

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**

ANA LUIZA DE ARAUJO LIMA REIS

**CAMUNDONGOS TRATADOS COM L-DOPA
DURANTE O ESTRESSE DE SEPARAÇÃO
MATERNAL APRESENTAM ALTERAÇÕES
COMPORTAMENTAIS DIMÓRFICAS**

ORIENTADOR: PROF. DR. BRUNO REZENDE DE SOUZA

BELO HORIZONTE, MG

JULHO/2017

Ana Luiza de Araujo Lima Reis

**Camundongos tratados com L-Dopa durante o
estresse de separação maternal apresentam
alterações comportamentais dimórficas**

**Dissertação de Mestrado apresentada ao
programa de Pós-Graduação em Ciências
Biológicas: Fisiologia e Farmacologia do
Instituto de Ciências Biológicas da Universidade
Federal de Minas Gerais, como parte dos
requisitos para obtenção do Título de Mestre em
Fisiologia.**

Orientador: Prof. Dr. Bruno Rezende de Souza

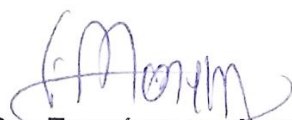
Belo Horizonte, MG

2017

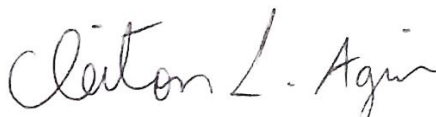
"CAMUNDONGOS TRATADOS COM L-DOPA DURANTE O ESTRESSE DE SEPARAÇÃO MATERNAL APRESENTAM ALTERAÇÕES COMPORTAMENTAIS DIMÓRFICAS"

ANA LUIZA DE ARAUJO LIMA REIS

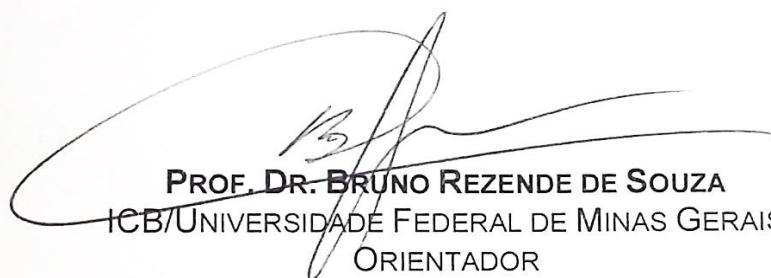
Dissertação de Mestrado defendida e aprovada, no dia 18 de julho de 2017, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROF. DR. FABRÍCIO DE ARAUJO MOREIRA
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF. DR. CLEITON LOPES AGUIAR
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF. DR. BRUNO REZENDE DE SOUZA
ICB/UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADOR

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Fisiologia e Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 18 de julho de 2017

AGRADECIMENTOS

Esta conquista somente foi possível porque encontrei alguém que acreditou em meu potencial e se dispôs a me ajudar e orientar durante o percurso. Assim, agradeço ao meu orientador, Prof. Bruno Rezende de Souza pela oportunidade, conselhos, ensinamentos e amizade. Agradeço especialmente pelo voto de confiança dado a mim quando apresentei uma nova proposta de projeto. Bruno, você soube de uma maneira muito sábia guiar meu aprendizado na ciência, sempre que eu pensava em desistir, você vinha com sua empolgação e com sua capacidade de me fazer encantar pela ciência novamente, me motivando a continuar.

Agradeço aos professores do Núcleo de Neurociências (NNC), Prof. André Ricardo Massenssini, Prof. Marcio Moraes, Profa. Grace Schenatto, Profa. Juliana Tavares e Prof. Cleiton Lopes, pela estrutura e ensinamentos, tanto nas aulas quanto nas discussões nos seminários do laboratório.

Agradeço também as alunas de iniciação científica. Beatriz Codo, que me ajudou com as incansáveis tentativas de fazer o *western blot*. Laila Blanc que estava sempre disposta a ajudar. Lorena Terene, Sofia Avritzer e Paula Bertu que me ajudaram e revezaram os finais de semana de trabalho comigo. Sem vocês eu jamais conseguiria realizar esse trabalho. A ajuda, o apoio e a empolgação de vocês foi essencial para a conclusão do meu mestrado, o mérito também é de vocês. À aluna de doutorado Muiara Aparecida, pelo apoio, paciência e principalmente pela ajuda com os cálculos. E ao Dr. Flávio Mourão pela ajuda com os experimentos de ressonância magnética estrutural, pelas dicas de microscopia e por todo ensinamento.

Aos colegas no NNC pelas experiências compartilhadas, pelo apoio durante os momentos de desespero, pelas risadas e por proporcionarem alegria e motivação

em nosso ambiente de trabalho. Agradeço especialmente a Luciana, Laura, Ana Flávia e Lorena Fernandes que vivenciaram comigo todos os momentos dessa jornada.

Agradeço aos meus pais, Odair e Maria Inês, minha irmã Ana Laura e a minha tia Maria Beatriz e ao André, sem vocês eu não teria chegado até aqui. Obrigada pelo incentivo e carinho e por terem entendido muitas vezes a minha ausência. Agradeço aos meus tios, Maria Eugênia e Brasil, pelo suporte e apoio em Belo Horizonte durante todos esses anos, não tenho palavras para agradecer o tanto que fizeram e fazem por mim.

Agradeço também as agências financiadoras do projeto: CNPq, FAPEMIG, CAPES, ISN e PRPq.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: O sistema do estresse.....	15
Figura 2: Vias dopaminérgicas no cérebro humano.....	19
Figura 3: Cascata de sinalização intracelular após a ativação dos receptores dopaminérgicos.....	21
Figura 4: Procedimento experimental.....	28
Figura 5: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento no ganho de peso.....	32
Figura 6: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento na memória não espacial dependente de hipocampo.....	34
Figura 7: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento na atividade motora exploratória.....	37
Figura 8: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento no comportamento tipo ansioso em fêmeas.....	40
Figura 9: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento no comportamento tipo ansioso em machos.....	43
Figura 10: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento no comportamento tipo impulsivo.....	44
Figura 11: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento no comportamento tipo depressivo em fêmeas.....	47

Figura 12: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento no comportamento tipo depressivo em machos.....50

Figura 13: Resumo dos resultados comportamentais.....51

Figura 14: Efeito do estresse crônico e do tratamento com L-Dopa durante o desenvolvimento no volume do hipocampo.....52

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac - Adenilato ciclase

ACTH - Corticotropina

AKT - Proteína Kinase B

BLA – Amígdala basolateral

CA – Campo aberto

cAMP - Adenosina monofosfato cíclica

CRH - Hormônio liberador de corticotropina

CRH 1 - Receptor 1 do hormônio liberador de corticotropina

DARPP-32 - Fosfoproteína Regulada por Dopamina de 32 kD

EBM – Enterrar bolinhas na maravalha

GR - Receptores de glicocorticoides

GSK3- β - Glicogênio Kinase Sintase 3 β

HPA - Eixo Hipotálamo – hipófise – adrenal

L-Dopa - 1-3,4-diidroxifenilalanina ou levodopa

LCE – Labirinto em cruz elevado

MR - Receptores de mineralocorticoides

NF – Nado forçado

OMS – Organização Mundial da Saúde

PKA - Proteína kinase A

POMC - pró- opiomelanocortina

PP-1 - Proteína fosfatase 1

PVN - Núcleo Paraventricular

RME – Ressonância magnética estrutural

RON – Reconhecimento de objeto novo

SM - Separação maternal

VTA - Área Tegmental Ventral

RESUMO

Sabe-se que o estresse crônico no início da vida pode levar a alterações comportamentais que podem estar envolvidas em muitos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo ansiedade e depressão. Várias destas etiologias surgem durante a adolescência, quando ocorre o remodelamento do cérebro. Esta é uma das razões pelas quais a prática de psiquiatria infantil / adolescente ainda é um desafio. Por isso, investigamos os efeitos da separação materna (SM) no comportamento de camundongos pré-púberes. Vários estudos mostraram que o estresse crônico gera desequilíbrios na sinalização dopaminérgica. Uma das principais alterações é a diminuição da atividade dos neurônios dopaminérgicos e alterações na expressão dos receptores dopaminérgicos. Então, investigamos se a administração de L-Dopa durante a SM pode interagir ou proteger contra o estresse no início da vida. Finalmente, um dos desafios nos estudos de psiquiatria é o viés sexual na prevalência de alguns distúrbios mentais. Para abordar esta questão, utilizamos camundongos machos e fêmeas C57 / BL6. Nós dividimos os camundongos em seis grupos experimentais: grupo não manipulado (Naïve) e cinco grupos tratados com drogas e / ou submetidos ao protocolo SM (180 min / dia) de P2-P14. Estes grupos são: tratados com solução salina (SAL); Grupo tratado com L-dopa / Benserazida (50/25 mg / kg) (DOPA); Grupo SM; SM tratados diariamente com Salina (SM+SAL); e grupo tratado com L-dopa / Benserazida durante a SM (SM+DOPA). Com 4 semanas de idade, analisamos o comportamento dos animais através dos testes de reconhecimento de objeto, teste de campo aberto, labirinto em cruz elevado, teste de enterrar bolinhas na maravalha e teste de nado forçado. Além dos testes comportamentais, os animais foram submetidos à ressonância magnética estrutural, para análise do volume do hipocampo. Vimos que o tratamento com L-Dopa diminuiu o comportamento tipo depressivo em fêmeas e o comportamento tipo ansioso em machos. Quando o tratamento com L-Dopa é feito juntamente com o estresse de separação maternal, tanto fêmeas quanto machos têm um aumento do comportamento tipo ansioso, porém machos também apresentam um aumento do comportamento tipo depressivo. As imagens de ressonância demonstraram uma tendência na diminuição do volume hipocampal somente em machos do grupo SM+DOPA. Nossos resultados sugerem um dimorfismo sexual em resposta ao tratamento com L-Dopa durante o protocolo de separação maternal.

Palavras chave: Estresse, dopamina e neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

It is well known that early life stress can lead to behavioral alterations that might be involved in many neuropsychiatric disorders, including anxiety and depression. Several of these aetiologies emerge during adolescence, when remodeling of the brain occurs. This is one of the reasons that child/adolescent psychiatry practice is still a challenge. Because of this, we investigated the effects of maternal separation (SM) in prepubertal mice behavior. Several studies showed that chronic stress imbalances dopaminergic system. One of the main alterations is a decrease in dopaminergic neurons activity and alterations in dopaminergic receptors expression. So, we investigated if L-Dopa administration during SM can protect against early life stress. Finally, one of the challenges in psychiatry studies is the sex bias in the prevalence of some mental disorders. To tackle this question, we used both males and females C57/BL6 mice. We divided the mice in six experimental groups: non-manipulated group (Naïve) and five groups drug treated and/or submitted to SM protocol (180 min/day) from P2-P14. These groups are: treated with Saline (SAL); L-dopa/Benserazide treated group (50/25 mg / kg) (DOPA); SM group; SM daily treated with Saline (SM+SAL); and L-dopa/Benserazide treated during SM (SM+DOPA). At the 4 week old, their behavior were tested by object recognition task, open field test, elevated plus maze, marble burying and forced swimming test. In addition to the behavioral tests, the animals were submitted to structural magnetic resonance, to analyze the volume of the hippocampus. We have seen that treatment with L-Dopa decreased the depressive like behavior in females and the anxious like behavior in males. When L-Dopa treatment is done along with maternal separation stress, both females and males have an increase in anxious like behavior, but males also show an increase in depressive like behavior. In addition, brain imaging showed a tendency to the decrease of hippocampal volume in SM+DOPA males. Our results suggest a sexual dimorphism in response to treatment with L-Dopa during the maternal separation protocol.

Key words: Stress, dopamine and neurodevelopment.

1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKERMAN, P. T. et al. Prevalence of post traumatic stress disorder and other psychiatric diagnoses in three groups of abused children (sexual, physical, and both). **Child Abuse & Neglect**, v. 22, n. 8, p. 759–774, 1998.

ALTEMUS, M. et al. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. **Front Neuroendocrinology**, v. 35, n. 3, p. 320–330, 2016.

ARAKI, K.Y., SIMS, J.R., AND BHIDE, P. G. Dopamine receptor mRNA and protein expression in the mouse corpus striatum and cerebral cortex during pre- and postnatal development. **Brain Res**, v. 1156, p. 31–45, 2007.

BALE, T. L.; EPPERSON, C. N. Sex differences and stress across the lifespan. **Nature neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1413–20, 2015.

BANQUERI, M.; MENDEZ, M.; ARIAS, J. L. Behavioral effects in adolescence and early adulthood in two length models of maternal separation in male rats. **Behavioural Brain Research**, v. 324, p. 77–86, 2017.

BEAULIEU, J.; GAINETDINOV, R. R. The Physiology , Signaling , and Pharmacology of Dopamine Receptors. v. 63, n. 1, p. 182–217, 2011.

BENTIVOGLIO, M.; MORELLI, M. **The organization and circuits of mesencephalic dopaminergic neurons and the distribution of dopamine receptors in the brain.** [s.l: s.n.]. v. 21

BICK, J.; NELSON, C. A. Early Adverse Experiences and the Developing Brain. **Neuropsychopharmacology**, v. 41, n. 1, p. 177–196, 2016.

BIFULCO, A.; BROWN, G. W.; ADLER, Z. Early sexual abuse and clinical depression in adult life. **The British Journal of Psychiatry**, v. 159, p. 115–122, 1991.

BJÖRKLUND, A.; DUNNETT, S. B. Dopamine neuron systems in the brain: an update. **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 5, p. 194–202, 2007.

BLASCHKO, H. The activity of l(—)-dopa decarboxylase. **The Journal of Physiology**, v. 101, n. 3, p. 337–349, 1942.

BOWMAN, R. E. et al. Sexually dimorphic effects of prenatal stress on cognition, hormonal responses, and central neurotransmitters. **Endocrinology**, v. 145, n. 8, p. 3778–3787, 2004.

BRANCHI, I.; ALLEVA, E.; COSTA, L. G. Effects of perinatal exposure to a polybrominated diphenyl ether (PBDE 99) on mouse neurobehavioural development. **NeuroToxicology**, v. 23, n. 3, p. 375–384, 2002.

BROWN, J. et al. Childhood Abuse and Neglect: Specificity of Effects on Adolescent and Young Adult Depression and Suicidality. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 38, n. 12, p. 1490–1496, 1999.

BUTTS, K. A et al. Glucocorticoid receptors in the prefrontal cortex regulate stress-evoked dopamine efflux and aspects of executive function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 45, p. 18459–64, nov. 2011.

CARLSSON, A. et al. On the presence of 3-Hydroxytyramine in Brain. **Science**, v. 127, n. 3296, p. 471, 1957.

CARPENTER, M.; PETER, P. Nigrostriatal and Nigrothalamic Fibers in the Rhesus Monkey. **Journal of Comparative Neurology**, v. 788, p. 779–788, 1972.

CHANG, C.; GRACE, A. A. Amygdala β -noradrenergic receptors modulate delayed downregulation of dopamine activity following restraint. **The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 33, n. 4, p. 1441–50, jan. 2013.

COHEN, R. A et al. Early life stress and morphometry of the adult anterior cingulate cortex and caudate nuclei. **Biological psychiatry**, v. 59, n. 10, p. 975–82, maio 2006.

COSTA, R. **Estresse infantil.**

CRANDALL, J. E. et al. Dopamine Receptor Activation Modulates GABA Neuron Migration from the Basal Forebrain to the Cerebral Cortex. **Journal of neuroscience**, v. 27, n. 14, p. 3813–3822, 2009.

DE KLOET, E. R.; JOËLS, M.; HOLSBOER, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, n. 6, p. 463–475, 2005.

DIAZ, J. et al. Selective Expression of Dopamine D 3 Receptor mRNA in Proliferative Zones during Embryonic Development of the Rat Brain. v. 17, n. 11,

p. 4282–4292, 1997.

DUNNETT, S. B. Motor function(s) of the nigrostriatal dopamine system: studies of lesions and behavior. **Handbook of Chemical Neuroanatomy**, v. 21, n. Chapter V, p. 237–301, 2005.

FANSELOW, M.; DONG, H.-W. Are the Dorsal and Ventral Hippocampus functionally distinct structures. **Neuron**, v. 65, n. 1, p. 1–25, 2010.

FERGUSON, D. M.; HORWOOD, L. J.; LYNSKEY, M. T. Childhood Sexual Abuse and Psychiatric Disorder in Young Adulthood: II. Psychiatric Outcomes of Childhood Sexual Abuse. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, v. 35, n. 10, p. 1365–1374, 1996.

FERNANDEZ, S. M. et al. ESTRADIOL-INDUCED ENHANCEMENT OF OBJECT MEMORY CONSOLIDATION INVOLVES HIPPOCAMPAL ERK ACTIVATION AND MEMBRANE-BOUND ESTROGEN RECEPTORS. **Journal of Neuroscience**, v. 28, n. 35, p. 8660–8667, 2008.

GIRAULT, J.-A.; GREENGARD, P. The Neurobiology of Dopamine Signaling. **Archives of Neurology**, v. 61, n. 5, p. 641, 2004.

GRESACK, J. E.; FRICK, K. M. Post-training estrogen enhances spatial and object memory consolidation in female mice. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 84, n. 1, p. 112–119, 2006.

HANSON, J. L. et al. Behavioral problems after early life stress: Contributions of the hippocampus and amygdala. **Biological Psychiatry**, v. 77, n.

4, p. 314–323, 2015.

HART, H.; RUBIA, K. Neuroimaging of child abuse: a critical review. **Frontiers in human neuroscience**, v. 6, n. March, p. 52, jan. 2012.

HECKERS, S.; KONRADI, C. Hippocampal neurons in schizophrenia. **Journal of Neural Transmission**, v. 109, n. 5–6, p. 891–905, 2002.

HERLENIUS, E.; LAGERCRANTZ, H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. **Experimental Neurology**, v. 190, n. SUPPL. 1, p. 8–21, 2004.

HERMAN, J. P. et al. Contribution of the Ventral Subiculum to Inhibitory Regulation of the Hypothalamo Pituitary Adrenocortical Axis. **Journal of Neuroendocrinology**, v. 7, n. 6, p. 475–482, 1995.

INSEL, T. R. Rethinking schizophrenia. **Nature**, v. 468, n. 7321, p. 187–193, 2010.

JONES, L. B. et al. In Utero Cocaine-Induced Dysfunction of Dopamine D1 Receptor Signaling And Abnormal Differentiation of Cerebral Cortical Neurons. **The Journal of neuroscience**, v. 20, n. 12, p. 4606–4614, 2000.

KEBABIAN, J. W.; CALNE, D. B. Multiple receptors for dopanime. **Nature**, v. 277, 1979.

KENDLER, K. et al. Childhood Sexual Abuse and Adult Psychiatric and Substance Use Disorders in Women. **Arch Gen Psychiatry**, v. 57, 2000.

KESSLER, R. C. et al. Childhood adversities and adult psychopathology in

the WHO World Mental Health Surveys. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 197, n. 5, p. 378–85, nov. 2010.

KLUG, M.; VAN DEN BUUSE, M. Chronic cannabinoid treatment during young adulthood induces sex-specific behavioural deficits in maternally separated rats. **Behavioural Brain Research**, v. 233, n. 2, p. 305–313, 2012.

KUNDAKOVIC, M.; CHAMPAGNE, F. A. Early-Life Experience, Epigenetics, and the Developing Brain. **Neuropsychopharmacology**, v. 40, n. 1, p. 141–153, 2015.

LEGAULT, M.; WISE, R. A. Injections of N-methyl-D-aspartate into the ventral hippocampus increase extracellular dopamine in the ventral tegmental area and nucleus accumbens. **Synapse**, v. 31, n. 4, p. 241–249, 1999.

LEVINE, S. The ontogeny of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. The influence of many factors. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 746, p. 275–288, 1994.

LEVINE, S. Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. **Physiology and Behavior**, v. 73, n. 3, p. 255–260, 2001.

LEVINE, S. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the neonatal rat: The role of maternal behavior. **Neurotoxicity Research**, v. 4, n. 5–6, p. 557–564, 2002.

LIN, C. C. et al. Traumatic stress causes distinctive effects on fear circuit

catecholamines and the fear extinction profile in a rodent model of posttraumatic stress disorder. **European Neuropsychopharmacology**, v. 26, n. 9, p. 1484–1495, 2016.

LISTER, R. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, v. 92, n. 2, p. 0–5, 1987.

LODGE, D. J.; GRACE, A. A. Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. **International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience**, v. 29, n. 3, p. 207–13, maio 2011.

LUPIEN, S. J. et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, n. 6, p. 434–445, 2009.

LYONS, D. J.; HELLYSAZ, A.; BROBERGER, C. Prolactin Regulates Tuberoinfundibular Dopamine Neuron Discharge Pattern: Novel Feedback Control Mechanisms in the Lactotrophic Axis. **Journal of Neuroscience**, v. 32, n. 23, p. 8074–8083, 2012.

MCEWEN, B. S. Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 8, n. 4, p. 367–381, 2006.

MCEWEN, B. S. et al. Mechanisms of stress in the brain. **Nature neuroscience**, v. 18, n. 10, p. 1353–63, 2015.

MESSIAS, E.; CHEN, C.; EATON, W. Epidemiology of Schizophrenia: Review of Finding and Myths. **National Institutes of Health**, v. 30(3), n. 3, p. 323–338, 2007.

MISSALE, C. et al. Dopamine Receptors: From Structure to Function. **Physiol Rev**, v. 78, n. 1, p. 189–225, 1998.

MONEY, K. M.; STANWOOD, G. D. Developmental origins of brain disorders: roles for dopamine. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 7, n. December, p. 260, 2013.

MONTAGU, K. A. Catechol compounds in rat tissues and in brains of different animals. **Nature**, v. 180, n. 4579, p. 244–245, 1957.

MOORE, H.; ROSE, H. J.; GRACE, A. A. Chronic cold stress reduces the spontaneous activity of ventral tegmental dopamine neurons. **Neuropsychopharmacology**, v. 24, n. 4, p. 410–419, 2001.

NELSON, M. D. et al. Hippocampal Volume Reduction in Schizophrenia as Assessed by Magnetic Resonance Imaging. v. 55, n. May 1998, p. 433–440, 2011.

NEVE, K. A; SEAMANS, J. K.; TRANTHAM-DAVIDSON, H. Dopamine Receptor Signaling. **Journal of Receptor and Signal Transduction Research**, v. 24, n. 3, p. 165–205, 2004.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo.**

PAGLIACCIO, D. et al. Stress-System Genes and Life Stress Predict Cortisol Levels and Amygdala and Hippocampal Volumes in Children. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 5, p. 1245–1253, 2014.

PELLOW, S. et al. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 14, n. 3, p. 149–167, 1985.

PEREIRA, L. M. et al. Estradiol enhances object recognition memory in Swiss female mice by activating hippocampal estrogen receptor ?? **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 114, p. 1–9, 2014.

PIAZZA, P. V. et al. Glucocorticoids have state-dependent stimulant effects on the mesencephalic dopaminergic transmission. **PNAS**, v. 93, n. August, p. 8716–8720, 1996.

PORSOLT, R. D.; LE PICHON, M.; JALFRE, M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. **Nature**, v. 266, n. 5604, p. 730–732, 1977.

PRUESSNER, J. C. Dopamine Release in Response to a Psychological Stress in Humans and Its Relationship to Early Life Maternal Care: A Positron Emission Tomography Study Using [11C]Raclopride. **Journal of Neuroscience**, v. 24, n. 11, p. 2825–2831, 2004.

RAMOS, E. G. ESTRESSE INFANTIL: IMPACTOS SOBRE O DESEMPENHO E SAÚDE DO ESCOLAR. **Psicologia em Foco**, v. 5, 2015.

RIEM, M. M. E. et al. Beating the brain about abuse: Empirical and meta-analytic studies of the association between maltreatment and hippocampal volume across childhood and adolescence. **Development and Psychopathology**, v. 27, n. 2, p. 507–520, 2015.

SCHEDULE, D. I. A Prospective Investigation of Major Depressive Disorder and Comorbidity in Abused and Neglected Children Grown Up. **Arch Gen Psychiatry**, v. 64, p. 49–56, 2007.

SCHULTZ, W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 7, n. 2, p. 191–197, 1997.

SCOTT, K. M. et al. Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. **The British journal of psychiatry : the journal of mental science**, v. 200, n. 6, p. 469–75, jun. 2012.

SCOTT, K. M.; SMITH, D. R.; ELLIS, P. M. Prospectively Ascertained Child Maltreatment and Its Association With DSM-IV Mental Disorders in Young Adults. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 7, p. 712, 2010.

SEEMAN, P. Targeting the dopamine D 2 receptor in schizophrenia. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, v. 10, n. 4, p. 515–531, 18 ago. 2006.

SEIGER, Å.; OLSON, L. Early prenatal ontogeny of central monoamine neurons in the rat: Fluorescence histochemical observations. **Zeitschrift Anatomie und Entwicklungsgeschichte**, v. 140, n. 3, p. 281–318, 1973.

SELYE, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. **Nature**, 1936.

SESACK, S. R.; GRACE, A. A. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. **Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 27–47, jan. 2010a.

SESACK, S. R.; GRACE, A. A. Cortico-Basal Ganglia Reward Network: Microcircuitry. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 27–47, 2010b.

SHEARMAN, L. P.; ZEITZER, J.; WEAVER, D. R. Widespread expression of functional D₁-dopamine receptors in fetal rat brain. **Developmental Brain Research**, v. 102, p. 105–115, 1997.

SHIN, S. Y. et al. Adolescent mice show anxiety- and aggressive-like behavior and the reduction of long-term potentiation in mossy fiber-CA3 synapses after neonatal maternal separation. **Neuroscience**, v. 316, n. December, p. 221–231, 2016.

SOLAS, M. et al. Interactions Between Age, Stress and Insulin on Cognition: Implications for Alzheimer's Disease. **Neuropsychopharmacology**, p. 1664–1673, 2010.

SOUZA, B. R.; ROMANO-SILVA, M. A.; TROPEPE, V. Dopamine D2 receptor activity modulates Akt signaling and alters GABAergic neuron development and motor behavior in zebrafish larvae. **The Journal of**

neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, v. 31, n. 14, p. 5512–5525, 2011.

SOUZA, B. R.; TROPEPE, V. The role of dopaminergic signalling during larval zebrafish brain development: A tool for investigating the developmental basis of neuropsychiatric disorders. **Reviews in the Neurosciences**, v. 22, n. 1, p. 107–119, 2011.

STERLING, P.; REASON, J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. **Handbook of life stress, cognition and health**, 1988.

SUNDSTRÖM, E. et al. Neurochemical differentiation of human bulbospinal monoaminergic neurons during the first trimester. **Developmental Brain Research**, v. 75, n. 1, p. 1–12, 1993.

SVENNINGSSON, P. et al. DARPP-32: an integrator of neurotransmission. **Annual review of pharmacology and toxicology**, v. 44, p. 269–296, 2004.

TATA, D. A. et al. Effects of maternal separation on behavior and brain damage in adult rats exposed to neonatal hypoxia-ischemia. **Behavioural Brain Research**, v. 280, p. 51–61, 2015.

TEICHER, M. H. et al. Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. **Biological psychiatry**, v. 56, n. 2, p. 80–5, jul. 2004.

THOMAS, A. et al. Marble burying reflects a repetitive and perseverative behavior more than novelty-induced anxiety. **Psychopharmacology**, v. 204, n. 2,

p. 361–373, 2009.

TIDEY, J. W.; MICZEK, K. A. Social defeat stress selectively alters mesocorticolimbic dopamine release: An in vivo microdialysis study. **Brain Research**, v. 721, n. 1–2, p. 140–149, 1996.

VALENTI, O.; GILL, K. M.; GRACE, A. A. Different stressors produce excitation or inhibition of mesolimbic dopamine neuron activity: Response alteration by stress pre-exposure Ornella. **European Journal Neuroscience**, v. 35, n. 8, p. 1312–1321, 2012.

VALENTI, O.; LODGE, D. J.; GRACE, A. A. Aversive stimuli alter ventral tegmental area dopamine neuron activity via a common action in the ventral hippocampus. **Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 11, p. 4280–4289, 2011.

WEI, L. et al. Early Life Stress Inhibits Expression of a Novel Innate Immune Pathway in the Developing Hippocampus. **Neuropsychopharmacology**, v. 37, n. 2, p. 567–580, 2012.

WOON, F. L.; HEDGES, D. W. Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. **Hippocampus**, v. 18, n. 8, p. 729–36, jan. 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Investing in treatment for depression and anxiety leads to fourfold return.**

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depression and other common mental disorders: global health estimates. **World Health Organization**, p. 1–24,

2017.