Recebido em: 28/02/2009 Emitido parece em: 17/03/2009 Artigo original

A ATIVIDADE FÍSICA DE FILHOTES DE RATAS WISTAR PODE SER ALTERADA PELO ANSIOLÍTICO DIAZEPAM?

Cíntia Prior Correa Barbosa[1], Célia Aparecida Paulino[1].

RESUMO

A prática regular de exercícios físicos, associada ou em substituição ao uso de medicamentos, pode ser terapêutica em diversas circunstâncias clínicas, dentre elas os distúrbios emocionais, como a ansiedade, bastante comum no mundo contemporâneo em indivíduos de ambos os gêneros, incluindo mulheres até nas fases de gestação e lactação. Neste estudo foram avaliados os efeitos dos exercícios físicos, associados ou não ao medicamento diazepam, sobre variáveis motoras e comportamentais de filhotes de ratas Wistar lactantes, que receberam dose diária deste ansiolítico (2,0 mg/kg, via s.c.), na 1ª semana de lactação. Para isto, após o desmame, os filhotes machos realizaram exercícios físicos moderados em esteira ergométrica durante 6 semanas e, posteriormente, foram submetidos a testes motores e comportamentais nos modelos do campo aberto (CA) e do labirinto em cruz elevado (LCE). Também foi realizada avaliação do peso corporal e do peso relativo de alguns órgãos dos animais. A análise estatística não revelou alteração significante (P>0,05) no campo aberto, apesar da tendência a uma menor atividade motora dos filhotes de ratas tratadas e treinados em esteira ergométrica; houve diminuição significante (P<0,05) no número de entradas nos braços do labirinto destes filhotes. Também foi observado aumento significante (P<0,05) no peso relativo das glândulas adrenais dos filhotes de ratas não tratadas e treinados na esteira. Assim, concluiu-se que os efeitos residuais ansiolítico e de relaxamento muscular produzidos pelo diazepam, somado aos efeitos do treinamento físico durante 6 semanas, reduziu a atividade motora nos filhotes, pressupondo uma menor performance destes animais durante os exercícios físicos em esteira ergométrica, fato corroborado pelo maior peso relativo das glândulas adrenais dos filhotes machos treinados na esteira e provenientes de ratas não tratadas.

Palavras chave: Exercícios físicos, diazepam, lactação, atividade motora, comportamento, ratos filhotes.

ABSTRACT

The regular practice of physical exercises, associated with or in substitution to the medicines, can be therapeutical in different clinical circumstances, amongst them the emotional disorders, as the anxiety, common in the contemporary world in individuals of both sex, including women, even in the pregnancy and lactation periods. In this study the effects of the physical exercises has been evaluated, associated or not, with diazepam medicine on motor and behavioral variables of Wistar pup rats whose lactant dams received a daily ansiolitic dose (2.0 mg/Kg, sc) of this medicine during the first week of lactation. For these, after weaning, the male pups realized a physical exercises program on a treadmill during 6 weeks and afterwards were submitted to motor and behavioral tests through the open field (OF) and elevated plus maze (EPM) models. Also it was evaluated the body weight and relative organs weight of these animals. The statistical analysis didn't show significant alteration (P<0.05) in the open field, although the trend for reduction on motor activity of trained pups of female treated rats; there was significant reduction (P<0.05) in the number of entrances of these pups in the arms of the plus maze. Also it was observed significant increase (P<0.05) in the relative weight of the adrenal glands of trained pups of female untreated rats. So, it was concluded that the residual ansiolitic and muscular relaxation effects produced by diazepam, added to the effects of the physical training during 6 weeks, reduced the pup's motor activity, estimating a lesser performance of these animals during physical exercises in treadmill, fact corroborated by the biggest relative weight of the adrenal glands of the male treadmill trained pups from female untreated rats.

Key words: Physical exercises, diazepam, lactation, motor activity, behavior, pup rats.

INTRODUÇÃO

Os estudos envolvendo a prática de exercícios físicos têm revelado benefícios importantes dessa atividade regular sobre os distúrbios de sono e os transtornos de humor, como a ansiedade e a depressão, além de influenciarem aspectos cognitivos, como a memória e o aprendizado; são, portanto, considerados uma terapêutica não medicamentosa relevante para o tratamento de distúrbios psicobiológicos (MELLO et al., 2005). Os exercícios também melhoram o fluxo de sangue para o cérebro, ajudam na capacidade de lidar com problemas e podem, também, modificar vias nervosas que foram alteradas pela utilização, por exemplo, de diversos tipos de drogas de abuso (FERREIRA et al., 2001).

Por sua vez, a gestação é uma fase durante a qual podem ocorrer importantes modificações tanto no aspecto físico (alterações endócrinas, cardiovasculares e pulmonares), como no emocional (SARNYAI et al., 2001). De fato, Ross et al. (2005) afirmaram que o período gestacional e de pós-parto são reconhecidamente períodos de grande vulnerabilidade para o surgimento se alterações de humor, incluindo distúrbios de ansiedade, depressão, psicose e distúrbios do sono. Além disso, as condições maternas são relevantes no aprimoramento do desenvolvimento motor e comportamental dos seus descendentes, principalmente durantes as fases de gestação e lactação, quando vários fatores, incluindo os agentes químicos, podem causar transtornos neuropsicomotores nesses indivíduos (SHEPHERD, 1996; SIMAR, 1999; BITTIGAU et al., 2002; NITRINI e BALCHESHI, 2003).

Para o tratamento desses distúrbios maternos empregam-se intervenções psicossociais, além de tratamentos hormonais e psicofarmacológicos (ZINGA, 2005), como é o caso dos medicamentos do grupo dos benzodiazepínicos, dentre eles o diazepam (SARNYAI et al., 2001), utilizados como sedativos, ansiolíticos, relaxantes musculares, antidepressivos e anticonvulsivantes (RANG et al., 2004). Quando usado durante a gestação e lactação, o diazepam atravessa a barreira placentária e é eliminado pelo leite materno e, embora seja considerado uma medicação segura em relação à teratogênese (IQBAL et al., 2002), apresenta ainda muitas controvérsias em relação aos seus efeitos colaterais sobre variáveis neuropsicomotoras, podendo ocasionar alterações sutis no feto ou neonato que só serão evidenciadas ao longo do desenvolvimento (CANNIZZARO et al., 2002), além de diminuição do ganho de peso e da sucção do leite, sonolência (HÁGG e SPIGSET, 2000) e risco de crises de abstinência nos recém-nascidos (SILVA, 2002).

Por esta razão, uma medida terapêutica não-medicamentosa muito indicada na prevenção e tratamento de alterações de humor e ansiedade são os exercícios físicos, pois a sua prática regular, quando realizada de modo adequado, pode trazer importantes benefícios físicos e emocionais (NIEBAUER e COOKE, 1996), proporcionando inclusive uma melhora no estado de humor (GURWITZ, 2000). Este dado assume importância ainda maior durante um período crítico do desenvolvimento, como é a fase perinatal; de fato, é sabido que o ambiente pode interferir de modo favorável ou prejudicial à aquisição ou aprimoramento de habilidades neuromotoras e, ainda, que a capacidade de movimentar-se e manter relações com o ambiente é de fundamental importância para o desenvolvimento dessas habilidades (BOBATH, 1975).

Neste sentido, conforme relato de Romijn et al. (1991), a utilização de modelos experimentais animais são bastante úteis para se avaliar os efeitos de drogas e outras intervenções sobre o sistema nervoso; destes, o rato é frequentemente considerado um modelo para estudo dos processos fisiológicos e patológicos que ocorrem no ser humano. Comparando os estágios da maturação cerebral de seres humanos com aqueles em ratos, a maturidade cerebral de um rato recém-nascido equivale a um feto humano de 6 meses (SCHROEDER et al., 1997) e, apenas aos 12 ou 13 dias de vida, esta maturidade pode ser comparada à de um recém-nascido humano. Por este motivo o rato é classificado como um animal de "desenvolvimento cerebral pós-natal", o que o torna um bom modelo para tais avaliações (ROMIJN et al., 1991)

Dentre os vários modelos empregados para se avaliar a atividade motora exploratória (NAHAS, 1999) e os efeitos de drogas no sistema nervoso central (SILVA et al., 1997), estão o campo aberto e o labirinto em cruz elevado. Estes testes são baseados em situações naturais de conflito, que geram alterações comportamentais predominantemente associadas à ansiedade; considera-se também o próprio comportamento do rato, que procura locomover-se em ambientes fechados para evitar predadores (SCHIMITT e HIEMKE, 1998).

Em adição, de acordo com Russel et al. (1987), para se investigar possíveis efeitos metabólicos, fisiológicos e comportamentais dos exercícios físicos, os estudos experimentais controlados utilizando-se roedores (como os ratos) são largamente utilizados. Assim sendo, o objetivo deste trabalho foi avaliar o possível efeito residual do ansiolítico diazepam administrado a ratas, durante a lactação, sobre a atividade física de seus filhotes machos treinados em esteira ergométrica.

MÉTODO

Foram utilizadas 16 ratas Wistar nulíparas, com 90 a 100 dias de idade e peso corporal variando entre 245 a 331 gramas, adquiridos do Biotério Central da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), e seus respectivos filhotes, machos, com 22 dias de idade e peso corporal variando entre 39,0 a 70,5 gramas (no início dos experimentos). Estes animais foram utilizados em conformidade com as normas e procedimentos éticos vigentes para a experimentação animal (segundo o Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA), e o estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Bandeirante de São Paulo - UNIBAN (protocolo nº 042/2005).

As ratas foram mantidas em pares e na presença de um rato macho por duas semanas, até a detecção da gestação por meio do controle de peso e da palpação da região abdominal destas ratas. Logo após o nascimento dos filhotes, as ratas foram divididas em dois grupos de acordo com o procedimento a ser adotado; sendo que do 1º ao 7º dia da lactação, um grupo de fêmeas recebeu injeção diária de 2,0 mg/kg de diazepam, por via subcutânea (via s.c.), enquanto durante o mesmo período, fêmeas pertencentes ao grupo branco foram mantidas sem quaisquer procedimentos experimentais, sendo, apenas, breve e delicadamente manipuladas para a limpeza e manutenção das caixas de moradia, nas quais foram mantidas com seus filhotes até o último dia de lactação.

Após este período os filhotes machos foram separados e alojados em número de cinco a sete animais por caixa e mantidos em sala de manutenção de ratos, com temperatura e umidade ambiental controladas, e sob iluminação artificial com fotoperíodo de 12 horas claro/escuro, sendo as luzes acesas às 8:00 horas. Todos os animais receberam ração para ratos (Labina - Purina®) e água à vontade, e foram divididos aleatoriamente em grupos sedentários e treinados, originando quatro subgrupos de estudos, a saber:

1) Diazepam Treinado: com 13 filhotes de ratas tratadas com o medicamento durante a lactação (diazepam) e que foram submetidos ao treinamento físico em esteira ergométrica (treinados).
2) Diazepam Sedentário: com 12 filhotes de ratas tratadas com o medicamento durante a lactação (diazepam) e que não foram submetidos ao treinamento físico em esteira ergométrica (sedentários).
3) Branco Treinado: com 14 filhotes de ratas não tratadas com o medicamento durante a lactação (branco) e que foram submetidos ao treinamento físico em esteira ergométrica (treinados).
4) Branco Sedentário: com 7 filhotes de ratas não tratadas com o medicamento durante a lactação (branco) e que não foram submetidos ao treinamento físico em esteira ergométrica (sedentários).

Para o treinamento físico foi utilizado o protocolo de Suzuki et al. (1997), sendo que os exercícios foram realizados em esteira ergométrica programável e adaptada para ratos (Imbramed^{R}), com 16 raias individuais de aço inox, providas de orifícios para ventilação e cobertas individualmente com tampas móveis de acrílico transparente, também com orifícios para ventilação. O treinamento físico foi progressivo, com duração de 6 semanas, 6 vezes por semana; cada sessão diária teve duração de 60 minutos e as velocidades empregadas iniciaram-se em 10 metros/minuto na 1ª semana, sendo aumentadas para 15, 20 e 22,5 metros/minuto no início da 2ª, 3ª e 4ª semanas, respectivamente. A inclinação da esteira iniciou em 0% e passou para 7% no início da 3ª semana. Esta intensidade de exercícios aplicada corresponde a aproximadamente 60% do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máx.) em ratos, sendo, portanto, classificada como moderada (BROOKS e WHITE, 1978).

Os animais sedentários foram apenas manipulados e colocados na esteira ergométrica desligada, durante 5 minutos, para simular a mesma condição ambiental que aquela dos animais treinados.

Após as 6 semanas de treinamento físico os animais foram avaliados no campo aberto, uma arena circular com 97 cm de diâmetro e uma parede cilíndrica de 32,5 cm de altura, pintada na cor branca e dividida em 25 regiões de áreas aproximadamente iguais, delimitadas por 3 circunferências

concêntricas de raios diferentes e segmentos de retas radiais demarcados em preto em sua superfície, onde foi observada a atividade geral dos filhotes, durante 5 minutos, por meio da avaliação dos seguintes parâmetros: Frequência de Locomoção (LO); Frequência de Levantar (LE); Tempo de Parado (TP); Tempo de *Grooming* ou de Limpeza (TG); Tempo de Permanência no Centro (TC); Tempo de Permanência na Lateral (TL) e Número de Bolos Fecais (BF) (BURGHARDT et al., 2004).

Após avaliação no campo aberto os animais foram observados durante 7 minutos no labirinto em cruz elevado, um aparelho constituído por dois braços abertos medindo 50 cm de comprimento por 10 cm de largura cada um, em oposição a dois braços fechados de iguais medidas, mas com paredes laterais de 40 cm de altura e suspensos a 50 cm do chão; nesta intersecção forma-se um espaço central de 10 cm^2 de área, denominado centro. Neste aparelho foram avaliados os seguintes parâmetros: Número de Entradas nos Braços Abertos (NBA); Número de Entradas nos Braços Fechados (NBF); Tempo de Permanência nos Braços Abertos (TBA); Tempo de Permanência nos Braços Fechados (TBF); Número de Cruzamentos (NC) e Número de Bolos Fecais (BF) (BURGHARDT et al., 2004).

Ao final do treinamento físico e das avaliações neurocomportamentais subsequentes, todos os ratos foram submetidos à eutanásia (após anestesia profunda) para coleta dos seguintes órgãos: glândulas adrenais, rins, baço e coração, os quais foram pesados e calculados seus respectivos pesos relativos. O cálculo do peso relativo dos órgãos de cada rato foi realizado dividindo-se o peso de cada órgão (em gramas) pelo peso corporal de cada animal no dia da coleta, e multiplicando-se o resultado por 100. O resultado foi então expresso em gramas/100gramas de peso vivo (g/100g p.v.).

Os dados obtidos foram estatisticamente analisados por meio do *software* GraphPad Instat versão 3.01, sendo inicialmente submetidos ao teste de Bartlett para definição dos tipos de testes (paramétricos ou não paramétricos). Para os dados paramétricos foi utilizada a análise de variância (ANOVA), seguida do teste de Tukey-Kramer para comparações múltiplas e para os dados não paramétricos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido do teste de Dunn para comparações múltiplas. Em todos os testes estatísticos aplicados foi adotado o nível de significância menor que 5% ($P<0,05$).

RESULTADOS

Após o treinamento físico, realizado durante 6 semanas, não foram observadas diferenças significantes ($P>0,05$) nos parâmetros comportamentais avaliados no campo aberto (tabela 1). Porém, foi observada redução ($P<0,05$) nos parâmetros NBA e NBF dos ratos do grupo Diazepam Treinado em relação àqueles do grupo Diazepam Sedentário (tabela 2).

Com relação aos pesos relativos dos órgãos coletados, observou-se aumento significante ($P<0,05$) do peso das glândulas adrenais dos ratos do grupo Branco Treinado em relação àqueles do grupo Branco Sedentário (tabela 2).

Tabela 1. Avaliação no Campo Aberto de filhotes provenientes de ratas tratadas (ou não) com diazepam, e que foram submetidos (ou não) a treinamento físico em esteira ergométrica durante 6 semanas.

PARÂMETROS AVALIADOS	GRUPOS DE FILHOTES			
	DIAZEPAM TREINADO (n=13)	DIAZEPAM SEDENTÁRIO (n=12)	BRANCO TREINADO (n=14)	BRANCO SEDENTÁRIO (n=7)
LO (nº)	68 ± 31[a]	95 ± 38	86 ± 41	95 ± 36
LE (nº)	29 ± 13	34 ± 13	26 ± 13	35 ± 11
TP (seg.)	57,0 ± 48,6	41,0 ± 35,1	32,5 ± 36,9	22,1 ± 10,8
TC (seg.)	49,9 ± 76,4	22,8 ± 12,8	30,0 ± 12,9	17,9 ± 7,4
TL (seg.)	250,2 ± 76,4	277,3 ± 12,3	270,0 ± 12,9	282,1 ± 7,4
TG (seg.)	19,9 ± 10,8	21,6 ± 12,1	26,5 ± 20,5	25,9 ± 14,9
BF (nº)	1,9 ± 1,8	1,3 ± 1,3	2,6 ± 1,8	0,7 ± 0,8

[a] média ± desvio-padrão. OBS: Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Tabela 2. Avaliação no Labirinto em Cruz Elevado de filhotes provenientes de ratas tratadas (ou não) com diazepam, e que foram submetidos (ou não) a treinamento físico em esteira ergométrica durante 6 semanas.

PARÂMETROS AVALIADOS	GRUPOS DE FILHOTES			
	DIAZEPAM TREINADO (n=13)	DIAZEPAM SEDENTÁRIO (n=12)	BRANCO TREINADO (n=14)	BRANCO SEDENTÁRIO (n=7)
NBA (nº)	1 ± 1[a] *	4 ± 2	2 ± 2	2 ± 2
NBF (nº)	2 ± 1*	4 ± 2	3 ± 2	3 ± 2
TBA (seg.)	69,7 ± 108,8	85,2 ± 68,4	49,4 ± 48,6	54,3 ± 33,4
TBF (seg.)	350,3 ± 108,8	334,8 ± 68,4	377,7 ± 41,6	365,7 ± 33,4
NC (nº)	3 ± 4	5 ± 3	5 ± 4	4 ± 5
BF (nº)	0,5 ± 0,7	0,3 ± 0,6	0,4 ± 0,8	0,3 ± 0,5

[a] média ± desvio-padrão. * P<0,05 em relação ao grupo Diazepam Sedentário (Kruskal-Wallis seguida do teste de Dunn)

Tabela 3. Peso relativo (g/100g p.v.) das glândulas adrenais, rins, baço e coração dos filhotes provenientes de ratas tratadas (ou não) com diazepam, e que foram submetidos (ou não) a treinamento físico em esteira ergométrica durante 6 semanas.

ÓRGÃOS AVALIADOS	GRUPOS DE FILHOTES			
	DIAZEPAM TREINADO (n=13)	DIAZEPAM SEDENTÁRIO (n=12)	BRANCO TREINADO (n=14)	BRANCO SEDENTÁRIO (n=7)
ADRENAIS	0,0200 ± 0,0033 [a]	0,0189 ± 0,0032	0,0205 ± 0,0036*	0,0160 ± 0,0016
RINS	0,8764 ± 0,0524	0,8896 ± 0,0421	0,9200 ± 0,0314	0,9233 ± 0,0617
BAÇO	0,3568 ± 0,1388	0,2945 ± 0,0918	0,3662 ± 0,1471	0,2791 ± 0,1040
CORAÇÃO	0,3456 ± 0,0151	0,3380 ± 0,0154	0,3543 ± 0,0143	0,3387 ± 0,0217

[a] média ± desvio-padrão. * P<0,05 em relação ao Branco Sedentário (ANOVA seguida do teste de Tukey-Kramer).

DISCUSSÃO

Este trabalho mostrou que, após o tratamento das ratas lactantes com dose ansiolítica do medicamento diazepam, os seus filhotes machos foram submetidos a exercícios físicos moderados em esteira ergométrica. Tais exercícios foram escolhidos por representarem uma forma menos aversiva de estresse ao organismo dos animais e, ainda, de acordo com Antunes et al. (2005), os exercícios aeróbios leves mostraram-se efetivos na redução dos escores de depressão e ansiedade e no aumento da qualidade de vida. De fato, conforme Carvalho et al. (1996) e Sharkey (2002), a qualidade de vida e a saúde podem ser preservadas e aprimoradas pela prática regular de atividade física.

Por outro lado, estudos em seres humanos e em animais têm revelado que agentes químicos usados durante a gestação e lactação podem atravessar a placenta e produzir alterações estruturais ou funcionais sutis no cérebro fetal; estas podem modificar comportamentos relevantes que poderão ser percebidos em até alguns anos após o período de exposição a tais agentes, quando determinadas funções cerebrais específicas serão recrutadas (CANNIZZARO et al., 2002). Este fato é particularmente verdadeiro para espécies roedoras, como os ratos, que nascem em um estágio de alto grau de imaturidade do sistema nervoso e com relativo baixo desenvolvimento de suas capacidades motoras e sensoriais (RONCA, 2003). Neste sentido, os modelos animais para experimentação são muito úteis na pesquisa científica, sendo que os ratos são os animais mais empregados, especialmente para os estudos que envolvem os efeitos de medicamentos ou drogas sobre o sistema nervoso central, e nas investigações sobre os processos fisiológicos e patológicos humanos (ROMIJN et al., 1991).

O campo aberto, originalmente descrito por Hall, em 1941, é um aparelho de observação direta que testa os efeitos de ambientes não familiares sobre o comportamento em ratos, além de ser muito

utilizado em estudos de psicofarmacologia animal, nos quais são avaliados a atividade geral e o potencial ansiolítico de drogas (NAHAS, 1999). No presente estudo, a avaliação no modelo experimental do campo aberto realizada após os exercícios físicos, embora não tenha detectado diferenças significantes entre os grupos, mostra uma tendência à redução da atividade motora dos filhotes treinados de mães tratadas, que pode ser observada na comparação dos valores absolutos de locomoção (LO) e Tempo de Parado (TP), destes ratos com os animais dos demais grupos. Entretanto, a atividade física isolada não foi suficiente para afetar a atividade motora e o comportamento dos animais do grupo Branco Treinado, visto que estes não apresentaram diferenças significantes quando comparados aos outros grupos.

De igual modo, Burghardt et al. (2004) não encontraram alterações comportamentais em ratos adultos da linhagem Sprague-Dawley após 8 semanas de treino forçado em esteira ergométrica, nos modelos do campo aberto e do labirinto em cruz elevado. Em contrapartida, Smith e Stoops (2001) avaliaram a dificuldade dos ratos imposta pelo aumento progressivo da velocidade durante corrida forçada no modelo do *rotarod* (aparelho para avaliação da função motora e equilíbrio) e observaram que, quando a dificuldade imposta foi somada ao emprego de uma substância depressora do sistema nervoso central, como é o caso do diazepam, o prejuízo motor era ainda mais evidente.

Nesta pesquisa, é possível que durante as 6 semanas de treinamento físico em esteira ergométrica, os filhotes provenientes de ratas tratadas com diazepam, tenham apresentado um menor desempenho físico, decorrente dos efeitos ansiolítico e de relaxamento muscular produzidos por resíduos deste medicamento. O efeito residual do diazepam pode ter provocado uma redução da atividade motora nos filhotes treinados, que, somado com os efeitos do treinamento físico na esteira ergométrica, durante 6 semanas, pode ter provocado um maior cansaço desses filhotes. Esta hipótese pode ser corroborada pelo resultado obtido no modelo do labirinto em cruz elevado, no qual foi observada diminuição significante ($P<0,05$) no número de entradas nos braços abertos e fechados dos filhotes de ratas tratadas que foram treinados na esteira, quando comparados com os filhotes de ratas tratadas que não foram treinados (sedentários).

O labirinto em cruz elevado também é um modelo de estudo experimental que avalia a atividade exploratória de ratos (NAHAS, 1999) e os efeitos de drogas no sistema nervoso central (SILVA et al., 1997), sendo utilizado em complemento ao campo aberto. De acordo com Schmitt e Hiemke (1998), este modelo está baseado em situações naturais de conflito, quando a combinação entre as áreas abertas e a elevação (altura) gera alterações comportamentais predominantemente associadas à ansiedade. Além disso, em um ambiente novo e potencialmente perigoso os animais apresentam comportamentos de avaliação do risco potencial e, uma vez definido um perigo real, comportamentos de luta contra o agressor, ou fuga (GRAEFF, 1984; RODRÍGUEZ, 1999), manifestada pela busca de locais fechados (SCHMITT e HIEMKE,1998).

Por esta razão é necessário cuidado especial com o uso de medicamentos na gestação e lactação e, dentre elas, os benzodiazepínicos ansiolíticos, muito prescritos para mulheres nestas fases, e que podem ser distribuídos através da placenta para o feto e excretados também no leite materno. Além do mais, o sistema enzimático citocromo P-450, responsável pela biotransformação das drogas em geral, não está totalmente desenvolvido no feto e no recém-nascido, o que pode favorecer a permanência desta substância no organismo por um período maior que o habitual; ainda, outros fatores como aumento do débito cardíaco, imaturidade da barreira hematoencefálica e menor quantidade de proteínas plasmáticas prolongam a meia-vida das drogas na circulação e, consequentemente, aumentam os riscos dos efeitos farmacológicos ou toxicológicos (IQBAL et al., 2002).

Outro indício de que os filhotes de ratas tratadas com diazepam possam ter tido o seu desempenho físico diminuído durante o treinamento na esteira ergométrica, está na avaliação do peso relativo das glândulas adrenais. Para Cannon et al. (1991) e Rosa e Vaisberg (2002). a atividade física caracteriza-se como uma forma de estímulo estressante capaz de gerar desvios do estado de homeostase e reorganizar respostas de diversos sistemas, inclusive do sistema neuroendócrino. Corroborando esta informação, estudos em ratos apontaram que o peso das glândulas adrenais é um achado confiável que indica o efeito estressor dos exercícios físicos em esteira ergométrica e que a intensidade do treinamento físico guarda uma relação proporcional à resposta relacionada à ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (OSTMAN-SMITH, 1979; CHENNAOUI et al., 2002).

O presente trabalho revelou um aumento significante no peso das glândulas adrenais dos filhotes de ratas não tratadas com o diazepam e que foram treinados, em relação àqueles sedentários.

Este resultado sugere que o treinamento moderado utilizado neste trabalho foi um estímulo suficientemente estressor capaz de desencadear respostas fisiológicas do organismo, as quais possivelmente envolveram a ativação do eixo HHA. O fato dos filhotes de ratas tratadas e que foram treinados não terem mostrado esta alteração reforça a hipótese de que um efeito residual ansiolítico e de relaxamento muscular do diazepam sobre os filhotes que foram expostos a este medicamento durante a lactação tenha interferido na performance destes animais durante o treinamento físico na esteira ergométrica.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que os filhotes de ratas tratadas com diazepam tiveram sua atividade motora e seu desempenho durante o treinamento físico em esteira ergométrica prejudicados pelos efeitos residuais ansiolítico e de relaxamento muscular desta droga, sugerindo aos usuários desse medicamento um cuidado maior quando da sua utilização nestas circunstâncias.

REFERÊNCIAS

ANTUNES, H.K.M.; STELLA, S.G.; SANTOS, R.F.; BUENO, O.F.A.; MELLO, M.T. Escores de depressão, ansiedade e qualidade de vida em idosos após um programa de exercícios aeróbios. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, p. 266-271, 2005.

BITTIGAU, P.; SIFRINGER, M.; GENZ, K.; REITH, E.; POSPISCHIL, D.; GOVINDARAJALU, S. Antiepiletic drugs and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. **Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America**, v.99, p.15089-15094, 2002.

BOBATH, K. **Uma base neurofisiológica para o tratamento da paralisia cerebral**. São Paulo: Manole, 1975.

BROOKS, G.A.; WHITE, T.P. Determination of metabolic and heart rate responses of rats to treadmill exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 45, p. 1009-1015,1978.

BURGHARDT, P.R.; FULK, L.J.; HAND, G.A.; WILSON, M.A. The effects of chronic treadmill and wheel running on behavior in rats. **Brain Research** , v. 1019, p. 84-96, 2004.

CANNIZZARO C.; MARTIRE, M.; STEARDO, L. Prenatal exposure to diazepam and alprazolam but not to zolpidem, affects behavioural stress reactivity in handling-naïve and handling-habituated adult male rat progeny. **Brain Research,** v. 953, p. 170-180, 2002.

CANNON, J.G.; MEYDANI, S.; FIELDING, R.A. Acute phase response in exercise. Part II: association between vitamine E, cytokines and muscle proteolysis. **American Journal of Physiology**, v.260, p.1235-1240, 1991.

CARVALHO, T.; NÓBREGA, A.C.L.; LAZZOLLI, J.K.; MAGNI, J.R.T.; REZENDE, L.; DRUMMOND, F.A. Posição oficial da Sociedade Brasileira de Medicina do Esporte: atividade física e saúde. Revista **Brasileira de Medicina do Esporte**, v.2, p.79-81, 1996.

CHENNAOUI, M.; MERINO, D.; LESAGE, J.; DROGOU, C.; GUEZENNEC, C.Y. Effects of moderate and intensive training on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in rats. **Acta Physiologica** Scandinavica, v.175, p.113-121, 2002.

FERREIRA, S.E.; TUFIK, S.; MELLO, M.T. Neuroadaptação: uma proposta alternativa de atividade física para usuários de drogas em recuperação. **Revista Brasileira de Ciência em Movimento**, v. 9, p. 31-39, 2001.

GRAEFF, F.G. **Drogas psicotrópicas e seu modo de ação**. São Paulo: EPU – Editora da Universidade de São Paulo, 1984.

GURWITZ, D. Physical activity: good for your health, very good for your gene expression. **Clinical Genetics**, v.57, p. 249-256, 2000.

HÄGG, S.; SPIGSET, O. Anticonvulsant use during lactation. **Drug Safety,** v.22, p. 225-240, 2000.

IQBAL, M.M.; SOBHAN, T.; AFTAB, S.R.; MAHMUD, S.Z. Diazepam use during pregnancy: a review of the literature. **Delaware Medical Journal**, v.74, p. 127-132, 2002.

MELLO, M.T.; BOSCOLO, R.A.; ESTEVES, A.M.; TUFIK, S. O exercício físico e os aspectos psicobiológicos. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.11, p. 203-207, 2005.

NAHAS, T.R. O teste do campo aberto. In: XAVIER, G.F. (ed.). **Técnicas para o estudo do sistema nervoso.** São Paulo: Plêiade; 1999.

NIEBAUER, J.; COOKE, J.P. Cardiovascular effects of exercise: role of endothelial shear stress. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 28, p. 1652-1660, 1996.

NITRINI, R.; BALCHESHI, L.A. **A neurologia que todo médico deve saber.** São Paulo: Atheneu; 2003.

OSTMAN-SMITH, I. Exercise and organ size. **Acta Physiologica Scandinavica**, v.477, p.1-40, 1979.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. **Farmacologia.** Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.

RODRÍGUEZ, M.L. **Efeitos da lesão colinérgica específica do núcleo septal medial no comportamento exploratório de ratos no labirinto em cruz elevado em um paradigma teste-reteste.** 1999. 79f. Dissertação (Mestrado). Departamento de Psicologia e Educação, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1999.

ROMIJN, H.J.; HOFMAN, M.A.; GRAMSBERGEN, A. At what age is the developing cerebral cortex of the rat comparable to that of the full-term newborn human baby? **Early Human Development**, v. 26, p. 61-67, 1991.

RONCA, A.E. Studies toward birth and early mammalian development in space. **Advances of Space Research**, v.32, p.1483-1490, 2003.

ROSA, L.P.B.C.; VAISBERG, M.W. Influências do exercício na resposta imune. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v.8, p.167-172, 2002.

ROSS, L.E.; MURRAY, B.J.; STEINER, M. Sleep and perinatal mood disorders: a critical review. **Journal of Psychiatry Neuroscience**, v. 30, p. 247-256, 2005.

RUSSELL, J.C.; EPLING, W.F.; PIERCE, D.; AMY, R.M.; BOER, D.P. Induction of voluntary prolonged running by rats. **Journal of Applied Physiology**, v.63, p.2549-2553, 1987.

SARNYAI, Z.; SHAHAM, Y.; HEINRICHS, S.C. The role of corticotropin-releasing factor in drug addiction. **Pharmacological Reviews**, v. 53, p. 209-244, 2001.

SCHMITT, U.; HIEMKE, C. Combination of open field and elevated plus-maze: a suitable test battery to assess strain as well as treatment differences in rat behavior. **Progress of Neuro-Psychopharmacology Biology Psychiatry**, v.22, p.1197-1215, 1998.

SMITH, M.A.; STOOPS, W.W. Sensitivity to the effects of sedative-hypnotics on motor performance: influence of task difficult and chronic phenobarbital administration. **Behavioural Pharmacology**, v.12, p.125-134, 2001.

SCHROEDER, H.; HUMBERT, A.C.; DESOR, D.; NEHLIG, A. Long-term consequences of neonatal exposure to diazepam on cerebral glucose utilization, learning, memory and anxiety. **Brain Research**, v. 766, p. 142-152, 1997.

SHARKEY, B.J. **Condicionamento físico e saúde**. Porto Alegre: Artmed; 2002.

SHEPHERD, R. **Fisioterapia em pediatria**. São Paulo: Santos, 1996.

SILVA, M.R.P.; BERNARDI, M.M.; NASELLO, A.G.; FELÍCIO, L.F. Influence of lactation on motor activity and elevated plus maze behavior. **Brazilian Journal of Medical Biological Research**, v.30, p. 341-344, 1997.

SILVA P. **Farmacologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.

SIMAR, M.R. Perinatal exposure to CNS-active medications: neurodevelopmental risks. **CNS Drugs**, v.12, p.451-470, 1999.

SUZUKI, J.; GAO, M.; BATRA, S.; KOYAMA T. Effects of treadmill training on the arteriolar and venular portions of capillary in soleus muscles of young and midle-aged rats. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 159, p. 113-121, 1997.

ZINGA, D.; PHILLIPS, S.D.; BORN, L. Postpartum depression: we know the risks, can it be prevented? **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v.27, p. 56-64, 2005.

[1] Docentes da Universidade Bandeirante de São Paulo - UNIBAN, São Paulo, Brasil.