expressão de comportamentos emocionais. **Considerações finais:** A literatura sugere que inibição da recaptação da serotonina pode atenuar os efeitos da DHH materna sobre peso corporal, adiposidade e comportamentos emocionais em prole de animais experimentais.

Palavras-chave: Dieta hiperlipídica, Serotonina, Ansiedade, Obesidade, Plasticidade neuronal.

ABSTRACT

Objective: To review on the effects of maternal high-fat and high-calorie diet (HHD) and serotonin reuptake inhibition on body weight, adiposity and the regulation of behavior. **Bibliographic review:** Gestation and lactation periods are considered critical periods for nervous system development in organisms. During these periods, environmental insults, especially nutritional changes, can generate metabolic, morphofunctional, and behavioral changes that are expressed in the long term. Maternal consumption of HHD can also reduce the synaptic availability of serotonin (5-HT), a neurotransmitter that regulates the phenotypic expression of a series of behaviors, including emotional behavior. In contrast, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) increase the synaptic availability of 5-HT and can attenuate the repercussions of HHD on metabolism and the expression of emotional behaviors. **Final considerations:** The literature suggests that inhibition of serotonin reuptake can attenuate the effects of maternal HHD on body weight, adiposity, and anxiety-like behavior in the offspring of experimental animals.

Keywords: Diet high-fat, Serotonin, Anxiety, Obesity, Neuronal plasticity.

¹ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife - PE.

RESUMEN

Objetivo: Revisar la literatura sobre los efectos de la dieta materna hiperlipídica y hipercalórica (DHH) y la inhibición de la recaptación de serotonina sobre el peso corporal, la adiposidad y control del comportamiento.

Revisión bibliográfica: El embarazo y la lactancia son periodos críticos para el desarrollo del sistema nervioso del organismo. Durante estos periodos, las agresiones en el ambiente intrauterino, especialmente las alteraciones nutricionales, pueden generar cambios metabólicos, morfofuncionales y de comportamiento que se expresan en el largo plazo. El consumo materno de DHH también puede reducir la disponibilidad sináptica de serotonina (5-HT) que es un neurotransmisor que regula la expresión fenotípica de una serie de comportamientos, incluyendo el emocional. Por otro lado, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumentan la disponibilidad sináptica de 5-HT y pueden atenuar las repercusiones de la DHH sobre el metabolismo y la expresión de comportamientos emocionales. **Consideraciones finales:** La literatura sugiere que la inhibición de la recaptación de serotonina pueden atenuar los efectos de la DHH materna sobre el peso corporal, la adiposidad y los comportamientos emocionales en crías de animales de experimentación.

Palabras clave: Dieta alta en grasa, Serotonina, Ansiedad, Obesidad, Plasticidad neuronal.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a prevalência de obesidade entre mulheres na idade reprodutiva está crescendo (INZANI I e OZANNE S, 2022). Assim, o consumo excessivo de nutrientes durante o período gestacional é considerado um fator ambiental adverso que pode causar prejuízos celulares, alterações da expressão gênica, bem como modificações permanentes na estrutura e função de órgãos trazendo prejuízos ao neurodesenvolvimento e à expressão fenotípica de comportamentos a longo prazo (DESAI M e ROSS MG, 2020). A dieta hiperlipídica e hipercalórica (DHH) materna influencia diretamente na composição corporal da prole (DA SILVA RKB, et al., 2022). Por exemplo, ratos expostos à DHH durante a gestação apresentaram menor peso corporal no início da vida e maior ganho de peso na idade adulta (MENDES-DA-SILVA C, et al., 2014).

Adicionalmente, camundongos machos expostos à DHH durante a lactação apresentaram, quando adultos, mudanças no metabolismo lipídico e maior suscetibilidade ao aumento de adiposidade corporal (XU Y, et al., 2023). Assim, a tendência ao ganho de peso corporal parece ser influenciada por fatores ambientais que alteram o desenvolvimento hipotalâmico e, conseqüentemente, modificam o controle da ingestão alimentar e homeostase energética (MENDES-DA-SILVA C, et al., 2014). O consumo materno de DHH também resulta em perturbações no sistema serotoninérgico fetal (GAWLIŃSKA K, et al., 2021).

A serotonina (5-HT) participa da homeostase energética (DAHLSTROEM A e FUXE K, 1964) e do neurodesenvolvimento (HANSWIJK S, et al., 2020). A DHH materna reduziu os níveis dos receptores 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C} no córtex pré-frontal da prole de ratos durante a adolescência, além disso, reduziu na prole a enzima triptofano hidroxilase 2 (TPH-2), responsável pela síntese da 5-HT (GAWLIŃSKA K, et al., 2021). O consumo perinatal de dieta rica em lipídeos também resultou em aumento do receptor 5-HT_{1A} no hipocampo ventral e a resposta condicionada ao medo (PELEG-RAIBSTEIN D, et al., 2012) Sugere-se ainda que alterações na sinalização de serotonina podem ocasionar a expressão fenotípica de comportamentos semelhantes à ansiedade ou depressão (BRUMMELTE S, et al., 2017).

Ao contrário da dieta rica em lipídeos e calorias que reduz a disponibilidade sináptica de serotonina (DA SILVA RKB, et al., 2022), os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) aumentam a disponibilidade sináptica de 5-HT através do bloqueio do transportador de serotonina (SERT) nos neurônios pré-sinápticos (BRUMMELTE S, et al., 2017). Em roedores, a exposição aos ISRS durante períodos críticos do desenvolvimento contribuiu na regulação da ingestão alimentar, bem como na redução do peso corporal e do tecido adiposo branco a longo prazo (GALINDO LC, et al., 2015). Além disso, a administração de um ISRS durante a lactação foi capaz de reduzir os comportamentos semelhantes à ansiedade na prole (SGHENDO L e MIFSUD J, 2012). Com isso, este artigo teve como objetivo revisar os efeitos da DHH materna e da inibição da recaptção da serotonina sobre a adiposidade e a regulação dos comportamentos emocionais.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Período crítico, plasticidade do desenvolvimento e nutrição

O período de maturação do sistema nervoso central (SNC) tem início durante a gestação e só finaliza em um determinado período pós-natal, a depender do ser vivo (RICE D e BARONE S, 2000). O ciclo de crescimento e desenvolvimento do sistema nervoso (SN) é caracterizado por um processo coordenado de proliferação, migração, diferenciação das células nervosas, sinaptogênese neuronal (MORGANE P, et al., 2002) e apoptose (RICE D e BARONE S, 2000). Nestas fases vulneráveis de maturação, crescimento e desenvolvimento estímulos ambientais exercerão maior influência sobre o organismo, tornando o período crítico para o desenvolvimento. Neste período, os processos celulares e organizacionais são mais vulneráveis a alterações ou insultos ambientais (MORGANE P, et al., 2002).

Em roedores e humanos o período crítico para o desenvolvimento inicia na gestação. Entretanto, no rato, este período perdura até o fim da lactação. Já em humanos esse período se estende até os cinco anos de idade em termos de desenvolvimento dos sistemas sensoriais ou, provavelmente, até a adolescência em relação à linguagem e habilidades cognitivas (RICE D e BARONE S, 2000). Dessa forma, nesta janela de tempo, o risco de perturbações é maior do que quando comparado às exposições em condições adversas em outros períodos (RICE D e BARONE S, 2000). Nesse contexto, as perturbações e as diferentes condições ambientais acarretam respostas distintas nos organismos e geram uma série de fenótipos, sejam estes com características morfológicas e/ou fisiológicas (LOW FM, et al., 2011).

Assim, a plasticidade é a habilidade do organismo a adaptar-se ao meio ambiente em que se encontra e, nesta perspectiva, em curto prazo, o corpo se beneficiará pela capacidade adaptativa a fim de permitir a sobrevivência (LOW FM, et al., 2011). Nesse sentido, a referida capacidade será decorrente da exposição do organismo em desenvolvimento a fatores genéticos, celulares e ambientais (LOW FM, et al., 2011). No entanto, quando a carga metabólica excede a capacidade de adaptação, o organismo pode se tornar suscetível ao aparecimento tardio de doenças (DESAI M e ROSS MG, 2020). Desta forma, o risco de desenvolver patologias na vida adulta depende de influências em fases iniciais da vida e que há evidências, tanto em humanos como em outros animais, de que a plasticidade em parte é mediada por mecanismos epigenéticos (LOW FM, et al., 2011).

Desse modo, circunstâncias nutricionais mundiais estão sendo associadas a padrões alimentares que repercutem na saúde populacional e no aumento da incidência de obesidade consequente a comportamentos alimentares inadequados (FERRETTI F e MARIANI M, et al., 2017). Sendo assim, as mudanças nutricionais no período intrauterino delineiam efeitos sobre uma série de processos morfofisiológicos e comportamentais podendo, ainda, alterar o sistema serotoninérgico. Tais mudanças podem gerar alterações estruturais e funcionais da prole, com repercussões na vida adulta (LOW FM, et al., 2011). Visto que, mudanças induzidas no período crítico para o desenvolvimento, interferem no sistema serotoninérgico, a disponibilidade de serotonina pode vir a influenciar no desenvolvimento do sistema nervoso e na expressão fenotípica de comportamentos (BRUMMELTE S, et al., 2017).

Sistema serotoninérgico e neurodesenvolvimento

A serotonina ou 5-hidroxitriptamina é um neurotransmissor monoaminérgico amplamente distribuído no encéfalo de roedores (AZMITIA EC, 2010). Tais animais seguem um padrão de neurodesenvolvimento de 5-HT semelhante ao dos humanos. Nos roedores os neurônios serotoninérgicos surgem entre o 10^o e o 12^o dia de gestação, sendo a síntese de serotonina evidenciada no 13^o dia de vida fetal. Já nos humanos, os neurônios serotoninérgicos são evidenciados na 5^a semana gestacional. Além de serem expressos em áreas encefálicas similares (HOMBERG J, et al., 2010). Nesse contexto, a 5-HT central dos mamíferos é sintetizada por neurônios serotoninérgicos originados nos núcleos da rafe, localizados ao longo da linha média do tronco encefálico, com fibras serotoninérgicas ascendentes projetando-se para o prosencéfalo e fibras descendentes que se estendem para a medula espinal e, assim, estendem-se amplamente por todo o SNC (HANSWIJK S, et al., 2020). Dahlstroem A e Fuxe K (1964) descreveram a classificação original, os grupos de corpos celulares serotoninérgicos da rafe do tronco encefálico foram rotulados com caracteres alfabéticos e

numéricos, de B1 a B9, no sentido caudorrostral dos ratos. Os núcleos serotoninérgicos, dentre os principais, são divididos em dois grupos: o caudal, que envia projeções para a medula espinal e o cerebelo, formado pelos núcleos Pálido (RPa), Obscuro (Rob) e Magno (RMg) e o rostral, que manda projeções para o tálamo e o hipotálamo, constituído pelos núcleos Mediano (MnR), Dorsal (DR) e Caudal Linear (Cli) (DAHLSTROEM A e FUXE K, 1964).

Destes núcleos, os de grande destaque são o DR, por apresentar aproximadamente 35% dos 26.000 neurônios produtores de 5-HT no encéfalo dos ratos, e o MnR que além de apresentar uma grande quantidade de neurônios serotoninérgicos é considerado junto com o DR os que apresentam maior relevância na modulação do comportamento emocional (JACOBS BL e AZMITIA EC, 1992) e que exibem praticamente todas as projeções serotoninérgicas envolvidas na homeostase nutricional (DAHLSTROEM A e FUXE K, 1964). A 5-HT não atravessa a barreira hematoencefálica (BHE), logo a síntese dessa monoamina acontece no próprio encéfalo em duas etapas (AZMITIA EC, 2010). A primeira etapa, que compreende a hidroxilação do triptofano em 5-hidroxitriptofano (5-HTP), é realizada pela ação da enzima triptofano hidroxilase (TPH). Já a segunda etapa é a descarboxilação do 5-HTP em 5-hidroxitriptamina (5-HT) pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase (AADC) (PAWLUSKI J, et al., 2019).

A serotonina, depois de sintetizada, é conduzida pelo transportador de monoaminas vesicular (VMAT) para ser concentrada e armazenada em vesículas sinápticas (BORUE X, et al., 2007). Após sofrer exocitose, a 5-HT é liberada na fenda sináptica para ligar-se a um dos receptores serotoninérgicos pós-sinápticos (HANSWIJK S, et al., 2020) ou ser retirada do espaço extracelular. Neste último caso, a molécula será carregada através da membrana plasmática (MP) de volta para o neurônio pré-sináptico pelo transportador de serotonina (SERT), esse é uma proteína da MP que transporta e apresenta seletividade pela serotonina (SGHENDO L e MIFSUD J, 2012).

Ao regressar ao neurônio pré-sináptico, esta monoamina retornará para vesículas sinápticas através do VMAT (BORUE X, et al., 2007) ou sofrerá degradação pela enzima monoamina oxidase isoforma A (MAO-A), uma enzima mitocondrial inespecífica desta monoamina (PAWLUSKI J, et al., 2019) para, por fim, ser oxidada em ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA). Entretanto, quando o SERT é bloqueado, a recaptação de 5-HT não acontece, o que aumenta a biodisponibilidade sináptica deste neurotransmissor (AZMITIA EC, 2010).

Serotonina, dieta hiperlipídica e hipercalórica (DHH) e comportamentos emocionais

A serotonina encefálica é produzida no próprio encéfalo e corresponde a 10% da 5-HT do organismo. O sistema serotoninérgico possui sete classes (5-HT1 a 5-HT7) e 15 subtipos distintos de receptores (PUNDA H, et al., 2021). Os outros 90% da serotonina do organismo são produzidos no Sistema Nervoso Periférico (SNP), em maioria no intestino pelas células enterocromafins que utilizam o aminoácido triptofano para a produção de 5-HT (AZMITIA EC, 2010). Dentre as diversas funcionalidades da 5-HT, destaca-se sua importância na regulação da ingestão alimentar, gasto energético, termorregulação, locomoção, comportamento sexual, memória, ritmo circadiano e vigília (SARI Y, 2004).

A 5-HT também tem relevância na regulação do humor e disfunções no sistema serotoninérgico podem estar relacionadas a transtornos de comportamento, como a ansiedade (SARI Y, 2004). Em roedores, o comportamento semelhante à ansiedade é definido como um nível alto de esquivo do ambiente desconhecido e aumento da reação de medo (LESCH K, et al., 2003). Cada função da 5-HT pode ser mediada por uma diversidade de subtipos de receptores. Por exemplo, o receptor 5-HT_{1A} está relacionado à regulação do comportamento emocional estando associado à fisiopatologia da ansiedade e depressão (LESCH K, et al., 2003). Estudos prévios demonstraram que a DHH pode alterar as vias centrais de neurotransmissores, como o sistema serotoninérgico (SULLIVAN EL, et al., 2011). Demonstrou-se, por exemplo, que a dieta hiperlipídica reduziu a disponibilidade de 5-HT no hipotálamo em ratos Wistar (HALEEM DJ e MAHMOOD K, 2021). Há evidências que o consumo de DHH é capaz de alterar o comportamento emocional da prole (PELEG-RAIBSTEIN D, et al., 2012). A DHH materna aumentou o comportamento semelhante a ansiedade em prole fêmea e agressividade prole macho (SULLIVAN EL, et al., 2011). Adicionalmente, Teissier A, et al. (2015) correlacionaram o aumento do comportamento semelhante à ansiedade e depressão com a diminuição da

atividade serotoninérgica do núcleo DR e com o aumento da atividade serotoninérgica do núcleo MnR. Já a inibição dos neurônios serotoninérgicos do núcleo DR promoveu aumento do comportamento semelhante à ansiedade em ratos machos comprovando a relação desse núcleo com funções comportamentais (NISHITANI N, et al., 2019).

Em pesquisas com humanos, Polanska K, et al. (2021) realizaram estudo em quatro coortes europeias, sendo analisados dados individuais dos participantes de 11.870 pares mãe-filho na meia infância. Faleschini S, et al. (2021) realizaram estudo semelhante, porém com 1.264 pares mãe-filho, de diferentes etnias, na meia infância e no início da adolescência. Os achados desses estudos corroboraram e sugeriram que a dieta materna de baixa qualidade e pró-inflamatória na gravidez pode aumentar o risco de sintomas emocionais (ansiedade e depressão) e comportamentais (agressividade e hiperatividade) na meia infância.

Logo, percebe-se uma correlação entre o desenvolvimento de disfunções emocionais e o consumo de DHH. Sendo assim, especula-se que as próximas gerações poderão manifestar alterações duradouras e maior risco de desenvolver problemas relacionados à saúde mental devido à exposição nutricional inadequada, especialmente nos períodos críticos para o desenvolvimento (SULLIVAN EL, et al., 2011).

Tecido adiposo e obesidade

O tecido adiposo é um tecido conjuntivo especializado, que exerce importante papel na regulação do balanço energético (SAKERS A, et al., 2022). São dois os tipos mais difundidos: o tecido adiposo branco (TAB), amarelo ou unilocular e o tecido adiposo marrom (TAM), pardo ou multilocular. Enquanto o TAM é especializado na produção de calor para dissipação de energia durante a termogênese, o TAB está principalmente envolvido na reserva de energia como triglicérido (AN SM, et al., 2023). Recentemente foi descrito ainda um terceiro tipo, o tecido adiposo bege, que é derivado do TAM e desempenha também funções termogênicas. A gênese da obesidade é multifatorial e de difícil definição, sendo as influências ambientais associadas a alterações no sistema nervoso central fator importante para o seu surgimento (SAKERS A, et al., 2022).

Nesse contexto, busca-se entender as bases metabólicas e neurocomportamentais do tecido adiposo (AN SM, et al., 2023). Em suma, o TAM e o TAB têm efeitos opostos na homeostase energética abrangendo o sistema serotoninérgico no SNC e no SNP (YABUT JM, et al., 2019) A sinalização serotoninérgica central, por meio da termogênese no TAM, aumenta o gasto energético e é anorexígena. Em contraposição, a sinalização serotoninérgica periférica, por meio da absorção e do armazenamento de energia do TAB, pode estar associada ao aumento do peso corporal (YABUT JM, et al., 2019). Ressalta-se que a redução da sinalização serotoninérgica periférica está associada à obesidade (VAN GALEN KA, et al., 2021).

Adicionalmente, o tecido adiposo regula a quantidade de serotonina periférica, visto que expressa os receptores 5HT2A, 5HT2B e 5HT2C além de expressar a enzima triptofano hidroxilase (Tph1), os quais exercem ação anorexígena. Além disso, a expressão de leptina foi regulada pela 5-HT periférica (STUNES AK, et al., 2011). O TAB é o mais abundante dos tecidos adiposos encontrados em humanos adultos, com deposição de gordura subcutânea, em maior percentual, e de gordura visceral, com ampla distribuição nos omentos, no mesentério e no espaço retroperitoneal (AN SM, et al., 2023). O aumento do TAB pode acarretar a obesidade, já que pode estar associado ao acúmulo excessivo de gordura corporal em consequência do desequilíbrio entre ingestão alimentar e gasto energético (SAKERS A, et al., 2022).

No estudo experimental de (XU Y, et al., 2023), a prole de roedores nutrida com DHH durante gestação e lactação exibiu aumento de peso corporal, bem como maior adiposidade corporal retroperitoneal quando comparada ao grupo controle. De forma complementar, Saullo C, et al. (2022) verificaram que dieta materna rica em gordura influencia a adiposidade da prole e promove hipertrofia da área e do diâmetro dos adipócitos do TAB visceral, o mesmo não ocorreu com o TAB subcutâneo. Nesse cenário, as transformações nos padrões alimentares resultantes do maior consumo de DHH estão intimamente relacionadas ao acúmulo de TAB e modificações morfológicas em adipócitos.

Inibição da recaptção da serotonina e adiposidade

Mudanças na sinalização da serotonina podem advir de fatores emocionais, genéticos, nutricionais ou exposição a fármacos (BRUMMELTE S, et al., 2017) como os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS). Assim, a inibição da recaptação da serotonina é realizada por um conjunto de fármacos, largamente utilizados no tratamento de ansiedade, depressão e outros distúrbios neuronais. Os ISRS são usados como tratamento de primeira linha para essas condições e apresentam mecanismos de ação semelhantes. A exemplo, têm-se citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina (SGHENDO L e MIFSUD J, 2012).

Adicionalmente, estes fármacos vêm sendo prescritos para indivíduos em diversas fases da vida, incluindo gestantes (BERLE JO e SPIGSET O, 2011) Nesse sentido, a prescrição dos ISRS para este público vem sendo disseminada devido à alta taxa de ansiedade e depressão durante a gravidez. Ademais, essas drogas podem passar para o feto ao transpor a barreira hematoplacentária e para o recém-nascido pelas lactantes por meio da amamentação (BERLE JO e SPIGSET O, 2011). A exposição aos ISRS em períodos de vulnerabilidade do desenvolvimento tem fomentado maior controle na ingestão de alimentos, diminuição do peso corporal e conseqüente redução do tecido adiposo branco em roedores, além reduzir o comportamento semelhante à ansiedade (GALINDO LC, et al., 2015; PINHEIRO IL, et al., 2019). A fluoxetina, o primeiro na classe dos ISRS a ser introduzido, foi um dos fármacos de destaque mais utilizado para tratamento de transtornos emocionais (SGHENDO L e MIFSUD J, 2012).

Nesse contexto, Da Silva, et al. (2014) mostraram que o uso da fluoxetina neonatal em ratos submetidos ao estresse oxidativo no hipocampo acarretou menores níveis de comportamento semelhante à ansiedade. Galindo LC, et al. (2015), por sua vez, demonstraram que ratos submetidos à inibição neonatal da recaptação da serotonina e que receberam dieta obesogênica durante 5 semanas a partir do 180º DPN, apresentaram 36% menos acúmulo de tecido adiposo branco (TAB) abdominal, o que vem a caracterizar que a utilização neonatal do fármaco está associada com redução da adiposidade a longo prazo. Scabia G, et al. (2018) evidenciaram que o tratamento com fluoxetina após 9 semanas de dieta obesogênica provocou a redução do acúmulo de TAB e menor peso corporal em ratos, resultados que podem ser justificados pelo aumento do gasto energético provocado pelo fármaco. Assim como o estudo anterior, a exposição à fluoxetina neonatal em ratos ocasionou menor peso corporal, no período compreendido entre o 11º e o 40º dia de vida (PINHEIRO IL, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS), são fármacos amplamente utilizados para o tratamento de ansiedade e depressão que tem como alvo a proteína transportadora de 5-HT e promovem aumento da disponibilidade sináptica desta monoamina. A literatura demonstra que os ISRS podem mitigar os efeitos do consumo materno de DHH promovendo melhora do perfil adipocitário com menor adiposidade e atenuação do comportamento semelhante à ansiedade e depressão em prole de animais experimentais. Desse modo, a inibição seletiva da recaptação da serotonina pode atuar como indutora de 'plasticidade' sobre aspectos morfológicos e comportamentais.

REFERÊNCIAS

1. AN SM, et al. Adipose Tissue and Metabolic Health. *Diabetes & Metabolism Journal*, 2023; 595–611.
2. AZMITIA EC. Evolution of Serotonin: Sunlight to Suicide, 2010; 3–22.
3. BERLE JO e SPIGSET, O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Current Women's Health Reviews*, 2011; 7(1): 28-34.
4. BORUE X, et al. Developmental effects of SSRIs: lessons learned from animal studies. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2007; 341–347.
5. BRUMMELTE S. et al. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*, 2017; 342: 212-231.

6. DA SILVA AI, et al. Fluoxetine treatment of rat neonates significantly reduces oxidative stress in the hippocampus and in behavioral indicators of anxiety later in postnatal life. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014; 92(4): 330-7.
7. DA SILVA RKB, et al. Effects of maternal high-fat diet on the hypothalamic components related to food intake and energy expenditure in mice offspring. *Life Sciences*, 2022; 307: 120880.
8. DAHLSTROEM A e FUXE K. Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I demonstration of monoamines in the cell bodies of brain stem neurons. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*, 1964; 232: 1-55.
9. DESAI M e ROSS MG. Maternal-infant nutrition and development programming of offspring appetite and obesity. *Nutrition Reviews*, 2020; 78(2): 25-31.
10. FALESCHIN S, et al. Maternal Dietary Inflammatory Index in Pregnancy and Offspring Behavioral Problems in Mid-Childhood and Early Adolescence. *Biological Psychiatry*, 2021; 90(12): 73-75.
11. FERRETTI F e MARIANI M. Simple vs. Complex Carbohydrate Dietary Patterns and the Global Overweight and Obesity Pandemic. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2017; 14(10): 1174.
12. GALINDO LC, et al. Neonatal serotonin reuptake inhibition reduces hypercaloric diet effects on fat mass and hypothalamic gene expression in adult rats. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2015; 46(1): 76-81.
13. GAWLIŃSKA K, et al. Relationship of maternal high-fat diet during pregnancy and lactation to offspring health. *Nutrition Reviews*, 2021; 79(6): 709-725.
14. HALEEM DJ e MAHMOOD K. Brain serotonin in high-fat diet-induced weight gain, anxiety and spatial memory in rats. *Nutritional Neuroscience*, 2021; 24(3): 226-235.
15. HANSWIJK S, et al. Gestational Factors throughout Fetal Neurodevelopment: The Serotonin Link. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020; 21(16): 5850.
16. HOMBERG J, et al. New perspectives on the neurodevelopmental effects of SSRIs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2010; 31(2): 60-65.
17. INZANI I e OZANNE S. Programming by maternal obesity: a pathway to poor cardiometabolic health in the offspring. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2022; 81(3): 227-242.
18. JACOBS BL e AZMITIA EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiological Reviews*, 1992; 72(1): 165-229.
19. LESCH K, et al. Anxiety-related traits in mice with modified genes of the serotonergic pathway. *European Journal of Pharmacology*, 2003; 480(1-3): 185-204.
20. LOW FM, et al. Developmental Plasticity and Epigenetic Mechanisms Underpinning Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Epigenomics*, 2011; 3(3): 279-294.
21. MENDES-DA-SILVA C, et al. Maternal high-fat diet during pregnancy or lactation changes the somatic and neurological development of the offspring. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 2014; 72(2): 136-144.
22. MORGANE P, et al. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2002; 26(4): 471-483.
23. NISHITANI N, et al. Manipulation of dorsal raphe serotonergic neurons modulates active coping to inescapable stress and anxiety-related behaviors in mice and rats. *Neuropsychopharmacology*, 2019; 44(4): 721-732.
24. PAWLUSKI J, et al. Serotonin and motherhood: From molecules to mood. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2019; 53: 100742.
25. PELEG-RAIBSTEIN D, et al. Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood. *Behavioural Brain Research*, 2012; 233(2): 398-404.
26. PINHEIRO IL, et al. Neonatal fluoxetine exposure modulates serotonergic neurotransmission and disturb inhibitory action of serotonin on food intake. *Behavioural Brain Research*, 2019; 357: 358-6570.
27. POLANSKA K, et al. Dietary Quality and Dietary Inflammatory Potential During Pregnancy and Offspring Emotional and Behavioral Symptoms in Childhood: An Individual Participant Data Meta-analysis of Four European Cohorts. *Biological Psychiatry*, 2021; 89(6): 550-559.

28. PUNDA H, et al. Expression Pattern of 5-HT (Serotonin) Receptors during Normal Development of the Human Spinal Cord and Ganglia and in Fetus with Cervical Spina Bifida. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021; 22(14): 7320.
29. RICE D e BARONE S. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, 2000; 511-533.
30. SAKERS A, et al. Adipose-tissue plasticity in health and disease. *Cell*, 2022; 185(3): 419-446.
31. SARI Y. Serotonin receptors: from protein to physiological function and behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2004; 28(6): 565-582.
32. SAULLO C, et al. Effects of a maternal high-fat diet on adipose tissue in murine offspring: A systematic review and meta-analysis *Biochimie Elsevier B.V*, 2022; 201: 18-32.
33. SCABIA G, et al. The antidepressant fluoxetine acts on energy balance and leptin sensitivity via BDNF. *Scientific Reports*, 2018; 8(1): 1781.
34. SGHENDO L e MIFSUD J. Understanding the molecular pharmacology of the serotonergic system: using fluoxetine as a model. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012; 64(3): 317-325.
35. STUNES AK, et al. Adipocytes express a functional system for serotonin synthesis, reuptake and receptor activation. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2011; 13(6): 551-558.
36. SULLIVAN EL, et al. Perinatal exposure to high-fat diet programs energy balance, metabolism and behavior in adulthood. *Neuroendocrinology*, 2011; 93(1): 1-8
37. TEISSIER A, et al. Activity of Raphé Serotonergic Neurons Controls Emotional Behaviors. *Cell Reports*, 1965–1976; 13(9): 1965-1976.
38. VAN GALEN KA, et al. Serotonin, food intake, and obesity. *Obesity Reviews*, 2021; 22(7).
39. XU Y, et al. Maternal High Fat Diet in Lactation Impacts Hypothalamic Neurogenesis and Neurotrophic Development, Leading to Later Life Susceptibility to Obesity in Male but Not Female Mice. *Advanced Science*, 2023; 10(35).
40. YABUT JM, et al. Emerging Roles for Serotonin in Regulating Metabolism: New Implications for an Ancient Molecule. *Endocrine Reviews*, 2019; 1092-1107.