

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
CAMPUS URUGUAIANA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

PRISCILA MARQUES SOSA

**EFEITOS DE DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE NEUROPROTEÇÃO NA
REDUÇÃO DOS DÉFICITS DE MEMÓRIA INDUZIDOS PELO ESTRESSE NO
INÍCIO DA VIDA**

Uruguaiana-RS

2021

PRISCILA MARQUES SOSA

**EFEITOS DE DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE NEUROPROTEÇÃO NA
REDUÇÃO DOS DÉFICITS DE MEMÓRIA INDUZIDOS PELO ESTRESSE NO
INÍCIO DA VIDA**

Tese apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa, campus Uruguaiana, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Pâmela Billig Mello Carpes

Uruguaiana-RS

2021

Ficha catalográfica elaborada automaticamente com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a) através do Módulo de Biblioteca do
Sistema GURI (Gestão Unificada de Recursos Institucionais) .

S715e Sosa, Priscila Marques
Efeitos de diferentes estratégias de neuroproteção na
redução dos déficits de memória induzidos pelo estresse no
início da vida / Priscila Marques Sosa.
119 p.

Tese(Doutorado)-- Universidade Federal do Pampa, DOUTORADO
EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS, 2021.
"Orientação: Pâmela Billig Mello Carpes".

1. Estresse precoce. 2. Neuroproteção. 3. Exercício agudo.
4. Novidade. 5. L-Dopa. I. Título.

PRISCILA MARQUES SOSA

**EFEITOS DE DIFERENTES ESTRATÉGIAS DE NEUROPROTEÇÃO NA
REDUÇÃO DOS DÉFICITS DE MEMÓRIA INDUZIDOS PELO ESTRESSE NO
INÍCIO DA VIDA**

Tese apresentada ao Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Pampa, campus Uruguaiana, como requisito para obtenção do título de Doutora em Ciências Fisiológicas.

Tese defendida e aprovada em: 23/07/2021

Banca examinadora:

Prof^a. Dr^a. Pâmela Billig Mello Carpes - Orientadora
UNIPAMPA

Prof. Dr. Fernando Benetti
UFRGS

Prof^a. Dr^a. Liane da Silva de Vargas
UNIPAMPA

Prof^a.Dr^a. Simone Pinton
UNIPAMPA

Profa. Dra. Simone Pinton
(UNIPAMPA)



Assinado eletronicamente por **SIMONE PINTON, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 23/07/2021, às 18:51, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **LIANE DA SILVA DE VARGAS, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 23/07/2021, às 18:51, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **PAMELA BILLIG MELLO CARPES, PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR**, em 23/07/2021, às 18:53, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



Assinado eletronicamente por **Fernando Benetti, Usuário Externo**, em 23/07/2021, às 18:53, conforme horário oficial de Brasília, de acordo com as normativas legais aplicáveis.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unipampa.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0565518** e o código CRC **F2472868**.

Dedico este trabalho a todas as mulheres que fizeram e fazem história na ciência. O trabalho dessas mulheres inspira milhares de outras mulheres que desejam seguir os mesmos passos. Dedico a todas as mulheres que, dentro de suas trajetórias profissionais e pessoais, incluem a ávida busca por uma sociedade equânime.

AGRADECIMENTOS

Há quase 10 anos procurei a professora Pâmela para falar do meu interesse em integrar o grupo recém formado, GPFis. Naquele dia, recordo, disse a ela que eu gostaria de trabalhar com pesquisa. Ela me recebeu dizendo que o grupo em construção poderia me receber. Juntos, Pâmela ainda novata, vários colegas e eu, construímos um laboratório e uma história. Portanto, obrigada Pâmela, pelas inúmeras portas abertas, pelos inúmeros “sins” e pela chance de fazer parte desse grupo excelente.

Agradeço ao grupo também, o GPFis que, durante o tempo em que o integrei já mudou de “endereço”, de logomarca e de nome. Já mudaram as equipes. E nessas “passagens” de colegas, ficaram muitos amigos. Um agradecimento especial a equipe de alunas de iniciação científica que executou comigo este trabalho, e que não poderia ter sido uma equipe melhor pra mim.

À instituição que me acolheu e me formou como profissional e como cientista, e me lapidou como ser humano. Tenho orgulho de ser graduada e pós-graduada na Universidade Federal do Pampa, instituição modelo em pesquisa, ensino e extensão.

Ao meu sobrinho Davi, que apesar de tão pequeno me mostrou que existe um mundo diferente. Agradeço a existência desse ser tão pequeno que me incentiva a ser uma pessoa melhor e me faz enxergar a vida de uma forma mais alegre.

À minha família eu agradeço pelo lar, pelas asas que me deram e por me ensinarem a voar. À minha família eu dedico todas as minhas vitórias.

Aos meus amigos, que há tantos anos me apoiam, me acolhem e sonham comigo todos os meus sonhos. Eu não poderia deixar de mencionar a importância da torcida de todos vocês. Iglê e Osvaldo, obrigada pela torcida e apoio incondicional. Mauren, obrigada por ser meu ponto de equilíbrio. Niége, obrigada pelo carinho. Matheus, obrigada pela paciência e parceria. E aos que não fizeram parte dessa etapa tão de perto, gratidão pelos momentos de distração e companheirismo.

Por fim, agradeço a todos os professores e cientistas, por seguirem em frente apesar desse cenário desafiador que vivemos. Obrigada por serem exemplo resistência e exemplo de resiliência.

Muito Obrigada!

“Precisamos especialmente de imaginação nas ciências. Nem tudo é matemática e nem tudo é lógica simples, é também um pouco de beleza e poesia”.

Maria Montessori

RESUMO

Durante o período neonatal, eventos estressantes influenciam o desenvolvimento cerebral promovendo déficits de aprendizagem e memória que podem permanecer até a idade adulta. As alterações bioquímicas e morfológicas decorrentes deste tipo de estresse, mimetizado pela privação materna (PM), estão associados a diversos transtornos psicossociais como depressão e esquizofrenia. Considerando os efeitos deletérios do estresse já instalados, nossa hipótese é de que a utilização de estratégias de neuroproteção como o exercício aeróbico agudo (EA), a exposição à novidade e a administração periférica de um precursor da dopamina (L-Dopa), podem modular a consolidação e a persistência da memória em ratos adultos jovens submetidos à PM. A fim de testar nossa hipótese realizamos três estudos distintos utilizando o mesmo modelo de PM. Nos três estudos demonstramos que a PM prejudica a consolidação e a persistência da memória. No primeiro estudo desta tese, investigamos os efeitos de uma sessão EA na consolidação e persistência da memória de reconhecimento de objetos (RO). Demonstramos que, embora o exercício físico não tenha modulado os níveis de dopamina (DA) e noradrenalina (NE), ele foi capaz de modular o aprendizado, promovendo a aquisição e a persistência da memória em ratos PM por até 21 dias. No segundo estudo investigamos os efeitos da exposição à novidade previamente à sessão de aprendizado sobre a consolidação e persistência da memória de RO em ratos submetidos à PM. Mostramos que a exposição à novidade pode modular o aprendizado, promovendo a aquisição e a persistência da memória. Por fim, no terceiro estudo, demonstramos que a estimulação do sistema dopaminérgico através da administração periférica de L-Dopa antes da aprendizagem de RO reverte o comprometimento da memória relacionado à PM, o que, em associação a outros resultados, demonstra o papel do sistema dopaminérgico na fisiopatologia da PM. O conjunto de resultados apresentados neste trabalho confirma que a PM causa déficits cognitivos em ratos e que estratégias acessíveis e não invasivas de neuroproteção podem atuar nesses déficits. Embora nossos resultados comportamentais tenham sido esclarecedores, acreditamos que novos estudos devem ser conduzidos para elucidar os mecanismos de ação envolvidos nos efeitos observados.

Palavras-Chave: Estresse precoce. Neuroproteção. Exercício agudo. Novidade. L-Dopa.

ABSTRACT

During the neonatal period, stressful events influence the brain development, promoting learning and memory deficits that can persist into adulthood. Biochemical and morphological changes resulting from this type of stress, mimicked by maternal deprivation (MD), are associated with several psychosocial disorders such as depression and schizophrenia. Considering the deleterious effects of stress, we hypothesize that the use of neuroprotective strategies, such as acute aerobic exercise (AE), exposure to novelty, and peripheral administration of a dopamine precursor (L-Dopa) can modulate the memory consolidation and persistence in young adult rats submitted to MD. To test our hypothesis, we performed three different studies using the same MD model. In all three studies, we demonstrated that MD impairs memory consolidation and persistence. In the first study of this thesis, we investigated the effects of an AE session on object recognition (OR) memory consolidation and persistence. We demonstrate that acute exercise can modulate learning, promoting memory acquisition and persistence in MD rats for up to 21 days. However, despite the MD had altered the levels of dopamine (DA) and norepinephrine (NE) in the hippocampus of rats, the exercise did not modulate these parameters. In the second study we investigated the effects of a novelty exposure before the OR learning session on memory consolidation and persistence in MD rats. We show that exposure to novelty can modulate learning, promoting memory acquisition and persistence. Finally, the third study of this thesis we demonstrated that the stimulation of the dopaminergic system through the peripheral administration of L-Dopa before the OR learning, reverses the MD-related memory impairment, what, in association to another results, demonstrates the role of dopaminergic system in the pathophysiology of MD. The set of results presented in this work confirms that MD causes cognitive deficits in rats and that accessible non-invasive neuroprotective strategy can act on these deficits. Although our behavioral results were enlightening, we believe that further studies should be carried out to elucidate the mechanisms of action involved in the observed effects.

Keywords: Early stress. Neuroprotection. Acute exercise. Novelty. L-Dopa.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Formação do tubo neural e da crista neural.....	19
Figura 2 - Sinapses.	20
Figura 3 - Circuitos, organização regional e laminar da formação hipocampal.....	22
Figura 4 - Representação do hipocampo em um cérebro humano.....	25
Figura 5 - Circuito mesolímbico da dopamina.....	27
Figura 6 - Cascata de eventos de conversão da dopamina.....	40
Figura 7 - Desenho experimental do estudo 1.....	50
Figura 8 - Desenho experimental do estudo 2.....	52
Figura 9 - Desenho experimental do estudo 3.....	54
Figura 10 - A privação materna (PM) causa déficits de longo prazo na memória de reconhecimento de objeto (RO). Uma única sessão de exercício agudo aeróbico é capaz de reverter esses déficits.....	61
Figura 11 - Níveis hipocampais de dopamina e noradrenalina em ratos privados e não privados.....	66
Figura 12 - Resumo dos protocolos de novidade e treino de RO.....	67
Figura 13 - A privação materna (PM) causa déficits na consolidação da memória de reconhecimento de objetos (OR), e a novidade é capaz de melhorar a consolidação (teste 24h) e a persistência desta memória até o 14° dia.....	69
Figura 14 - Resumo dos protocolos da administração de L-Dopa e resultados do treino de RO.....	72
Figura 15 - A administração de um precursor da dopamina (L-dopa) reverte os déficits de memória induzidos pela PM.....	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Tempo total de exploração no treino e nos testes na tarefa de RO.....	64
Tabela 2 - A privação materna e o exercício físico não alteram a ansiedade dos animais.....	65
Tabela 3 - A privação materna e a exposição à novidade não alteram a ansiedade dos animais.....	71
Tabela 4 - A administração periférica de L-Dopa ou injeção intraperitoneal de solução salina, bem como MD, não alteraram o comportamento de ansiedade na tarefa de LCE..	75

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico

AMPAR - Receptor Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico (do inglês, *α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic Acid Receptor*)

AMPARs - Receptores de Glutamato do Tipo AMPA

AMPC - Adenosina 3',5'-monofosfato cíclico

ATV - Área tegmental ventral

AVP - Arginina vasopressina

BDNF - Fator neurotrófico derivado do cérebro (do inglês, *Brain-derived neurotrophic factor*)

BHE - Barreira hematoencefálica

BLA - Amígdala basolateral

CA - *Cornus ammonis*

CE - Córtex entorrinal

CEUA - Comissão de Ética para o Uso de Animais

CORT - Corticosterona

CPF – Córtex pré-frontal

CREB – Proteína de Ligação Responsiva ao AMPC (do inglês, *cAMP Response Element-Binding Protein*)

CRH - Hormônio liberador de corticotrofina

CRHR1 - Receptor 1 do hormônio liberador de corticotrofina (do inglês, *Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1*)

CRHR2 - Receptor 2 do hormônio liberador de corticotrofina (do inglês, *Corticotropin Releasing Hormone Receptor 2*)

CT - Grupo controle

DA - Dopamina

DPN - Dia pós-natal

EA - Exercício agudo

F - Objeto familiar

FAE - Familiarizado ao aparato de exercício

GABA - Ácido gama-aminobutírico

GD - Giro dentado

GR - Receptores de glicocorticóides

HAT - Histona Acetiltransferases

HDAC - Histona desacetilase

HPA - Hipotálamo-pituitária-adrenal

HPLC - Cromatografia Líquida de alta eficiência (do inglês, *High performance liquid chromatography*)

LC - Locus coeruleus

LCE - Labirinto em Cruz Elevado

L-Dopa - L-3,4-dihidroxifenilalanina

LTP - Potenciação de longo prazo (do inglês, *long-term potentiation*)

MCP - Memória de curto prazo

MLP - Memória de longo prazo

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro (do inglês, *Messenger Ribonucleic Acid*)

N - Objeto novo

NE - Noradrenalina

NGF - Fator de crescimento do nervo (do inglês *nerve growth factor*)

NMDARs - Receptores N-metil-d-aspartato (do inglês, *N-methyl-D-aspartate receptors*).

NOVI - Novidade

NPV - Núcleo paraventricular

NT-3 - Neurotrofina 3

NT-4 - Neurotrofina 4

PA - Potencial de ação

PKA - Proteína quinase A (do inglês, *protein kinase A*)

PM - Privação materna

PRP - Proteínas relacionadas à plasticidade

RM - Receptores de mineralocorticóides

RNA - Ácido ribonucleico

RO - Reconhecimento de objetos

RPPs - Proteínas relacionadas à plasticidade (do inglês, *Related Plasticity Proteins*)

SN - Sistema nervoso

SNC - Sistema nervoso central

STC - Marcação e captura sináptica (do inglês, *Synaptic tagging and capture*)

trkA, trkB, trkC - Receptores da proteína tirosina quinase A, B e C

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	18
2. REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Plasticidade sináptica no início da vida	19
2.2 Estresse na primeira infância	23
2.3 Estresse na primeira infância e memória	28
2.4 Estresse na primeira infância, memória e sistema dopaminérgico.....	31
2.5 Estresse na primeira infância, memória e BDNF.....	32
2.6 Estratégias de neuroproteção	34
2.6.1 Exercício Físico como estratégia de neuroproteção.....	35
2.6.2 Novidade como estratégia de neuroproteção.....	36
2.6.3 L-Dopa como estratégia de neuroproteção	38
2.7 Modelos animais para estudo do estresse na primeira infância	41
3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	43
3.1 Justificativa.....	43
3.2 Objetivo geral	45
3.3 Objetivos específicos	46
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	48
4.1 Animais.....	48
4.2 Delineamento experimental.....	48
4.2.1 Estudo 1: Efeitos de uma sessão de exercício aeróbico realizada após a aprendizagem sobre o déficit de memória de RO induzido pela PM.....	48
4.2.2 Estudo 2: Efeitos da novidade sobre os déficits de memória induzidos pela PM	51
4.2.3 Estudo 3: Efeitos da L-DOPA sobre os déficits de memória causados pela DM.	52
4.3 Protocolos experimentais e procedimentos.....	54
4.3.1 Modelo experimental para o estresse na primeira infância – PM.....	54
4.4 Estratégias de neuroproteção	55
4.4.1 Protocolo de exercício agudo	55
4.4.1.1 Familiarização ao aparato - Esteira rolante para roedores.....	56
4.4.1.2 Protocolo do bom corredor	56
4.4.1.3 Teste do consumo máximo de oxigênio – Medida indireta.....	56
4.4.1.4 Protocolo de exercício físico agudo.....	57

4.4.2	Protocolo de exposição à novidade	57
4.4.3	Administração de fármaco – L-Dopa	57
4.5	Teste de avaliação da memória de Reconhecimento de Objetos (RO)	57
4.6	Teste de avaliação do comportamento tipo ansioso	58
4.7	Experimentos bioquímicos	59
4.7.1	Níveis de neurotransmissores catecolaminérgicos	59
5	RESULTADOS	61
5.1	Estudo 1: A PM induz déficits de memória que são minimizados por uma sessão de exercício aeróbio realizada após a sessão de aprendizagem	61
5.1.1	Resultados comportamentais	61
5.1.2	Consolidação e persistência da memória de RO	61
5.1.3	Resultados do teste de controle comportamental	65
5.1.4	Resultados bioquímicos	66
5.2.1	Resultados comportamentais	67
5.2.1.1	Consolidação e persistência da memória de RO	67
5.2.1.2	Resultados do teste de controle comportamental	70
5.3	Estudo 3: A injeção i.p. de L-Dopa após a sessão de aprendizagem minimiza os déficits de memória induzidos pela PM	71
5.3.1	Resultados comportamentais	72
5.3.1.1	Consolidação e persistência da memória de RO	72
5.3.1.2	Resultados do teste de controle comportamental	74
6	DISCUSSÃO	76
7	CONCLUSÃO	86
8	PERSPECTIVAS	87
9	REFERÊNCIAS	88
	ANEXO 1	114
	ANEXO 2	115
	ANEXO 3	116
	ANEXO 4	117
	ANEXO 5	118

1. APRESENTAÇÃO

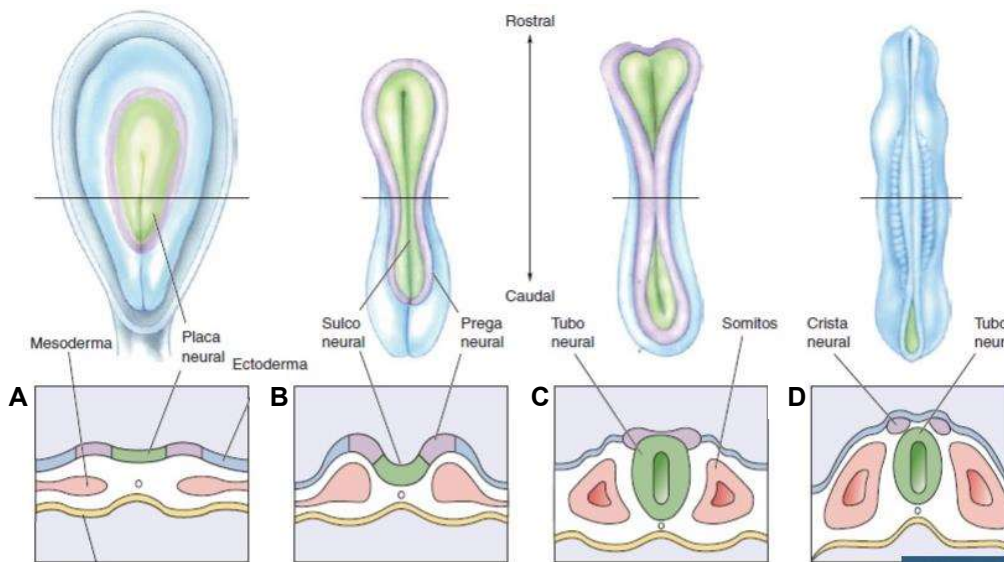
Esta tese de doutorado será apresentada em modelo tradicional. O documento é composto inicialmente pela revisão da literatura que contempla todos os temas abordados no trabalho, contextualizando-os e apresentando os principais achados da área. Tal revisão foi realizada a partir da base de dados *PubMed* considerando o idioma inglês, a partir de buscas pelas palavras-chave: “*Early life stress*” ou “*maternal deprivation*”, associadas às palavras “*memory*” ou “*dopamine*” ou “*L-dopa*” ou “*acute exercise*”. Não foi utilizado recorte de ano de publicação para os estudos selecionados. A seguir, é apresentada a justificativa, o objetivo geral e os objetivos específicos são apresentados, seguidos dos materiais e métodos utilizados nos estudos aqui descritos. A sessão de resultados é apresentada por estudos (Estudos 1, 2 e 3). No primeiro estudo, avaliamos o efeito de uma única sessão de exercício físico aeróbico, realizado após a aprendizagem de uma tarefa, na modulação dos déficits cognitivos relacionados ao estresse no início da vida, mimetizado por um modelo de privação materna. No segundo estudo, avaliamos os efeitos da exposição à novidade antes da aprendizagem de uma tarefa na modulação dos déficits cognitivos, utilizando o mesmo modelo de privação materna. No terceiro estudo, investigamos o efeito da administração intraperitoneal de L-Dopa, um precursor de dopamina, antes da aprendizagem de uma tarefa, na modulação dos déficits cognitivos, também utilizando o mesmo modelo de privação materna. Por fim, uma discussão geral sobre os principais achados do trabalho, juntamente com a conclusão e as perspectivas futuras, encerram esta tese. Os resultados do primeiro estudo foram publicados em 2019, em um artigo na revista *Neural Plasticity - A2/CBII*, intitulado “*Maternal Deprivation Induces Memory Deficits That Are Reduced by One Aerobic Exercise Shot Performed after the Learning Session*”, apresentado como anexo deste documento (Anexo 1). O segundo estudo ainda está em fase de conclusão para futura submissão. Os resultados do terceiro estudo compõem um amplo projeto do nosso laboratório e foram incluídos em um artigo publicado em 2020 na revista *Neurobiology of Learning and Memory - A2/CBII*, intitulado “*On the role of the dopaminergic system in the memory deficits induced by maternal deprivation*”, e também está anexo a esta tese (Anexo 2).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Plasticidade sináptica no início da vida

O desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) tem início na vida intrauterina, a partir da 3^a a 4^a semana após a fecundação (união dos gametas feminino e masculino), formando a placa neural (ISMAIL; FATEMI; JOHNSTON, 2017; STILES; JERNIGAN, 2010). Esse desenvolvimento tem origem em poucas células do embrião, chamadas de células-tronco neurais, que mais tarde, ainda durante a vida intrauterina, originam todos os tipos de neurônios e células da glia (ENGLER; ZHANG; TAYLOR, 2018) (Figura 1).

Figura 1 - Formação do tubo neural e da crista neural. Figura esquemática mostra o desenvolvimento inicial do SN no embrião. A parte superior da imagem representa as vistas dorsais do embrião; a inferior representa os cortes coronais. (A) O SNC embrionário primitivo inicia-se como uma fina camada de ectoderma. (B) A primeira etapa importante no desenvolvimento do sistema nervoso é a formação do sulco neural. (C) As pregas neurais aproximam-se e fundem-se, formando o tubo neural. (D) A região de ectoderma neural que se separa quando o tubo se enrola chama-se crista neural, a qual dará origem ao sistema nervoso periférico (SNP).



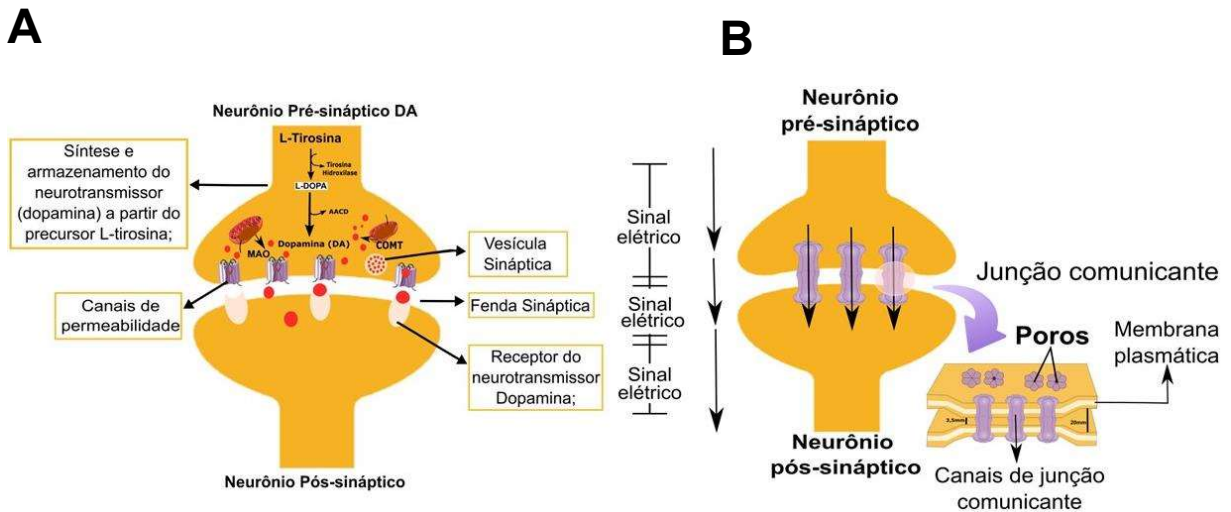
Fonte: Adaptado de Bear, M F. Neurociências, 2008.

Durante a maturação neural, a diferenciação morfo-químico-funcional dos neurônios, permite a formação de conexões entre neurônio-neurônio, ou entre neurônio-estruturas efetoras (PINHEIRO, 2007). Essas conexões são denominadas sinapses (Figura 2), e permitem a passagem de informações de uma célula para outra. As sinapses podem ser classificadas como químicas (Figura 2A) ou elétricas (Figura

2B), sendo as sinapses químicas as mais comuns no sistema nervoso (SN) (CHEN et al., 2020; LEVINE, 2007; PETERS; PALAY, 1996; SHERRINGTON, 1906).

Figura 2 - Sinapses.

(A) estrutura da sinapse química, modelo de uma sinapse dopaminérgica; (B) estrutura da sinapse elétrica.



Fonte: Sosa, PM, 2021.

Para que ocorra uma sinapse química os neurônios sintetizam substâncias chamadas neurotransmissores, que são capazes de modular respostas (através de excitação ou inibição) em células-alvo, ou seja, células que apresentem receptores específicos para o neurotransmissor produzido pelo neurônio pré-sináptico (IZQUIERDO, 2018).

A maioria dos neurotransmissores sintetizados pelos neurônios são produzidos no corpo dos neurônios e armazenados em vesículas pré-sinápticas (que podem estar aglomeradas perto dos sítios de ancoragem do neurônio ou ancoradas nas zonas ativas) (CHEN et al., 2020; SHERRINGTON, 1906). Esses neurotransmissores são liberados na fenda sináptica a partir de um sinal de cálcio (Ca^{2+}) que inicia a exocitose das vesículas pré-sinápticas. O início do processo de liberação de neurotransmissores se dá pela propagação de um potencial de ação (PA) (CHEN et al., 2020; LEVINE, 2007).

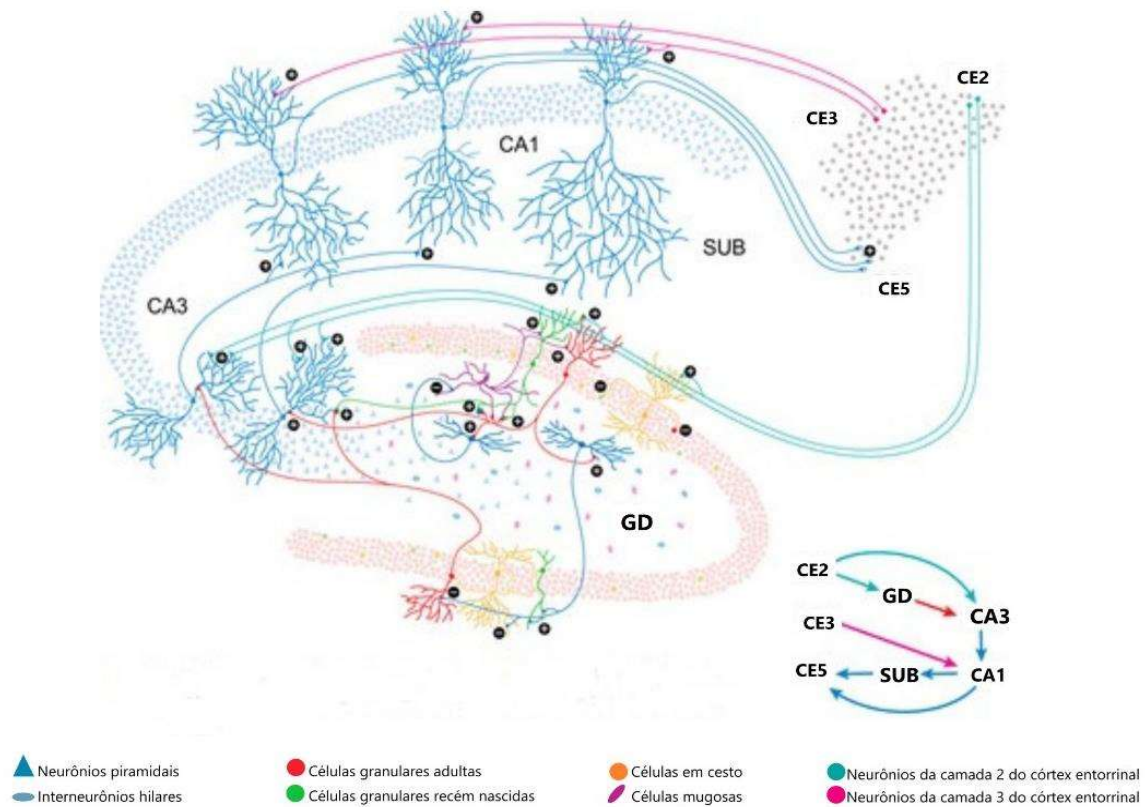
O desenvolvimento do SNC é caracterizado pelo surgimento de uma grande quantidade de sinapses, seguido, mais tarde, pela poda sináptica (regulação fina do SNC que exclui informações redundantes). Essas fases de desenvolvimento englobam os períodos referentes à vida intrauterina até primeira infância, e a

adolescência, respectivamente (CITRI; MALENKA, 2008; IORIO et al., 2017; LEVINE; GLICK; NAKANE, 1967). Outra característica desse período de desenvolvimento é a ampliação da plasticidade sináptica (ENGLER; ZHANG; TAYLOR, 2018; JIANG, 2020), ou seja, da capacidade de modificação dependente da atividade, da força ou eficácia da transmissão sináptica em sinapses preexistentes (CITRI; MALENKA, 2008; DE PITTÀ; BRUNEL; VOLTERRA, 2016). A plasticidade sináptica pode culminar em modificação da função de circuitos neurais e, assim, promover mudanças com impacto a longo prazo (CITRI; MALENKA, 2008; JURUENA, 2014).

À medida que o SNC se desenvolve, dá origem a uma série de estruturas, incluindo as que mais tarde formam o telencéfalo e o hipocampo, que compreende o giro denteado (GD) e os campos CA (*Cornu Ammonis*) (LI; PLEASURE, 2014).

Conforme mostrado na Figura 3, a estruturação do hipocampo se dá pela comunicação de diferentes tipos de células. Os axônios do córtex entorrinal (CE) excitam as células granulares da região CA1 do hipocampo e o giro denteado. As células granulares por sua vez, excitam as células piramidais da região CA3, que então excitam as células piramidais da região CA1. As células CA1 também se comunicam de volta ao com o córtex, enviando projeções a essa estrutura (AIMONE et al., 2014; LISMAN, 1999). A partir da formação da citoarquitetura do hipocampo, ocorre a formação de um circuito neural essencial para a cognição e memória (SMALL et al., 2011).

Figura 3 - Circuitos, organização regional e laminar da formação hipocampal em humanos. CE, córtex entorrinal, CA, cornus ammonis, GD, giro dentado. As setas indicam a direção da propagação da informação, SUB, subículo.



Fonte: Adaptado de Aimone et al., 2014.

A neuroplasticidade, definida como as alterações funcionais e/ou estruturais no cérebro que permitem adaptação ao meio ambiente, aprendizagem, memória, e a capacidade de regeneração após lesão cerebral (GULYAEVA, 2017), também é maior nos primeiros anos de vida (ENGLER; ZHANG; TAYLOR, 2018). Sendo assim, a primeira infância pode ser considerada o alicerce essencial para a saúde física e mental do ser humano (DEONI, 2018; ISMAIL; FATEMI; JOHNSTON, 2017). Em outras palavras, o cérebro humano em desenvolvimento é altamente vulnerável aos estímulos ambientais (KOLB et al., 2017; MIGUEL et al., 2019).

As experiências vivenciadas pelo indivíduo em desenvolvimento, sejam elas de aprendizagem positiva, um evento estressante ou a ingestão de uma substância psicoativa, afetam o cérebro ao modificar a atividade e a organização de um circuito neural específico (ÇALIŞKAN; MÜLLER; ALBRECHT, 2020; CITRI; MALENKA, 2008; FREDERICSON, 1951). Sendo assim, o principal mecanismo pelo qual a atividade

neural induzida por uma experiência modifica a função cerebral é a modificação da transmissão sináptica, ou seja, plasticidade sináptica (LØMO, 2018).

Além das alterações nas conexões sinápticas, as experiências vivenciadas na primeira infância também influenciam a maturação astrocítica e o refinamento dos neurocircuitos corticais através do aumento da inibição (ÇALIŞKAN; MÜLLER; ALBRECHT, 2020).

A parte final da maturação do SN é marcada pela mielinização, que também tem início na vida intrauterina (a partir do sexto mês gestacional) e se intensifica na primeira infância (SAAB; NAVE, 2017). A mielina é um envoltório lipoproteico localizado nos axônios dos neurônios, e que contribui para aumentar a velocidade de propagação do impulso nervoso (MCKENZIE et al., 2014; SAAB; NAVE, 2017). Dessa forma, a mielinização dos neurônios está associada a uma maior eficiência na transmissão da informação e, conseqüentemente, apresenta relação direta com os processos de aprendizagem (CHEN et al., 2020; MCKENZIE et al., 2014; SAAB; NAVE, 2017).

Sendo assim, fica claro que qualquer experiência nova vivenciada pelo indivíduo em desenvolvimento tem potencial para desencadear uma aprendizagem (IZQUIERDO, 2018). Por sua vez, a exposição a fatores ambientais estressantes pode interromper a formação normal dos circuitos cerebrais e sinapses, influenciando sistemas cerebrais complexos, como por exemplo, os que envolvem os processos de aprendizagem e memória (ÇALIŞKAN; MÜLLER; ALBRECHT, 2020). Portanto, para elucidar os mecanismos comportamentais e morfo-químico-funcionais relacionados ao estresse na primeira infância é importante que mais estudos sejam desenvolvidos. Também é importante que se desenvolvam estratégias capazes de prevenir, atenuar ou reverter os danos causados pelo estresse precoce, e algumas delas serão discutidas adiante.

2.2 Estresse na primeira infância

O estresse é uma resposta importante para que ocorra a adaptação necessária para a homeostase, desempenho e sobrevivência diante de estímulos específicos (FENOGLIO, 2006; GALLEY et al., 2014). A resposta ao estresse ocorre sempre que um indivíduo se depara com um desafio endógeno ou exógeno percebido

como desagradável, adverso ou ameaçador. Pode ser induzida por estímulos físicos, fisiológicos ou psicológicos (CLARK; MACH, 2016).

Dentre os componentes do SNC, o cérebro é o principal órgão envolvido na resposta ao estresse (MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016), e tem a capacidade de avaliar e determinar o que é ameaçador e, portanto, potencialmente estressante, bem como de comandar as respostas fisiológicas e comportamentais decorrentes do estresse (DERKS et al., 2016).

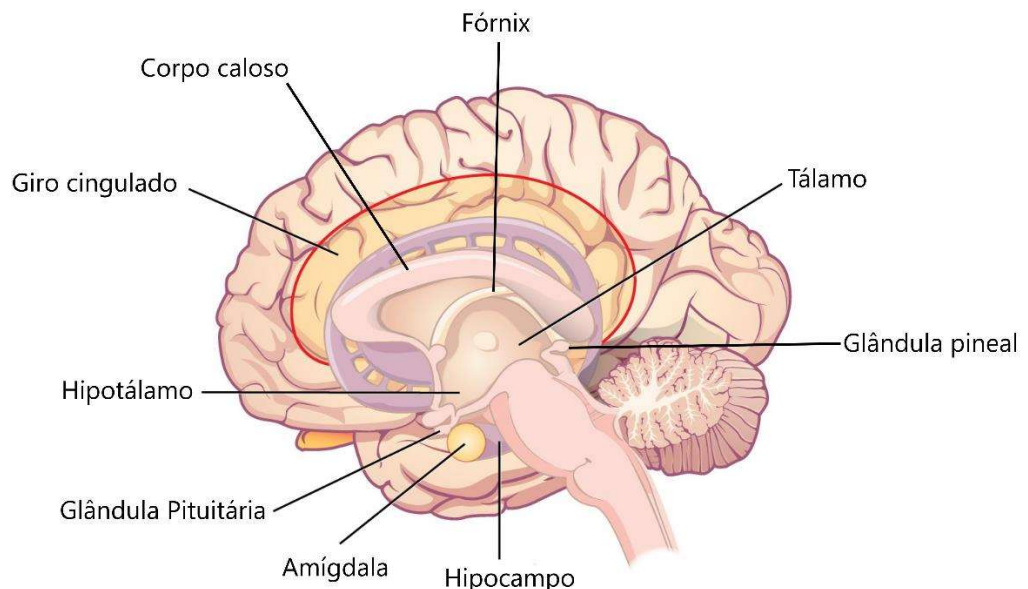
As experiências estressantes durante o início da vida têm um impacto potente e complexo no cérebro de seres humanos e roedores (BURNS et al., 2018). Após um evento estressor na primeira infância, ocorre uma comunicação bidirecional entre o cérebro e os órgãos dos demais sistemas fisiológicos por meio de mecanismos neurais e endócrinos (KIM; PELLMAN; KIM, 2015; KOLB; HARKER; GIBB, 2017; MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016), o que torna o cérebro em desenvolvimento particularmente vulnerável à influências ambientais (LI et al., 2019), a qual pode persistir ao longo da vida (DALAVERI et al., 2017).

O estresse nesse período causa a liberação e modificação da expressão de vários mediadores de estresse e neurotransmissores em regiões cerebrais específicas (DE MATOS et al., 2020; LI et al., 2019). A interação desses mediadores com neurônios e redes neuronais em desenvolvimento é a principal causa de alterações estruturais e funcionais de longa duração (e até mesmo permanentes), as quais são associadas a psicopatologias na idade adulta (DE MATOS et al., 2020; ROSS et al., 2015). Assim, o efeito do estresse nesta fase é diferente dos efeitos majoritariamente transitórios do estresse no cérebro adulto (LI et al., 2019).

O estresse não é uma entidade unitária, mas um espectro de sinais que varia tanto em gravidade quanto em duração (KIM; PELLMAN; KIM, 2015). A exposição ao estresse leve ou de curta duração, muitas vezes melhora a memória e a tomada de decisão, aumentando a plasticidade sináptica, refletindo a importância adaptativa de lembrar circunstâncias ameaçadoras ou perigosas (IZQUIERDO, 2018; MCGAUGH, 2000). No entanto, esses mesmos mecanismos, quando ativados intensamente ou por um período prolongado, podem contribuir para o desenvolvimento de inúmeras psicopatologias (DERKS et al., 2016; KIM; PELLMAN; KIM, 2015; WIDIGER; CLARK, 2000). Em humanos e roedores adultos, o estresse crônico geralmente exerce efeitos adversos nas funções cognitivas, incluindo a memória (DE MATOS et al., 2020; LI et al., 2019).

Redes cognitivas, como aquelas localizadas no hipocampo (Figura 4), uma estrutura localizada no lobo temporal medial associada à cognição, aprendizagem (GE et al., 2015) e formação de memórias declarativas (ou explícitas) estáveis, são altamente suscetíveis ao estresse (KIM; DIAMOND, 2002). Regiões como o córtex pré-frontal e estruturas envolvidas em processos emocionais, como amígdala e o núcleo accumbens, também são particularmente vulneráveis aos efeitos do estresse (KIM; PELLMAN; KIM, 2015; WINGENFELD; WOLF, 2014).

Figura 4 - Representação do hipocampo em um cérebro humano. A imagem representa uma vista em corte sagital de um cérebro humano, mostrando as estruturas mesolímbicas, incluindo o hipocampo e as estruturas subjacentes.



Fonte: Sosa, PM 2021.

Já se sabe que a proliferação, diferenciação e migração neuronal estão aumentadas durante as primeiras semanas após o nascimento (DALAVERI et al., 2017). A neurogênese das células granulares do hipocampo, tanto em roedores quanto em humanos, também está aumentada, e atinge seu pico na 2ª semana de vida e no 2º mês após o nascimento, respectivamente (DALAVERI et al., 2017; FENOGLIO, 2006). Sendo assim, pode se dizer que existem múltiplas janelas de tempo no início da vida, e que os sistemas em desenvolvimento se tornam especialmente sensíveis às experiências ambientais (BURNS et al., 2018).

Em seres humanos, o estresse no início da vida está associado à anormalidades morfológicas no hipocampo, à redução da densidade sináptica

(CHAMPAGNE et al., 2008; DELPECH et al., 2016), e à ativação anormal do hipocampo na idade adulta (CHUGANI et al., 2001).

Eventos distintos também estão associados aos danos causados pelo estresse. Um exemplo é a liberação de hormônios específicos que atuam no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). Após a exposição a um estressor, o hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e a arginina vasopressina (AVP) são secretados pelo núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo (LEVINE; GLICK; NAKANE, 1967; PERVANIDOU; CHROUSOS, 2018). O CRH e o AVP ativam a hipófise anterior para secretar o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que, por sua vez, estimula o córtex adrenal a produzir corticosteroides, o produto final do eixo HPA (LEVINE; GLICK; NAKANE, 1967).

O CRH atua principalmente por meio do receptor 1 do CRH (CRHR1) (REFOJO; HOLSBOER, 2009), que não é apenas abundantemente expresso na pituitária (também nominada hipófise) anterior, mas também no córtex pré-frontal, hipocampo, NPV e amígdala basolateral (BLA); todas regiões envolvidas na mediação e regulação da responsividade comportamental e neuroendócrina ao estresse (VAN BODEGOM; HOMBERG; HENCKENS, 2017). A ativação de CRHR1 pelo CRH, que não é apenas liberada pelo NPV, mas também por células que expressam CRH no hipocampo e amígdala central, é geralmente considerada mediadora da iniciação de estresse, enquanto a ativação de CRHR2 moderaria sua terminação (HENCKENS; DEUSSING; CHEN, 2016; VAN BODEGOM; HOMBERG; HENCKENS, 2017).

Os corticosteroides cruzam facilmente a barreira hematoencefálica (BHE) para influenciar a função cerebral por meio da ligação a dois receptores: os receptores de glicocorticóides (GRs) e os receptores de mineralocorticóides (MRs), que diferem tanto na distribuição quanto na afinidade por seu ligante (DASKALAKIS et al., 2015; REUL; DE KLOET, 1985). A expressão de MR é principalmente restrita às áreas límbicas, com os mais altos níveis de expressão encontrados no hipocampo (REUL; DE KLOET, 1985; VAN BODEGOM; HOMBERG; HENCKENS, 2017).

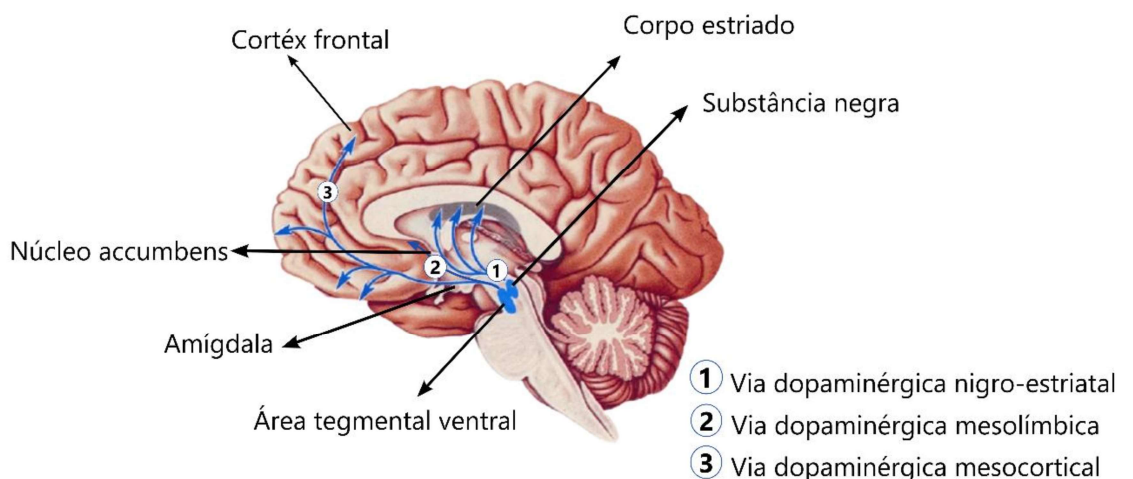
Para estudar os mecanismos pelos quais o estresse na primeira infância altera o funcionamento do cérebro, modelos animais são amplamente utilizados. Um dos modelos utilizados é a privação materna (PM) em roedores; existem muitos modelos descritos na literatura, tendo em comum a retirada da mãe da presença dos filhotes nos primeiros dias pós-natal (MARCO et al., 2015). A PM ativa o eixo HPA e, portanto, a liberação de corticosterona (CORT) durante o período de hiporresponsividade ao estresse (LEVINE; GLICK; NAKANE, 1967; PLOTSKY; MEANEY, 1993). A partir de

estudos anteriores, principalmente em animais adultos submetidos à PM no início da vida, tornou-se evidente que a PM afeta a morfologia neuronal e a transmissão sináptica em várias áreas do cérebro (OOMEN et al., 2011).

Uma vez que o hipocampo dos roedores ainda está em desenvolvimento durante as primeiras semanas de vida pós-natal (TURNER et al., 1998), e tem uma alta expressão de receptores de mineralocorticóides e glicocorticóides (MR e GR respectivamente), esta área do cérebro é altamente suscetível a influências externas precoces (DERKS et al., 2016). Os altos níveis de CORT na região CA1 do hipocampo, induzidos pela PM, mostraram-se capazes de suprimir a potenciação de longo prazo (LTP; do inglês *long-term potentiation*, fenômeno eletrofisiológico essencial para a formação de memória e aprendizagem) (DERKS et al., 2016).

Além disso, as consequências comportamentais das alterações induzidas pelo estresse precoce podem estar relacionadas a interferências na excitabilidade dos neurônios do circuito mesolímbico da dopamina e da área tegmental ventral (AV-DA) (DOUMA; DE KLOET, 2020) (Figura 5).

Figura 5 - Circuito mesolímbico da dopamina. As vias dopaminérgicas mesolímbicas estão representadas em setas na cor azul. Nessa imagem estão representadas as vias dopaminérgicas nigro-estriatal (1); mesolímbica (2); mesocortical (3).



Fonte: Sosa, PM, 2021.

Também cabe ressaltar que a neurotransmissão da dopamina (DA) no córtex pré-frontal (CPF) está envolvida na modulação da responsividade ao estresse. Resultados convincentes mostram que eventos estressantes no início da vida estão

associados a concentrações aumentadas de DA no CPF nos primeiros dias após a exposição ao estresse (MOHAMMADIAN et al., 2017; MOTAHARI; SAHRAEI; MEFTAHI, 2016). A atividade dopaminérgica excessiva no CPF medial após o estresse tem um impacto negativo em algumas memórias e nas funções executivas em roedores, macacos e humanos, tornando-os incapazes de processar informações e prejudicando a função cognitiva (BAHARI; MEFTAHI; MEFTAHI, 2018).

O estresse na primeira infância é considerado um grande problema de saúde pública e bem-estar social (GILGOFF; SINGH, 2020; REINCKE; HANGANU-OPATZ, 2017), pois afeta cerca de 40% das crianças ocidentais (HARRISON; BAUNE, 2014). As adversidades no início da vida podem ser representadas por negligência, abuso emocional, abuso físico e/ou abuso sexual (ROSE; ESLINGER, 2016), institucionalização, pobreza extrema (BURNS et al., 2018), entre outros.

Tais experiências têm efeitos de reprogramação e podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento, incluindo transtornos afetivos, como depressão e autismo, esquizofrenia, transtornos alimentares (BALE et al., 2010), demências, como doença de Alzheimer (LEMICHE, 2018) e demais distúrbios mnemônicos (MENEZES et al., 2020). Devido ao seu início precoce, prevalência e cronicidade, alguns desses transtornos estão entre as maiores causas de incapacidade em todo o mundo (ROSE; ESLINGER, 2016). Sendo assim, considerando as consequências do estresse na primeira infância, a sua gravidade e promoção de alterações que persistem na idade adulta, há uma necessidade crítica de compreender a fisiopatologia subjacente a esta condição.

2.3 Estresse na primeira infância e memória

A memória representa um dos mais importantes processos cognitivos desempenhados pelo ser humano, pois além de ser responsável pela criação da identidade pessoal de cada indivíduo e por guiar em maior ou menor grau as tarefas cotidianas, está relacionada a outras funções corticais igualmente importantes, tais como a função executiva e o aprendizado (MOURÃO; FARIA, 2015).

A memória compreende a aquisição, a conservação e a evocação de informações (IZQUIERDO, 2018). A aquisição corresponde a aprendizagem propriamente dita (BEKINSCHTEIN et al., 2007), e diz respeito ao momento em que a informação chega até o SNC através das estruturas sensoriais, as quais transportam

a informação recebida até o cérebro (MOURÃO; FARIA, 2015). A consolidação representa os processos de formação de memórias de longa duração, que geram alterações morfológicas através de novos circuitos, e de alterações funcionais em circuitos pré-existentes, que representam a formação de novos canais ou novas proteínas sinalizadoras, que otimizam a transmissão sináptica (IZQUIERDO, 2018; MOURÃO; FARIA, 2015). A consolidação da memória de longo prazo envolve expressão gênica e síntese de proteínas que modificam sinapses de regiões cerebrais específicas (FURINI; MYSKIW; IZQUIERDO, 2014). Durante o curso temporal desses processos de “arquivamento”, a informação é armazenada temporariamente na memória de curta duração. Por fim, a evocação representa o momento da lembrança (IZQUIERDO, 2018), quando se pode afirmar, inequivocamente, que houve aprendizagem e formação de memória.

As memórias possuem classificações distintas, e podem ser divididas de acordo com a sua função, duração e conteúdo (IZQUIERDO, 2011), e conforme a classificação pelo conteúdo as memórias ainda podem ser declarativas, semânticas ou autobiográficas (IZQUIERDO, 2018).

As memórias declarativas são aquelas que podem ser descritas, chamadas de memórias conscientes para fatos e eventos, como a memória de reconhecimento, que fornece vantagens adaptativas relacionadas à sobrevivência, uma vez que permite a identificação e discriminação de características específicas de um evento, bem como a comparação com características de memórias previamente adquiridas (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017; MEDINA et al., 2008). Dessa forma, os testes de memória de reconhecimento, como o teste de reconhecimento de objetos, são utilizados em pesquisas que investigam a neurobiologia da memória declarativa de mamíferos (WINTERS; SAKSIDA; BUSSEY, 2008).

O processo de desenvolvimento de memória estável, conhecido como consolidação (IZQUIERDO, 2018), pode ser dividido em pelo menos duas fases paralelas: uma fase independente da síntese de proteínas e RNA, que dura de minutos a 1-3 horas (Memória de curto prazo - MCP) e uma fase dependente da expressão gênica, síntese de proteínas e mRNA, que dura de várias horas a dias, semanas ou ainda mais (Memória de longo prazo – MLP) (MCGAUGH, 2000; MEDINA; IZQUIERDO, 1995). Durante a formação da memória, acredita-se que a síntese de proteínas seja necessária para transformar as informações recém aprendidas em modificações sinápticas estáveis (MCGAUGH, 2000). Logo, a regulação da expressão

de várias proteínas tem sido associada ao processo de aprendizagem (BEKINSCHTEIN et al., 2007).

Essas regulações ocorrem localmente nas sinapses individuais, LTP ou depressão de longo prazo (LTD, do inglês *long-term depression*) (DIERING; HUGANIR, 2018), sendo responsáveis pelo que chamamos de “força” sináptica. Um mecanismo primário no controle da força sináptica durante a plasticidade é uma alteração no número, composição e propriedades biofísicas dos receptores de glutamato do tipo AMPA (AMPA) na membrana pós-sináptica (DIERING; HUGANIR, 2018; HUGANIR; NICOLL, 2013; MALINOW; MALENKA, 2002). Esses receptores são canais iônicos controlados por glutamato e que medeiam a maioria das transmissões sinápticas excitatórias rápidas no cérebro (DIERING; HUGANIR, 2018; DILLON; PIZZAGALLI, 2018; IZQUIERDO, 2018).

Evidências recentes sugerem que a exposição a adversidades no início da vida estabelece mudanças duradouras na plasticidade sináptica e LTP (BRUNSON et al., 2005; DERKS et al., 2016; RODENAS-RUANO et al., 2012), que podem estar subjacentes aos déficits de aprendizagem e memória observados após o estresse precoce (DERKS et al., 2016). As alterações na estrutura do hipocampo, redes neuronais e suas funções sugerem que o estresse precoce pode contribuir para déficits cognitivos induzidos por essas alterações (IORIO et al., 2017). O hipocampo pode ser particularmente sensível, uma vez que essa área continua a se desenvolver no período pós-natal (NIJHOLT et al., 2004).

De fato, estudos em humanos mostraram que adversidades no início da vida estão associadas a um volume hipocampal reduzido em adultos (ANDERSEN; TEICHER, 2008; TEICHER; ANDERSON; POLCARI, 2012). Além disso, filhotes de ratos que receberam baixa quantidade de cuidados maternos no início da vida mostraram diminuição da complexidade dendrítica, bem como menor expressão de marcadores sinápticos na região CA1 hipocampal e no giro dentado na idade adulta (BAGOT et al., 2009; CHAMPAGNE et al., 2008; LIU et al., 2000).

Infelizmente, ambientes adversos no início da vida são frequentemente encontrados em grande parte das populações humanas. O estresse na infância leva a diversos prejuízos cognitivos, alguns deles relacionados ao aprendizado e à memória (BANQUERI et al., 2021). No entanto, os mecanismos exatos que estão por trás das consequências das adversidades no início da vida para o funcionamento do cérebro posterior permanecem mal compreendidos (LESUIS; LUCASSEN; KRUGERS, 2019).

2.4 Estresse na primeira infância, memória e sistema dopaminérgico

A neuromodulação dopaminérgica desempenha diversos papéis no SNC, dependendo amplamente de sua fonte e das áreas cerebrais alvo (DUSZKIEWICZ et al., 2019). Além de seu papel bem conhecido na influência do comportamento contínuo do controle do movimento (CENCI, 2007; DODSON et al., 2016) e sinalização de recompensa (CHANG et al., 2016; SCHULTZ, 2007; STEINBERG et al., 2013) também foi sugerido o papel da dopamina na modulação de processos mnemônicos dependentes do hipocampo, agindo seletivamente para potencializar a retenção em diferentes estágios de formação da memória (LISMAN; GRACE; STREET, 2005).

Além da dopamina propriamente dita, estudos comportamentais confirmaram que a ativação dos receptores dopaminérgicos D1 e D5 contribui para a codificação da memória (PEZZE; BAST, 2012), e é fundamental para formar memória de longo prazo dependente da síntese de proteínas (DUSZKIEWICZ et al., 2019). Ainda, foi demonstrado que novas experiências induzem a liberação de dopamina no hipocampo, promovendo a codificação e a persistência de traços de memória (FREY; FREY, 2008; REDONDO; MORRIS, 2013). Além disso, pesquisas adicionais fortaleceram a evidência de que a dopamina é necessária para a LTP tardia em CA1 e atribuíram à classe D1 dos receptores de dopamina o papel-chave para esse processo (LISMAN; GRACE; DUZEL, 2011; PEZZE; BAST, 2012).

A dopamina também desempenha papel importante na formação da memória através do modelo de marcação e captura sináptica (STC, do inglês, *synaptic tagging and capture*) (DILLON; PIZZAGALLI, 2018). Este modelo coloca uma ênfase clara na dopamina, e trabalhos recentes confirmam a importância desse neurotransmissor para a formação das memórias (DILLON; PIZZAGALLI, 2018; FREY; MORRIS, 1998). A teoria do STC propõe que as sinapses ativadas sejam marcadas com marcadores moleculares específicos que as identificam como candidatas ao fortalecimento (FREY; MORRIS, 1998). Se a memória inicial for fraca, e/ou se nenhuma atividade neuronal moduladora acontecer nesse período, as *tags* decaem e a LTP precoce desaparece. Em contrapartida, se a memória original for forte, ou houver a entrega de uma recompensa ou exposição a um novo ambiente na janela temporal de consolidação da memória, poderá haver liberação de dopamina, que por sua vez desencadeia a síntese de proteínas relacionadas à plasticidade (PSPs) que podem solidificar as

conexões pré-sinápticas e pós-sinápticas correspondendo ao LTP tardio (FREY; MORRIS, 1998).

Em contrapartida aos eventos regulares da formação da memória, evidências sugerem que o estresse atua como um gatilho capaz de suprimir a neurogênese hipocampal, inibir os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos e sensibilizar a resposta da amígdala às informações negativas (ROOZENDAAL; MCEWEN; CHATTARJI, 2009). Em animais esses três efeitos indicam que o estresse pode prejudicar a consolidação da memória (DILLON; PIZZAGALLI, 2018).

O estresse crônico no início da vida também foi associado a efeitos prejudiciais na memória em ratos, promovendo a atrofia dendrítica e a redução da neurogênese no hipocampo (MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016; ROSENKRANZ; VENHEIM; PADIVAL, 2010). Em humanos, no entanto, os efeitos do estresse crônico na cognição são menos estudados (RAYMOND et al., 2018). Já se sabe que a exposição ao estresse no início da vida pode moldar distúrbios neurodegenerativos na vida adulta, e diversos fatores que podem estar associados aos déficits de memória causados pelo estresse precoce, como a diminuição da LTP (LESUIS; LUCASSEN; KRUGERS, 2019) e aumento da reatividade do eixo HPA (JAHNG et al., 2010).

A PM é considerada um modelo animal de experiência estressante no início da vida (MELLO et al., 2009). Muitos estudos demonstraram que a PM pode levar a alterações permanentes nos diferentes sistemas de neurotransmissores em resposta ao estresse, incluindo o sistema dopaminérgico (JAHNG et al., 2010; NEVES et al., 2020). Sendo assim, estudar as alterações do sistema dopaminérgico após a PM tem sido de particular interesse, pois a dopamina está associada a comportamentos importantes como a motivação, recompensa (BLOOM, 1988) e retenção de memória (LISMAN; GRACE; DUZEL, 2011).

2.5 Estresse na primeira infância, memória e BDNF

O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF, do inglês *brain-derived neurotrophic factor*) pertence a uma família de pequenas proteínas que também incluem o fator de crescimento do nervo (NGF, do inglês *nerve growth factor*), a neurotrofina 3 (NT-3) e a neurotrofina 4 (NT-4) (BEKINSCHTEIN; CAMMAROTA; MEDINA, 2014; BJÖRKHOLM; MONTEGGIA, 2016; SASI et al., 2017). As neurotrofinas maduras ligam-se a receptores específicos chamados receptores da

proteína tirosina quinase (trkA, trkB, trkC). O BDNF ativa especificamente os receptores trkB (VON BOHLEN UND HALBACH; VON BOHLEN UND HALBACH, 2018).

O BDNF é o membro predominante da família das neurotrofinas no cérebro adulto e atende a muitas funções críticas no sistema SNC (SASI et al., 2017). Dentre as principais funções desse fator de crescimento estão a maturação neuronal, indução da formação de sinapses e plasticidade sináptica (PARK; POO, 2013), bem como regulação da sobrevivência e diferenciação de populações neuronais durante o desenvolvimento (BEKINSCHTEIN et al., 2007; BEKINSCHTEIN; CAMMAROTA; MEDINA, 2014). Em um amplo espectro, o BDNF provou ser necessário para a formação e persistência da memória em diferentes tarefas de aprendizagem, e está diretamente ligado ao desenvolvimento da LTP tardia, uma forma de plasticidade sináptica que se acredita estar subjacente à formação da MLP (BEKINSCHTEIN et al., 2007).

A plasticidade sináptica, que é um substrato importante para a formação da memória (KOWIAŃSKI et al., 2018), é alterada após a PM ou exposição à adversidades no início da vida (CHAMPAGNE et al., 2008; FENOGLIO, 2006; OOMEN et al., 2011). Compreender como a PM impacta a plasticidade sináptica pode ajudar a explicar os efeitos do estresse precoce nas deficiências cognitivas posteriores. O BDNF é um mediador chave da plasticidade neural tanto no CPF quanto no hipocampo, e sua diminuição no cérebro também foi associada a eventos adversos no início da vida (FACHIM et al., 2020; FENOGLIO, 2006).

A diminuição da plasticidade sináptica após eventos estressores no início da vida pode estar relacionada a uma diminuição dos receptores N-metil- D-aspartato (NMDARs), que são cruciais para a transcrição do mRNA do BDNF. Logo, a indução de LTP, e suas propriedades podem ser alteradas pela exposição à experiências estressantes no início da vida (BAGOT et al., 2009; RODENAS-RUANO et al., 2012).

Em um estudo recente, o estresse no início da vida mostrou afetar a memória de curto prazo e a plasticidade sináptica no hipocampo, alterações que permaneceram até a idade adulta (LESUIS; LUCASSEN; KRUGERS, 2019). Esses resultados foram associados à diminuição de GluN2B (Receptor NMDA), dado seu papel na plasticidade sináptica e nos processos de aprendizagem e memória.

Embora diversas teorias sobre os déficits de memória induzidos pela PM estejam disponíveis na literatura (BURNS et al., 2018; FACHIM et al., 2020), todas elas convergem para a diminuição da expressão do BDNF hipocampal, mostrando

que sua diminuição causa déficits na consolidação da MCP e MLP, e perturba a flexibilidade cognitiva (MENEZES et al., 2020).

2.6 Estratégias de neuroproteção

O termo neuroproteção diz respeito a mecanismos ou estratégias protetoras contra danos que possam afetar a integridade das estruturas do SNC, como doenças neurodegenerativas, acidente vascular encefálico isquêmico ou hemorrágico, deficiência ou ausência de algum suprimento, entre outros.

As características neuroprotetoras de um composto ou estratégia são baseados em sua eficácia na melhoria de um ou mais dos principais mecanismos de lesão tecidual (BABADJOUNI et al., 2017).

Como já discutido anteriormente, a exposição ao estresse durante o início da vida é um dos estressores mais potentes (TALGE et al., 2007), e pode ter um impacto duradouro nos sistemas neural, hormonal e comportamental, que culminam em déficits cognitivos e emocionais (MACRÌ; ZORATTO; LAVIOLA, 2011). Tendo em vista que o estresse precoce pode desencadear inúmeras psicopatologias (GOMES; ZHU; GRACE, 2019), estudos nessa área vem crescendo nos últimos anos.

O aumento no número de estudos relacionados ao estresse no início da vida, principalmente os que são mimetizados pela PM, possibilita a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos precoces e daqueles desencadeados mais tarde na vida. Compreender os mecanismos que levam aos danos mnemônicos e cognitivos relacionados à PM têm contribuído para o desenvolvimento de novas abordagens neuroprotetoras (TARGUM; NEMEROFF, 2019).

Algumas estratégias de neuroproteção relacionadas à PM já são bem elucidadas na literatura, como por exemplo o enriquecimento ambiental (MENEZES et al., 2020), que mostrou ser uma estratégia capaz promover o aumento da espessura do córtex cerebral e arborização dendrítica, promover a neurogênese e potencialização de longo prazo em ratos (FRANCIS et al., 2002), além de aumentar os níveis de BDNF em animais submetidos à PM (MENEZES et al., 2020).

Outra forma de neuroproteção bastante estudada, inclusive em nosso grupo de estudo, é a suplementação com chás provenientes da *Camellia sinensis*, como o chá verde (MENEZES et al., 2017; SOSA; SOUZA; MELLO-CARPES, 2018). Dados recentes demonstraram que a PM causa déficits de memória de curto e longo prazo associados ao estresse oxidativo do hipocampo, e que a suplementação com chá

verde previne os déficits de memória melhorando o desequilíbrio oxidativo hipocampal (MENEZES et al., 2017).

Estratégias como exercício regular (NEVES et al., 2015), e administração de agentes neuroprotetores sintéticos (SCHIAVONE et al., 2019) ou naturais (LI et al., 2019) também já foram discutidas na literatura, e contribuem para a reversão dos danos causados pela PM. A seguir, serão descritas três estratégias de neuroproteção investigadas nos estudos que compõem esta tese.

2.6.1 Exercício Físico como estratégia de neuroproteção

Não há dúvida de que o exercício aeróbico promove a saúde e a melhora da função cerebral (WANNER et al., 2021), sendo responsável também pela melhoria da qualidade de vida (GREEN; LOPRINZI, 2019).

Existem diversas evidências sobre o potencial neuroprotetor dos exercícios regulares ou de longo prazo (GREEN; LOPRINZI, 2019), e vários grupos de pesquisa fizeram progressos consideráveis na compreensão de como o exercício pode servir para melhorar a memória em humanos (BENEDETTI et al., 2018; CASSILHAS et al., 2007) e roedores (CEFIS et al., 2019; VENEZIA; QUINLAN; ROTH, 2017).

Os modelos de exercício aeróbico relacionam seus efeitos benéficos a alguns fatores neuroplásticos, como a regulação positiva de catecolaminas (por exemplo, dopamina), bem como fatores neurotróficos (por exemplo, níveis de BDNF) (DINOFF et al., 2017; MCMORRIS et al., 2008), plasticidade sináptica no córtex motor primário (MELLOW et al., 2020; SINGH; STAINES, 2015), e um metabolismo cerebral aumentado (OGO; AINSLIE, 2021).

Nesse contexto, o exercício pode ser um tratamento não farmacológico promissor para indivíduos com doenças que acometem o SNC, como as demências (WANNER et al., 2021), além de diminuir o risco de condições patológicas, incluindo doenças cardiovasculares e hipertensão (SHARMAN; LA GERCHE; COOMBES, 2015), síndrome metabólica (GABRIEL; ZIERATH, 2019), entre outras.

Dentro de uma gama variada de modalidades de exercício, há poucos anos pesquisadores começaram a investigar os possíveis efeitos de uma única sessão de exercício físico (LABBAN; ETNIER, 2011), que demonstrou facilitar a consolidação e persistência da memória de reconhecimento de objetos (RO) em ratos sem déficit cognitivo (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017), bem como memória de habilidades motoras recém-adquiridas (ROIG et al., 2016; TAUBERT et al., 2015).

Estudos forneceram evidências de que o exercício agudo, realizado poucos minutos antes da tarefa de memória, é capaz de promover a memória de longo prazo (LABBAN; ETNIER, 2011, 2018), estabelecendo a importância da realização do exercício agudo em uma determinada janela temporal, já que ao ser realizado 1-2h após a tarefa de aprendizagem não se observou efeito benéfico sobre a consolidação da memória (PONTIFEX et al., 2016).

O estudo dos mecanismos envolvidos nos efeitos do exercício agudo sobre a memória indicam que ele pode favorecer a formação da memória por meio do aumento dos níveis de alguns neurotransmissores (por exemplo, dopamina e norepinefrina), que ativam várias vias de sinalização intracelular (por exemplo, PKA, proteína quinase A) para facilitar a transcrição de CREB e, por sua vez, aumentar a LTP de fase tardia (GREEN; LOPRINZI, 2019). Além disso, o exercício agudo pode promover a plasticidade sináptica, modulando diretamente o tráfego do receptor de glutamato do tipo AMPA (AMPA) para a membrana neuronal (VENEZIA; QUINLAN; ROTH, 2017). Como um aumento nos AMPARs sinápticos medeia a formação de LTP, a regulação da disponibilidade do AMPAR exerce um controle importante sobre os limiares de LTP e conseqüentemente, na plasticidade sináptica (DIERING; HUGANIR, 2018).

As catecolaminas também medeiam as adaptações cardiovasculares e metabólicas relacionadas ao exercício físico, e aumentam em resposta ao exercício agudo (ZOUHAL et al., 2008). A relação entre exercício agudo, catecolaminas e transcrição de BDNF sugere que o exercício agudo tem o potencial de ser uma estratégia prática e não invasiva para promover a neuroplasticidade por meio da ativação dessas vias (VENEZIA; QUINLAN; ROTH, 2017).

A partir desses dados, claramente, pesquisas dedicadas à investigação dos efeitos neuroprotetores de uma única sessão de exercício são necessárias para melhorar a compreensão de como o exercício agudo pode influenciar os aspectos relacionados a memória.

2.6.2 Novidade como estratégia de neuroproteção

O desenvolvimento de métodos de identificação de mecanismos para melhorar a persistência da memória e que promovam o benefício do bem-estar cognitivo são temas centrais nas pesquisas sobre memória (WANG, 2018; WANG; REDONDO; MORRIS, 2010).

Um comportamento que envolve implicitamente o aprendizado e que pode ser particularmente permissivo para a plasticidade sináptica do hipocampo é a exploração de ambientes novos (KAMIŃSKI et al., 2018; MENEZES et al., 2015; SCHOMAKER, 2019) A exposição à novidade tem sido um tópico de pesquisa popular por décadas, constituindo um rico corpo na literatura (SCHOMAKER, 2019).

Devido às diferentes linhas de pesquisa, os tipos de novos estímulos usados em estudos em animais e humanos são particularmente grandes. Na literatura humana os estímulos empregados consistem em sons ou imagens, enquanto as manipulações de novidades em animais muitas vezes consistem em inserir um animal em um ambiente inteiramente novo (ou seja, novidade espacial/ambiental) (MONCADA; VIOLA, 2007)

O princípio da novidade baseia-se na premissa de que um evento forte (novidade) pode facilitar a persistência de uma memória fraca (aprendizagem inicial). Esse processo de facilitar a persistência da memória usando um segundo evento comportamental (evento forte), desencadeia a síntese de proteínas relacionadas à plasticidade, que podem ser capturadas por sinapses e levar a mudanças de longo prazo (MONCADA; BALLARINI; VIOLA, 2015). Tal mecanismo é baseado na teoria da STC.

Foi demonstrado que a exposição à novidade promove a persistência de alguns tipos de memória, como a memória de medo contextual e a memória de reconhecimento de objetos (BALLARINI et al., 2009). No entanto, os efeitos benéficos da exposição à novidade são condicionados a uma janela de tempo específica, durante a qual a novidade pode aumentar a persistência da memória (MONCADA; BALLARINI; VIOLA, 2015). Assim, um estudo demonstrou que uma janela de tempo ideal para a exposição à novidade varia de 1h antes a 30 min após a codificação da sessão de aprendizado (MONCADA; VIOLA, 2007). Além disso, outros estudos postularam recentemente que a LTP precoce no hipocampo de ratos pode ser reforçada em LTP tardia pela exposição a um novo ambiente (LI et al., 2003; STRAUBE et al., 2003). Essa modulação está relacionada ao fato de que as proteínas relacionadas à plasticidade (PRPs), sintetizadas sob a influência da novidade, poderiam transformar formas transitórias de plasticidade em formas duradouras (MONCADA; VIOLA, 2007).

Outra descoberta importante é que as principais mudanças fisiológicas ocorrem durante o período inicial de exploração de um novo ambiente, por exemplo, uma diminuição na inibição GABAérgica somática é observada no giro dentado

durante a exploração inicial de um novo ambiente (MOSER, 1996; MOSER et al., 1995). Como uma redução na inibição GABAérgica pode facilitar a indução de LTP, aumentando a despolarização pós-sináptica (WIGSTROM; GUSTAFSSON, 1983), a exploração de novos ambientes altera a função hipocampal de uma maneira que facilitaria a indução de LTP (DAVIS; JONES; DERRICK, 2004).

A exposição à novidade também está relacionada ao aumento dos níveis de dopamina (KAMIŃSKI et al., 2018). Em um estudo recente foi demonstrado que o aumento dos níveis de dopamina facilita a potenciação de longo prazo no hipocampo; essa memória aprimorada, no entanto, é perdida quando os receptores de dopamina do hipocampo são bloqueados (LI et al., 2003). Nesse sentido, foi proposto que o sistema dopaminérgico e o hipocampo formam uma alça multissináptica que, a partir da novidade, excita transitoriamente os neurônios dopaminérgicos na área tegmental ventral, que, por sua vez, levam ao fortalecimento da plasticidade hipocampal através da ativação dos receptores de dopamina do hipocampo (KAMIŃSKI et al., 2018).

Tendo em vista que o estresse na primeira infância causa danos na memória e cognição, e que existem evidências do envolvimento do sistema dopaminérgico no mecanismo patológico destes danos, a exposição à novidade pode ser uma estratégia eficaz para reverter esses déficits.

2.6.3 L-Dopa como estratégia de neuroproteção

A dopamina, como já mencionado anteriormente, é um dos principais neurotransmissores no SNC, responsável pela modulação de uma série de domínios comportamentais, como recompensa, atenção, emoção e cognição (FIORILLO; TOBLER; SCHULTZ, 2003; SCHULTZ, 2002; WAELTI; DICKINSON; SCHULTZ, 2001). Além disso, a dopamina está intimamente relacionada aos processos de aprendizagem e memória (HUSTON; OITZL, 1989; IZQUIERDO, 2018).

Evidências crescentes de estudos em animais e humanos apoiam a noção de que os neurônios dopaminérgicos do complexo da substância negra/área tegmental ventral, junto com o estriado ventral e o hipocampo, formam uma alça funcional a serviço da aprendizagem e da memória (KAMIŃSKI et al., 2018; LISMAN; GRACE; DUZEL, 2011; SHOHAMY; ADCOCK, 2010). Dentro dessa alça, a dopamina desempenha um papel crítico, pois sua liberação modula a criação de memórias estáveis, permitindo que a LTP persista ao longo do tempo (HAAKER et al., 2013; RIPOLLÉS et al., 2018).

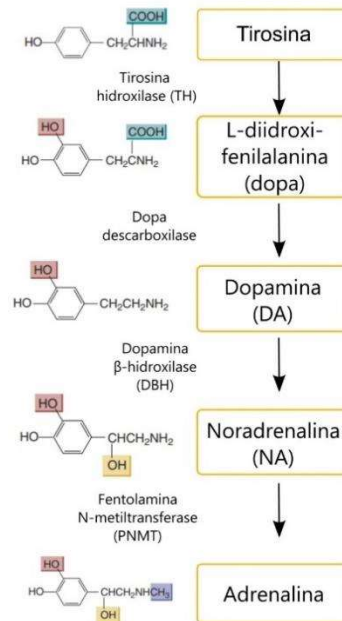
Um estudo recente em animais mostrou que a liberação do neurotransmissor dopamina é criticamente importante em muitos desses processos de consolidação e, especificamente, promove formas estáveis de LTP, um correlato celular da memória de longo prazo (HAAKER et al., 2013). Em alguns casos, como nas demências (ASANUMA; MIYAZAKI, 2016), doenças neurodegenerativas (FLÖEL et al., 2005) e em casos de estresse neonatal (NEVES et al., 2020), as sinapses dopaminérgicas são comprometidas pelo declínio dos níveis desse neurotransmissor (AMBRÉE et al., 2009).

A estimulação do sistema dopaminérgico pela administração do precursor metabólico da dopamina, o L-3,4-dihidroxifenilalanina (L-Dopa) (MIGUELEZ et al., 2016), demonstrou melhorar o aprendizado e a memória em humanos e roedores, destacando o importante papel da dopamina para o aprendizado e a formação da memória (AMBRÉE et al., 2009). A L-Dopa é rapidamente absorvida pelos neurônios dopaminérgicos, transformada em dopamina e armazenada em vesículas das quais será liberada na fenda sináptica cada vez que o neurônio dispara (RIPOLLÉS et al., 2018). Assim, a L-Dopa leva a um aumento geral da dopamina disponível para liberação nas áreas do cérebro inervadas por aferentes dopaminérgicos (MIGUELEZ et al., 2016).

Além disso, foi demonstrado que a L-Dopa exerce efeitos neurotróficos e protege os neurônios do estresse oxidativo em neurônios mesencefálicos e culturas gliais, e em neurônios (ASANUMA; MIYAZAKI, 2016; MENA; DAVILA; SULZER, 1997). Experimentos *in vitro* também mostraram que a L-Dopa em baixas doses pode reduzir a morte de neurônios dopaminérgicos e promover a formação de ramos nervosos (CHEN et al., 2019; ZHAO et al., 2016).

É importante ressaltar que a L-dopa em si não tem atividade farmacológica, porém, pode ser descarboxilada e convertida em dopamina pela atividade da enzima DOPA descarboxilase após passar pela barreira hematoencefálica (BHE) e atingir o sistema nervoso central (Figura 6) (WANG et al., 2017).

Figura 6 - Cascata de eventos de conversão da dopamina. Esquema de conversão dos neurotransmissores dopamina, noradrenalina e adrenalina a partir da tirosina e sua primeira enzima hidroxilase, a tirosina hidroxilase.



Fonte: Sosa PM, 2021.

A L-Dopa é convertida durante o metabolismo dos neurotransmissores catecolaminérgicos, dopamina, noradrenalina (NE) e adrenalina, que apresentam diferentes atividades biológicas (GRAVES et al., 2020). A L-dopa foi a primeira droga utilizada na terapia da doença de Parkinson, que é um distúrbio neurodegenerativo progressivo que envolve a perda de neurônios dopaminérgicos da substância negra pars compacta (BIZZARRI et al., 2015). Nesses casos, a administração da L-Dopa restabelece a morfologia sináptica e promove neuroadaptações funcionais nas regiões mesolímbicas, como o hipocampo, sugerindo uma recuperação completa da plasticidade sináptica quando a dopamina é “reposta” (CANNIZZARO et al., 2019).

Tendo em vista as vastas contribuições da administração da L-Dopa sobre os aspectos celulares responsáveis pela consolidação da memória, infere-se que sua utilização pode ser benéfica na reversão de déficits cognitivos em casos de estresse no início da vida mimetizados pela PM.

2.7 Modelos animais para estudo do estresse na primeira infância

O uso de modelos animais no estudo da anatomia, fisiologia humana e medicina comparada baseia-se no conceito de que outras espécies animais compartilham características fisiológicas e comportamentais com os humanos (ERICSSON; CRIM; FRANKLIN, 2013; ROBINSON et al., 2019). A utilização de modelos animais se desenvolveu a ponto de serem empregados em praticamente todos os campos da pesquisa biomédica (ERICSSON; CRIM; FRANKLIN, 2013).

Há muito tempo se reconhece que, especialmente na neurociência e na pesquisa comportamental, os roedores, principalmente os ratos, têm uma série de vantagens claras no seu uso experimental (ELLENBROEK; YOUN, 2016). Tais vantagens, como o tamanho relativamente grande de seus cérebros e o fácil manuseio dos animais, tornam os processos experimentais (invasivos e não invasivos) muito mais fáceis (ELLENBROEK; YOUN, 2016).

Com foco nos resultados de estudos epidemiológicos e clínicos realizados durante anos, os modelos animais têm auxiliado na identificação, prevenção e tratamento de distúrbios do neurodesenvolvimento (BALE et al., 2010). A utilização desses modelos torna possível identificar as alterações da estrutura e função do SNC, que podem promover doenças (DE MATOS et al., 2020), o que muitas vezes não é possível realizar em humanos.

Nesse sentido, os modelos animais são essenciais para compreender os resultados neurocomportamentais de algumas manipulações do desenvolvimento (MARCO et al., 2015). Os estudos em animais complementam os estudos observacionais e longitudinais em humanos (BRANCHI; CIRULLI, 2009). Além disso, oferecem uma estratégia válida para revelar os mecanismos neurobiológicos subjacentes às anomalias no desenvolvimento do cérebro, causadas por exemplo, pela exposição a fatores ambientais estressantes, que podem resultar em distúrbios neuropsiquiátricos (MARCO et al., 2015; NESTLER; HYMAN, 2010; TEICHER; TOMODA; ANDERSEN, 2006).

Existe uma grande variedade de modelos animais validados que mimetizam o estresse na primeira infância, muitos deles utilizados como paradigma de doenças como esquizofrenia e depressão mais tarde na vida (BALE et al., 2010). Apesar da grande variedade de modelos animais de estresse no início da vida, uma quantidade importante deles foi desenvolvida baseando-se na interrupção da interação prole-mãe, em roedores (LEVINE, 2005; MARCO et al., 2015; NISHI, 2020). Em modelos

experimentais, a separação dos filhotes da mãe no período pós-natal, tem fornecido uma importante contribuição para a compreensão das consequências do estresse nesta fase inicial da vida (BENETTI et al., 2009; MENEZES et al., 2020).

Uma revisão sobre os diferentes protocolos experimentais disponíveis até o momento foi publicada recentemente (MARCO et al., 2015). Dentre as variáveis disponíveis no protocolo de PM estão: idade específica para separação, separação da ninhada *versus* separação da mãe, duração e frequência do episódio de separação, entre outros (MARCO et al., 2015).

Os mecanismos pelos quais as experiências iniciais da vida, especialmente o estresse, e cuidados maternos, são capazes de programar o cérebro para conferir vulnerabilidade ou resiliência parecem envolver a modulação de diversos fatores epigenéticos, assim como dos sistemas de neurotransmissores, incluindo os catecolaminérgicos (BALE et al., 2010).

Dessa forma, a separação materna, dependendo do protocolo utilizado, é capaz de mimetizar diversas situações humanas de trauma no início da vida, como abandono, institucionalização, negligência, pobreza extrema, que inclui déficit alimentar e cuidados precários, entre outras situações de vulnerabilidade infantil.

3. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

3.1 Justificativa

As psicopatologias, incluindo comprometimento cognitivo, declínio da memória e demência, afetam mais de 50 milhões de pessoas em todo o mundo, impondo um fardo substancial aos indivíduos e à sociedade (SHORT; BARAM, 2020). Esses distúrbios surgem de uma combinação de fatores, incluindo os ambientais e as experiências às quais o indivíduo é exposto, tendo esses fatores maior impacto durante os períodos sensíveis do desenvolvimento (KIM; PELLMAN; KIM, 2015).

O estresse na primeira infância é considerado uma fonte de psicopatologias na idade adulta, exercendo um enorme impacto em termos de custos médicos e perda de potencial humano (BALE et al., 2010; SHORT; BARAM, 2020). Experiências estressantes ou traumáticas na primeira infância estão entre os fatores de risco mais importantes para o desenvolvimento de todo um espectro de doenças mentais e físicas na idade adulta (ENTRINGER; BUSS; HEIM, 2016). Essas experiências incluem, entre tantos fatores, o abuso sexual, violência física e emocional ou negligência, bem como a perda de pais ou cuidadores.

Segundo dados recentes, o estresse no início da vida está associado majoritariamente às condições socioeconômicas, bem como ao nível de instrução dos pais ou cuidadores, sendo assim, apresenta maior prevalência em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento (CROOKSTON et al., 2014; SHORT; BARAM, 2020).

A utilização de modelos animais permite que a relação causal entre experiências adversas no início da vida e a neurobiologia das consequências cognitivas seja investigada, sendo os modelos de PM em roedores amplamente aceitos e bem estabelecidos na literatura (BENETTI et al., 2009; MAGHAMI et al., 2018; MARCO et al., 2015; MENEZES et al., 2017, 2020; PIENAAR et al., 2008).

Através de estudos experimentais realizados pelo nosso grupo, verificamos que os déficits de memória causados pela PM estão associados à diminuição dos níveis de dopamina no hipocampo (NEVES et al., 2020), estrutura altamente suscetível ao estresse (KIM; DIAMOND, 2002). Além disso, alterações do sistema dopaminérgico em diferentes regiões do cérebro, tais como o estriado, córtex pré-frontal e amígdala de ratos submetidos à PM também podem estar associadas ao

desenvolvimento de comportamentos correlatos às psicopatologias (LLORENTE et al., 2007; RENTESI et al., 2010).

Neste trabalho investigamos a hipótese de que uma única sessão de exercício físico possa modular a aprendizagem, atenuando ou revertendo os danos cognitivos causados pela PM. Essa hipótese, afirma-se em estudos prévios que demonstram a eficácia do exercício físico na reversão dos prejuízos mnemônicos (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017; ERICKSON et al., 2011).

O exercício físico é descrito como uma abordagem não farmacológica eficaz para manter e melhorar a saúde do cérebro (VENEZIA; QUINLAN; ROTH, 2017). Pesquisas em humanos e roedores indicam que o hipocampo é particularmente beneficiado pela atividade física e exercícios (VOSS et al., 2013). As adaptações observadas no hipocampo após o exercício físico incluem a neurogênese (PEREIRA et al., 2007; REDILA; CHRISTIE, 2006) e a arborização dendrítica (LIN et al., 2012; STRANAHAN; KHALIL; GOULD, 2007).

Uma das formas pelas quais o exercício pode melhorar o aprendizado é por meio da expressão e liberação de BDNF, que, como descrito anteriormente, promove a plasticidade funcional e estrutural no hipocampo (PARK; POO, 2013). No hipocampo, o BDNF é regulado positivamente pela atividade física e treinamento físico (BERCHTOLD et al., 2005; VENEZIA; QUINLAN; ROTH, 2017). Além disso, a melhora da cognição advinda do exercício está relacionada ao aumento dos níveis de catecolaminas, incluindo a dopamina e de seus receptores no hipocampo (JUAREZ; SAMANEZ-LARKIN, 2019).

Embora haja um vasto conhecimento acerca dos benefícios da prática regular de exercício físico sobre o SNC, inclusive na PM (NEVES et al., 2015), estudos que descrevem os benefícios de uma única sessão de exercício ainda são raros. No entanto, recentemente em nosso laboratório demonstramos que essa modalidade promove a persistência da memória em ratos saudáveis, estando associada ao aumento dos níveis de catecolaminas no SNC (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017). Além disso, outro estudo descreveu o exercício agudo como uma estratégia capaz de manter estável a expressão e persistência de proteínas e fatores de transcrição responsáveis pela melhora da memória em camundongos idosos (VENEZIA; QUINLAN; ROTH, 2017).

Ainda neste trabalho, também propomos investigar um protocolo de exposição à novidade como estratégia de modulação da memória. Nossa hipótese baseia-se em um estudo prévio realizado pela nossa equipe, no qual demonstramos que a

exposição à novidade em ratos saudáveis facilitou a aprendizagem de extinção da memória aversiva, efeito que envolveu síntese de novas proteínas e aumento dos níveis de dopamina no hipocampo (MENEZES et al., 2015).

Em roedores, a exploração de um novo ambiente, objeto ou tarefa de aprendizagem está relacionada a estimulação de neurônios dopaminérgicos na ATV (FREY; MORRIS, 1998; NAVAKKODE; SAJIKUMAR; FREY, 2007), a liberação de dopamina no hipocampo (IHALAINEN; JR; FEENSTRA, 1999) e a transcrição do gene Arc (GUZOWSKI et al., 1999), eventos estes intimamente ligados a consolidação da memória. Além disso, Frey e Morris (1997) descreveram que é necessária a ativação de receptores dopaminérgicos para ativar a via AMPc / PKA, o que leva à síntese e distribuição de proteínas relacionadas à plasticidade (RPPs), que podem ser capturadas por marcadores sinápticos para estabilizar novos mecanismos efetores. Estes eventos caracterizam aqueles descritos na hipótese de STC para a formação de LTP (FREY; MORRIS, 1998; YAMASAKI; TAKEUCHI, 2017).

Por fim, buscamos investigar os efeitos da administração de um fármaco precursor da dopamina, a L-Dopa, capaz de aumentar as quantidades de dopamina no SNC, mesmo através de administração periférica (NEVES et al., 2020), na modulação da aprendizagem em ratos submetidos à PM. A administração de L-Dopa pode ser uma estratégia eficaz para o tratamento dos déficits de memórias após a PM, tendo em vista que, além do aumento dopaminérgico, a administração de L-Dopa está envolvida com o aumento da plasticidade sináptica (BORGKVIST; LIEBERMAN; SULZER, 2018).

Sendo assim, nossas investigações baseiam-se na tentativa de modular a consolidação da memória através de diferentes estratégias, atenuando o impacto de um evento estressor durante a fase de desenvolvimento na aprendizagem de uma tarefa.

3.2 Objetivo geral

Investigar os efeitos de diferentes estratégias neuroprotetoras na redução dos déficits de memória induzidos pela privação materna.

3.3 Objetivos específicos

Cada estudo objetivou investigar uma estratégia de neuroproteção específica, sendo assim, os objetivos específicos dos estudos que compõem esta tese são:

No primeiro estudo

Investigar os efeitos de uma única sessão de exercício agudo sobre a consolidação da memória de Reconhecimento de Objetos (RO) de ratos submetidos à privação materna;

Investigar os efeitos de uma única sessão de exercício agudo sobre a persistência da memória de RO de ratos submetidos à privação materna;

Investigar os efeitos uma única sessão de exercício agudo sobre os níveis hipocampais (hipocampo total) de dopamina de ratos submetidos à privação materna;

Investigar os efeitos uma única sessão de exercício agudo sobre os níveis hipocampais (hipocampo total) de noradrenalina de ratos submetidos à privação materna.

No segundo estudo

Investigar os efeitos da exposição à novidade sobre a consolidação de memória de RO de ratos submetidos à privação materna;

Investigar os efeitos da exposição à novidade sobre a persistência da memória de RO de ratos submetidos à privação materna.

No terceiro estudo

Investigar os efeitos da L-Dopa sobre a consolidação de memória de RO de ratos submetidos à privação materna;

Investigar os efeitos da L-Dopa sobre a persistência da memória de RO de ratos submetidos à privação materna;

Contribuir para a compreensão do papel do sistema dopaminérgico nos déficits de memória relacionados à privação materna.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Animais

Os experimentos desenvolvidos para compor esta tese foram realizados em concordância com os Princípios Éticos de Experimentação Animal e foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal do Pampa (CEUA/Unipampa) sob os respectivos protocolos:

Estudo 1 e 3: 050/2017 (Anexo 3 e 5).

Estudo 2: 054/2019 (Anexo 4)

Ao todo, contemplando os três estudos foram utilizadas 43 ratas Wistar fêmeas prenhas e 174 ratos Wistar machos provenientes de suas proles. As ratas prenhas procederam do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM-RS), e foram alojadas individualmente em caixas-moradia no Biotério Institucional (Unipampa – Uruguaiana/RS). Posteriormente, os animais oriundos da prole foram alojados 4 ou 5 por caixa caixas-moradia (conforme o experimento).

Todos os animais foram mantidos no Biotério da Unipampa, em ambiente com temperatura controlada ($23 \pm 2^\circ\text{C}$), em ciclo claro/escuro de 12h, com alimento e água por livre demanda.

4.2 Delineamento experimental

4.2.1 Estudo 1: Efeitos de uma sessão de exercício aeróbico realizada após a aprendizagem sobre o déficit de memória de RO induzido pela PM

Inicialmente a amostra deste estudo foi composta por 23 ratas Wistar prenhas. Após o nascimento foram utilizados 94 filhotes machos provenientes da prole destas fêmeas.

Os ratos foram divididos em dois grupos iniciais: privados (PM) e controle (CT). O dia do nascimento da prole foi considerado dia zero. Do dia pós-natal 1 (DPN-1) ao DPN-10, o protocolo de PM foi realizado com metade dos filhotes, conforme descrito adiante. Os ratos foram desmamados no DPN-21 (quando os tornam-se autônomos em relação aos cuidados da rata mãe) e alojados em gaiolas próprias para

a espécie (n = 5). Apenas os ratos machos foram incluídos nos experimentos descritos neste estudo; as ratas fêmeas foram doadas para utilização em outro projeto, conforme aprovação do CEUA/Unipampa.

Após a divisão inicial, os animais foram subdivididos em seis grupos (n = 15) + *naive* (n = 4), de acordo com os procedimentos adotados, descritos a seguir:

(i) Grupo controle (CT): Os ratos não foram submetidos ao protocolo de PM, e, quando adultos foram treinados na tarefa de memória de RO.

(ii) Grupo privação materna (PM): Os ratos foram submetidos ao protocolo de PM, e, quando adultos, foram treinados na tarefa de RO.

(iii) Grupo controle familiarizado ao aparato de exercício (CT + FAE): Os ratos não foram submetidos ao protocolo de PM, e, e, quando adultos foram familiarizados ao aparato de exercício (esteira para roedores) e foram treinados na tarefa de RO, sem passar pela sessão de exercício agudo após o treinamento de RO.

(iv) Grupo privação materna familiarizado ao aparato de exercício (PM + FAE): Os ratos foram submetidos ao protocolo de PM, e, quando adultos, foram familiarizados ao aparato de exercício e treinados na tarefa de RO, sem passar pela sessão de exercício agudo após o treinamento de RO.

(v) Grupo controle submetido ao exercício agudo (CT + EA): Os ratos não foram submetidos ao protocolo de PM, e, quando adultos, foram familiarizados ao aparato de exercício, treinados na tarefa de RO e submetidos a uma única sessão de exercício físico aeróbico imediatamente após o treino de RO.

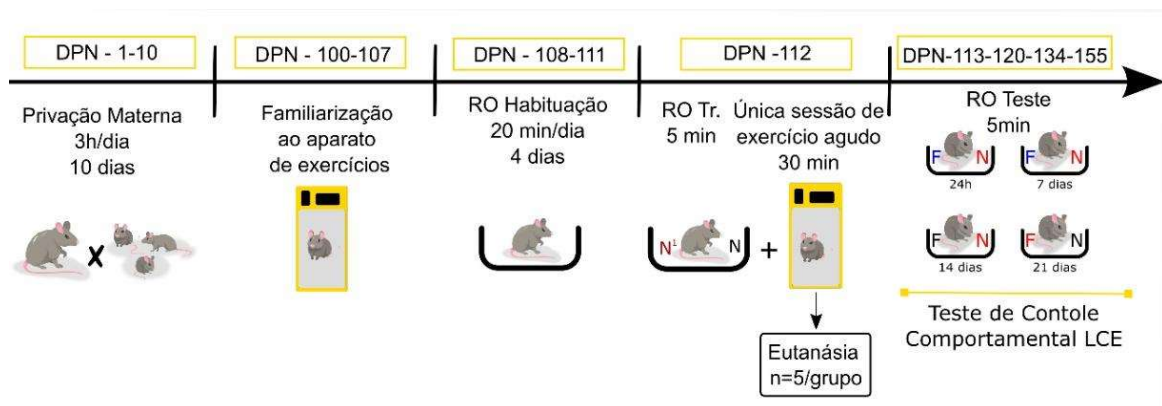
(vi) Grupo privação materna submetido ao exercício agudo (PM + EA): Os ratos foram submetidos ao protocolo de PM, e, quando adultos, foram familiarizados ao aparato de exercício, treinados na tarefa de RO e submetidos a uma única sessão de exercício físico aeróbico imediatamente após o treino de RO.

(vii) Grupo *naive*: Os ratos do grupo *naive* foram mantidos nas caixas moradia sem nenhum tipo de manipulação, com comida e água à vontade, e higienização regular da caixa moradia, conforme rotina do Biotério. Os ratos não foram submetidos a nenhum protocolo, seja de PM, familiarização ao aparato de exercício ou exercício. Também não foram submetidos a habituação ao aparato de reconhecimento de objetos e testes de memória.

Quinze ratos de cada grupo, exceto do grupo *naive*, foram treinados na tarefa de RO e submetidos aos protocolos específicos descritos para cada grupo. Dez animais de cada grupo foram submetidos ao teste de memória de RO 24h, 7, 14 e 21 dias após o treinamento de RO (Figura 7). Em todos os dias de teste, a tarefa de

Labirinto em Cruz Elevado (LCE) foi realizada após o teste de RO, como teste de controle para comportamento do tipo ansioso. Cinco animais de cada grupo, incluindo os do grupo *naive*, foram eutanasiados imediatamente após a sessão de exercício agudo, ou em tempo equivalente, no caso dos animais não submetidos ao exercício. Os seus cérebros foram isolados e os hipocampus foram rapidamente dissecados (bilateralmente) para uso nos testes bioquímicos.

Figura 7 - Desenho experimental do estudo 1. Metade dos animais utilizados neste estudo foi submetida ao protocolo de privação materna (PM) do DPN-1 ao DPN-10 (grupos ii, iv e vi). Os animais dos grupos iii a vi foram familiarizados ao aparato de exercício físico do DPN 100 ao DPN 107. Todos os animais, exceto os do grupo *naive*, foram habituados ao aparato utilizado na tarefa de memória de reconhecimento de objetos (RO) (DPN 108-111) e passaram pelo treino da tarefa (PND112), quando foram expostos a dois objetos novos (N) e diferentes entre si para livre exploração. Os animais dos grupos v e vi foram submetidos a uma única sessão de exercício aeróbico imediatamente após o treinamento de RO. Após a realização do exercício aeróbico, 5 animais de cada grupo, mais 4 animais *naive*, foram sacrificados e seus hipocampus isolados para análise bioquímica (HPLC). Os demais animais foram submetidos aos testes de RO 24h, 7, 14 e 21 dias após o treinamento de RO (DPN 113, 120, 134 e 155), quando os animais foram expostos a um objeto familiar (F) e a um novo objeto (N) para livre exploração. Em cada dia de teste, sempre após a sessão de teste de RO, o teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE) foi realizado como um teste de controle comportamental.



Fonte: Adaptado de Sosa et al., 2019.

4.2.2 Estudo 2: Efeitos da novidade sobre os déficits de memória induzidos pela PM

Inicialmente a amostra deste estudo foi composta por 10 ratas Wistar prenhas. Após o nascimento foram utilizados 40 filhotes machos provenientes da prole destas fêmeas. Os ratos foram divididos em dois grupos iniciais: privados (PM) e controle (CT). O dia do nascimento da prole foi considerado dia zero. Do dia pós-natal 1 (DPN-1) ao DPN-10, o protocolo de PM foi realizado com metade dos filhotes, conforme descrito adiante. Os ratos foram desmamados no DPN-21 (quando os tornam-se autônomos em relação aos cuidados da rata mãe) e alojados em gaiolas próprias para a espécie (n = 5). Apenas os ratos machos foram incluídos nos experimentos descritos neste estudo; as ratas fêmeas foram doadas para utilização em outro projeto, conforme aprovação do CEUA/Unipampa.

Após a divisão inicial, os animais foram subdivididos em quatro grupos, de acordo com os procedimentos adotados, descritos a seguir:

(i) Grupo controle (CT): Os ratos não passaram pelo processo de PM e foram submetidos treino e testes na tarefa de RO.

(ii) Grupo Novidade (NOVI): Os ratos não passaram pelo processo de PM, e foram submetidos ao treino e testes na tarefa de RO, adicionalmente, foram expostos à uma novidade 30 minutos antes do treino no RO.

(iii) Grupo privação materna (PM): Os ratos passaram pelo processo de PM e foram submetidos ao treino e testes na tarefa de RO.

(iv) Grupo privação materna exposto à novidade (PM + NOVI): Os ratos passaram pelo processo de PM, foram submetidos ao treino e testes na tarefa de RO, adicionalmente, foram expostos à uma novidade 30 minutos antes do treino na tarefa de RO.

Dez ratos de cada grupo foram submetidos ao teste de memória de RO 24h, 7, 14 e 21 dias após o treinamento de RO (Figura 8). Em todos os dias de teste, a tarefa de Labirinto em Cruz Elevado (LCE) foi realizada após o teste de RO, como teste de controle para comportamento do tipo ansioso.

Figura 8 - Desenho experimental do estudo 2. Metade dos animais utilizada neste estudo foi submetida ao protocolo de privação materna (PM) do DPN-1 ao DPN-10 (grupos iii e iv). Todos os animais foram habituados ao aparato utilizado na tarefa de memória de reconhecimento de objetos (RO) (DPN 100-103) e passaram pelo treino da tarefa (DPN 104), quando foram expostos a dois objetos novos (N) e diferentes entre si para livre exploração. Os animais dos grupos ii e iv foram expostos à novidade 30 minutos antes do treinamento de RO. Os ratos foram submetidos aos testes de RO 24h, 7, 14 e 21 dias após o treinamento de RO (DPN 105, 112, 120 e 127), quando os animais foram expostos a um objeto familiar (F) e a um novo objeto (N) para livre exploração. Em cada dia de teste, sempre após a sessão de teste de RO, o teste de LCE foi realizado como um teste de controle comportamental.



Fonte: Sosa, PM, 2021.

4.2.3 Estudo 3: Efeitos da L-DOPA sobre os déficits de memória causados pela DM.

Inicialmente a amostra deste estudo foi composta por 10 ratas Wistar prenhas. Após o nascimento foram utilizados 40 filhotes machos provenientes da prole destas fêmeas. Os ratos foram divididos em dois grupos iniciais: privados (PM) e controle (CT). O dia do nascimento da prole foi considerado dia zero. Do dia pós-natal 1 (DPN-1) ao DPN-10, o protocolo de PM foi realizado com metade dos filhotes, conforme descrito adiante. Os ratos foram desmamados no DPN-21 (quando os tornam-se autônomos em relação aos cuidados da rata mãe) e alojados em gaiolas próprias para a espécie (n = 5). Apenas os ratos machos foram incluídos nos experimentos descritos neste estudo; as ratas fêmeas foram doadas para utilização em outro projeto, conforme aprovação do CEUA/Unipampa.

Após a divisão inicial, os animais foram subdivididos em quatro grupos, de acordo com os procedimentos adotados, descritos a seguir:

(i) Grupo controle (CT): Os ratos não passaram pelo processo de PM e foram

submetidos treino e testes na tarefa de RO.

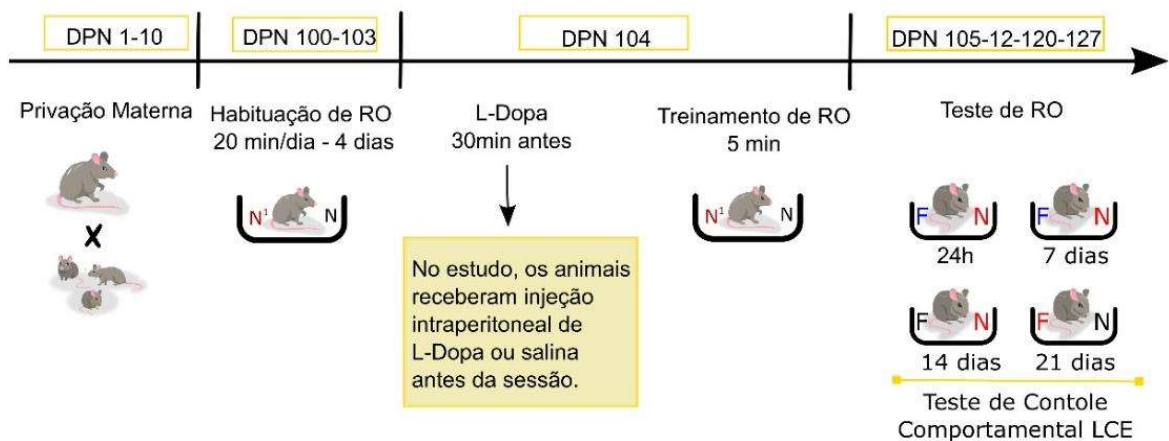
(ii) Grupo controle submetido a injeção de L-Dopa (LD): Os ratos não passaram pelo processo de PM e foram submetidos ao treino e testes na tarefa de RO. Adicionalmente, receberam uma injeção intraperitoneal (i.p) de L-Dopa (25mg/kg) 30 minutos antes da sessão de treino no RO.

(iii) Grupo privação materna (PM): Os ratos passaram pelo processo de PM e foram submetidos ao treino e testes na tarefa de RO.

(iv) Grupo privação materna submetido a injeção de L-Dopa (PM + LD): Os ratos passaram pelo processo de PM e foram submetidos ao treino e teste na tarefa de RO. Adicionalmente, receberam uma injeção intraperitoneal (i.p) de L-Dopa (25mg/kg) 30 minutos antes da sessão de treino no RO.

Dez ratos de cada grupo foram submetidos aos testes de memória de RO realizados 24h, 7, 14 e 21 dias após o treinamento de RO (Figura 9). Em todos os dias de teste, a tarefa de Labirinto em Cruz Elevado (LCE) foi realizada após o teste de RO, como teste de controle para comportamento do tipo ansioso.

Figura 9 - Desenho experimental do estudo 3. Metade dos animais utilizada neste estudo foi submetida ao protocolo de privação materna (PM) do DPN-1 ao DPN-10 (grupos iii e iv). Todos os animais foram habituados ao aparato utilizado na tarefa de memória de reconhecimento de objetos (RO) (DPN 100-103) e passaram pelo treino da tarefa (PND 104), quando foram expostos a dois objetos novos (N) e diferentes entre si para livre exploração. Os animais dos grupos ii e iv foram submetidos à administração de L-Dopa 30 minutos antes do treino de RO. Os ratos também foram submetidos aos testes de RO 24h, 7, 14 e 21 dias após o treino (DPN 105, 112, 120 e 127), quando os animais foram expostos a um objeto familiar (F) e a um novo objeto (N) para livre exploração. Em cada dia de teste, sempre após a sessão de teste de OR, o teste do Labirinto em Cruz Elevado (LCE) foi realizado como um teste de controle comportamental.



Fonte: Sosa, PM, 2021.

4.3 Protocolos experimentais e procedimentos

4.3.1 Modelo experimental para o estresse na primeira infância – PM

Nos três estudos utilizamos um modelo experimental que mimetiza o estresse na primeira infância, utilizando a privação dos cuidados maternos nos primeiros dias de vida, cujas consequências mimetizam a fisiopatologia dos distúrbios cognitivos e comportamentais na idade adulta (BALE et al., 2010; BENETTI et al., 2009; HUSUM et al., 2002; MELLO et al., 2009).

O protocolo de PM consiste em retirar a mãe da caixa moradia dos filhotes, realojando esta caixa em outra sala, por 3h/dia (BENETTI et al., 2009). O dia do parto foi designado como dia pós-natal zero (DPN-0). No dia pós-natal 1 (PND-1), as ninhadas foram reduzidas para 10 filhotes por rata, sendo, preferencialmente, metade

destes machos, e a outra metade, fêmeas, podendo variar conforme o número de machos e fêmeas por ninhada (BENETTI et al., 2009; HUSUM et al., 2002).

Os filhotes foram separados diariamente de suas mães por 3 horas durante os primeiros 10 dias de vida. A privação consistiu em retirar a mãe da caixa-moradia, enquanto os filhotes foram mantidos na caixa-moradia original, onde costumam manter-se agrupados no ninho na presença de odor materno (BENETTI et al., 2012). A caixa-moradia original, com os filhotes, foi transferida para uma sala diferente mantida a $32 \pm 1^\circ\text{C}$ para compensar o calor corporal da mãe (RENARD et al., 2005).

A privação foi realizada sempre entre as 9h e as 14h30min, no ciclo claro. Os ratos não privados permaneceram intocados na caixa-moradia sob os cuidados das suas mães. A primeira troca de ninho/maravalha foi realizada apenas no PND-11 para ambos os grupos (PM e não privados). Os ratos foram desmamados 21 dias após o nascimento (PDN-21), quando são considerados independentes dos cuidados da mãe.

Dentre os ratos oriundos destas ninhadas, apenas ratos machos foram incluídos nos experimentos deste trabalho. As ratas fêmeas foram doadas para utilização em outros projetos, conforme aprovação do CEUA/Unipampa. Os testes comportamentais e bioquímicos realizados neste estudo tiveram início quando os animais atingiram a fase adulta, aos 100-120 dias de idade.

Existem diferentes e variados tipos de protocolos de PM. O protocolo específico de PM utilizado neste estudo foi selecionado porque em estudos anteriores não foram encontradas alterações no comportamento do tipo ansioso ou outros parâmetros comportamentais que podem interferir nos resultados dos testes de memória (BENETTI et al., 2009; NEVES et al., 2015).

4.4 Estratégias de neuroproteção

4.4.1 Protocolo de exercício agudo

O protocolo de exercício físico utilizado no estudo 1 envolveu a familiarização ao aparato, o protocolo do bom corredor, o teste de consumo indireto de oxigênio, e a sessão de exercício físico propriamente dito.

4.4.1.1 Familiarização ao aparato - Esteira rolante para roedores

Inicialmente à exposição ao exercício, os ratos foram familiarizados à esteira rolante (Insight Ltda, São Paulo, Brasil) onde o exercício físico seria realizado, com a finalidade de evitar efeitos relacionados ao estresse ou à novidade. A familiarização foi realizada ao longo de 3 dias. No primeiro dia os ratos foram colocados no aparato desligado, ou seja, habituação estática, e, nos dias seguintes, com esteira na velocidade baixa (2 a 5 m/min) por 10 min/dia.

4.4.1.2 Protocolo do bom corredor

Após a familiarização inicial, os ratos foram submetidos ao “protocolo do bom corredor”, que consiste em colocar os animais em uma esteira sem inclinação por 3 dias consecutivos (velocidade de 8 m/min por 10 min) e, em seguida, avaliar o nível de treinabilidade, considerando uma escala de 1 a 5 pontos, considerando as seguintes pontuações:

- 1- Recusa-se a correr;
- 2- Corredores abaixo da média (corre e para ou corre na direção errada);
- 3- Corredor médio;
- 4- Corredor acima da média (corre bem), com paradas esporádicas na esteira) e;
- 5- bom corredor – corre e sempre fica na parte da frente da esteira.

Ao final, os ratos que mantiveram uma média de três ou mais pontos foram considerados aptos para serem incluídos nos grupos de exercício (ARIDA et al., 2011).

4.4.1.3 Teste do consumo máximo de oxigênio – Medida indireta

Após a determinação dos ratos que fariam parte dos “grupos exercício”, um teste indireto do consumo máximo de oxigênio (VO_2 máximo indireto) foi realizado para determinar a intensidade do exercício individual ao qual cada rato seria submetido no dia do teste.

O teste foi iniciado com a corrida dos animais em uma velocidade lenta, que foi aumentada em 5m/min a cada 3 minutos, até que o rato não pudesse continuar a correr (CECHETTI et al., 2012).

4.4.1.4 Protocolo de exercício físico agudo

Para o exercício aeróbico foi utilizado um protocolo de corrida em esteira rolante, com intensidade de 60-70% do VO₂ máximo indireto, o que correspondeu, neste estudo, a uma velocidade de corrida de 9 a 13 m/min. Foi realizada uma única sessão de exercício físico com duração de 30 min (iniciada 30 minutos após o treino de RO).

4.4.2 Protocolo de exposição à novidade

A exposição à novidade foi realizada 30 minutos antes o treino de RO. O protocolo consiste em colocar um rato por vez em um ambiente novo para ele, (aqui utilizamos uma caixa metálica com o assoalho composto por grades e com uma parede de vidro frontal). Cada rato do grupo NOVI foi removido gentilmente da caixa moradia e levado à nova caixa, onde foi deixado para explorar livremente durante 5 minutos. Passado o tempo de exploração, o rato foi devolvido à sua caixa moradia e 30 minutos após, submetido ao treino na tarefa de RO (ALMAGUER-MELIAN et al., 2012; MENEZES et al., 2015).

4.4.3 Administração de fármaco – L-Dopa

Neste trabalho, a L-Dopa (precursor do neurotransmissor dopamina) foi administrada intraperitonealmente (i.p) na dose de 25 mg/kg de peso corporal, 30 minutos antes do treino de RO, considerando o seu tempo de metabolização (REINHOLZ et al., 2009). A droga foi obtida da empresa Sigma-Aldrich®.

Os animais do grupo controle do estudo 3, receberam a administrado i.p. de 25 mg/kg de peso corporal de solução salina, a fim de que os ratos passassem pelo mesmo processo de manipulação que passaram os animais dos grupos tratados.

4.5 Teste de avaliação da memória de reconhecimento de objetos (RO)

O treino e os testes na tarefa de reconhecimento de objeto (RO) foram realizados em uma arena (50 x 50 x 60 cm) construída em cloreto de polivinila, madeira compensada e acrílico transparente, conforme descrito por (ENNACEUR; DELACOUR, 1988).

Primeiramente os ratos foram familiarizados ao aparato de RO, o que consiste em expor os ratos a arena para livre exploração por 20 minutos por dia durante 4 dias consecutivos antes do treino. No dia do treino, dois objetos diferentes (N e N1), porém, igualmente atrativos para os ratos, foram colocados na arena e os animais ficaram livres para explorá-los por 5 min. Os objetos eram feitos de metal, vidro ou cerâmica esmaltada. O tempo explorando cada objeto foi contabilizado por experimentadores cegos, que não tinham conhecimento das divisões experimentais dos animais.

Vinte e quatro horas, 7, 14 e 21 dias após o treino, na fase de teste de memória, um dos objetos utilizados no dia do treino (objeto familiar - F) foi mantido, e outro foi substituído por um objeto novo (N). Em cada dia de teste, os objetos foram colocados na arena e os animais ficaram livres para explorá-los por 5 min e o tempo de exploração de cada objeto foi contabilizado (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017). Neste teste espera-se que, se o animal tiver formado memória no dia do treino, reconheça o objeto F e, por sua preferência à novidade, passe a explorar por mais tempo o objeto N.

4.6 Teste de avaliação do comportamento tipo ansioso

Para avaliar o comportamento do tipo ansioso, que pode afetar os resultados dos testes de memória, os ratos foram expostos ao labirinto em cruz elevado (LCE). O teste do LCE foi realizado em todos os dias de teste no RO, sempre após o teste. O LCE consiste em uma plataforma elevada, disposta a 70 cm acima do solo, e possui dois braços fechados frente a frente e dois braços abertos, também frente a frente, cada um medindo 60 cm de comprimento. Os braços fechados são compostos por paredes laterais de 20 cm de altura.

O tempo gasto e o número total de entradas nos braços abertos e fechados foram registrados em uma sessão de 5 minutos (PELLOW et al., 1985). Quanto mais ansioso o rato estiver, espera-se que mais tempo ele permaneça nos braços fechados. O número elevado de entradas nos braços fechados também é um parâmetro para avaliar o comportamento ansioso (BEVILAQUA et al., 2003).

4.7 Experimentos bioquímicos

4.7.1 Níveis de neurotransmissores catecolaminérgicos

No primeiro estudo quantificamos os níveis de catecolaminas (DA e NE) presentes no hipocampo dos ratos PM e não PM, que foram submetidos ou não a uma sessão de exercício físico. Para isso, quatro ratos de cada grupo foram sacrificados imediatamente após a sessão única de exercício aeróbico ou em tempo equivalente (ratos que não passaram pelo exercício ou *naive*). Os cérebros dos ratos foram rapidamente removidos para dissecação do hipocampo bilateral. Os tecidos foram homogeneizados em HCl 50mM, pH 7,4 (1/5, w/v). Posteriormente, as amostras foram centrifugadas a 2.400 g por 10 min, e os sobrenadantes (S1) foram filtrados e armazenados a -80°C para posterior análise.

Os níveis de DA e NE em homogenatos de hipocampo foram determinados usando um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC, do inglês *High Performance Liquid Chromatography*) de fase reversa "Inertsil ODS-3" (5 μ 4:6 x 250mm, GL Sciences) com um detector de arranjo de diodos, conforme descrito por (Menezes et al., 2015). A fase móvel consistia em metanol e água (12/88, v/v) ajustado para pH 3 com ácido fosfórico. As concentrações dos neurotransmissores em relação à equação da curva analítica padrão foram obtidas e corrigidas de acordo com a diluição e o peso da amostra.

Para separar DA e NE, usamos a programação isocrática com uma vazão de 0,8 mL/min. A amostra foi filtrada através de filtros de seringa de 0,22 μ m. Injetamos 20 μ L de amostras no sistema de HPLC por um dispositivo de amostragem automático (YL9150). A detecção foi a 198nm por DAD. Os cromatogramas foram registrados e integrados por software de integração com PC (YLClarity). Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os parâmetros analíticos foram os seguintes: faixa linear, 0,1-10,0 μ g/mL; coeficiente de determinação, 0,999; e equação de calibração, $y=628,12x^{34},342$. A DA e a NE para HPLC foram fornecidos pela Sigma-Aldrich, Brasil.

Estudo 1

A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. O tempo de exploração dos objetos na tarefa de RO foi convertido em uma porcentagem do tempo total de exploração nas sessões de treino ou teste, e o teste de Wilcoxon de uma

amostra foi usado para comparar a porcentagem do tempo total de exploração gasto em cada objeto considerando uma média teórica de 50%.

Os resultados do LCE dos diferentes grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis.

Os resultados da HPLC e o tempo total de exploração em cada sessão no RO (treino e teste) foram comparados por ANOVA de uma via, seguido pelos testes de comparação múltipla de Tukey.

Os resultados são expressos como média \pm DP. Em todas as análises, valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

Estudo 2

A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. O tempo de exploração dos objetos na tarefa de RO foi convertido em uma porcentagem do tempo total de exploração nas sessões de treino ou teste, e o teste de Wilcoxon de uma amostra foi usado para comparar a porcentagem do tempo total de exploração gasto em cada objeto considerando uma média teórica de 50%.

Os resultados do LCE dos diferentes grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis.

Os resultados são expressos como média \pm DP. Em todas as análises, valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

Estudo 3

A distribuição dos dados foi analisada pelo teste de Shapiro-Wilk. O tempo de exploração dos objetos na tarefa de RO foi convertido em uma porcentagem do tempo total de exploração e o teste *t* de Student de uma amostra foi usado para comparar a porcentagem do tempo total de exploração gasto em cada objeto com uma média teórica de 50%.

Os resultados do LCE dos diferentes grupos foram comparados pelo teste de Kruskal-Wallis.

Os resultados são expressos como média \pm DP. Em todas as análises, valores de $P < 0,05$ foram considerados significativos.

5 RESULTADOS

5.1 Estudo 1: A PM induz déficits de memória que são minimizados por uma sessão de exercício aeróbio realizada após a sessão de aprendizagem

Os resultados deste estudo originaram um artigo científico original intitulado “*Maternal Deprivation Induces Memory Deficits That Are Reduced by One Aerobic Exercise Shot Performed after the Learning Session*” já publicado na revista *Neural Plasticity - A2/CBII* (anexo 1, *open access*).

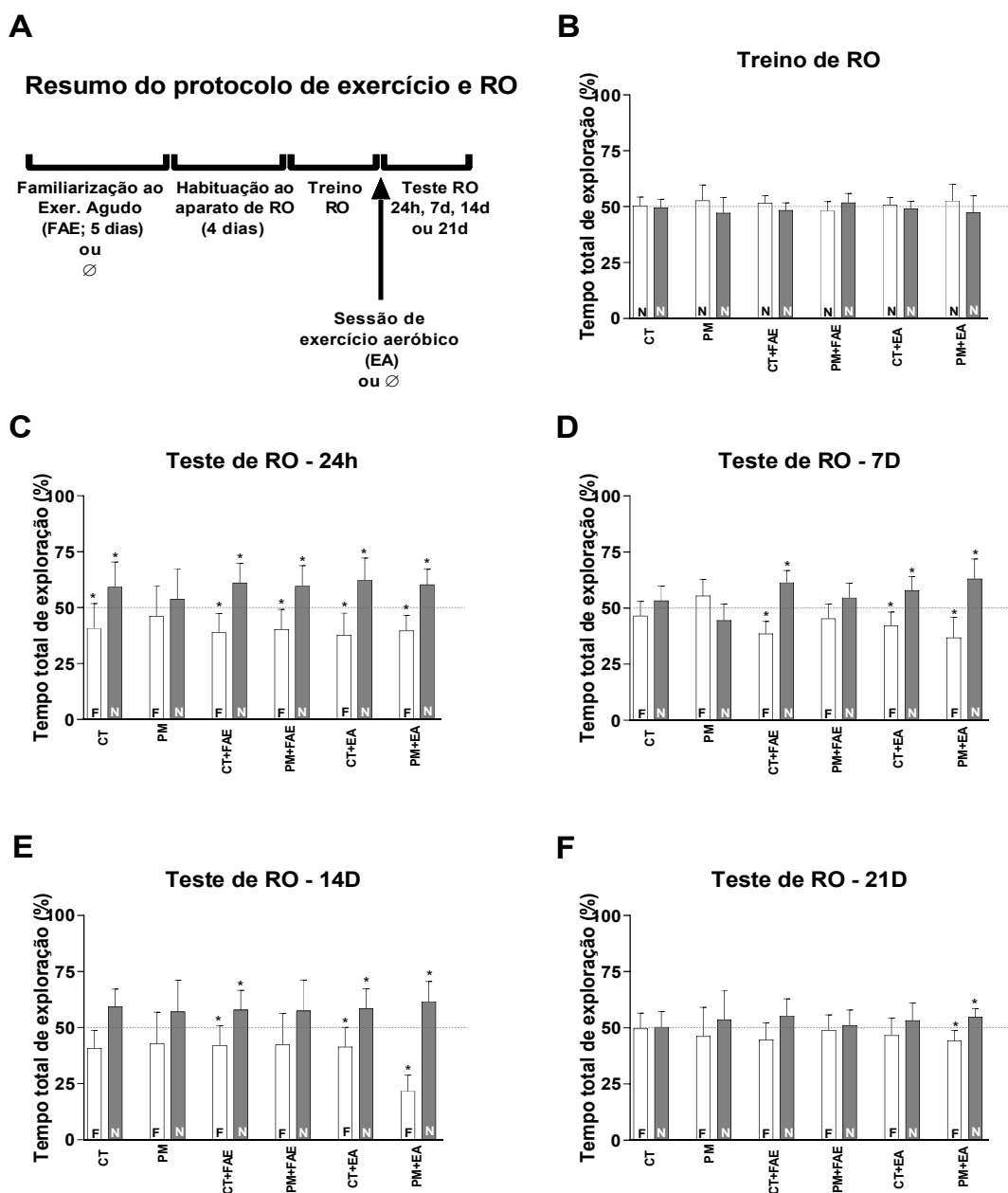
5.1.1 Resultados comportamentais

5.1.2 Consolidação e persistência da memória de RO

A consolidação e persistência da memória foram avaliadas pelo teste de RO (Figura 9A). Durante o treino na tarefa de RO, os ratos de todos os grupos exploraram os dois objetos por uma porcentagem semelhante de tempo, ~ 50% do tempo total de exploração de cada um ($P = 0,704$, $t_{(8)} = 0,393$, para o grupo CT; $P = 0,242$, $t_{(9)} = 1,288$, para o grupo PM; $P = 0,155$, $t_{(9)} = 1,552$, para o grupo CT + FAE; $P = 0,190$, $t_{(9)} = 1,416$, para o grupo PM + FAE; $P = 0,460$, $t_{(7)} = 0,780$, para grupo CT + EA; e, $P = 0,310$, $t_{(9)} = 1,075$, para grupo PM + EA; Figura 10B).

Figura 10 - A privação materna (PM) causa déficits de longo prazo na memória de reconhecimento de objeto (RO). Uma única sessão de exercício agudo aeróbio é capaz de reverter esses déficits. (A) Os ratos foram treinados na tarefa de RO e testados 24 horas, 7, 14 e 21 dias após o treino; os animais de alguns grupos foram submetidos à familiarização ao aparato de exercício aeróbio (CT + FAE, PM + FAE, CT + EA e PM + EA), e os animais ratos dos grupos CT + EA e PM + EA foram submetidos a uma sessão de exercício aeróbio logo após o treino na tarefa de RO. (B) Na sessão de treino, os ratos foram expostos a dois objetos novos (N), diferentes, porém igualmente atrativos. Os ratos de todos os grupos exploraram cerca de 50% do tempo total de exploração de cada um. (C) No teste de consolidação da memória de RO (24 h), os ratos foram expostos a um objeto familiar (F) e a um novo objeto (N). O grupo de PM não foi capaz de distinguir o objeto familiar do novo na sessão de teste, mas os ratos de PM familiarizados à esteira (FAE) e submetidos a uma sessão de exercício físico agudo (EA) foram. Quando testados 7 (D) e 14 (E) dias após o treinamento, nem o grupo PM nem o grupo CT foram capazes de distinguir os objetos familiares dos novos. Todos os ratos que realizaram exercício físico agudo foram capazes de distinguir o objeto familiar do novo. (F) Após 21 dias, apenas ratos PM

submetidos ao exercício apresentam persistência de memória. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão da porcentagem do tempo total de exploração; * $P < 0,05$ para o teste de Wilcoxon, considerando uma média teórica de 50%. RO = teste de reconhecimento de objeto; CT = ratos não submetidos a PM/control; PM = ratos privados das mães; CT + FAE = ratos não privados das mães e submetidos à familiarização ao aparato de exercício; PM + FAE = ratos privados da mãe submetidos à familiarização ao aparato de exercício; CT + EA = ratos não privados das mães submetidos à familiarização ao aparato de exercício e a uma sessão de exercícios aeróbicos; PM + EA = ratos privados da mãe submetidos à familiarização ao aparato de exercício e a uma sessão de exercício aeróbico.



No teste de consolidação da memória de longa duração, realizado 24h após o treino na tarefa de RO, o grupo controle CT explorou significativamente mais de 50% do novo objeto ($P = 0,039$, $t_{(8)} = 2,513$ Figura 10C). Nos testes de persistência da memória essa diferença não foi observada (para 7 dias: $P = 0,250$, $t_{(8)} = 1,718$, Figura 8D, CT; para 14 dias: $P = 0,062$, $t_{(8)} = 0,038$, Figura 8E, CT; e por 21 dias: $P = 0,734$, $t_{(8)} = 0,168$, Figura 10F, CT).

Como esperado, os ratos PM não consolidaram a memória. No teste de 24 horas, eles exploraram ~ 50% do tempo total de exploração de cada objeto ($P = 0,570$, $t_{(9)} = 0,884$ Figura 10C, PM). Resultado semelhante foi observado até o teste de 21 dias ($P = 0,125$, $t_{(7)} = 1,84$ para teste de 7 dias, Figura 10D, PM; $P = 0,082$, $t_{(9)} = 1,972$, para o teste de 14 dias, Figura 8E, PM; e $P = 0,406$, $t_{(9)} = 0,916$ para o teste de 21 dias, Figura 10F, PM).

Os ratos do grupo CT + FAE, exploraram mais de ~ 50% do novo objeto em comparação com o objeto familiar no teste consolidação de memória ($P = 0,002$, $t_{(9)} = 4,239$, Figura 10C, CT + FAE). Nos animais deste grupo, a memória persistiu até 14 dias após o treino na tarefa de RO ($P = 0,002$, $t_{(9)} = 6,663$ para o teste de 7 dias, Figura 8D, CT + FAE; $P = 0,03$, $t_{(9)} = 2,868$, para o teste de 14 dias, Figura 10E, CT + FAE). A persistência da memória não foi observada no teste de 21 dias ($P = 0,064$, $t_{(9)} = 2,245$, Figura 10F, CT + FAE).

Os ratos do grupo PM + FAE exploraram significativamente mais de 50% do novo objeto no teste de 24 horas ($P = 0,019$, $t_{(9)} = 3,402$; Figura 10C, PM + FAE), mas não nos testes de subsequentes, de persistência de memória ($P = 0,05$, $t_{(9)} = 2,255$ para o teste de 7 dias, Figura 10D, PM + FAE; $P = 0,160$, $t_{(9)} = 1,724$, para o teste de 14 dias, Figura 10E, PM + FAE; e $P=0,652$, $t_{(9)} = 0,507$ para o teste de 21 dias, Figura 10F, PM + FAE).

Os ratos não privados que realizaram exercícios aeróbicos na esteira (CT + EA) exploraram significativamente mais do que ~ 50% do novo objeto no teste realizados 24 h após o treino na tarefa de RO ($P = 0,015$, $t_{(7)} = 3,429$, Figura 10C, CT + EA). A persistência da memória foi observada por até 14 após a aprendizagem de RO ($P = 0,015$, $t_{(7)} = 3,617$ para o teste de 7 dias, Figura 10D, CT + EA; $P = 0,031$, $t_{(7)} = 2,784$ para o teste de 14 dias, Figura 10E, CT + EA). No teste realizado 21 dias após o treino na tarefa de RO, a persistência da memória não foi observada ($P = 0,015$, $t_{(7)} = 3,617$, Figura 10F, CT + EA).

Os ratos privados das mães submetidos à sessão de exercício físico aeróbico (PM + EA) apresentaram boa consolidação da memória, pois exploraram o novo

objeto por mais de 50% do tempo total de exploração no teste de RO realizado 24h após o treino na tarefa ($P = 0,002$, $t_{(9)} = 4,774$; Figura 10C, PM + EA). Além disso, a memória persistiu por 21 dias ($P = 0,007$, $t_{(8)} = 4,429$ para teste de 7 dias, Figura 10D, PM + EA; $P = 0,003$, $t_{(9)} = 4,140$ para teste de 14 dias, Figura 10E, PM + EA; e $P=0,003$, $t_{(9)} = 4,057$ para teste de 21 dias, Figura 10F, PM + EA).

É importante destacar que, apesar das diferenças entre os grupos na porcentagem de tempo gasto explorando os objetos novos e familiares em algumas sessões de teste, nenhuma diferença no tempo total de exploração foi encontrada entre os grupos em qualquer sessão de treino ou teste (Tabela 1).

Tabela 1 - Tempo total de exploração no treino e nos testes na tarefa de RO. Os dados são expressos como a média \pm DP do tempo total de exploração, em segundos, no treino e testes de RO (RO: N = 8-10 por grupo / dia; $P > 0,05$; ANOVA). CT = ratos controle; PM = ratos que passaram pela privação materna; CT + FAE = ratos controle submetidos à familiarização ao aparato de exercício; PM + FAE = ratos que passaram pela privação materna submetidos à familiarização ao aparato de exercício; CT + EA = ratos controle submetidos à familiarização ao aparato de exercício e a uma sessão de exercício aeróbico; PM + EA = ratos privados da mãe submetidos à familiarização ao aparato de exercícios e a uma sessão de exercício aeróbico.

	CT	PM	CT+FAE	PM+FAE	CT+EA	PM+EA	Valor de P
Treino (s)	65,10 \pm 39,03	44,10 \pm 26,78	79,00 \pm 22,45	59,40 \pm 25,21	66,88 \pm 26,19	71,00 \pm 31,66	0,1695
Teste (24h)	62,10 \pm 29,18	53,29 \pm 10,44	86,78 \pm 19,85	60,90 \pm 35,08	67,25 \pm 28,67	78,00 \pm 21,63	0,1066
Teste (7d)	41,00 \pm 18,93	44,43 \pm 21,72	62,22 \pm 19,33	42,40 \pm 30,18	57,75 \pm 22,16	67,00 \pm 20,01	0,0539
Teste (14d)	39,60 \pm 12,82	35,30 \pm 19:69	52,70 \pm 21,33	43,40 \pm 24,34	55,13 \pm 19,53	18,10 \pm 20,80	0,0868
Teste (21d)	44,10 \pm 12,35	34,00 \pm 13,01	45,90 \pm 8,54	33,00 \pm 14,94	48,33 \pm 18,25	47,70 \pm 14,80	0,0635

Fonte: Adaptado de Sosa et al., 2019.

5.1.3 Resultados do teste de controle comportamental

Nenhum dos protocolos aplicados durante estes estudo geraram comportamento do tipo ansioso nos ratos experimentais. Nem o protocolo de PM nem o protocolo de exercício físico agudo modificaram esse parâmetro em nenhum dos dias experimentais 24h, 7, 14 e 21 dias após o treinamento (Tabela 2).

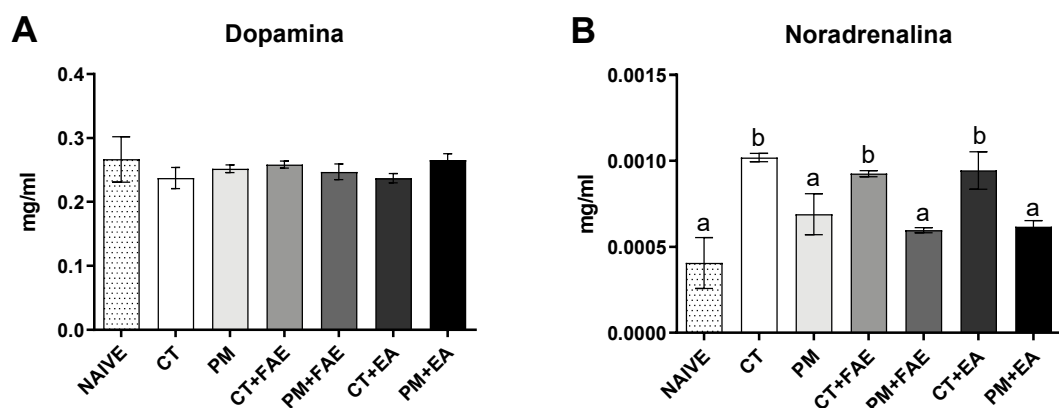
Tabela 2 - A PM e o exercício físico não alteram a ansiedade dos animais. Os dados são expressos como a média \pm DP do tempo gasto e o número total de entradas nos braços abertos do LCE. Não houve diferença significativa entre os grupos nos diferentes dias (teste de Kruskal-Wallis; $n = 8-10$ / grupo). CT = ratos controle; PM = ratos que passaram pela privação materna; CT + FAE = ratos controle submetidos à familiarização ao aparato de exercício; PM + FAE = ratos que passaram pela privação materna submetidos à familiarização ao aparato de exercício; CT + EA = ratos controle submetidos à familiarização ao aparato de exercício e a uma sessão de exercício aeróbico; PM + EA = ratos privados da mãe submetidos à familiarização ao aparato de exercícios e a uma sessão de exercício aeróbico.

	CT	PM	CT+FAE	PM+FAE	CT+EA	PM+EA	Valor de P
Teste (24h)							
Tempo nos BA (s)	138,7 \pm 19,1	137,5 \pm 29,5	145,0 \pm 26,6	141,9 \pm 26,7	146,0 \pm 31,1	148,3 \pm 7,7	0,75
Entradas nos BA (n)	16,8 \pm 3,8	15,2 \pm 5,1	15,9 \pm 6,7	17,2 \pm 6,4	22,0 \pm 6,7	22,80 \pm 5,4	0,10
Teste (7d)							
Tempo nos BA (s)	143,7 \pm 18,0	139,6 \pm 18,3	136,7 \pm 22,3	146,0 \pm 32,1	151,9 \pm 19,1	132,1 \pm 9,5	0,21
Entradas nos BA (n)	17,5 \pm 5,1	20,0 \pm 5,4	18,0 \pm 6,4	15,8 \pm 5,0	18,7 \pm 6,1	20,1 \pm 4,1	0,57
Teste (14d)							
Tempo nos BA (s)	133,7 \pm 16,1	134,3 \pm 31,0	142,2 \pm 34,9	140,9 \pm 27,9	155,0 \pm 20,0	148,7 \pm 17,2	0,35
Entradas nos BA (n)	12,0 \pm 4,2	12,0 \pm 3,3	12,4 \pm 3,9	13,2 \pm 4,2	13,1 \pm 4,7	13,5 \pm 4,7	0,90
Teste (21d)							
Tempo nos BA (s)	145,0 \pm 30,1	149,7 \pm 30,8	150,3 \pm 41,5	156,9 \pm 22,7	148,7 \pm 17,7	147,3 \pm 28,8	0,95
Entradas nos BA (n)	15,2 \pm 2,6	14,0 \pm 2,6	17,3 \pm 3,5	17,3 \pm 2,5	16,1 \pm 4,0	15,5 \pm 5,2	0,20

5.1.4 Resultados bioquímicos

Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos nos níveis de dopamina (DA) do hipocampo ($F_{(6,95)} = 1,33$; $P = 0,2513$, Figura 11A). Por outro lado, foram encontradas diferenças entre os grupos nos níveis de noradrenalina (NE) hipocampal ($F_{(6,54)} = 13,08$; $P < 0,0001$, Figura 11B). Os grupos CT apresentaram níveis de NE mais elevados do que os animais *naive* ($P < 0,001$). Os grupos PM apresentaram níveis de NE mais baixos do que os grupos de CT ($P < 0,05$ para todas as comparações, Figura 11B). Não foram observadas diferenças entre os grupos PM e PM + FAE ($P > 0,05$ Figura 11B) ou grupo PM + AE ($P > 0,05$ Figura 11B).

Figura 11 - Níveis hipocampais de dopamina e noradrenalina em ratos privados e não privados. Os ratos foram treinados na tarefa de RO; alguns deles foram submetidos a uma sessão de exercício físico aeróbio e, após, foram eutanasiados e o hipocampo foi isolado. As barras dos gráficos representam os níveis de dopamina (A) e noradrenalina (B) em homogenatos de hipocampo. Todas as barras com a letras iguais são estatisticamente iguais e diferem significativamente de todas as barras com a letras diferentes. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão utilizando a ANOVA de uma via seguida do teste de comparações múltiplas de Tukey; $P \leq 0,05$. $N = 3-5$ por grupo, analisado em triplicata. RO = teste de reconhecimento de objeto; CT = ratos controle; PM = ratos que passaram pela privação materna; CT + FAE = ratos controle submetidos à familiarização ao aparato de exercício; PM + FAE = ratos que passaram pela privação materna submetidos à familiarização ao aparato de exercício; CT + EA = ratos controle submetidos à familiarização ao aparato de exercício e a uma sessão de exercício aeróbico; PM + EA = ratos privados da mãe submetidos à familiarização ao aparato de exercícios e a uma sessão de exercício aeróbico.



Fonte: Adaptado de Sosa et al., 2019.

5.2 Estudo 2: A PM induz déficits de memória que são minimizados pela exposição à novidade realizada antes da sessão de aprendizagem

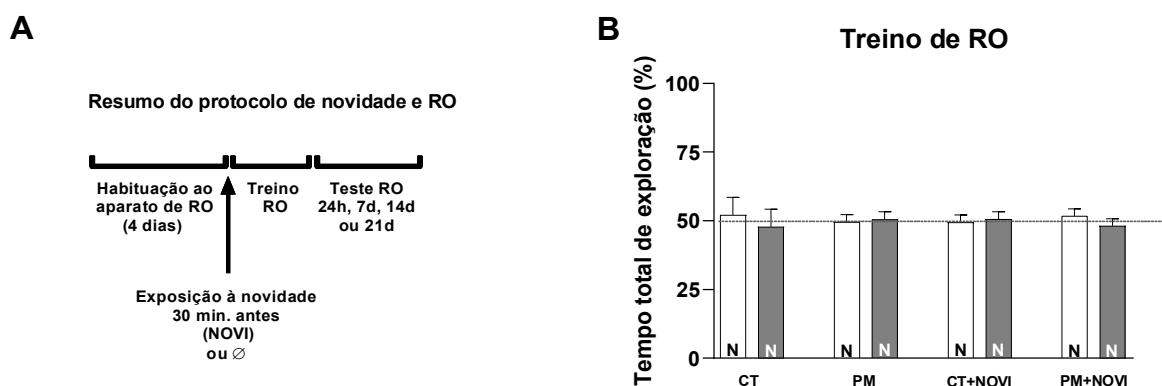
Este estudo está em fase de conclusão. Tendo em vista as condições impostas pela pandemia de covid-19, os experimentos bioquímicos complementares a este estudo serão realizados respeitando as medidas de distanciamento e número mínimo de pessoas por experimento quando possível, porém sem data definida. Desta forma, apresentamos nesta tese apenas os resultados comportamentais.

5.2.1 Resultados comportamentais

5.2.1.1 Consolidação e persistência da memória de RO

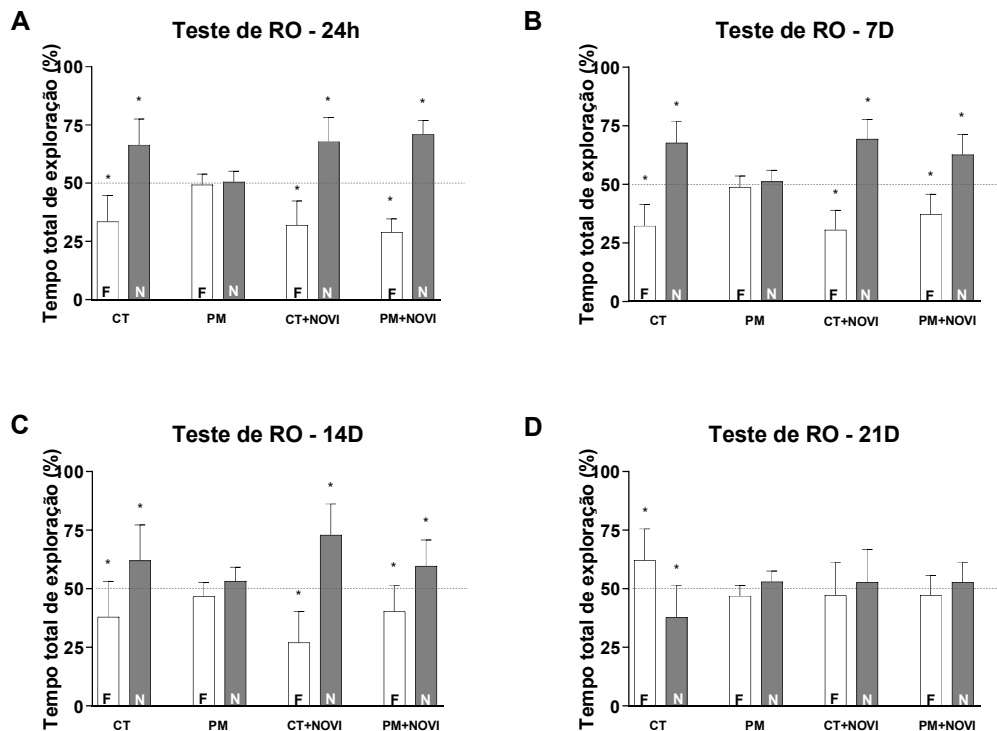
A consolidação e persistência da memória foram avaliadas através do teste de RO (Figura 12A). Durante o treino na tarefa de RO, os ratos de todos os grupos exploraram os dois objetos por uma porcentagem de tempo semelhante, ~ 50% do tempo total de exploração de cada um ($P = 0,574$, $t_{(9)} = 1,065$, para o grupo CT; $P = 0,578$, $t_{(9)} = 0,542$, para o grupo PM; $P = 0,556$, $t_{(9)} = 0,612$, para o grupo CT + NOVI; $P = 0,054$, $t_{(9)} = 2,240$, para grupo PM + NOVI) (Figura 12B).

Figura 12 - Resumo dos protocolos de novidade e treino de RO. (A) Os ratos foram treinados na tarefa de RO e testados 24 horas, 7, 14 e 21 dias após o treino; os animais do grupo NOVI foram expostos ao protocolo de exposição à novidade 30 minutos antes do treino de RO. (B) Na sessão de treino, os ratos foram expostos a dois objetos novos (N), diferentes, porém igualmente atrativos. Os ratos de todos os grupos exploraram cerca de 50% do tempo total de exploração de cada um. * $P < 0,05$ para o teste de Wilcoxon, considerando uma média teórica de 50%. RO = teste de reconhecimento de objeto; CT = ratos não submetidos a PM/controlre; PM = ratos privados das mães; CT+NOVI = ratos não submetidos à PM e expostos à novidade; PM + NOVI = ratos submetidos à PM e expostos à novidade.



No teste de consolidação da memória de longo prazo realizado 24h após o treino da tarefa de RO, o grupo controle CT explorou significativamente mais de 50% do novo objeto ($P = 0,003$, $t_{(9)} = 4,666$ Figura 13A). Essa diferença também foi observada nos testes de persistência da memória realizados 7 e 14 dias após o treino no RO (para 7 dias: $P = 0,002$, $t_{(9)} = 6,099$, Figura 13B, CT; para 14 dias: $P = 0,039$, $t_{(9)} = 2,499$, Figura 13C, CT). No entanto, no teste de 21 dias os animais gastaram mais de 50% do tempo total de exploração explorando o objeto já familiar, o que denota que eles não foram capazes de reconhecer o objeto familiar ($P = 0,027$, $t_{(9)} = 2,843$, Figura 13D, CT).

Figura 13 - A privação materna (PM) causa déficits na consolidação da memória de reconhecimento de objetos (OR), e a novidade é capaz de melhorar a consolidação (teste 24h) e a persistência desta memória até o 14º dia. (A) No teste de consolidação da memória de RO (24 h), os ratos foram expostos a um objeto familiar (F) e a um novo objeto (N). O grupo de PM não foi capaz de distinguir o objeto familiar do novo na sessão de teste, mas os ratos submetidos à PM e ao protocolo de exposição à novidade sim. Quando testados 7 (B), 14 (C) e 21 (D) dias após o treinamento, o grupo PM não foi capaz de distinguir os objetos familiares dos novos. Todos os ratos que foram expostos à novidade foram capazes de distinguir o objeto familiar do novo 7 (B) e 14 (C) dias após o treino de RO. Os dados são expressos como média \pm desvio padrão da porcentagem do tempo total de exploração; * $P < 0,05$ para o teste de Wilcoxon, considerando uma média teórica de 50%. RO = teste de reconhecimento de objeto; CT = ratos não submetidos a PM/control; PM = ratos privados das mães; CT+NOVI = ratos não submetidos à PM e expostos à novidade; PM + NOVI = ratos submetidos à PM e expostos à novidade.



Fonte: Sosa, PM, 2021.

Como esperado, os ratos PM não consolidaram a memória. No teste de 24 horas, os ratos PM exploraram $\sim 50\%$ do tempo total de exploração de cada objeto ($P = 0,945$, $t_{(9)} = 0,664$ Figura 13A, PM). Resultado semelhante foi observado até o teste de 21 dias ($P = 0,640$, $t_{(9)} = 0,778$ para teste de 7 dias, Figura 11B, PM; $P = 0,160$, $t_{(9)} = 1,744$, para o teste de 14 dias, Figura 13C, PM; e $P = 0,105$, $t_{(9)} = 2,166$ para o teste de 21 dias, Figura 13D, PM).

Os ratos do grupo CT + NOVI, exploraram mais de ~ 50% o novo objeto em comparação com o objeto familiar no teste de consolidação de memória ($P = 0,003$, $t_{(9)} = 5,496$, Figura 13A, CT + NOVI). Nos animais deste grupo, a memória persistiu até 14 dias após o treino na tarefa de RO ($P = 0,002$, $t_{(9)} = 7,312$ para o teste de 7 dias, Figura 13B, CT + NOVI; $P = 0,002$, $t_{(9)} = 5,486$, para o teste de 14 dias, Figura 13C, CT + NOVI). Não houve persistência da memória 21 dias após o treino de RO ($P = 0,492$, $t_{(9)} = 0,629$, Figura 13D, CT + NOVI).

Os ratos do grupo PM + NOVI exploraram significativamente mais de 50% do novo objeto no teste de 24 horas ($P = 0,002$, $t_{(9)} = 11,60$; Figura 13A, PM + NOVI), a persistência da memória foi observada até 14 dias após o treino de RO ($P = 0,003$, $t_{(9)} = 4,721$ para o teste de 7 dias, Figura 13B, PM + NOVI; $P = 0,027$, $t_{(9)} = 2,776$, para o teste de 14 dias, Figura 13C, PM + NOVI; e $P = 0,232$, $t_{(9)} = 1,027$ para o teste de 21 dias, Figura 13D, PM + NOVI).

5.2.1.2 Resultados do teste de controle comportamental

Nenhum dos protocolos utilizados neste estudo (exposição à novidade e treino e teste de RO) geraram comportamento do tipo ansioso nos ratos experimentais. A avaliação do comportamento tipo ansioso foi realizada em todos os dias de teste (24h, 7, 14 e 21 dias) após o treinamento através do LCE (Tabela 3).

Tabela 3 - A PM e a exposição à novidade não alteram a ansiedade dos animais. Os dados são expressos como a média \pm DP do número total de entradas nos braços abertos e nos braços fechados do LCE. Não houve diferença significativa entre os grupos nos diferentes dias (teste de Kruskal-Wallis; $n = 8-10/\text{grupo}$). CT = ratos não submetidos a PM/controle; PM = ratos privados das mães; CT+NOVI = ratos não submetidos à PM e expostos à novidade; PM + NOVI = ratos submetidos à PM e expostos à novidade.

	CT	PM	CT+NOVI	PM+NOVI	Valor de <i>P</i>
Teste (24h)					
Nº de entradas nos BA	5.7 \pm 2.7	6.4 \pm 2.6	6.9 \pm 3.2	5.7 \pm 3.4	0.821
Nº de entradas nos BF	7.0 \pm 2.7	7.2 \pm 2.7	6.9 \pm 4.7	5.8 \pm 2.8	0.723
Teste (7d)					
Nº de entradas nos BA	9.4 \pm 4.3	7.4 \pm 2.1	10.5 \pm 2.6	9.1 \pm 2.6	0.478
Nº de entradas nos BF	7.5 \pm 3.1	7.8 \pm 2.7	7.5 \pm 3.1	8.7 \pm 2.1	0.391
Teste (14d)					
Nº de entradas nos BA	9.5 \pm 2.0	8.7 \pm 3.8	9.3 \pm 2.8	9.6 \pm 3.0	0.716
Nº de entradas nos BF	8.8 \pm 1.5	7.3 \pm 3.4	7.7 \pm 2.5	9.6 \pm 3.4	0.237
Teste (21d)					
Nº de entradas nos BA	8.2 \pm 2.8	6.2 \pm 2.9	7.1 \pm 3.1	8.5 \pm 3.0	0.311
Nº de entradas nos BF	7.0 \pm 2.6	6.1 \pm 2.4	6.2 \pm 2.1	8.1 \pm 2.9	0.157

Fonte: Sosa, PM, 2021.

5.3 Estudo 3: A injeção i.p. de L-Dopa antes da sessão de aprendizagem minimiza os déficits de memória induzidos pela PM

Os resultados desse estudo foram incluídos em um estudo guarda-chuvas que investigou o papel do sistema dopaminérgico nos déficits de memória relacionados à PM. O estudo intitulado “*On the role of the dopaminergic system in the memory deficits induced by maternal deprivation*” foi publicado na revista *Neurobiology of Learning and Memory* (A2/CBII; anexo 2).

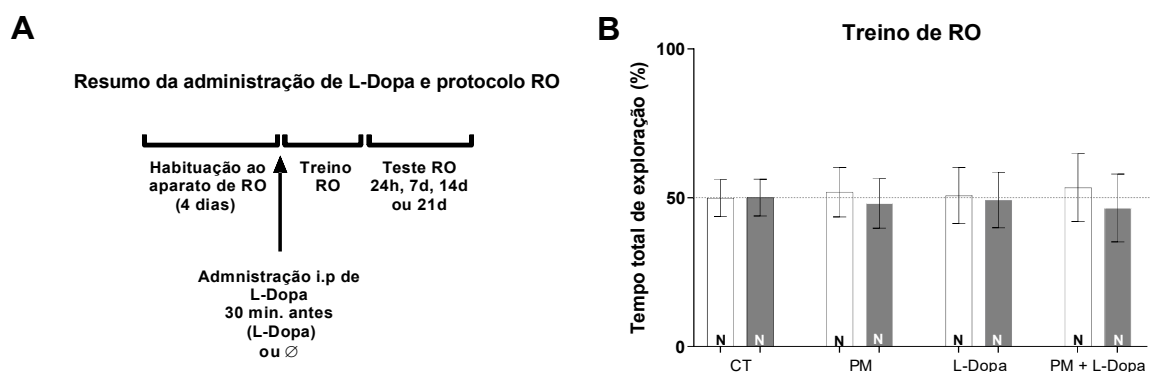
5.3.1 Resultados comportamentais

5.3.1.1 Consolidação e persistência da memória de RO

Para investigar se a administração de um precursor da dopamina é capaz de reverter os déficits de memória de RO causados pela PM, administramos L-Dopa por via intraperitoneal (i.p) 30 minutos antes da sessão de treino de RO (Figura 14A).

Figura 14 - Resumo dos protocolos da administração de L-Dopa e resultados do treino de RO.

(A) Os ratos foram treinados na tarefa de RO e testados 24 horas, 7, 14 e 21 dias após o treino; os animais do grupo L-Dopa receberam uma injeção i.p de L-Dopa. 30 minutos antes do treino de RO. (B) Na sessão de treino, os ratos foram expostos a dois objetos novos (N), diferentes, porém igualmente atrativos. Os ratos de todos os grupos exploraram cerca de 50% do tempo total de exploração de cada um. * $P < 0,05$ para o teste t de Student, considerando uma média teórica de 50%. RO = teste de reconhecimento de objeto; CT = ratos não submetidos a PM/control; PM = ratos privados das mães; CT+L-Dopa = ratos não submetidos à PM e que receberam a injeção de L-Dopa; PM + L-Dopa = ratos submetidos à PM e que receberam a injeção de L-Dopa.



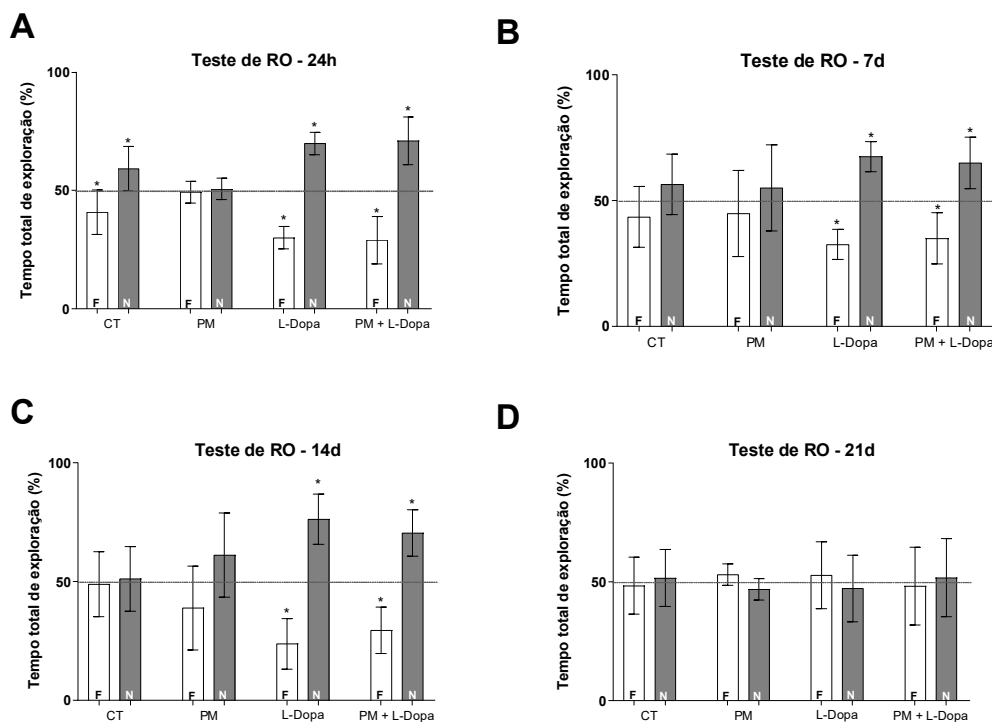
Fonte: Sosa, PM, 2021.

Durante o treino na tarefa de RO, os ratos de todos os grupos exploraram os dois objetos por uma porcentagem semelhante de tempo, ~ 50% do tempo total de exploração de cada um ($P = 0,975$, $t_{(6)} = 0,0320$, para o grupo CT; $P = 0,512$, $t_{(8)} = 0,06850$, para o grupo PM; $P = 0,824$, $t_{(7)} = 0,230$, para o grupo CT + L-Dopa; $P = 0,389$, $t_{(8)} = 0,909$, para o grupo PM + L-Dopa, Figura 14B).

No teste de consolidação da memória de longa duração, realizado 24h após o treino na tarefa de RO, o grupo controle CT explorou significativamente mais de 50%

do novo objeto ($P = 0,001$, $t_{(9)} = 4,666$ Figura 15A). Nos testes de persistência da memória essa diferença não foi observada (para 7 dias: $P = 0,147$, $t_{(8)} = 1,603$, Figura 15B, CT; para 14 dias: $P = 0,8109$ $t_{(8)} = 0,249$, Figura 15C, CT; e por 21 dias: $P = 0,058$, $t_{(8)} = 0,403$, Figura 15D, CT).

Figura 15 - A administração de um precursor da dopamina (L-dopa) reverte os déficits de memória induzidos pela PM. O teste de consolidação de memória de RO de longa duração foi realizado 24 horas após o treino na tarefa. O grupo PM não foi capaz de diferenciar o objeto familiar e o novo; a injeção de L-Dopa (i.p) 30 min antes do treino no RO reverteu esse déficit. Os testes de persistência da memória RO foram realizados 7 (B), 14 (C) e 21 (D) dias após o treino. O grupo CT e o grupo de PM foram incapazes de distinguir o objeto novo do objeto familiar em testes de 7, 14 e 21 dias. L-Dopa promoveu persistência de memória por 14 dias em ratos CT. O grupo de PM que recebeu L-Dopa antes da sessão de treinamento de RO explorou mais de 50% do tempo total de exploração do novo objeto nos testes realizados 7 e 14 dias após o treinamento de RO. Os dados são expressos como média \pm DP da porcentagem do tempo total de exploração; * $P < 0,05$ para o teste *t* de Student, considerando uma média teórica de 50%; $n = 7-9$ por grupo. RO = teste de reconhecimento de objeto; CT = ratos não submetidos a PM/controla; PM = ratos privados das mães; CT+L-Dopa = ratos não submetidos à PM e que receberam a injeção de L-Dopa; PM + L-Dopa = ratos submetidos à PM e que receberam a injeção de L-Dopa.



Fonte: Sosa, PM, 2021.

Como esperado, os ratos PM não consolidaram a memória. No teste de 24 horas, eles exploraram ~ 50% do tempo total de exploração de cada objeto ($P = 0,664$,

$t_{(9)} = 0,449$ Figura 15A, PM). Resultado semelhante foi observado até o teste de 21 dias ($P = 0,371$, $t_{(9)} = 0,9481$ para teste de 7 dias, Figura 15B, PM; $P = 0,077$, $t_{(9)} = 1,990$, para o teste de 14 dias, Figura 15C, PM; e $P = 0,544$, $t_{(9)} = 2,166$ para o teste de 21 dias, Figura 15D, PM).

Os ratos do grupo CT + L-Dopa, exploraram mais de ~ 50% do novo objeto em comparação com o objeto familiar no teste consolidação de memória ($P = < 0,0001$, $t_{(9)} = 13,34$, Figura 15A, CT + L-Dopa). Nos animais deste grupo, a memória persistiu até 14 dias após o treino na tarefa de RO ($P < 0,0001$, $t_{(9)} = 9,205$ para o teste de 7 dias, Figura 15B, CT + L-Dopa; $P < 0,0001$, $t_{(9)} = 7,815$, para o teste de 14 dias, Figura 15C, CT + L-DOPA). A persistência da memória não foi observada no teste de 21 dias ($P = 0,544$, $t_{(9)} = 0,629$, Figura 15D, CT + FAE).

Os ratos do grupo PM + L-Dopa exploraram significativamente mais de 50% do novo objeto no teste de 24 horas ($P < 0,0001$, $t_{(9)} = 6,638$; Figura 15A, PM + L-Dopa), bem como nos testes de subsequentes, de persistência de memória até 14 dias ($P = 0,001$, $t_{(9)} = 9,205$ para o teste de 7 dias, Figura 15B, PM + L-Dopa; $P < 0,001$, $t_{(9)} = 7,815$, para o teste de 14 dias, Figura 15C, PM + L-Dopa). A persistência da memória não foi observada no teste de 21 dias ($P=0,744$, $t_{(9)} = 0,336$, Figura 15D, PM + L-Dopa).

5.3.1.2 Resultados do teste de controle comportamental

Os protocolos utilizados para injeção de L-Dopa, bem como os protocolos de treino e teste de memória utilizados neste estudo não alteraram o comportamento do tipo ansioso dos ratos. A avaliação do comportamento tipo ansioso foi realizada em todos os dias de teste (24h, 7, 14 e 21 dias) após o treinamento através do LCE (Tabela 4).

Tabela 4 - A administração periférica de L-Dopa ou injeção intraperitoneal de solução salina, bem como PM, não alteraram o comportamento de ansiedade na tarefa de LCE. ($P > 0,05$; ANOVA de uma via) Os dados são expressos como média \pm DP ($n = 7-10$ / grupo). CT = ratos não submetidos a PM/controlê; PM = ratos privados das mães; CT+L-Dopa = ratos não submetidos à PM e que receberam a injeção de L-Dopa; PM + L-Dopa = ratos submetidos à PM e que receberam a injeção de L-Dopa. Continua.

	CT	PM	CT+NOVI	PM+NOVI	Valor de <i>P</i>
Teste (24h)					
Nº de entradas nos BA	5.7 \pm 2.7	6.4 \pm 2.6	6.9 \pm 3.2	5.7 \pm 3.4	0.821
Nº de entradas nos BF	7.0 \pm 2.7	7.2 \pm 2.7	6.9 \pm 4.7	5.8 \pm 2.8	0.723
Teste (7d)					
Nº de entradas nos BA	9.4 \pm 4.3	7.4 \pm 2.1	10.5 \pm 2.6	9.1 \pm 2.6	0.478
Nº de entradas nos BF	7.5 \pm 3.1	7.8 \pm 2.7	7.5 \pm 3.1	8.7 \pm 2.1	0.391
Teste (14d)					
Nº de entradas nos BA	9.5 \pm 2.0	8.7 \pm 3.8	9.3 \pm 2.8	9.6 \pm 3.0	0.716
Nº de entradas nos BF	8.8 \pm 1.5	7.3 \pm 3.4	7.7 \pm 2.5	9.6 \pm 3.4	0.237
Teste (21d)					
Nº de entradas nos BA	8.2 \pm 2.8	6.2 \pm 2.9	7.1 \pm 3.1	8.5 \pm 3.0	0.311
Nº de entradas nos BF	7.0 \pm 2.6	6.1 \pm 2.4	6.2 \pm 2.1	8.1 \pm 2.9	0.157

Fonte: Sosa, PM, 2021.

6 DISCUSSÃO

No primeiro estudo deste trabalho, investigamos os efeitos de uma sessão de exercício aeróbico agudo (EA) na consolidação e persistência da memória de reconhecimento de objetos (RO) em um modelo animal. Nossos resultados mostraram que o exercício agudo é capaz de modular o aprendizado, promovendo a aquisição de memória em ratos PM, bem como a persistência dessa memória por até 21 dias.

Está bem estabelecido que a exposição ao estresse no período pós-natal pode desencadear inúmeros efeitos na neuroplasticidade, função cognitiva e comportamento na idade adulta (BENETTI et al., 2009; FACHIM et al., 2020; RÉUS et al., 2019; TAKATSURU et al., 2015; VAISERMAN; KOLIADA, 2017; ZOICAS; NEUMANN, 2016), uma vez que o período pós-natal é um período crítico para o desenvolvimento do SNC (BURNS et al., 2018; KIM; PELLMAN; KIM, 2015). Nesse sentido, estratégias que busquem minimizar e/ou reverter os danos cognitivos relacionados a esse tipo de estresse são importantes.

Nossos resultados mostram que os animais do grupo controle (CT) não apresentam persistência de memória além de 24 horas. É importante enfatizar que esse resultado já era esperado, visto que esse tipo de traço de memória geralmente é suscetível ao esquecimento fisiológico (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017; IZQUIERDO, 2018). Os ratos que passaram pela PM também não foram capazes de aprender, ou seja, consolidar a memória de RO, como demonstrado anteriormente por outros autores que corroboram com nosso estudo (BANQUERI et al., 2021; BENETTI et al., 2009; MENEZES et al., 2015; NEVES et al., 2015), postulando que o estresse pós-natal leva a diversos prejuízos cognitivos, alguns deles relacionados ao aprendizado, à memória e às funções executivas.

O protocolo de exercício agudo utilizado nesse estudo foi capaz de reverter déficits de memória em ratos PM. Os ratos do grupo PM + EA apresentam melhores resultados na consolidação e persistência da memória (7, 14 e 21 dias após o treino de RO), quando comparados aos ratos CT, ou seja, ratos normais que não foram submetidos a qualquer procedimento além da tarefa de memória. O traço de memória de RO normalmente decai com o tempo, porém, uma única sessão de exercício agudo visa modular a consolidação da memória de RO. Como nos animais CT submetidos ao exercício, os animais PM também submetidos ao exercício tiveram uma melhora na consolidação com conseqüente melhora na persistência desta memória. Esses

resultados estão associados às mudanças na atividade cerebral após o exercício (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017), mostrando que a melhora da consolidação da memória pode resultar em melhoria da persistência da memória (MCGAUGH, 2000). Isso pode explicar o motivo pelo qual o grupo PM + EA apresenta melhor memória do que o grupo CT + FAE, uma vez que ratos CT + FAE não foram submetidos ao exercício após a aprendizagem; portanto, a consolidação da memória não foi modulada, e esses animais apresentam consolidação da memória, mas não apresentaram a mesma persistência da memória. Por outro lado, os animais PM + EA foram os únicos que apresentaram persistência de memória até 21 dias. Inicialmente, esperamos que o CT + AE também apresentasse esse efeito na memória, porém esse resultado não foi observado. Uma possível explicação para este resultado é que as alterações neurais induzidas pela PM podem tornar o cérebro desses animais mais suscetível a influências externas ao longo da vida (BURNS et al., 2018) ou fazê-los responder de maneira diferente (BALE et al., 2010). Portanto, se este for o caso, fatores como a prática de uma sessão de exercícios poderiam impactar de forma mais expressiva os animais PM do que os CT.

O exercício físico é uma alternativa não invasiva, acessível e eficaz para modular as funções cognitivas. Estudos anteriores realizados pelo nosso laboratório demonstraram que os protocolos de exercício aeróbico regular minimizam os déficits mnemônicos em modelos animais de doenças neurodegenerativas (NEVES et al., 2015; ROSSI DARE et al., 2019; SOSA et al., 2015). Esses efeitos benéficos do exercício têm sido relacionados a sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória (CHEN et al., 2019; CORDEIRO et al., 2017), além da capacidade de promover a neuroplasticidade (DINOFF et al., 2017). No entanto, o exercício agudo ainda é pouco estudado como estratégia neuroprotetora (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017; DE JESUS FURTADO ALMEIDA et al., 2017; VENEZIA; QUINLAN; ROTH, 2017).

Em um estudo recente, demonstramos que ratos controle submetidos a uma sessão de exercício aeróbico agudo 30 minutos após o aprendizado de RO apresentam persistência da memória (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017). A persistência da memória induzida pelo exercício foi associada ao aumento dos níveis de NE no hipocampo (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017). A NE tem grande contribuição na persistência da memória e a sua atividade já foi descrita anteriormente (MELLO-CARPES et al., 2016). Neste estudo, confirmamos que uma sessão de exercício aeróbico é capaz de melhorar a memória, promovendo sua persistência,

conforme relatado anteriormente (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017), e pela primeira vez, mostramos que o exercício aeróbico agudo pode minimizar os déficits de memória relacionados à PM. Ratos PM que não conseguiram consolidar a memória de RO, quando submetidos a uma sessão de exercícios após o aprendizado do RO, não só consolidam a memória, mas também formam uma memória forte, que persiste por 21 dias, no mínimo.

É importante considerar que nossos resultados mostram que a simples familiarização com o aparato de exercícios teve a efeitos benéficos na formação e persistência da memória. A familiarização ao exercício foi capaz de melhorar a persistência da memória em animais CT - aos 7 e 14 dias, mas não aos 21 dias após o treino de RO. O mesmo resultado foi observado no grupo CT + EA. Além disso, a familiarização melhorou a retenção da memória (teste de 24h) em animais PM (PM+FAE), o que não foi observado em animais PM não submetidos à familiarização ao aparato de exercício. Este resultado pode ser atribuído a um efeito persistente de novidade (o aparato de exercício físico é uma novidade para os ratos), que, em estudos prévios, demonstrou promover melhora da memória de curto e longo prazo por indução da síntese de proteínas (MENEZES et al., 2017). Outra provável hipótese, a que consideramos mais provável, é de que a familiarização à esteira poderia ser considerada como um treinamento físico de curta duração e poderia induzir alguns efeitos reconhecidos do exercício físico no cérebro, como neuroplasticidade, aumento do suprimento sanguíneo cerebral, entre outros (CHEN et al., 2019; CORDEIRO et al., 2017; DINOFF et al., 2017; NEVES et al., 2015; ROSSI DARE et al., 2019; SOSA et al., 2015).

Inicialmente, incluímos o grupo familiarização porque o grupo que seria submetido ao exercício precisava ser submetido à familiarização à esteira antes da sessão de exercício a fim de excluir o viés da dificuldade para a para correr e/ou do estresse pela exposição ao aparato. O que descobrimos é que o exercício aeróbico apresentou melhores efeitos do que a familiarização, principalmente em ratos com déficit de memória relacionado à PM, mas a familiarização também promoveu benefícios à memória.

É importante destacar que os mecanismos fisiológicos envolvidos nos efeitos de uma sessão de exercício agudo podem ser muitos; dentre eles, sabe-se que o exercício pode promover aumento dos níveis de catecolaminas como NE e DA (WINTER et al., 2007), neurotransmissores envolvidos na modulação da consolidação

da memória. De fato, observamos que todos os grupos CT apresentaram aumento dos níveis de NE em comparação ao grupo *naïve*. No entanto, não foi possível verificar as mesmas alterações nos níveis de NE do hipocampo após o treinamento de RO em ratos PM ou em ratos submetidos à sessão de EA. Por outro lado, não foram observadas diferenças nos níveis de DA entre os grupos.

Um estudo anterior mostrou que a PM causa uma diminuição na expressão da enzima tirosina hidroxilase em roedores (Pienaar et al., 2008), que é a primeira enzima para o metabolismo dopaminérgico, convertendo a tirosina no precursor da dopamina (Juaréz et al., 2016). Considerando esse achado, poderíamos pensar que uma diminuição nos níveis de NE em ratos PM pode ser devido uma diminuição na enzima; no entanto, uma diminuição na enzima tirosina hidroxilase também levaria a uma diminuição nos níveis de DA, o que não pudemos demonstrar neste estudo. Por outro lado, sabe-se que a principal fonte de NE para o hipocampo é o locus coeruleus (LC) (STERLEY; HOWELLS; RUSSELL, 2013), uma estrutura localizada no tronco encefálico, cujos neurônios são afetados pela PM. O estresse na primeira infância causado pela PM afeta a morfologia dendrítica dos neurônios do LC (SWINNY et al., 2010), que pode prejudicar as sinapses noradrenérgicas e pode explicar a impossibilidade de melhorar a liberação de NE no hipocampo após o treinamento de RO. Essa diminuição da NE no hipocampo de ratos PM não foi revertida pelo exercício agudo, uma vez que uma única sessão de exercício físico não é capaz de promover a síntese proteica imediata e a neuroplasticidade, que seriam necessárias para reverter essas alterações morfológicas (KNAEPEN et al., 2010).

Além disso, a diferença entre os níveis de DA e NE observados pode ser devido a incoordenação entre o controle do sistema noradrenérgico, que é influenciado pelos sistemas simpático-adrenal e dopaminérgicos (GOGBERASHVILI, 2007). Trabalhos anteriores com modelos de PM destacaram o impacto desta intervenção no eixo hipotálamo-pituitária- adrenal (HPA), o que poderia influenciar principalmente as fontes de NE (VAN BODEGOM; HOMBERG; HENCKENS, 2017; VAN DER DOELEN et al., 2014). Corroborando com nosso trabalho, um estudo anterior com ratas adultas mostrou que, em face de diferentes protocolos de PM, não houve diferenças significativas nos níveis de DA (ARBORELIUS; EKLUND, 2007); os autores destacaram ainda, que a duração da exposição ao estresse e o tempo decorrido entre a exposição ao estresse e a eutanásia podem influenciar esses achados inconsistentes. Outra possível explicação para a discrepância entre este

estudo e os demais que encontraram alterações dopaminérgicas em ratos PM é a variação da idade, já que a maioria dos estudos usa modelos PM em ratos adolescentes, e usamos adultos (ARBORELIUS; EKLUND, 2007; DWYER; LESLIE, 2016; MAJCHER-MA et al., 2017).

Surpreendentemente, o exercício físico não promoveu alterações da NE, como esperado. Esses resultados também contradizem resultados anteriores, embora alguns deles utilizem uma única sessão de exercícios realizados em alta intensidade sem habituação prévia, ou seja, um protocolo diferente do que utilizamos nesse estudo (ARIDA et al., 2011; PAGLIARI; PEYRIN, 1995). Esse resultado sugere que o aumento dos níveis de catecolaminas pode estar relacionado à intensidade do exercício (PAGLIARI; PEYRIN, 1995).

Ainda, apesar de não termos encontrado diferenças significativas nos níveis de DA no estudo 1, não podemos supor que o PM não causou nenhum distúrbio no sistema dopaminérgico, bem como que o exercício não influenciou na liberação desse neurotransmissor. É importante ressaltar que a técnica utilizada pode influenciar nas medidas de DA e NE (KIRKLAND, 2000). Embora a técnica de HPLC usada em nosso estudo tenha sido usada anteriormente pelo nosso grupo com sucesso (DA SILVA DE VARGAS et al., 2017; MENEZES et al., 2017), é importante considerar que a degradação de DA e NE pode ocorrer de 200 a 2.000 milissegundos (JUAREZ; SAMANEZ-LARKIN, 2019), o que dificulta sua medição. Assim, medições por microanálise *in vivo* podem fornecer resultados mais confiáveis (DREMENCOV et al., 2017).

Por fim, a melhora dos déficits cognitivos promovidos pelo exercício aeróbico agudo pode estar associada a outros fatores que não necessariamente envolvem a modulação das catecolaminas. Estudos recentes indicam que uma única sessão de exercício aeróbico agudo é eficaz para aumentar o mRNA do BDNF, mesmo na ausência de sinalização noradrenérgica (VENEZIA; QUINLAN; ROTH, 2017). O BDNF é uma proteína importante relacionada à plasticidade neural e intimamente relacionada à consolidação de memória de longo prazo (BEKINSCHTEIN; CAMMAROTA; MEDINA, 2014). Além disso, outros estudos sugerem que a modulação epigenética por meio de exercícios aeróbicos agudos (ELSNER et al., 2011) pode induzir a acetilação de histonas, aumentando a atividade da HAT (Histona Acetiltransferases) em combinação com a diminuição da atividade da HDAC (histona

desacetilase) no hipocampo de ratos, levando a efeitos neuroprotetores (ELSNER et al., 2017).

Em resumo, o exercício aeróbio agudo é um importante estímulo que atua atenuando os déficits cognitivos causados pela PM. Apesar do fato de não sermos capazes de determinar os mecanismos moduladores exatos envolvidos nos efeitos agudos do exercício, esta é claramente uma medida adicional valiosa para sustentar as funções cognitivas causadas pelo estresse no início da vida.

O segundo estudo desta tese investigou os efeitos da exposição à novidade previamente a sessão de aprendizado sobre a consolidação e persistência da memória de RO em um modelo animal de PM. Nossos resultados mostraram que a exposição à novidade é capaz de modular o aprendizado, promovendo a aquisição de memória em ratos PM, bem como a persistência dessa memória por até 14 dias. Nossa intenção inicial envolvia o estudo dos mecanismos relacionados aos efeitos observados. Destacamos que não foi possível concluir esta etapa do estudo 2 em função da pandemia da COVID-19, que dificultou a continuidade das atividades de pesquisa. No entanto, pretendemos dar continuidade a este estudo assim que as condições sanitárias permitirem, de tal forma que estes resultados ainda não foram publicados.

Nos experimentos comportamentais concluídos mostramos que os animais do grupo controle (CT), surpreendentemente, apresentam persistência de memória até 14 dias. Esse resultado vai de encontro aos nossos estudos anteriores, visto que em ratos controle é esperado um esquecimento fisiológico, o que chamamos de traço de memória suscetível à decadência fisiológica. No entanto os ratos que passaram pela PM, assim como esperado, não apresentaram retenção (teste de 24h) e persistência da memória (teste 7, 14 e 21 dias). Como já discutido anteriormente, esses dados são corroborados por uma vasta gama de estudos que também mostram os prejuízos cognitivos causados pela PM (MENEZES et al., 2020; SARABDJITSINGH et al., 2017; TAKATSURU et al., 2015).

Podemos comprovar que o protocolo de exposição à novidade tem efeito sobre a consolidação e persistência da memória dos ratos. Embora os ratos do grupo controle que passaram pelo protocolo de novidade (CT+NOVI) tenham apresentado consolidação e persistência da memória até 14 dias, não podemos atribuir esses efeitos à novidade, tendo em vista que os animais CT também apresentaram essa característica cognitiva. No entanto podemos dizer que a novidade é capaz de atenuar

os déficits de memória causados pela PM até 14 dias, tendo em vista que os animais do grupo PM não submetidos ao exercício não consolidaram memória, enquanto os submetidos sim.

A exposição à novidade representa um ambiente completamente novo que exige um remapeamento global do mapa cognitivo do hipocampo (DAHLSTROEM; FUXE, 1964; LISMAN; GRACE; DUZEL, 2011). Nossos resultados contribuem com estudos prévios, que postulam que novas experiências promovem a persistência da memória (FADOK; DICKERSON; PALMITER, 2009; FREY; FREY, 2008; LISMAN; GRACE; DUZEL, 2011; SHEN; CHEN; LIAO, 2010).

Esses efeitos estão associados a plasticidade do hipocampal (OTMAKHOVA; LISMAN, 1996) e a modulação da liberação de dopamina em regiões mesolímbicas como hipocampo (BUNZECK; DÜZEL, 2006), ATV e LC, aumentando a atividade dessas estruturas durante a exposição a um novo estímulo (BROMBERG-MARTIN; MATSUMOTO; HIKOSAKA, 2010; COHEN et al., 2009). Estudos prévios demonstraram que o bloqueio hipocampal local dos receptores de dopamina (D1 e D5) antes da exposição a um novo ambiente prejudica a formação da MLP (HUANG, 1995; YAMASAKI; TAKEUCHI, 2017), isso porque a fase tardia da LTP é fortemente regulada por entradas dopaminérgicas para o hipocampo (FREY et al., 1991; FREY; SCHROEDER; MATTHIES, 1990), as quais são provenientes das regiões mesolímbicas supracitadas.

Além disso, já se sabe que os produtos da síntese de proteínas gerados por uma nova experiência promovem o armazenamento de novas informações adquiridas durante outra tarefa de aprendizagem (IZQUIERDO et al., 2003). No SN dos mamíferos, acredita-se que as mudanças dependentes da experiência na estrutura e função das sinapses sejam a base do aprendizado e da formação da memória (KANDEL, 2001).

Esse dado se baseia principalmente no fato de que a exploração de um novo ambiente é capaz de promover LTP tardia pela indução do fenômeno denominado STC (FREY; MORRIS, 1997). A LTP das sinapses hipocampais, particularmente na região CA1, é a forma de plasticidade mais estudada, compreendendo três etapas sequenciais: (i) a expressão de potenciação sináptica com a configuração de uma etiqueta sináptica local; (ii) a síntese e distribuição de PRPs; (iii) a captura dessas proteínas por sinapses marcadas. Essas três etapas são responsáveis pela estabilização final da força sináptica (REDONDO; MORRIS, 2011).

No entanto, a estabilização final da força sináptica já demonstrou ser dependente do BDNF, que desempenha um papel fundamental como mediador da LTP induzida por atividade no hipocampo, bem como em outras regiões do cérebro (BRAMHAM; MESSAOUDI, 2005; COWANSAGE; LEDOUX; MONFILS, 2012; PARK; POO, 2013). Dentre as atividades específicas do BDNF estão a regulação positiva da transcrição e tradução de genes mediada pela ERK e outras quinases (HETMAN et al., 1999), resultando na regulação positiva de genes precoces de codificação de fatores de transcrição e PRPs. Além disso, o BDNF promove alterações do citoesqueleto no hipocampo e induz a dendritogênese por meio do influxo local de cálcio (TAKEMOTO-KIMURA et al., 2007). O efeito dessas duas ações - síntese de PRP e alterações citoesqueléticas – apoiam o papel necessário do BDNF na LTP tardia (REDONDO; MORRIS, 2011).

Sabendo da importância do BDNF para a STC e LTP, e a hipótese de que a mobilização desse fator de transcrição estaria aumentada após a exposição a uma nova experiência, estudos adicionais devem ser realizados mensurando o BDNF hipocampal após a exposição à novidade, associando estes dados aos resultados de persistência da memória aqui descritos.

Por fim, mostramos que a estimulação do sistema dopaminérgico pela administração periférica do precursor da dopamina L-Dopa antes da tarefa de aprendizagem reverte o comprometimento da memória relacionado à PM.

Nossos resultados mostram que os animais do grupo CT não apresentam persistência de memória além de 24 horas, como já esperado. Além disso, o grupo PM apresentou déficit de memória que persistiu ao longo dos dias de treino (24h, 7, 14 e 21 dias). Demonstramos que a administração periférica de L-dopa é capaz de promover a persistência da memória até 14 dias em ratos controle, portanto, melhorando a memória. Os mesmos resultados foram observados nos ratos do grupo PM que recebeu a L-Dopa, evidenciando seu papel neuroprotetor do fármaco estudado em casos de estresse no início da vida, mimetizado pela PM, bem como o envolvimento do sistema dopaminérgico neste tipo de déficit cognitivo.

Apoiando nossos resultados, outro estudo já demonstrou que o estresse no início da vida, mimetizado pela PM, pode influenciar o desenvolvimento do cérebro a partir da alteração de sistemas de neurotransmissores relacionados a respostas emocionais e cognitivas, como o sistema dopaminérgico (MAJCHER-MAŚLANKA et al., 2017). Além disso, outros autores mostraram que o estresse no início da vida pode

diminuir os níveis de dopamina e a expressão de seus receptores D1, tanto no CPF quanto na amígdala (LIN et al., 2020). A PM também está associada a redução de receptores dopaminérgicos em outras regiões do cérebro, como no córtex pré-límbico (diminuição dos receptores D5), núcleo accumbens (diminuição dos receptores D2) e no núcleo caudado e putâmen (diminuição dos receptores D3) (MAJCHER-MAŚLANKA et al., 2017), prejudicando a memória espacial (AISA et al., 2009; FABRICIUS; WÖRTWEIN; PAKKENBERG, 2008) e a memória aversiva (CHOCYK et al., 2014; FABRICIUS; WÖRTWEIN; PAKKENBERG, 2008). Esses resultados que apontam déficits de diferentes tipos de memória corroboram nossos achados e sugerem que a PM pode promover disfunção dopaminérgica no hipocampo.

Por outro lado, os efeitos moduladores da dopamina sobre a memória também podem estar relacionados a expressão do BDNF, tendo em vista sua importância para o estabelecimento da plasticidade neural e consolidação da MLP 12 horas após a aprendizagem (BEKINSCHTEIN et al., 2007).

Além disso, nossos resultados, assim como um estudo anterior, demonstram que a administração de L-Dopa é capaz de recuperar a plasticidade sináptica de CA1, restaurar a densidade pós-sináptica do hipocampo e evitar o déficit de memória em um modelo de doença de Alzheimer (NOBILI et al., 2017), uma doença neurodegenerativa que causa danos aos neurônios dopaminérgicos na ATV e podem levar ao comprometimento da memória (NOBILI et al., 2017). Assim, isso pode explicar por que a estimulação periférica do sistema dopaminérgico pela L-Dopa, conhecida no tratamento da doença de Parkinson, reverte déficits de memória e promove persistência de memória em animais submetidos à PM.

Sendo assim, através deste estudo, fornecemos novas evidências do papel do sistema dopaminérgico nos déficits de memória induzidos pela PM e, adicionalmente, de que a L-Dopa pode representar uma alternativa à terapia futura para déficit de memória induzido pela PM, já que este é um fármaco disponível no mercado. No entanto, cabe ressaltar que estudos adicionais são necessários para elucidar todos os mecanismos de ação da administração sistêmica da L-Dopa.

Por fim, os resultados dos três estudos que compõe esta tese corroboram em grande parte com literatura da área e permitem afirmar que as estratégias de neuroproteção estudadas podem ser promissoras na melhora das alterações cognitivas e mnemônicas permanentes, que se manifestam em indivíduos que passaram por situações de estresse no início da vida. Além disso, a alta aplicabilidade

das estratégias utilizadas aqui, dada sua facilidade de aplicação, deve ser um fator considerado para o tratamento de outras demências.

7 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados nesta tese confirmam que a privação materna causa déficits cognitivos em ratos e que diferentes estratégias de neuroproteção podem atuar modulando e reduzindo estes déficits.

Os resultados do primeiro estudo demonstram que uma única sessão de exercício aeróbico, realizado após a aprendizagem de uma tarefa, é uma estratégia efetiva para atenuar os déficits de aprendizagem e memória de RO induzidos pela PM. Embora a PM tenha impactado os níveis de NE e DA, não confirmamos a hipótese de que o exercício físico atuaria modulando os níveis destes neurotransmissores. De qualquer forma, consideramos que as limitações do estudo, que foram previamente discutidas, poderiam explicar este resultado

Os resultados do segundo estudo demonstram que a exposição à novidade é capaz de modular a consolidação da memória de RO, revertendo os déficits induzidos pela PM e promovendo a persistência da memória por até 14 dias em ratos que sofreram PM.

Por fim, os resultados do terceiro estudo demonstram que a estimulação do sistema dopaminérgico, através de administração intraperitoneal do precursor dopaminérgico L-Dopa antes da aprendizagem de uma tarefa é capaz de reverter os impactos da PM sobre a memória de RO, contribuindo para a compreensão do envolvimento deste sistema de neurotransmissão nos efeitos cognitivos da PM.

8 PERSPECTIVAS

Embora tenhamos evidenciado a efetividade de três estratégias neuroprotetoras na modulação da consolidação da memória e seu potencial para reverter déficits de memória relacionados à PM, acreditamos que novos estudos devem ser conduzidos para esclarecer os mecanismos de ação envolvidos nos efeitos observados.

Neste sentido, pretendemos investigar as vias neurais estimuladas por uma única sessão de exercício aeróbico, e pela exposição à novidade, relacionando com o impacto da PM nas mesmas. Além disso, nosso grupo de pesquisa pretende investigar os mecanismos pelos quais a L-dopa aumenta os níveis de dopamina, com duas hipóteses já delineadas: se o aumento da dopamina acontece diretamente no hipocampo ou se o fármaco atua promovendo a ativação de neurônios dopaminérgicos na ATV, estimulando indiretamente o hipocampo.

Ainda, devem ser finalizados os experimentos bioquímicos do segundo estudo desta tese, que foram interrompidos diante da pandemia da COVID-19. As análises serão feitas através da técnica de Western Blotting, objetivando mensurar os níveis de BDNF no hipocampo dos ratos, submetidos ou não à PM, que passaram pela exposição à novidade. Espera-se, com isso, evidenciar o papel da síntese proteica induzida pela novidade no efeito cognitivo observado. Após a finalização destas análises bioquímicas, esperamos publicar os dados advindos deste estudo em uma revista em uma revista científica da área, com um bom fator de impacto e rigorosa política editorial.

9 REFERÊNCIAS

AIMONE, James B.; LI, Yan; LEE, Star W.; CLEMENSON, Gregory D.; DENG, Wei; GAGE, Fred H. Regulation and Function of Adult Neurogenesis: From Genes to Cognition. **Physiological Reviews**, [S. l.], v. 94, n. 4, p. 991, 2014. DOI: 10.1152/PHYSREV.00004.2014. Disponível em: /pmc/articles/PMC4280160/. Acesso em: 30 jul. 2021.

AISA, Bárbara; ELIZALDE, Natalia; TORDERA, Rosa; LASHERAS, Berta; DEL RÍO, Joaquín; RAMÍREZ, Maria J. Effects of neonatal stress on markers of synaptic plasticity in the hippocampus: Implications for spatial memory. **Hippocampus**, [S. l.], v. 19, n. 12, p. 1222–1231, 2009. DOI: 10.1002/hipo.20586. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19309038/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

ALMAGUER-MELIAN, William; BERGADO-ROSADO, Jorge; PAVÓN-FUENTES, Nancy; ALBERTI-AMADOR, Esteban. Novelty exposure overcomes foot shock-induced spatial-memory impairment by processes of synaptic-tagging in rats. [S. l.], v. 109, n. 3, p. 953–958, 2012. DOI: 10.1073/pnas.1114198109.

AMBRÉE, Oliver et al. Levodopa ameliorates learning and memory deficits in a murine model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, [S. l.], v. 30, n. 8, p. 1192–1204, 2009. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.010.

ANDERSEN, Susan L.; TEICHER, Martin H. Stress, sensitive periods and maturational events in adolescent depression. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 31, n. 4, p. 183–191, 2008. DOI: 10.1016/j.tins.2008.01.004.

ARBORELIUS, L.; EKLUND, M. B. BOTH LONG AND BRIEF MATERNAL SEPARATION PRODUCES PERSISTENT CHANGES IN TISSUE LEVELS OF BRAIN MONOAMINES IN MIDDLE-AGED FEMALE RATS. [S. l.], v. 145, p. 738–750, 2007. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.12.007.

ARIDA, Ricardo Mario; SCORZA, Fulvio Alexandre; DA SILVA, Sérgio Gomes; CYSNEIROS, Roberta Monterazzo; CAVALHEIRO, Esper Abrão. Exercise paradigms to study brain injury recovery in rodents. **American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation**, [S. l.], v. 90, n. 6, p. 452–465, 2011. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3182063a9c.

ASANUMA, Masato; MIYAZAKI, Ikuko. 3-O-Methyldopa inhibits astrocyte-mediated dopaminergic neuroprotective effects of l-DOPA. **BMC Neuroscience**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 1–9, 2016. DOI: 10.1186/s12868-016-0289-0.

BABADJOUNI, Robin Moshe; RADWANSKI, Ryan E.; WALCOTT, Brian P.; PATEL, Arati; DURAZO, Ramon; HODIS, Drew M.; EMANUEL, Benjamin A.; MACK, William J. Neuroprotective strategies following intraparenchymal hemorrhage. **Journal of NeuroInterventional Surgery**, [S. l.], v. 9, n. 12, p. 1202–1207, 2017. DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013197.

BAGOT, Rosemary C.; VAN HASSELT, Felisa N.; CHAMPAGNE, Danielle L.; MEANEY, Michael J.; KRUGERS, Harm J.; JOËLS, Marian. Maternal care determines

rapid effects of stress mediators on synaptic plasticity in adult rat hippocampal dentate gyrus. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 92, n. 3, p. 292–300, 2009. DOI: 10.1016/j.nlm.2009.03.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2009.03.004>.

BAHARI, Zahra; MEFTAHI, Gholam H.; MEFTAHI, Mohammad A. Dopamine effects on stress-induced working memory deficits. **Behavioural Pharmacology**, [S. l.], v. 29, n. 7, p. 584–591, 2018. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000429.

BALE, Tracy L. et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 68, n. 4, p. 314–319, 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.05.028. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.028>.

BALLARINI, Fabricio; MONCADA, Diego; CECILIA, Maria; ALEN, Nadia. Behavioral tagging is a general mechanism of long-term memory formation. [S. l.], v. 106, n. 34, p. 14599–14604, 2009.

BANQUERI, María; GUTIÉRREZ-MENÉNDEZ, Alba; MÉNDEZ, Marta; CONEJO, Nélica M.; ARIAS, Jorge L. Early life stress due to repeated maternal separation alters the working memory acquisition brain functional network. **Stress**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 87–95, 2021. DOI: 10.1080/10253890.2020.1777974. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/10253890.2020.1777974>.

BEKINSCHTEIN, Pedro; CAMMAROTA, Martín; IGAZ, Lionel Müller; BEVILAQUA, Lia R. M.; IZQUIERDO, Iván; MEDINA, Jorge H. Persistence of Long-Term Memory Storage Requires a Late Protein Synthesis- and BDNF- Dependent Phase in the Hippocampus. **Neuron**, [S. l.], v. 53, n. 2, p. 261–277, 2007. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.11.025.

BEKINSCHTEIN, Pedro; CAMMAROTA, Martín; MEDINA, Jorge H. BDNF and memory processing. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 76, n. PART C, p. 677–683, 2014. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.04.024. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.024>.

BENEDETTI, Maria Grazia; FURLINI, Giulia; ZATI, Alessandro; MAURO, Giulia Letizia. The Effectiveness of Physical Exercise on Bone Density in Osteoporotic Patients. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2018, 2018. DOI: 10.1155/2018/4840531.

BENETTI, Fernando; MELLO, Pâmela Billig; BONINI, Juliana Sartori; MONTEIRO, Siomara; CAMMAROTA, Martín; IZQUIERDO, Iván. Early postnatal maternal deprivation in rats induces memory deficits in adult life that can be reversed by donepezil and galantamine. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [S. l.], v. 27, n. 1, p. 59–64, 2009. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2008.09.200.

BENETTI, Fernando; SILVEIRA, Clarice Kras Borges Da; SILVA, Weber Cláudio Da; CAMMAROTA, Martín; IZQUIERDO, Iván. Histamine reverses a memory deficit induced in rats by early postnatal maternal deprivation. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 97, n. 1, p. 54–58, 2012. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.09.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2011.09.004>.

BERCHTOLD, N. C.; CHINN, G.; CHOU, M.; KESSLAK, J. P.; COTMAN, C. W. EXERCISE PRIMES A MOLECULAR MEMORY FOR BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR PROTEIN INDUCTION IN THE RAT. *[S. l.]*, v. 133, p. 853–861, 2005. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.03.026.

BEVILAQUA, L. R.; ROSSATO, J. I.; MEDINA, J. H.; IZQUIERDO, I.; CAMMAROTA, M. Src kinase activity is required for avoidance memory formation and recall. **Behavioural pharmacology**, *[S. l.]*, v. 14, n. 8, p. 649–652, 2003. DOI: 10.1097/00008877-200312000-00009.

BIZZARRI, Bruno; TORTOLINI, Silvia; ROTELLI, Luca; BOTTA, Giorgia; SALADINO, Raffaele. Current Advances in L-DOPA and DOPA-Peptidomimetics: Chemistry, Applications and Biological Activity. **Current Medicinal Chemistry**, *[S. l.]*, v. 22, n. 36, p. 4138–4165, 2015. DOI: 10.2174/0929867322666150625095748.

BJÖRKHOLM, Carl; MONTEGGIA, Lisa M. BDNF - A key transducer of antidepressant effects. **Neuropharmacology**, *[S. l.]*, v. 102, p. 72–79, 2016. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034.

BLOOM, Floyd E. Cellular and Molecular Mechanisms of Drug Dependence. *[S. l.]*, 1988.

BORGKVIST, Anders; LIEBERMAN, Ori J.; SULZER, David. ScienceDirect Synaptic plasticity may underlie L -DOPA induced dyskinesia. **Current Opinion in Neurobiology**, *[S. l.]*, v. 48, p. 71–78, 2018. DOI: 10.1016/j.conb.2017.10.021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2017.10.021>.

BRAMHAM, Clive R.; MESSAOUDI, Elhoucine. **BDNF function in adult synaptic plasticity: The synaptic consolidation hypothesis** *Progress in Neurobiology* *Prog Neurobiol*, , 2005. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2005.06.003. Disponível em: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16099088/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

BRANCHI, Igor; CIRULLI, Francesca. Early Experiences : Building up the Tools to Face the Challenges of Adult Life. *[S. l.]*, 2009. DOI: 10.1002/dev.21235.

BROMBERG-MARTIN, Ethan S.; MATSUMOTO, Masayuki; HIKOSAKA, Okihide. Review Dopamine in Motivational Control : **Neuron**, *[S. l.]*, v. 68, n. 5, p. 815–834, 2010. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.11.022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2010.11.022>.

BRUNSON, Kristen L.; KRAMÁR, Enikő; LIN, Bin; CHEN, Yuncai; COLGIN, Laura Lee; YANAGIHARA, Theodore K.; LYNCH, Gary; BARAM, Tallie Z. Mechanisms of late-onset cognitive decline after early-life stress. **Journal of Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 25, n. 41, p. 9328–9338, 2005. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2281-05.2005.

BUNZECK, Nico; DÜZEL, Emrah. Absolute Coding of Stimulus Novelty in the Human Substantia Nigra/VTA. **Neuron**, *[S. l.]*, v. 51, n. 3, p. 369–379, 2006. DOI: 10.1016/j.neuron.2006.06.021.

BURNS, S. Barnett; SZYSZKOWICZ, J. Kasia; LUHESHI, Giamal N.; LUTZ, Pierre

Eric; TURECKI, Gustavo. Plasticity of the epigenome during early-life stress. **Seminars in Cell and Developmental Biology**, [S. l.], v. 77, p. 115–132, 2018. DOI: 10.1016/j.semcdb.2017.09.033. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.09.033>.

ÇALIŞKAN, Gürsel; MÜLLER, Anke; ALBRECHT, Anne. Long-term impact of early-life stress on hippocampal plasticity: Spotlight on astrocytes. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 21, n. 14, p. 1–19, 2020. DOI: 10.3390/ijms21144999.

CANNIZZARO, Carla et al. Dopamine restores limbic memory loss, dendritic spine structure, and NMDAR-dependent LTD in the nucleus accumbens of alcohol-withdrawn rats. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 39, n. 5, p. 929–943, 2019. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1377-18.2018.

CASSILHAS, Ricardo C.; VIANA, Valter A. R.; GRASSMANN, Viviane; SANTOS, Ronaldo T.; SANTOS, Ruth F.; TUFIK, Sérgio; MELLO, Marco T. The impact of resistance exercise on the cognitive function of the elderly. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, [S. l.], v. 39, n. 8, p. 1401–1407, 2007. DOI: 10.1249/mss.0b013e318060111f.

CECHETTI, Fernanda; WORM, Paulo Valdeci; ELSNER, Viviane Rostirolla; BERTOLDI, Karine; SANCHES, Eduardo; BEN, Juliana; SIQUEIRA, Ionara Rodrigues; NETTO, Carlos Alexandre. Forced treadmill exercise prevents oxidative stress and memory deficits following chronic cerebral hypoperfusion in the rat. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 97, n. 1, p. 90–96, 2012. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.09.008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2011.09.008>.

CEFIS, Marina; PRIGENT-TESSIER, Anne; QUIRIÉ, Aurore; PERNET, Nicolas; MARIE, Christine; GARNIER, Philippe. The effect of exercise on memory and BDNF signaling is dependent on intensity. **Brain Structure and Function**, [S. l.], v. 224, n. 6, p. 1975–1985, 2019. DOI: 10.1007/s00429-019-01889-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01889-7>.

CENCI, M. Angela. Dopamine dysregulation of movement control in L -DOPA-induced dyskinesia. [S. l.], v. 30, n. 5, 2007. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.005.

CHAMPAGNE, Danielle L.; BAGOT, Rosemary C.; VAN HASSELT, Felisa; RAMAKERS, Ger; MEANEY, Michael J.; DE KLOET, E. Ronald; JOËLS, Marian; KRUGERS, Harm. Maternal care and hippocampal plasticity: Evidence for experience-dependent structural plasticity, altered synaptic functioning, and differential responsiveness to glucocorticoids and stress. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 28, n. 23, p. 6037–6045, 2008. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0526-08.2008.

CHANG, Chun Yun; ESBER, Guillem R.; MARRERO-GARCIA, Yasmin; YAU, Hau-jie; BONCI, Antonello; SCHOENBAUM, Geoffrey. Brief optogenetic inhibition of dopamine neurons mimics endogenous negative reward prediction errors. [S. l.], v. 19, n. 1, 2016. DOI: 10.1038/nn.4191.

CHEN, Wei; LI, Juan; LIU, Jun; WANG, Dalei; HOU, Lijuan. Aerobic Exercise Improves

Food Reward Systems in Obese Rats via Insulin Signaling Regulation of Dopamine Levels in the Nucleus Accumbens. **ACS Chemical Neuroscience**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 2801–2808, 2019. DOI: 10.1021/acschemneuro.9b00022.

CHEN, Xudong; WU, Xiandeng; WU, Haowei; ZHANG, Mingjie. Phase separation at the synapse. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 23, n. 3, p. 301–310, 2020. DOI: 10.1038/s41593-019-0579-9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41593-019-0579-9>.

CHOCYK, Agnieszka; PRZYBOROWSKA, Aleksandra; MAKUCH, Wioletta; MAJCHER-MAŚLANKA, Iwona; DUDYS, Dorota; WEDZONY, Krzysztof. The effects of early-life adversity on fear memories in adolescent rats and their persistence into adulthood. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 264, p. 161–172, 2014. DOI: 10.1016/j.bbr.2014.01.040. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24508235/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

CHUGANI, Diane C.; MUZIK, Otto; JUHÁSZ, Csaba; JANISSE, James J.; AGER, Joel; CHUGANI, Harry T. Postnatal maturation of human GABAA receptors measured with positron emission tomography. **Annals of Neurology**, [S. l.], v. 49, n. 5, p. 618–626, 2001. DOI: 10.1002/ana.1003.

CITRI, Ami; MALENKA, Robert C. Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 33, n. 1, p. 18–41, 2008. DOI: 10.1038/sj.npp.1301559.

CLARK, Allison; MACH, Núria. Exercise-induced stress behavior, gut-microbiota-brain axis and diet: A systematic review for athletes. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–21, 2016. DOI: 10.1186/s12970-016-0155-6. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s12970-016-0155-6>.

COHEN, Michael X.; SCHOENE-BAKE, Jan Christoph; ELGER, Christian E.; WEBER, Bernd. Connectivity-based segregation of the human striatum predicts personality characteristics. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 12, n. 1, p. 32–34, 2009. DOI: 10.1038/nn.2228.

CORDEIRO, L. M. S.; RABELO, P. C. R.; MORAES, M. M.; TEIXEIRA-COELHO, F.; COIMBRA, C. C.; WANNER, S. P.; SOARES, D. D. Physical exercise-induced fatigue: The role of serotonergic and dopaminergic systems. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, [S. l.], v. 50, n. 12, p. 1–13, 2017. DOI: 10.1590/1414-431X20176432.

COWANSAGE, Kiriana; LEDOUX, Joseph; MONFILS, Marie-H. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Dynamic Gatekeeper of Neural Plasticity. **Current Molecular Pharmacology**, [S. l.], v. 3, n. 1, p. 12–29, 2012. DOI: 10.2174/1874467211003010012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20030625/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

CROOKSTON, Benjamin T.; FORSTE, Renata; MCCLELLAN, Christine; GEORGIADIS, Andreas; HEATON, Tim B. Factors associated with cognitive achievement in late childhood and adolescence: The Young Lives cohort study of children in Ethiopia, India, Peru, and Vietnam. **BMC Pediatrics**, [S. l.], v. 14, n. 1, p.

1–9, 2014. DOI: 10.1186/1471-2431-14-253.

DA SILVA DE VARGAS, Liane; NEVES, Ben Hur Souto Das; ROEHRS, Rafael; IZQUIERDO, Iván; MELLO-CARPES, Pâmela. One-single physical exercise session after object recognition learning promotes memory persistence through hippocampal noradrenergic mechanisms. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 329, n. April, p. 120–126, 2017. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.04.050. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2017.04.050>.

DAHLSTROEM, A.; 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 - PubMed. **Acta Physiologica Scandinavica**, [S. l.], p. 1–55, 1964. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14229500/>. Acesso em: 20 jun. 2021.

DALAVERI, Fatemeh; NAKHAE, Nouzar; ESMAEILPOUR, Khadijeh; MAHANI, Saeed Esmaeili; SHEIBANI, Vahid. Effects of maternal separation on nicotine-induced conditioned place preference and subsequent learning and memory in adolescent female rats. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 639, p. 151–156, 2017. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.11.059. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.059>.

DASKALAKIS, Nikolaos P.; KLOET, Edo Ronald De; YEHUDA, Rachel; MALASPINA, Dolores; KRANZ, Thorsten M. Early life stress effects on glucocorticoid—BDNF interplay in the hippocampus. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, [S. l.], v. 8, n. November, p. 1–13, 2015. DOI: 10.3389/fnmol.2015.00068.

DAVIS, Cyndy D.; JONES, Floretta L.; DERRICK, Brian E. Novel environments enhance the induction and maintenance of long-term potentiation in the dentate gyrus. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 24, n. 29, p. 6497–6506, 2004. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4970-03.2004.

DE JESUS FURTADO ALMEIDA, Fabiano; GAMBASSI, Bruno Bavaresco; SCHWINGEL, Paulo Adriano; ALMEIDA, Ana Eugênia Ribeiro Araújo Furtado; SAUAIA, Bismarck Ascar; DA SILVA SOUSA, Thiago Matheus; PULCHERIO, Janaína Oliveira Bentivi; RODRIGUES, Bruno; NINA, Vinicius José. Possible benefits of different physical exercise programs after coronary artery bypass graft surgery: a minireview of selected randomized controlled trials. **Sport Sciences for Health**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 477–483, 2017. DOI: 10.1007/s11332-017-0400-7.

DE MATOS, Lorena Oliveira; DE ARAUJO LIMA REIS, Ana Luiza; LOPES GUERRA, Lorena Terene; DE OLIVEIRA GUARNIERI, Leonardo; MORAES, Muiara Aparecida; ARABE, Laila Blanc; DE SOUZA, Renan Pedra; PEREIRA, Grace Schenatto; SOUZA, Bruno Rezende. Early postnatal L-Dopa treatment causes behavioral alterations in female vs. male young adult Swiss mice. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 170, n. November 2019, p. 108047, 2020. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2020.108047. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108047>.

DE PITTÀ, M.; BRUNEL, N.; VOLTERRA, A. Astrocytes: Orchestrating synaptic plasticity? **Neuroscience**, [S. l.], v. 323, p. 43–61, 2016. DOI:

10.1016/j.neuroscience.2015.04.001.

DELPECH, Jean Christophe; WEI, Lan; HAO, Jin; YU, Xiaoqing; MADORE, Charlotte; BUTOVSKY, Oleg; KAFFMAN, Arie. Early life stress perturbs the maturation of microglia in the developing hippocampus. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. l.], v. 57, p. 79–93, 2016. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.06.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2016.06.006>.

DEONI, Sean C. L. Neuroimaging of the developing brain and impact of nutrition. **Nestle Nutrition Institute Workshop Series**, [S. l.], v. 89, p. 155–174, 2018. DOI: 10.1159/000486500.

DERKS, Nienke A. V.; KRUGERS, Harm J.; HOOGENRAAD, Casper C.; JOËLS, Marian; ANGELA SARABDJITSINGH, R. Effects of early life stress on synaptic plasticity in the developing hippocampus of male and female rats. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 11, n. 10, p. 1–17, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0164551.

DIERING, Graham H.; HUGANIR, Richard L. The AMPA Receptor Code of Synaptic Plasticity. **Neuron**, [S. l.], v. 100, n. 2, p. 314–329, 2018. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.10.018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.10.018>.

DILLON, Daniel G.; PIZZAGALLI, Diego A. Mechanisms of Memory Disruption in Depression. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 41, n. 3, p. 137–149, 2018. DOI: 10.1016/j.tins.2017.12.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2017.12.006>.

DINOFF, Adam; HERRMANN, Nathan; SWARDFAGER, Walter; LANCT, Krista L. The effect of acute exercise on blood concentrations of brain-derived neurotrophic factor in healthy adults : a. [S. l.], v. 46, p. 1635–1646, 2017. DOI: 10.1111/ejn.13603.

DODSON, Paul D.; DREYER, Jakob K.; JENNINGS, Katie A.; SYED, Emilie C. J.; WADE-MARTINS, Richard. Representation of spontaneous movement by dopaminergic neurons is cell-type selective and disrupted in parkinsonism. [S. l.], 2016. DOI: 10.1073/pnas.1515941113.

DOUMA, Erik H.; DE KLOET, E. Ronald. Stress-induced plasticity and functioning of ventral tegmental dopamine neurons. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 108, n. July 2019, p. 48–77, 2020. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.10.015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.10.015>.

DREMENCOV, Eliyahu; CSATLÓSOVÁ, Kristína; DURISOVA, Barbora; MORAVČÍKOVÁ, Lucia; LACINOVÁ, L'Ubica; JEZOVAVPHARM, Daniela D. Effect of Physical Exercise and Acute Escitalopram on the Excitability of Brain Monoamine Neurons: In Vivo Electrophysiological Study in Rats. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 20, n. 7, p. 585–592, 2017. DOI: 10.1093/ijnp/pyx024. Disponível em: <https://academic.oup.com/ijnp/article/20/7/585/3738832>. Acesso em: 20 jun. 2021.

DUSZKIEWICZ, Adrian J.; MCNAMARA, Colin G.; TAKEUCHI, Tomonori; GENZEL,

Lisa. Novelty and Dopaminergic Modulation of Memory Persistence: A Tale of Two Systems. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 102–114, 2019. DOI: 10.1016/j.tins.2018.10.002. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.10.002>.

DWYER, Jennifer B.; LESLIE, Frances M. Adolescent Maturation of Dopamine D1 and D2 Receptor Function and Interactions in Rodents. [S. l.], p. 1–21, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0146966.

ELLENBROEK, Bart; YOUN, Jiun. Rodent models in neuroscience research : is it a rat race ? [S. l.], p. 1079–1087, 2016. DOI: 10.1242/dmm.026120.

ELSNER, V. R.; LOVATEL, G. A.; BERTOLDI, K.; VANZELLA, C.; SANTOS, F. M.; SPINDLER, C.; DE ALMEIDA, E. F.; NARDIN, P.; SIQUEIRA, I. R. Effect of different exercise protocols on histone acetyltransferases and histone deacetylases activities in rat hippocampus. **Neuroscience**, [S. l.], v. 192, p. 580–587, 2011. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.06.066. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.06.066>.

ELSNER, Viviane Rostirola; BASSO, Carla; BERTOLDI, Karine; DE MEIRELES, Louisiana Carolina Ferreira; CECHINEL, Laura Reck; SIQUEIRA, Ionara Rodrigues. Differential effect of treadmill exercise on histone deacetylase activity in rat striatum at different stages of development. **Journal of Physiological Sciences**, [S. l.], v. 67, n. 3, p. 387–394, 2017. DOI: 10.1007/s12576-016-0471-2.

ENGLER, Anna; ZHANG, Runrui; TAYLOR, Verdon. Notch and neurogenesis. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, [S. l.], v. 1066, p. 223–234, 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-89512-3_11.

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 47–59, 1988. DOI: 10.1016/0166-4328(88)90157-X.

ENTRINGER, Sonja; BUSS, Claudia; HEIM, Christine. Frühe Stresserfahrungen und Krankheitsvulnerabilität. **Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz**, [S. l.], v. 59, n. 10, p. 1255–1261, 2016. DOI: 10.1007/s00103-016-2436-2.

ERICKSON, Kirk I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 108, n. 7, p. 3017–3022, 2011. DOI: 10.1073/pnas.1015950108.

ERICSSON, Aaron C.; CRIM, Marcus J.; FRANKLIN, Craig L. ŽĪ ŸšŰŰ M ŽĚĜŰšŸŦ. [S. l.], n. June, p. 201–205, 2013.

FABRICIUS, Katrine; WÖRTWEIN, Gitta; PAKKENBERG, Bente. The impact of maternal separation on adult mouse behaviour and on the total neuron number in the mouse hippocampus. **Brain Structure and Function**, [S. l.], v. 212, n. 5, p. 403–416, 2008. DOI: 10.1007/s00429-007-0169-6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18200448/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

FACHIM, Helene A. et al. Early-life stress effects on BDNF DNA methylation in first-episode psychosis and in rats reared in isolation. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 108, n. November 2020, p. 110188, 2020. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110188. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110188>.

FADOK, Jonathan P.; DICKERSON, Tavis M. K.; PALMITER, Richard D. Dopamine Is Necessary for Cue-Dependent Fear Conditioning. [S. l.], v. 29, n. 36, p. 11089–11097, 2009. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1616-09.2009.

FENOGLIO, Kristina. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: Functional and molecular aspects. **Frontiers in Endocrinology**, [S. l.], v. 27, n. 2, p. 180–192, 2006. DOI: 10.1016/j.yfrne.2006.02.001.

FIORILLO, Christopher D.; TOBLER, Philippe N.; SCHULTZ, Wolfram. Discrete Coding of Reward Dopamine Neurons. **Science**, [S. l.], v. 299, n. March, p. 1898–1902, 2003. Disponível em: <http://www.sciencemag.org/content/299/5614/1898.short>.

FLÖEL, Agnes; BREITENSTEIN, Caterina; HUMMEL, Friedhelm; CELNIK, Pablo; GINGERT, Christian; SAWAKI, Lumy; KNECHT, Stefan; COHEN, Leonardo G. Dopaminergic influences on formation of a motor memory. **Annals of Neurology**, [S. l.], v. 58, n. 1, p. 121–130, 2005. DOI: 10.1002/ana.20536.

FRANCIS, Darlene D.; DIORIO, Josie; PLOTSKY, Paul M.; MEANEY, Michael J. Environmental Enrichment Reverses the Effects of Maternal Separation on Stress Reactivity. [S. l.], v. 22, n. 18, p. 7840–7843, 2002.

FREDERICSON, E. Competition: the effects of infantile experience upon adult behavior. **Journal of abnormal psychology**, [S. l.], v. 46, n. 3, p. 406–409, 1951. DOI: 10.1037/H0063046. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14860978/>. Acesso em: 29 jul. 2021.

FREY, Sabine; FREY, Julietta U. ‘ **Synaptic tagging** ’ and ‘ **cross-tagging** ’ and **related associative reinforcement processes of functional plasticity as the cellular basis for memory formation**. [s.l.] : Elsevier, 2008. v. 169 DOI: 10.1016/S0079-6123(07)00007-6. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00007-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00007-6).

FREY, U.; MORRIS, Richard G. M. Synaptic tagging and LTP. **Nature**, [S. l.], v. 385, p. 533–536, 1997.

FREY, Uwe; MATTHIES, Henry; REYMANN, Klaus G.; MATTHIES, Hansjürgen. The effect of dopaminergic D1 receptor blockade during tetanization on the expression of long-term potentiation in the rat CA1 region in vitro. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 129, n. 1, p. 111–114, 1991. DOI: 10.1016/0304-3940(91)90732-9.

FREY, Uwe; MORRIS, Richard G. M. Synaptic tagging: Implications for late maintenance of hippocampal long- term potentiation. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 21, n. 5, p. 181–188, 1998. DOI: 10.1016/S0166-2236(97)01189-2.

FREY, Uwe; SCHROEDER, Helmut; MATTHIES, Hansjürgen. Dopaminergic antagonists prevent long-term maintenance of posttetanic LTP in the CA1 region of rat hippocampal slices. **Brain Research**, [S. l.], v. 522, n. 1, p. 69–75, 1990. DOI: 10.1016/0006-8993(90)91578-5.

FURINI, Cristiane; MYSKIW, Jociane; IZQUIERDO, Ivan. The learning of fear extinction. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 47, p. 670–683, 2014. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.10.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.10.016>.

GABRIEL, Brendan M.; ZIERATH, Juleen R. Circadian rhythms and exercise — re-setting the clock in metabolic disease. **Nature Reviews Endocrinology**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 197–206, 2019. DOI: 10.1038/s41574-018-0150-x. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41574-018-0150-x>.

GALLEY, Jeffrey D.; NELSON, Michael C.; YU, Zhongtang; DOWD, Scot E.; WALTER, Jens; KUMAR, Purnima S.; LYTE, Mark; BAILEY, Michael T. Exposure to a social stressor disrupts the community structure of the colonic mucosa-associated microbiota. **BMC Microbiology**, [S. l.], v. 14, n. 1, p. 1–13, 2014. DOI: 10.1186/1471-2180-14-189.

GE, Xinting et al. Development of the human fetal hippocampal formation during early second trimester. **NeuroImage**, [S. l.], v. 119, p. 33–43, 2015. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.06.055. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.055>.

GILGOFF, Rachel; SINGH, Leena. Adverse Childhood Experiences, Outcomes, and Interventions. [S. l.], v. 67, p. 259–273, 2020. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.12.001.

GOGBERASHVILI, K. The comparative effect of continuous and intermittent maternal separation on catecholamines blood concentrations among rat pups. **Georgian Medical News**, [S. l.], n. 142, p. 70–72, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17327641/>. Acesso em: 20 jun. 2021.

GOMES, Felipe V.; ZHU, Xiyu; GRACE, Anthony A. Stress during critical periods of development and risk for schizophrenia. **Schizophrenia Research**, [S. l.], v. 213, p. 107–113, 2019. DOI: 10.1016/j.schres.2019.01.030. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.030>.

GRAVES, Steven M. et al. Dopamine metabolism by a monoamine oxidase mitochondrial shuttle activates the electron transport chain. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 23, n. 1, p. 15–20, 2020. DOI: 10.1038/s41593-019-0556-3. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41593-019-0556-3>.

GREEN, David; LOPRINZI, Paul D. Experimental Effects of Acute Exercise on Prospective Memory and False Memory. **Psychological Reports**, [S. l.], v. 122, n. 4, p. 1313–1326, 2019. DOI: 10.1177/0033294118782466.

GULYAEVA, N. V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. **Biochemistry (Moscow)**, [S. l.], v. 82, n. 3, p. 237–242, 2017. DOI:

10.1134/S0006297917030014.

GUZOWSKI, John F.; MCNAUGHTON, Bruce L.; BARNES, Carol A.; WORLEY, Paul F. Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. *[S. l.]*, v. 2, n. 12, 1999.

HAAKER, Jan et al. Single dose of L-dopa makes extinction memories context-independent and prevents the return of fear. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, *[S. l.]*, v. 110, n. 26, 2013. DOI: 10.1073/pnas.1303061110.

HARRISON, E. L.; BAUNE, B. T. Modulation of early stress-induced neurobiological changes: A review of behavioural and pharmacological interventions in animal models. **Translational Psychiatry**, *[S. l.]*, v. 4, n. March, 2014. DOI: 10.1038/tp.2014.31.

HENCKENS, Marloes J. A. G.; DEUSSING, Jan M.; CHEN, Alon. Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. **Nature Reviews Neuroscience**, *[S. l.]*, v. 17, n. 10, p. 636–651, 2016. DOI: 10.1038/nrn.2016.94.

HETMAN, Michal; KANNING, Kevin; CAVANAUGH, Jane E.; XIA, Zhengui. Neuroprotection by brain-derived neurotrophic factor is mediated by extracellular signal-regulated kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. **Journal of Biological Chemistry**, *[S. l.]*, v. 274, n. 32, p. 22569–22580, 1999. DOI: 10.1074/jbc.274.32.22569. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10428835/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

HUANG, Yan-you. D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *[S. l.]*, v. 92, n. March, p. 2446–2450, 1995.

HUGANIR, Richard L.; NICOLL, Roger A. Perspective AMPARs and Synaptic Plasticity: The Last 25 Years. **Neuron**, *[S. l.]*, v. 80, n. 3, p. 704–717, 2013. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.025. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.025>.

HUSTON, Joseph P.; OITZL, Mary S. The relationship between reinforcement and memory: Parallels in the rewarding and mnemonic effects of the neuropeptide substance P. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, *[S. l.]*, v. 13, n. 2–3, p. 171–180, 1989. DOI: 10.1016/S0149-7634(89)80027-2.

HUSUM, H.; TERMEER, E.; MATHÉ, A. A.; BOLWIG, T. G.; ELLENBROEK, B. A. Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. **Neuropharmacology**, *[S. l.]*, v. 42, n. 6, p. 798–806, 2002. DOI: 10.1016/S0028-3908(02)00038-2.

IHALAINEN, J. A.; JR, P. Riekkinen; FEENSTRA, M. G. P. Comparison of dopamine and noradrenaline release in mouse prefrontal cortex, striatum and hippocampus using microdialysis. *[S. l.]*, v. 277, p. 71–74, 1999.

IORIO, Christina R. D.; CAREY, Caitlin E.; MICHALSKI, Lindsay J.; CORRAL-FRIAS,

Nadia S.; CONLEY, Emily Drabant; HARIRI, Ahmad R.; BOGDAN, Ryan. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis genetic variation and early stress moderates amygdala function. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 80, p. 170–178, 2017. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.03.016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.03.016>.

ISMAIL, Fatima Yousif; FATEMI, Ali; JOHNSTON, Michael V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. **European Journal of Paediatric Neurology**, [S. l.], v. 21, n. 1, p. 23–48, 2017. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.07.007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>.

IZQUIERDO, Ivan. **Memória**. 2a. ed. Porto Alegre.

IZQUIERDO, Ivan. **Memória**. 3° ed. Porto Alegre.

IZQUIERDO, Luciana A.; BARROS, Daniela M.; MEDINA, Jorge H.; IZQUIERDO, Ivan. Exposure to novelty enhances retrieval of very remote memory in rats. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 79, n. 1, p. 51–56, 2003. DOI: 10.1016/S1074-7427(02)00006-0.

JAHNG, J. W.; RYU, V.; YOO, S. B.; NOH, S. J.; KIM, J. Y.; LEE, J. H. Mesolimbic dopaminergic activity responding to acute stress is blunted in adolescent rats that experienced neonatal maternal separation. **Neuroscience**, [S. l.], v. 171, n. 1, p. 144–152, 2010. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.08.063. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.08.063>.

JIANG, Fan. Sleep and Early Brain Development. **Annals of Nutrition and Metabolism**, [S. l.], v. 75, n. Suppl1, p. 44–53, 2020. DOI: 10.1159/000508055.

JUAREZ, Eric J.; SAMANEZ-LARKIN, Gregory R. Exercise, Dopamine, and Cognition in Older Age. **Trends in Cognitive Sciences**, [S. l.], v. 23, n. 12, p. 986–988, 2019. DOI: 10.1016/j.tics.2019.10.006. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.10.006>.

JURUENA, Mario F. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. **Epilepsy and Behavior**, [S. l.], v. 38, p. 148–159, 2014. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.10.020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.10.020>.

KAMIŃSKI, Jan; MAMELAK, Adam N.; BIRCH, Kurtis; MOSHER, Clayton P.; TAGLIATI, Michele; RUTISHAUSER, Ueli. Novelty-Sensitive Dopaminergic Neurons in the Human Substantia Nigra Predict Success of Declarative Memory Formation. **Current Biology**, [S. l.], v. 28, n. 9, p. 1333–1343.e4, 2018. DOI: 10.1016/j.cub.2018.03.024.

KANDEL, E. R. **The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses** Science, , 2001. DOI: 10.1126/science.1067020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11691980/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

KIM, Eun Joo; PELLMAN, Blake; KIM, Jeansok J. Stress effects on the hippocampus:

A critical review. **Learning and Memory**, [S. l.], v. 22, n. 9, p. 411–416, 2015. DOI: 10.1101/lm.037291.114.

KIM, Jeansok J.; DIAMOND, David M. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 3, n. 6, p. 453–462, 2002. DOI: 10.1038/nrn849.

KIRKLAND, J. J. Ultrafast reversed-phase high-performance liquid chromatographic separations: An overview. **Journal of Chromatographic Science**, [S. l.], v. 38, n. 12, p. 535–544, 2000. DOI: 10.1093/chromsci/38.12.535.

KNAEPEN, Kristel; GOEKINT, Maaike; HEYMAN, Elsa Marie; MEEUSEN, Romain. Neuroplasticity exercise-induced response of peripheral brain-derived neurotrophic factor: A systematic review of experimental studies in human subjects. **Sports Medicine**, [S. l.], v. 40, n. 9, p. 765–801, 2010. DOI: 10.2165/11534530-000000000-00000.

KOLB, Bryan; HARKER, Allonna; GIBB, Robbin. Principles of plasticity in the developing brain. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [S. l.], v. 59, n. 12, p. 1218–1223, 2017. DOI: 10.1111/dmnc.13546.

KOLB, Bryan; HARKER, Allonna; MYCHASIUK, Richelle; DE MELO, Silvana R.; GIBB, Robbin. Stress and prefrontal cortical plasticity in the developing brain. **Cognitive Development**, [S. l.], v. 42, p. 15–26, 2017. DOI: 10.1016/j.cogdev.2017.01.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cogdev.2017.01.001>.

KOWIAŃSKI, Przemysław; LIETZAU, Grażyna; CZUBA, Ewelina; WAŚKOW, Monika; STELIGA, Aleksandra; MORYŚ, Janusz. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 38, n. 3, p. 579–593, 2018. DOI: 10.1007/s10571-017-0510-4.

LABBAN, Jeffrey D.; ETNIER, Jennifer L. Effects of acute exercise on long-term memory. **Research Quarterly for Exercise and Sport**, [S. l.], v. 82, n. 4, p. 712–721, 2011. DOI: 10.1080/02701367.2011.10599808.

LABBAN, Jeffrey D.; ETNIER, Jennifer L. The effect of acute exercise on encoding and consolidation of long-term memory. **Journal of Sport and Exercise Psychology**, [S. l.], v. 40, n. 6, p. 336–342, 2018. DOI: 10.1123/jsep.2018-0072.

LEMICHE, Erwin. Early Life Stress and Epigenetics in Late-onset Alzheimer's Dementia: A Systematic Review. **Current Genomics**, [S. l.], v. 19, n. 7, p. 522–602, 2018. DOI: 10.2174/1389202919666171229145156.

LESUIS, Sylvie L.; LUCASSEN, Paul J.; KRUGERS, Harm J. Early life stress impairs fear memory and synaptic plasticity; a potential role for GluN2B. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 149, n. July 2018, p. 195–203, 2019. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.01.010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.010>.

LEVINE, DN. Sherrington's "The Integrative action of the nervous system": a

centennial appraisal. **Journal of the neurological sciences**, [S. l.], v. 253, n. 1–2, p. 1–6, 2007. DOI: 10.1016/J.JNS.2006.12.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17223135/>. Acesso em: 28 jul. 2021.

LEVINE, S.; GLICK, D.; NAKANE, PK. Adrenal and plasma corticosterone and vitamin A in rat adrenal glands during postnatal development. **Endocrinology**, [S. l.], v. 80, n. 5, p. 910–914, 1967. DOI: 10.1210/ENDO-80-5-910. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4290303/>. Acesso em: 29 jul. 2021.

LEVINE, Seymour. Developmental determinants of sensitivity and resistance to stress. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 30, n. 10, p. 939–946, 2005. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2005.03.013.

LI, Guangnan; PLEASURE, Samuel J. The development of hippocampal cellular assemblies. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Developmental Biology**, [S. l.], v. 3, n. 2, p. 165–177, 2014. DOI: 10.1002/WDEV.127. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/wdev.127>. Acesso em: 29 jul. 2021.

LI, Shaomin; CULLEN, William K.; ANWYL, Roger; ROWAN, Michael J. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 6, n. 5, p. 526–531, 2003. DOI: 10.1038/nn1049.

LI, Yuanyuan; TOLLEFSBOL, Trygve O.; LI, Shizhao; CHEN, Min. Prenatal epigenetics diets play protective roles against environmental pollution. **Clinical Epigenetics**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1–31, 2019. DOI: 10.1186/s13148-019-0659-4.

LIN, Chen Cheng; CHEN, Tzung Yan; CHENG, Pao Yun; LIU, Yia Ping. Early life social experience affects adulthood fear extinction deficit and associated dopamine profile abnormalities in a rat model of PTSD. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 101, 2020. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.109914. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32165120/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

LIN, Tzu-wei; CHEN, Shean-jen; HUANG, Tung-yi; CHANG, Chia-yuan; CHUANG, Jih-ing; WU, Fong-sen. Neurobiology of Learning and Memory Different types of exercise induce differential effects on neuronal adaptations and memory performance. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 97, n. 1, p. 140–147, 2012. DOI: 10.1016/j.nlm.2011.10.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2011.10.006>.

LISMAN, JE. Relating hippocampal circuitry to function: recall of memory sequences by reciprocal dentate-CA3 interactions. **Neuron**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 233–242, 1999. DOI: 10.1016/S0896-6273(00)81085-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10069330/>. Acesso em: 29 jul. 2021.

LISMAN, John E.; GRACE, Anthony A.; STREET, South. The Hippocampal-VTA Loop: Controlling the Entry of Information into Long-Term Memory. [S. l.], v. 46, p. 703–713, 2005. DOI: 10.1016/j.neuron.2005.05.002.

LISMAN, John; GRACE, Anthony A.; DUZEL, Emrah. A neoHebbian framework for

episodic memory; role of dopamine-dependent late LTP. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 34, n. 10, p. 536–547, 2011. DOI: 10.1016/j.tins.2011.07.006. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2011.07.006>.

LIU, Dong; DIORIO, Josie; DAY, Jamie C.; FRANCIS, Darlene D.; MEANEY, Michael J. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 3, n. 8, p. 799–806, 2000. DOI: 10.1038/77702.

LLORENTE, Ricardo; ARRANZ, Lorena; MORENO, Enrique; VIVEROS, Maria-paz; PUERTO, Marta; GUAZA, Carmen; COMPLUTENSE, Universidad. Early maternal deprivation and neonatal single administration with a cannabinoid agonist induce effects in adolescent rats. [S. l.], p. 636–650, 2007. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2007.04.002.

LØMO, T. Discovering long-term potentiation (LTP) – recollections and reflections on what came after. **Acta Physiologica**, [S. l.], v. 222, n. 2, p. 1–22, 2018. DOI: 10.1111/apha.12921.

MACRÌ, Simone; ZORATTO, Francesca; LAVIOLA, Giovanni. Neuroscience and Biobehavioral Reviews Early-stress regulates resilience , vulnerability and experimental validity in laboratory rodents through mother – offspring hormonal transfer. [S. l.], v. 35, p. 1534–1543, 2011. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2010.12.014.

MAGHAMI, Soheila; ZARDOOZ, Homeira; KHODAGHOLI, Fariba; BINAYI, Fatemeh; SABER, Roya Ranjbar; HEDAYATI, Mehdi; SAHRAEI, Hedayat; ANSAR, Mohammad Ali. Maternal separation blunted spatial memory formation independent of peripheral and hippocampal insulin content in young adult male rats. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 1–23, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0204731.

MAJCHER-MA, Iwona; SOLARZ, Anna; KRZYSZTOF, W.; CHOCYK, Agnieszka. International Journal of Developmental Neuroscience The effects of early-life stress on dopamine system function in adolescent female rats. [S. l.], v. 57, p. 24–33, 2017. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2017.01.001.

MAJCHER-MAŚLANKA, Iwona; SOLARZ, Anna; WĘDZONY, Krzysztof; CHOCYK, Agnieszka. The effects of early-life stress on dopamine system function in adolescent female rats. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [S. l.], v. 57, p. 24–33, 2017. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2017.01.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28065748/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

MALINOW, Roberto; MALENKA, Robert C. Ampa r. [S. l.], 2002. DOI: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142758.

MARCO, Eva M.; LLORENTE, Ricardo; LÓPEZ-GALLARDO, Meritxell; MELA, Virginia; LLORENTE-BERZAL, Álvaro; PRADA, Carmen; VIVEROS, María Paz. The maternal deprivation animal model revisited. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 51, p. 151–163, 2015. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.01.015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.01.015>.

MCEWEN, Bruce S.; NASCA, Carla; GRAY, Jason D. Stress Effects on Neuronal

Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 41, n. 1, p. 3–23, 2016. DOI: 10.1038/npp.2015.171.

MCGAUGH, James L. Memory - A century of consolidation. **Science**, [S. l.], v. 287, n. 5451, p. 248–251, 2000. DOI: 10.1126/science.287.5451.248.

MCKENZIE, Ian A.; OHAYON, David; LI, Huiliang; DE FARIA, Joana Paes; EMERY, Ben; TOHYAMA, Koujiro; RICHARDSON, William D. Motor skill learning requires active central myelination. **Science**, [S. l.], v. 346, n. 6207, p. 318–322, 2014. DOI: 10.1126/science.1254960.

MCMORRIS, T.; COLLARD, K.; CORBETT, J.; DICKS, M.; SWAIN, J. P. A test of the catecholamines hypothesis for an acute exercise – cognition interaction. [S. l.], v. 89, p. 106–115, 2008. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.11.007.

MEDINA, Jorge H.; BEKINSCHTEIN, Pedro; CAMMAROTA, Martín; IZQUIERDO, Iván. Do memories consolidate to persist or do they persist to consolidate? **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 192, n. 1, p. 61–69, 2008. DOI: 10.1016/J.BBR.2008.02.006.

MEDINA, Jorge H.; IZQUIERDO, Ivan. Retrograde messengers, long-term potentiation and memory. **Brain Research Reviews**, [S. l.], v. 21, n. 2, p. 185–194, 1995. DOI: 10.1016/0165-0173(95)00013-5.

MELLO-CARPES, Pâmela B.; DA SILVA DE VARGAS, Liane; GAYER, Mateus Cristofari; ROEHRS, Rafael; IZQUIERDO, Ivan. Hippocampal noradrenergic activation is necessary for object recognition memory consolidation and can promote BDNF increase and memory persistence. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 127, n. December, p. 84–92, 2016. DOI: 10.1016/j.nlm.2015.11.014.

MELLO, Pâmela Billig; BENETTI, Fernando; CAMMAROTA, Martín; IZQUIERDO, Iván. Physical exercise can reverse the deficit in fear memory induced by maternal deprivation. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 92, n. 3, p. 364–369, 2009. DOI: 10.1016/j.nlm.2009.04.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nlm.2009.04.004>.

MELLOW, Maddison L.; GOLDSWORTHY, Mitchell R.; COUSSENS, Scott; SMITH, Ashleigh E. Journal of Science and Medicine in Sport Acute aerobic exercise and neuroplasticity of the motor cortex: A systematic review. **Journal of Science and Medicine in Sport**, [S. l.], v. 23, n. 4, p. 408–414, 2020. DOI: 10.1016/j.jsams.2019.10.015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.10.015>.

MENA, Maria Angeles; DAVILA, Viviana; SULZER, David. Neurotrophic effects of L-DOPA in postnatal midbrain dopamine neuron/cortical astrocyte cocultures. **Journal of Neurochemistry**, [S. l.], v. 69, n. 4, p. 1398–1408, 1997. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1997.69041398.x.

MENEZES, Jefferson; ALVES, Niége; BORGES, Sidnei; ROEHRS, Rafael; DE

CARVALHO MYSKIW, Jociane; FURINI, Cristiane Regina Guerino; IZQUIERDO, Ivan; MELLO-CARPES, Pâmela B. Facilitation of fear extinction by novelty depends on dopamine acting on D1-subtype dopamine receptors in hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 112, n. 13, p. E1652–E1658, 2015. DOI: 10.1073/pnas.1502295112.

MENEZES, Jefferson; NEVES, Ben Hur; SOUZA, Mauren; MELLO-CARPES, Pâmela Billig. Green tea protects against memory deficits related to maternal deprivation. **Physiology and Behavior**, [S. l.], v. 182, n. October, p. 121–127, 2017. DOI: 10.1016/j.physbeh.2017.10.010.

MENEZES, Jefferson; SOUTO DAS NEVES, Ben Hur; GONÇALVES, Rithiele; BENETTI, Fernando; MELLO-CARPES, Pâmela Billig. Maternal deprivation impairs memory and cognitive flexibility, effect that is avoided by environmental enrichment. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 381, n. July 2019, p. 1–9, 2020. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112468.

MIGUEL, Patrícia M.; PEREIRA, Lenir O.; SILVEIRA, Patrícia P.; MEANEY, Michael J. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. **Developmental Medicine and Child Neurology**, [S. l.], v. 61, n. 10, p. 1127–1133, 2019. DOI: 10.1111/dmnc.14182.

MIGUELEZ, Cristina; NAVAILLES, Sylvia; DELAVILLE, Claire; MARQUIS, Loïse; LAGIÈRE, Mélanie; BENAZZOZ, Abdelhamid; UGEDO, Luisa; DE DEURWAERDÈRE, Philippe. L-DOPA elicits non-vesicular releases of serotonin and dopamine in hemiparkinsonian rats in vivo. **European Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 26, n. 8, p. 1297–1309, 2016. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.05.004. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.05.004>.

MOHAMMADIAN, Zahra; SAHRAEI, Hedayat; HOSSEIN, Gholam; ALI-BEIK, Hengameh. Effects of unilateral- and bilateral inhibition of rostral ventral tegmental area and central nucleus of amygdala on induced place conditioning in male Wistar rat. [S. l.], n. July 2016, p. 403–412, 2017. DOI: 10.1111/1440-1681.12715.

MONCADA, Diego; BALLARINI, Fabricio; VIOLA, Haydée. Behavioral Tagging: A Translation of the Synaptic Tagging and Capture Hypothesis. **Neural Plasticity**, [S. l.], v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/650780.

MONCADA, Diego; VIOLA, Haydée. Induction of long-term memory by exposure to novelty requires protein synthesis: Evidence for a behavioral tagging. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 27, n. 28, p. 7476–7481, 2007. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1083-07.2007.

MOSER, Edvard I. Altered inhibition of dentate granule cells during spatial learning in an exploration task. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 16, n. 3, p. 1247–1259, 1996. DOI: 10.1523/jneurosci.16-03-01247.1996. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/16/3/1247>. Acesso em: 20 jun. 2021.

MOSER, May Britt; MOSER, Edvard I.; FORREST, Elma; ANDERSEN, Per; MORRIS, Richard G. M. Spatial learning with a minislabs in the dorsal hippocampus.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, [S. l.], v. 92, n. 21, p. 9697–9701, 1995. DOI: 10.1073/pnas.92.21.9697. Disponível em: <https://www.pnas.org/content/92/21/9697>. Acesso em: 20 jun. 2021.

MOTAHARI, Amir Arash; SAHRAEI, Hedayat; MEFTAHI, Gholam Hossein. Role of Nitric Oxide on Dopamine Release and Morphine-Dependency. [S. l.], v. 7, n. 4, p. 283–290, 2016.

MOURÃO, Carlos Alberto; FARIA, Nicole Costa. Memória. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, [S. l.], v. 28, n. 4, p. 780–788, 2015. DOI: 10.1590/1678-7153.201528416. NAVAKKODE, Sheeja; SAJIKUMAR, Sreedharan; FREY, Julietta Uta. Synergistic requirements for the induction of dopaminergic D1/D5-receptor-mediated LTP in hippocampal slices of rat CA1 in vitro. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 52, n. 7, p. 1547–1554, 2007. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.02.010.

NESTLER, Eric J.; HYMAN, Steven E. Animal models of neuropsychiatric disorders. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 1161–1169, 2010. DOI: 10.1038/nn.2647.

NEVES, Ben Hur; MENEZES, Jefferson; SOUZA, Mauren Assis; MELLO-CARPES, Pâmela B. Physical exercise prevents short and long-term deficits on aversive and recognition memory and attenuates brain oxidative damage induced by maternal deprivation. **Physiology and Behavior**, [S. l.], v. 152, p. 99–105, 2015. DOI: 10.1016/j.physbeh.2015.09.019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.09.019>.

NEVES, Ben Hur Souto; BARBOSA, Gabriel Palermo Del Rosso; ROSA, Ana Carolina de Souza; PICUA, Steffanie Severo; GOMES, Gabriela Mendes; SOSA, Priscila Marques; MELLO-CARPES, Pâmela Billig. On the role of the dopaminergic system in the memory deficits induced by maternal deprivation. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 173, n. February, 2020. DOI: 10.1016/j.nlm.2020.107272.

NIJHOLT, I. et al. Stress-induced alternative splicing of acetylcholinesterase results in enhanced fear memory and long-term potentiation. **Molecular Psychiatry**, [S. l.], v. 9, n. 2, p. 174–183, 2004. DOI: 10.1038/sj.mp.4001446.

NISHI, Mayumi. Effects of Early-Life Stress on the Brain and Behaviors: Implications of Early Maternal Separation in Rodents. **International journal of molecular sciences**, [S. l.], v. 21, n. 19, 2020. DOI: 10.3390/ijms21197212.

NOBILI, Annalisa et al. Dopamine neuronal loss contributes to memory and reward dysfunction in a model of Alzheimer's disease. **Nature Communications**, [S. l.], v. 8, 2017. DOI: 10.1038/ncomms14727.

OGOHO, Shigehiko; AINSLIE, Philip N. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation. [S. l.], n. 49, p. 1370–1380, 2021. DOI: 10.1152/japophysiol.00573.2009.

OOMEN, Charlotte A.; SOETERS, Heleen; AUDUREAU, Nathalie; VERMUNT, Lisa; VAN HASSELT, Felisa N.; MANDERS, Erik M. M.; JOËLS, Marian; KRUGERS, Harm; LUCASSEN, Paul J. Early maternal deprivation affects dentate gyrus structure and

emotional learning in adult female rats. **Psychopharmacology**, [S. l.], v. 214, n. 1, p. 249–260, 2011. DOI: 10.1007/s00213-010-1922-8.

OTMAKHOVA, Nonna A.; LISMAN, John E. D1 / D5 Dopamine Receptor Activation Increases the Magnitude of Early Long-Term Potentiation at CA1 Hippocampal Synapses. [S. l.], v. 16, n. 23, p. 7478–7486, 1996.

PAGLIARI, R.; PEYRIN, L. Physical conditioning in rats influences the central and peripheral catecholamine responses to sustained exercise. **European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology**, [S. l.], v. 71, n. 1, p. 41–52, 1995. DOI: 10.1007/BF00511231.

PARK, Hyungju; POO, Mu. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function. [S. l.], 2013. DOI: 10.1038/nrn3379.

PELLOW, Sharon; CHOPIN, Philippe; FILE, Sandra E.; BRILEY, Mike. Validation of open : closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, [S. l.], v. 14, n. 3, p. 149–167, 1985. DOI: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.

PEREIRA, Ana C. et al. An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 104, n. 13, p. 5638–5643, 2007. DOI: 10.1073/pnas.0611721104.

PERVANIDOU, Panagiota; CHROUSOS, George P. Early-Life Stress: From Neuroendocrine Mechanisms to Stress-Related Disorders. **Hormone Research in Paediatrics**, [S. l.], v. 89, n. 5, p. 372–379, 2018. DOI: 10.1159/000488468.

PETERS, Alan; PALAY, AndSANFORD L. The morphology of synapses. **Journal of Neurocytology**, [S. l.], v. 25, p. 687–700, 1996.

PEZZE, Marie; BAST, Tobias. Dopaminergic modulation of hippocampus-dependent learning: Blockade of hippocampal D1-class receptors during learning impairs 1-trial place memory at a 30-min retention delay. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 63, n. 4, p. 710–718, 2012. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.05.036. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.05.036>.

PIENAAR, I. S.; KELLAWAY, L. A.; RUSSELL, V. A.; SMITH, A. D.; STEIN, D. J.; ZIGMOND, M. J.; DANIELS, W. M. U. Maternal separation exaggerates the toxic effects of 6-hydroxydopamine in rats: Implications for neurodegenerative disorders. **Stress**, [S. l.], v. 11, n. 6, p. 448–456, 2008. DOI: 10.1080/10253890801890721.

PINHEIRO, Marta. Fundamentos de Neuropsicologia - O Desenvolvimento Cerebral da Criança. **Vita et Sanitas**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 34–48, 2007. Disponível em: <http://ecaths1.s3.amazonaws.com/neurociencialinguistica/1147103176.desenvolvimnto do sistema nervoso.pdf>.

PLOTSKY, Paul M.; MEANEY, Michael J. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF

content and stress-induced release in adult rats. **Molecular Brain Research**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 195–200, 1993. DOI: 10.1016/0169-328X(93)90189-V.

PONTIFEX, Matthew B.; GWIZDALA, Kathryn L.; PARKS, Andrew C.; PFEIFFER, Karin A.; FENN, Kimberly M. The Association between Physical Activity During the Day and Long- Term Memory Stability. **Nature Publishing Group**, [S. l.], n. November, p. 1–9, 2016. DOI: 10.1038/srep38148.

RAYMOND, Catherine; MARIN, Marie France; MAJEUR, Danie; LUPIEN, Sonia. Early child adversity and psychopathology in adulthood: HPA axis and cognitive dysregulations as potential mechanisms. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 85, n. June 2017, p. 152–160, 2018. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.015>.

REDILA, V. A.; CHRISTIE, B. R. Exercise-induced changes in dendritic structure and complexity in the adult hippocampal dentate gyrus. **Neuroscience**, [S. l.], v. 137, n. 4, p. 1299–1307, 2006. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2005.10.050.

REDONDO, Roger L.; MORRIS, Richard G. M. **Making memories last: The synaptic tagging and capture hypothesis** *Nature Reviews Neuroscience* Nature Publishing Group, , 2011. DOI: 10.1038/nrn2963. Disponível em: www.nature.com/reviews/neuro. Acesso em: 21 jun. 2021.

REDONDO, Roger; MORRIS, Richard G. M. Electrophysiological and behavioral approaches to the analysis of synaptic tagging and capture. **Neuromethods**, [S. l.], v. 81, p. 179–195, 2013. DOI: 10.1007/978-1-62703-517-0_8.

REFOJO, Damian; HOLSBOER, Florian. CRH signaling: Molecular specificity for drug targeting in the CNS. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 1179, p. 106–119, 2009. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04983.x.

REINCKE, Samuel A. J.; HANGANU-OPATZ, Ileana L. Early-life stress impairs recognition memory and perturbs the functional maturation of prefrontal-hippocampal-perirhinal networks. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 7, n. July 2016, p. 1–16, 2017. DOI: 10.1038/srep42042.

REINHOLZ, Julia; SKOPP, Oliver; BREITENSTEIN, Caterina; WINTERHOFF, Hilke; KNECHT, Stefan. Better than normal: Improved formation of long-term spatial memory in healthy rats treated with levodopa. **Experimental Brain Research**, [S. l.], v. 192, n. 4, p. 745–749, 2009. DOI: 10.1007/s00221-008-1654-8.

RENARD, G. M.; SUÁREZ, M. M.; LEVIN, G. M.; RIVAROLA, M. A. Sex differences in rats: Effects of chronic stress on sympathetic system and anxiety. **Physiology and Behavior**, [S. l.], v. 85, n. 3, p. 363–369, 2005. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.05.003.

RENTESI, Georgia; ANTONIOU, Katerina; MARSELOS, Marios; FOTOPOULOS, Andreas; ALBOYCHARALI, Jihad; KONSTANDI, Maria. Long-term consequences of early maternal deprivation in serotonergic activity and HPA function in adult rat. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 480, n. 1, p. 7–11, 2010. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.04.054. Disponível em:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.04.054>.

REUL, J. M. H. M.; DE KLOET, E. R. Two receptor systems for corticosterone in rat brain: Microdistribution and differential occupation. **Endocrinology**, [S. l.], v. 117, n. 6, p. 2505–2511, 1985. DOI: 10.1210/endo-117-6-2505.

RÉUS, Gislaine Z. et al. Early Maternal Deprivation Induces Microglial Activation, Alters Glial Fibrillary Acidic Protein Immunoreactivity and Indoleamine 2,3-Dioxygenase during the Development of Offspring Rats. **Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 56, n. 2, p. 1096–1108, 2019. DOI: 10.1007/s12035-018-1161-2.

RIPOLLÉS, Pablo et al. Intrinsically regulated learning is modulated by synaptic dopamine signaling. **eLife**, [S. l.], v. 7, p. 1–23, 2018. DOI: 10.7554/eLife.38113.

ROBINSON, N. Bryce et al. The Current State of Animal Models in Research: A Review. **International Journal of Surgery**, [S. l.], 2019. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.10.015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2019.10.015>.

RODENAS-RUANO, Alma; CHÁVEZ, Andrés E.; COSSIO, Maria J.; CASTILLO, Pablo E.; ZUKIN, R. Suzanne. REST-dependent epigenetic remodeling promotes the developmental switch in synaptic NMDA receptors. **Nature Neuroscience**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 1382–1390, 2012. DOI: 10.1038/nn.3214.

ROIG, Marc; THOMAS, Richard; MANG, Cameron S.; SNOW, Nicholas J.; OSTADAN, Fatemeh; BOYD, Lara A. Time-Dependent Effects of Cardiovascular Exercise on Memory. [S. l.], p. 81–88, 2016. DOI: 10.1249/JES.0000000000000078.

ROOZENDAAL, Benno; MCEWEN, Bruce S.; CHATTARJI, Sumantra. Stress, memory and the amygdala. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. l.], v. 10, n. 6, p. 423–433, 2009. DOI: 10.1038/nrn2651.

ROSE, Sophia Miryam Schüssler-fioranza; ESLINGER, Jessica G. Adverse Childhood Experiences , Support , and the Perception of Ability to Work in Adults with Disability. [S. l.], p. 1–18, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0157726.

ROSENKRANZ, J. Amiel; VENHEIM, Emily R.; PADIVAL, Mallika. Chronic Stress Causes Amygdala Hyperexcitability in Rodents. **Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 67, n. 12, p. 1128–1136, 2010. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.02.008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.02.008>.

ROSS, Emily J.; GRAHAM, Devon L.; MONEY, Kelli M.; STANWOOD, Gregg D. Developmental consequences of fetal exposure to drugs: What we know and what we still must learn. **Neuropsychopharmacology**, [S. l.], v. 40, n. 1, p. 61–87, 2015. DOI: 10.1038/npp.2014.147.

ROSSI DARE, Leticia; GARCIA, Alexandre; ALVES, Níege; VENTURA DIAS, Daniel; DE SOUZA, Mauren Assis; MELLO-CARPES, Pâmela B. Physical and cognitive training are able to prevent recognition memory deficits related to amyloid beta neurotoxicity. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 365, n. November 2018, p. 190–197, 2019. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.03.007. Disponível em:

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.007>.

SAAB, Aiman S.; NAVE, Klaus Armin. Myelin dynamics: protecting and shaping neuronal functions. **Current Opinion in Neurobiology**, [S. l.], v. 47, p. 104–112, 2017. DOI: 10.1016/j.conb.2017.09.013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2017.09.013>.

SARABDJITSINGH, R. Angela; LOI, Manila; JOËLS, Marian; DIJKHUIZEN, Rick M.; VAN DER TOORN, Annette. Early life stress-induced alterations in rat brain structures measured with high resolution MRI. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 12, n. 9, p. 1–14, 2017. DOI: 10.1371/journal.pone.0185061.

SASI, Manju; VIGNOLI, Beatrice; CANOSSA, Marco; BLUM, Robert. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. **Pflugers Archiv: European journal of physiology**, [S. l.], v. 469, n. 5–6, p. 593–610, 2017. DOI: 10.1007/s00424-017-1964-4.

SCHIAVONE, Stefania; TUCCI, Paolo; TRABACE, Luigia; MORGESE, Maria Grazia. In The Cerebellum of Adult Mice. [S. l.], p. 1–22, 2019.

SCHOMAKER, J. Unexplored territory: Beneficial effects of novelty on memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 161, n. November 2018, p. 46–50, 2019. DOI: 10.1016/j.nlm.2019.03.005.

SCHULTZ, Wolfram. Getting formal with dopamine and reward. **Neuron**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 241–263, 2002. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00967-4.

SCHULTZ, Wolfram. Behavioral dopamine signals. [S. l.], v. 30, n. 5, 2007. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.007.

SHARMAN, James E.; LA GERCHE, Andre; COOMBES, Jeff S. Exercise and cardiovascular risk in patients with hypertension. **American Journal of Hypertension**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 147–158, 2015. DOI: 10.1093/ajh/hpu191.

SHEN, Ying-ling; CHEN, Yao-chu; LIAO, Ruey-ming. Dopamine receptor antagonists impair place conditioning after acute stress in rats. [S. l.], p. 77–82, 2010. DOI: 10.1097/FBP.0b013e3283359f20.

SHERRINGTON, Charles S. **The integrative action of the nervous system**. [s.l.] : Yale University Press, 1906. DOI: 10.1037/13798-000. Disponível em: /record/2009-00519-000. Acesso em: 28 jul. 2021.

SHOHAMY, Daphna; ADCOCK, R. Alison. Dopamine and adaptive memory. **Trends in Cognitive Sciences**, [S. l.], v. 14, n. 10, p. 464–472, 2010. DOI: 10.1016/j.tics.2010.08.002.

SHORT, Annabel K.; BARAM, Tallie Z. and novel answers. [S. l.], v. 15, n. 11, p. 657–669, 2020. DOI: 10.1038/s41582-019-0246-5.Early-life.

SINGH, Amaya M.; STAINES, W. Richard. The Effects of Acute Aerobic Exercise on

the Primary Motor. *[S. l.]*, n. January, p. 37–41, 2015. DOI: 10.1080/00222895.2014.983450.

SMALL, Scott A.; SCHOBEL, Scott A.; BUXTON, Richard B.; WITTER, Menno P.; BARNES, Carol A. A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. **Nature Reviews Neuroscience** 2011 12:10, *[S. l.]*, v. 12, n. 10, p. 585–601, 2011. DOI: 10.1038/nrn3085. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrn3085>. Acesso em: 29 jul. 2021.

SOSA, P. M.; SCHIMIDT, H. L.; ALTERMANN, C.; VIEIRA, A. S.; CARPES, F. P. Physical exercise prevents motor disorders and striatal oxidative imbalance after cerebral. **Braz J Med Biol Res.**, *[S. l.]*, v. 48, n. 9, p. 798–804, 2015.

SOSA, Priscila Marques; SOUZA, Mauren Assis De; MELLO-CARPES, Pâmela B. Green Tea and Red Tea from *Camellia sinensis* Partially Prevented the Motor Deficits and Striatal Oxidative Damage Induced by Hemorrhagic Stroke in Rats. *[S. l.]*, v. 2018, 2018.

STEINBERG, Elizabeth E.; KEIFLIN, Ronald; BOIVIN, Josiah R.; WITTEN, Ilana B.; DEISSEROTH, Karl; JANAK, Patricia H. A causal link between prediction errors, dopamine neurons and learning. **Nature Publishing Group**, *[S. l.]*, v. 16, n. 7, 2013. DOI: 10.1038/nn.3413.

STERLEY, Toni Lee; HOWELLS, Fleur M.; RUSSELL, Vivienne A. Maternal separation increases GABAA receptor-mediated modulation of norepinephrine release in the hippocampus of a rat model of ADHD, the spontaneously hypertensive rat. **Brain Research**, *[S. l.]*, v. 1497, p. 23–31, 2013. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.12.029. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.029>.

STILES, Joan; JERNIGAN, Terry L. The basics of brain development. **Neuropsychology Review**, *[S. l.]*, v. 20, n. 4, p. 327–348, 2010. DOI: 10.1007/s11065-010-9148-4.

STRANAHAN, Alexis M.; KHALIL, David; GOULD, Elizabeth. Running Induces Widespread Structural Alterations in the Hippocampus and Entorhinal Cortex. *[S. l.]*, v. 1022, p. 1017–1022, 2007. DOI: 10.1002/hipo.

STRAUBE, Thomas; KORZ, Volker; BALSCHUN, Detlef; FREY, Julietta Uta. Requirement of β -adrenergic receptor activation and protein synthesis for LTP-reinforcement by novelty in rat dentate gyrus. *[S. l.]*, p. 953–960, 2003. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.049452.

SWINNY, Jerome D.; O'FARRELL, Eimear; BINGHAM, Brian C.; PIEL, David A.; VALENTINO, Rita J.; BECK, Sheryl G. Neonatal rearing conditions distinctly shape locus coeruleus neuronal activity, dendritic arborization, and sensitivity to corticotrophin-releasing factor. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, *[S. l.]*, v. 13, n. 4, p. 515–525, 2010. DOI: 10.1017/S146114570999037X.

TAKATSURU, Yusuke; NABEKURA, Junichi; ISHIKAWA, Tatsuya; KOHSAKA, Shin ichi; KOIBUCHI, Noriyuki. Early-life stress increases the motility of microglia in

adulthood. **Journal of Physiological Sciences**, [S. l.], v. 65, n. 2, p. 187–194, 2015. DOI: 10.1007/s12576-015-0361-z.

TAKEMOTO-KIMURA, Sayaka et al. Regulation of Dendritogenesis via a Lipid-Raft-Associated Ca²⁺/Calmodulin-Dependent Protein Kinase CLICK-III/CaMKI γ . **Neuron**, [S. l.], v. 54, n. 5, p. 755–770, 2007. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.05.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17553424/>. Acesso em: 21 jun. 2021.

TALGE, Nicole M.; NEAL, Charles; GLOVER, Vivette; STRESS, Early. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment : how and why ? [S. l.], v. 4, p. 245–261, 2007. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2006.01714.x.

TARGUM, Steven D.; NEMEROFF, Charles B. The effect of early life stress on adult psychiatric disorders. **Innovations in Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 16, n. 1–2, p. 35–37, 2019.

TAUBERT, Marco; WENZEL, Uwe; DRAGANSKI, Bogdan; KIEBEL, Stefan J. Investigating Neuroanatomical Features in Top Athletes at the Single Subject Level. [S. l.], p. 1–15, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0129508.

TEICHER, Martin H.; ANDERSON, Carl M.; POLCARI, Ann. Childhood maltreatment is associated with reduced volume in the hippocampal subfields CA3, dentate gyrus, and subiculum. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 109, n. 9, 2012. DOI: 10.1073/pnas.1115396109.

TEICHER, Martin H.; TOMODA, Akemi; ANDERSEN, Susan E. Neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment: Are results from human and animal studies comparable? **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 1071, p. 313–323, 2006. DOI: 10.1196/annals.1364.024.

TURNER, DA; BUHL, EH; HAILER, NP; NITSCH, R. Morphological features of the entorhinal-hippocampal connection. **Progress in neurobiology**, [S. l.], v. 55, n. 6, p. 537–562, 1998. DOI: 10.1016/S0301-0082(98)00019-7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670217/>. Acesso em: 29 jul. 2021.

VAISERMAN, Alexander M.; KOLIADA, Alexander K. Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: Epigenome as a bridge? **Human Genomics**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 1–15, 2017. DOI: 10.1186/s40246-017-0129-z.

VAN BODEGOM, Miranda; HOMBERG, Judith R.; HENCKENS, Marloes J. A. G. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, [S. l.], v. 11, n. April, p. 1–33, 2017. DOI: 10.3389/fncel.2017.00087.

VAN DER DOELEN, R. H. A.; DESCHAMPS, W.; D'ANNIBALE, C.; PEETERS, D.; WEVERS, R. A.; ZELENÁ, D.; HOMBERG, J. R.; KOZICZ, T. Early life adversity and serotonin transporter gene variation interact at the level of the adrenal gland to affect the adult hypothalamo-pituitary-adrenal axis. **Translational Psychiatry**, [S. l.], v. 4, n. 7, 2014. DOI: 10.1038/tp.2014.57.

VENEZIA, A. C.; QUINLAN, E.; ROTH, S. M. A single bout of exercise increases hippocampal Bdnf: influence of chronic exercise and noradrenaline. **Genes, Brain and Behavior**, [S. l.], v. 16, n. 8, p. 800–811, 2017. DOI: 10.1111/gbb.12394.

VON BOHLEN UND HALBACH, Oliver; VON BOHLEN UND HALBACH, Viola. BDNF effects on dendritic spine morphology and hippocampal function. **Cell and Tissue Research**, [S. l.], v. 373, n. 3, p. 729–741, 2018. DOI: 10.1007/s00441-017-2782-x.

VOSS, Michelle W.; VIVAR, Carmen; KRAMER, Arthur F.; PRAAG, Henriette Van. Bridging animal and human models of exercise-induced brain plasticity. **Trends in Cognitive Sciences**, [S. l.], v. 17, n. 10, p. 525–544, 2013. DOI: 10.1016/j.tics.2013.08.001. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.001>.

WAEELTI, Pascale; DICKINSON, Anthony; SCHULTZ, Wolfram. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. **Nature**, [S. l.], v. 412, n. 6842, p. 43–48, 2001. DOI: 10.1038/35083500.

WANG, Szu-han. Neuropharmacology Novelty enhances memory persistence and remediates propranolol-induced deficit via reconsolidation. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 141, n. August, p. 42–54, 2018. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.015>.

WANG, Szu-han; REDONDO, Roger L.; MORRIS, Richard G. M. Relevance of synaptic tagging and capture to the persistence of long-term potentiation and everyday spatial memory. [S. l.], v. 107, n. 45, p. 1–6, 2010. DOI: 10.1073/pnas.1008638107.

WANG, Wenzhu; LIU, Lixu; JIANG, Peng; CHEN, Chen; ZHANG, Tong. Levodopa improves learning and memory ability on global cerebral ischemia-reperfusion injured rats in the Morris water maze test. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 636, p. 233–240, 2017. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.11.026. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.026>.

WANNER, Philipp; WINTERHOLLER, Martin; GASSNER, Heiko; WINKLER, Jürgen; KLUCKEN, Jochen; PFEIFER, Klaus; STEIB, Simon. Acute exercise following skill practice promotes motor memory consolidation in Parkinson's disease. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 178, n. May 2020, 2021. DOI: 10.1016/j.nlm.2020.107366.

WIDIGER, Thomas A.; CLARK, Lee Anna. Toward DSM-V and the classification of psychopathology. **Psychological Bulletin**, [S. l.], v. 126, n. 6, p. 946–963, 2000. DOI: 10.1037/0033-2909.126.6.946.

WIGSTROM, H.; GUSTAFSSON, B. Large long-lasting potentiation in the dentate gyrus in vitro during blockade of inhibition. [S. l.], v. 275, p. 153–158, 1983.

WINGENFELD, Katja; WOLF, Oliver T. Stress, memory, and the hippocampus. **The Hippocampus in Clinical Neuroscience**, [S. l.], v. 34, p. 109–120, 2014. DOI: 10.1159/000356423.

WINTER, Bernward et al. High impact running improves learning. **Neurobiology of**

Learning and Memory, [S. l.], v. 87, n. 4, p. 597–609, 2007. DOI: 10.1016/j.nlm.2006.11.003.

WINTERS, Boyer D.; SAKSIDA, Lisa M.; BUSSEY, Timothy J. Object recognition memory: Neurobiological mechanisms of encoding, consolidation and retrieval. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 32, n. 5, p. 1055–1070, 2008. DOI: 10.1016/J.NEUBIOREV.2008.04.004.

YAMASAKI, Miwako; TAKEUCHI, Tomonori. Locus Coeruleus and Dopamine-Dependent Memory Consolidation. **Neural Plasticity**, [S. l.], v. 2017, 2017. DOI: 10.1155/2017/8602690.

ZHAO, T. T.; SHIN, K. S.; KIM, K. S.; PARK, H. J.; KIM, H. J.; LEE, K. E.; LEE, M. K. AN MPTP-LESIONED MOUSE MODEL OF PARKINSON ' S DISEASE TREATED WITH L-DOPA. **Neuroscience**, [S. l.], 2016. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.10.042. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.10.042>.

ZOICAS, Iulia; NEUMANN, Inga D. Maternal separation facilitates extinction of social fear in adult male mice. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 297, p. 323–328, 2016. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.034. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.10.034>.

ZOUHAL, Hassane; JACOB, Christophe; DELAMARCHE, Paul; GRATAS-DELAMARCHE, Arlette. Catecholamines and the effects of exercise, training and gender. **Sports Medicine**, [S. l.], v. 38, n. 5, p. 401–423, 2008. DOI: 10.2165/00007256-200838050-00004.

ANEXO 1

Hindawi
Neural Plasticity
Volume 2019, Article ID 3605582, 11 pages
<https://doi.org/10.1155/2019/3605582>



Research Article

Maternal Deprivation Induces Memory Deficits That Are Reduced by One Aerobic Exercise Shot Performed after the Learning Session

Priscila Marques Sosa,¹ Ben-Hur S. Neves,¹ Guilherme Salgado Carrazoni,¹ Gabriela Mendes Gomes,¹ Gabriel Del Rosso,¹ Bruna Piaia Ramborger,² Rafael Rohers,² and Pamela Billig Mello-Carpes¹

¹Physiology Research Group, Stress, Memory and Behavior Lab, Federal University of Pampa, Uruguaiana, RS, Brazil
²Grupo Interdisciplinar de Pesquisa em Prática de Esportes, Universidade Federal do Pampa, Uruguaiana, RS, Brazil

Correspondence should be addressed to Pamela Billig Mello-Carpes; pammello@hotmail.com

Received 2 August 2019; Revised 16 October 2019; Accepted 29 October 2019; Published 16 November 2019

Academic Editor: Gabriela Dalevati Colpa

Copyright © 2019 Priscila Marques Sosa et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

During the neonatal period, the brain is susceptible to external influences. Exposure to stressful events during this phase of life influences brain development and impacts adult life. In animals, the maternal deprivation (MD) model is effective in mimicking stress in the early stages of development. In contrast, physical exercise seems to be able to prevent deficits in memory consolidation. Although the effects of chronic exercise in cognition are already well established, little is known about the effects of acute aerobic exercise. Here, male Wistar rats divided into deprived (MD) and nondeprived (NMD) rats were submitted to the object recognition (OR) memory test. Immediately after OR training, some of the rats were submitted to a single aerobic exercise session for 30 minutes. Memory consolidation and persistence were evaluated by retention tests performed 24 h and 7, 14, and 21 days after OR training. We show that a single physical exercise session is able to modulate learning by promoting memory consolidation and persistence in rats with cognitive deficits induced by MD. Hippocampal dopamine levels, measured by HPLC, were not altered after OR training in rats that performed and in rats that did not perform an exercise session; on the other hand, while OR training promoted increase of hippocampal neoptrophine in NMD rats, the MD rats did not present this increase, regardless of the practice or not of exercise.

1. Introduction

Exposure to stressful environmental events during early childhood may impact neural plasticity and increase the vulnerability to psychopathologies [1]. The early life stress causes neuroendocrine changes associated with social and emotional behavior alterations [2] that may persist throughout life [3]. In humans, especially from the prenatal period until the early years of postnatal life, the brain undergoes a rapid development [4] and is highly sensitive to the influence of positive and negative external experiences [5].

An example of early childhood stress is the maternal separation; in humans, it can be related to institutionalization in orphanages [6], which has already been shown to be

responsible for long-term behavioral damages, such as increased anxiety [7], and psychopathologies, as schizophrenia [8]. Several reports suggest that early childhood traumas may affect distinct neural circuits, such as those involving the dopaminergic and the noradrenergic systems [9–13], which perform several functions in the brain, including the regulation of cognition, attention, and stress [12, 14–17]. In addition, neuroimaging studies in humans suggest that early childhood stress interferes in the maturation of the dopaminergic system [18].

In rodents, maternal deprivation (MD) is a stress model widely used as a paradigm to study early life adverse events [19], as parental abuse or loss [11]. In this model, there is evidence that early-stage stress leads to changes in dopamine

ANEXO 2

Neurobiology of Learning and Memory 174 (2020) 107573

Contents lists available at ScienceDirect

Neurobiology of Learning and Memory

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ynlme



On the role of the dopaminergic system in the memory deficits induced by maternal deprivation



Ben-Hur Souto Neves, Gabriel Palermo Del Rosso Barboza, Ana Carolina de Souza Rosa, Steffanie Severo Picua, Gabriela Mendes Gomes, Priscila Marques Sosa, Pâmela Billig Mello-Carpes*

Physiology Research Group, Stress, Memory and Behavior Lab, Federal University of Paraíba, João Pessoa, PB, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Stress persistence
Early life stress
Dopamine
Hippocampus
Lofazep

ABSTRACT

Previous researches showed that maternal deprivation (MD) leads to memory deficits that persist until adulthood. The hippocampus, an important brain structure involved in memory processes, receives dopaminergic afferents from other brain areas that modulate memory. Here we demonstrated that MD results in object recognition memory deficits that are reversed by intra-hippocampal stimulation of D1-dopaminergic receptor and peripheral administration of a dopamine precursor also prevented memory persistence in control rats.

1. Introduction

Neural development is affected by early life stress (Cyboronika et al., 2018). In this period of life, the stress leads to hyperactivity of the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis (Mazur, van Ransburg, van Zyl, Stein, & Dacosta, 2008; van Roozendaal, Houtman, & Merckelbach, 2007). The increase in corticotropin releasing hormone (CRH) levels activates the pituitary to release corticotropin, which stimulates the adrenal cortex to release corticosterone (Ulrich-Lai & Herman, 2009). When increased, corticosterone can disrupt neural architecture in different brain regions related to cognitive processes, such as the hippocampus and prefrontal cortex (Hampshire et al., 2019; McEwen, Meaney, & Gray, 2008; Odeh et al., 2014).

The hippocampus and the prefrontal cortex are critical for learning and memory processes, and the mechanisms by which neonatal stress, such as maternal deprivation (MD), affects different types of memory have been widely studied. Critical periods of maternal absence could lead to mnemonic impairment in hippocampal-dependent behavioral tasks (Mazzoni, Neves, Souza, & Mello-Carpes, 2017), which are related to hippocampal and prefrontal cholinergic alterations (Benevi et al., 2009) and oxidative stress (Menezes et al., 2017; Neves, Menezes, Souza, & Mello-Carpes, 2015). In addition, studies shows that early life stress exerts effects at brain cellular level (Mazzoni et al., 2014), alter immune and endocrine functions (Amal-Ekoni et al., 2019; Riv, Sandman, Lupoi, & Barron, 2008), decreases hippocampal neurotrophin levels, as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Mazzoni

et al., 2017; Neves et al., 2015), and alters different neurotransmitter systems, such as cholinergic (Marković, Stoković, Akai, Filipović, & Petrović, 2014), histaminergic (Benevi, da Silveira, Rosa, & Izquierdo, 2015), serotonergic (Li, Xia, Shao, Shao, & Wang, 2013; Odeh et al., 2014), noradrenergic (Kopachidze et al., 2018), and dopaminergic (Jahng et al., 2010).

The dopaminergic system plays an important role in emotional responses to stress (Izawa, Miyata, Goodwin, & Kanet, 2007; Segovia, Del Arco, de Blas, García, & Mora, 2009). There is evidence showing that exposure to glucocorticoids in pre and perinatal periods affects the development of the dopaminergic system and suggesting that the increase of sensitivity to drugs of abuse could be related to interactions between prenatal stress, glucocorticoids and dopaminergic neurons (Piazza & Le Moal, 1998; Saitani et al., 2013). Dopaminergic receptors (DR) are widely distributed in brain regions. Especially the D1-family is expressed in the hippocampus and prefrontal cortex and its activation is required for memory consolidation and persistence (Carillo Odeh, Karam, Hernandez, & Medina, 2017; Parise, Mydlik, Schmidt, Marcondes, & Izquierdo, 2014).

The D1-family is composed of D1 and D5 receptors. Although these two types of metabotropic receptors are activated by dopamine, they activate different second messengers whereas D1-receptors use adenylyl cyclase as the second messenger, modulating protein kinase A (PKA), D5-receptors activate the phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), modulating protein kinase C (PKC) activity (Guba, Tyrylar, Vangata, Sibley, & Lindahl, 2009; Lindahl, 2014). Both PKA

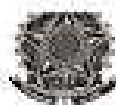
*Corresponding author at: Stress, Memory and Behavior Lab, Federal University of Paraíba, 586-472 km 582 – PO Box 110, 50508-900 Uiraúmas, PB, Brazil.
E-mail address: pamela@carpes.ufpb.br (P.M. Mello-Carpes).

<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2020.107573>

Received 18 February 2020; Received in revised form 11 May 2020; Accepted 28 June 2020
Available online 03 July 2020

1074-7427/ © 2020 Elsevier Inc. All rights reserved.

ANEXO 3



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
(Diret. 11.640, de 31 de janeiro de 2004)

Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-Graduação e Inovação (PROPII)

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS - CEUA

Fone: (51) 3591-0266 E-mail: ceua@unipampa.edu.br

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA

Número de protocolo da CEUA: 050/2017 - ADENDO

Título: Estratégias para minimizar ou evitar o déficit de memória induzido pela deprivação materno a partir da manipulação do sistema dopaminérgico

Data da aprovação: 30/11/2017

Período de vigência do projeto: 30/11/2019

Pesquisadores(a): Pâmela Bilig Mello Carpes

Campus: Uruguiana

Telefone: (55) 89661-2454

E-mail: pamelacarpes@unipampa.edu.br

CEUA

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa
Espécie/Linhagem/Raça	Ratos Wistar
Nº de animais	85 ratos prenhas e 225 machos da prole 85 ratas fêmeas da prole (acrécimo)
Peso/Idade	250-300 g / 120 dias
Sexo	Machos e fêmeas
Origem	Biotério Central da UFSM

Cátia A. Seiverberg
Prof.ª Dr.ª Cátia Aline Seiverberg
Coordenadora Substituta CEUA/UNIPAMPA

ANEXO 4



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS EM ENSINO E PESQUISA

Número de protocolo da CEUA: 054/2019

Título: Efeitos da exposição à novidade na modulação dos déficits de memória causados pela privação materna: Envolvimento da síntese de novas proteínas e neuroplasticidade

Data da aprovação: 05/12/2019

Período de vigência do projeto: 12/03/2021

Pesquisadores(a): Pâmela Billig Melo Carpes

Campus: Uruguaiana

Telefone: (55) 99661-2454

E-mail: pamelacarpes@unipampa.edu.br

CEUA

Comissão de Ética em Uso de Animais	
Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino - <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa
Espécie/Linhagem/Raça	Ratos Wistar
Nº de animais	130
Peso/idade	3 meses/350 gramas
Sexo	35 fêmeas 95 machos
Origem	Biotério Central da UFSM

Cátia A. Seiverberg
 Profª, Drª. Cátia Aline Veiverberg
 Coordenadora substituta CEUA/UNIPAMPA

ANEXO 5



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PAMPA
 Av. Gen. Osório, 900 - Bairro Centro, Ilópolis, CEP 96400-500
 Telefone: (51)33040-5400 e Fax: @fax_unidade@ - http://www.unipampa.edu.br

CERTIDÃO

Interessado: PAMELA BILLIG MELLO CARPES, COMISSAO DE ETICA NO USO ANIM
 MARCELO DAL POZZO

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO DE PROTOCOLO PARA USO DE ANIMAIS EM PESQUISA
 (ACRÉSCIMO DE ANIMAIS)**

Número de protocolo da CEUA: 054/2019

Título: Efeitos da exposição à novidade na modulação dos déficits de memória induzidos pela privação materna: envolvimento da síntese de novas proteínas e neuroplasticidade

Data da aprovação: 18/03/2020

Período de vigência do projeto: 12/03/2021

Pesquisadores(a): Pamela Billig Mello-Carpes

Campus: Uruguaiana

Telefone: (55) 99661-2454

E-mail: pamelacarpes@unipampa.edu.br

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino <input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa
Espécie/Linhagem/Raça	Ratos Wistar
Nº de animais	16 (acrécimo)
Idade	Indiferente/ 80 dias
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central da UFSM

Prof. Dr. Cátia Aline Volterberg