



Manipulação Neonatal, Ocitocina e Comportamentos Sociais em roedores

Ana Raquel Karkow¹; Tatiana Gomes Rosa².

Resumo: O período inicial da vida dos animais é de fundamental importância para a formação das ligações sociais e o estabelecimento da relação do indivíduo com o ambiente. O contexto do neonato é o aspecto mais importante de estimulação para os ratos recém-nascidos sendo de fundamental importância para a organização de respostas comportamentais durante as etapas precoces do desenvolvimento. Observamos na literatura a importância da experiência precoce como moduladora das respostas comportamentais sociais ainda no período neonatal e na puberdade. A partir desta revisão concluiu-se que a manipulação no período neonatal interfere no estabelecimento de relações sociais, podendo ter como causa uma possível alteração no sistema ocitocinérgico.

Palavras-chave: manipulação neonatal, comportamentos sociais e ocitocina.

¹ Dra. em Neurociências, Professora do Curso de Psicologia do Cesuca-Faculdade Inedi.

² Dra. em Ciências Biológicas - Fisiologia, Professora do Curso de Psicologia do Cesuca-Faculdade Inedi.

Introdução

Este trabalho trata-se de um artigo de revisão e apresenta resultados publicados na área da neurociência sobre os efeitos da manipulação neonatal no estabelecimento das relações sociais. Enfatizamos nesta revisão os comportamentos de agregação social, os comportamentos de brincadeira e a modulação da ocitocina nos comportamentos em ratos Wistar e Camundongos.

O relacionamento mãe-filhote é considerado fundamental para o desenvolvimento e crescimento adequados da prole. A mãe é responsável pela regulação de várias respostas fisiológicas dos filhotes, como por exemplo, a frequência cardíaca, os ciclos de sono-vigília e a produção do hormônio de crescimento (GH) (Levine 2001). Nesta etapa, existe uma susceptibilidade vinculada à plasticidade das estruturas cerebrais. O SNC ainda está em formação durante os primeiros dias após o nascimento em roedores e também em humanos (Zimmerberg & Sageser 2011).

Por motivos éticos e metodológicos, os efeitos de intervenções no período pós-natal têm sido mais estudados em modelos animais. Os filhotes de rato são altriciais, ou seja, durante os primeiros dias de vida estão desprovidos de pêlo, carecem de mecanismos de controle da temperatura corporal, não se locomovem por si mesmos e são incapazes de ver ou ouvir, dependendo totalmente dos cuidados maternos para sua sobrevivência. A principal fonte de estimulação sensorial (tátil, térmica, olfativa) durante as primeiras semanas de vida é, fundamentalmente, provida no ninho pela mãe e irmãos.

O modelo experimental da manipulação neonatal possibilita testar hipóteses sobre este período crítico do desenvolvimento em ratos. Nestes casos, a manipulação consiste em afastar os filhotes do ninho por 3-15 minutos, podendo incluir ou não a estimulação tátil do filhote feita pelo experimentador. Este procedimento, quando realizado nas duas primeiras semanas de vida, repercute em diversos efeitos comportamentais. Plotsky & Meaney (1993)

relataram que ratos manipulados por 15 minutos durante as primeiras três semanas de vida possuem menor reatividade ao estresse quando adultos e menos "medo" a ambientes novos. A manipulação aparentemente é considerada uma intervenção branda.

O contato maternal é apontado por diversos autores como um dos aspectos principais para o desenvolvimento de alterações em ratos submetidos à manipulação neonatal (Cirulli et al. 2003). Em ratos, o ambiente logo após o nascimento é composto da mãe e dos irmãos. A mãe constrói um ninho onde mantém os filhotes aquecidos e durante os primeiros dias pós-parto ela raramente afasta-se deste ninho (Numan 1988). O fato de retirar os filhotes da ninhada gera na mãe um aumento nos cuidados quando do retorno deles para a caixa-moradia logo após a manipulação neonatal (Branchi et al. 2001; Pryce et al. 2001). O comportamento da mãe durante o período pós-parto é alterado em função dos cuidados da prole. Em maior grau, ocorrem comportamentos como a hipervigilância e obsessividade, que pode melhorar e garantir a saúde e sobrevivência do recém-nascido.

Tal procedimento de manipulação provoca nos filhotes alteração persistente no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), além de alterações comportamentais, metabólicas e neuroquímicas. Na idade adulta, esses animais apresentam menor medo quando expostos ao ambiente diferente da caixa-moradia, com maior atividade e exploração (Levine, 1967).

Os animais submetidos ao modelo da manipulação neonatal liberam de forma diminuída noradrenalina no núcleo paraventricular do hipotálamo em resposta a estresse por contenção (Liu et al. 2000), o que contribui para uma supressão crônica da resposta de liberação de glicocorticóides frente ao estresse pelo eixo.

O fato de retirar os filhotes da ninhada gera na mãe um aumento nos cuidados, quando do retorno deles para a caixa-moradia, logo após a manipulação neonatal (Branchi et al. 2001; Pryce et al. 2001).

Além de alterações na resposta ao estresse agudo, animais manipulados no período neonatal também apresentam respostas atenuadas ao estresse crônico repetido (Papaioannou et al. 2002), com menor indução de desamparo aprendido após choque inescapável (Costela et al. 1995), possivelmente por alterações específicas na neurotransmissão noradrenérgica. Há descrição de menor inibição comportamental com maior exposição ao predador em um campo aberto, aumento no comportamento materno agressivo (Padoin et al. 2001), menor indução de medo condicionado relacionado ao contexto (Madruga et al. 2006) e melhor memória espacial (Meaney et al. 1988; Tang 2001; Bilbo et al. 2007).

O modelo de manipulação neonatal está associado a uma menor vulnerabilidade à depressão na vida adulta (Papaioannou et al. 2002; Arborelius & Eklund 2007) e à reversão de efeitos adversos do estresse pré-natal (Lemaire et al. 2006) e da hipóxia-isquemia (Rodrigues et al. 2004) no dano neuronal hipocampal, sem alterar o desfecho comportamental nem a atrofia dendrítica causada por lesões maiores como a remoção do córtex medial frontal (Gibb & Kolb, 2005).

Fêmeas manipuladas no período neonatal demonstram menor receptividade sexual, menores níveis de prolactina no proestro (Gomes et al. 2005) e maior número de ciclos anovulatórios na vida adulta (Gomes et al. 1999). O comportamento sexual é diminuído também em machos (Padoin et al. 2001). Além disso, apresentam menor secreção de estrogênio, LH e FSH no proestro (Gomes et al. 2005).

Vários estudos descrevem a associação entre a manipulação neonatal e alterações persistentes de diversos sistemas neurotransmissores em diferentes áreas cerebrais. Por exemplo, há descrição de aumento do número de receptores 5HT1-A no hipocampo de ratos adultos machos manipulados no período neonatal (Stamatakis et al. 2006) assim como maiores níveis de serotonina no hipotálamo desses animais após o estresse agudo (Papaioannou et al. 2002). Há maior metabolismo dopaminérgico no hipotálamo de machos

adultos manipulados na vida precoce (Papaioannou et al. 2002), sem alteração no número de neurônios expressando tirosina-hidroxilase nessa estrutura (Hermel et al. 2001). Além disto, outro estudo mostra menor quantidade de receptores D3 no núcleo acumbens desses animais. Alterações em sistemas como o GABA/BDZ (Caldji et al. 2000) e noradrenérgico (Liu et al. 2000) também já foram descritas em estruturas cerebrais específicas. A estimulação neonatal também modifica padrão de comportamento alimentar em ratos adultos. Esses animais apresentam um apetite aumentado por alimento doce que não é modificado após a administração de diazepam, sugerindo que essa alteração comportamental não é devida à ansiedade aumentada (Silveira et al. 2005).

Para compreender as alterações promovidas pela manipulação neonatal temos que discutir o conceito de reconhecimento do odor materno. A aprendizagem olfatória é fundamental para sobrevivência de filhotes altriciais como ratos, pois eles dependem da mãe para proteção, manutenção da temperatura corporal e alimentação. Essa identificação da mãe ocorre devido ao aprendizado olfatório, que se dá pelo pareamento do cuidado materno (estímulo tátil) com o cheiro da mãe. Em estudo sobre aprendizado olfatório, verificou-se que a manipulação repetida no sétimo dia de idade induz em fêmeas uma diminuição no aprendizado olfatório (Rainecki et al. 2009).

Há estudos demonstrando que a manipulação neonatal em ratos pode influenciar o número de neurônios encontrados em diferentes áreas do sistema nervoso central. A manipulação neonatal induz uma redução permanente em torno de 35% do número das células nervosas do locus coeruleus em ratos de 11, 26, 35 e 90 dias de idade, tanto em machos quanto em fêmeas (Lucion et al. 2003). A manipulação promove na amígdala medial, uma diminuição no número de neurônios aos 11 e 90 dias de idade, como também nos neurônios das camadas 2 e 3 do córtex frontal no 11º dias de vida em ratos machos e fêmeas (Lucion et al. 1999). Além disso, também foi constatada uma redução no número de neurônios na região

sociais caracterizadas por comportamentos de cheirar, perseguir o parceiro, morder e algumas vezes respostas agressivas e sexuais (Todeschin et al. 2009). Alterações na expressão desse repertório de comportamentos sociais podem ser indicativas de transtornos como a ansiedade e a esquizofrenia.

O comportamento de agregação entre irmão (em ratos) pode ser considerado um precursor dos comportamentos sociais como, por exemplo, o comportamento de brincadeira. O comportamento de brincadeira se relaciona intrinsecamente com a agregação social, pois é um reflexo das aprendizagens que se iniciaram na idade pós-natal: quando a agregação social é exibida (Schank & Alberts 2000). O repertório comportamental social de ratos neonatos amplia-se e tem sua origem nos comportamento de agregação social e de brincadeira que se estabelecem a partir do reconhecimento social.

O reconhecimento social envolve a detecção, incorporação, integração, reconhecimento e processamento de informações sobre indivíduos da mesma espécie, e permite que o animal possa reagir adequadamente a estímulos sociais através de uma variedade de contextos. Para que o reconhecimento social ocorra, o animal deve simplesmente reconhecer outro animal como familiar. Isto envolve uma detecção inicial do sujeito, seja pela visão, olfato, tato, audição, e a lembrança eventual do encontro posterior. Após este reconhecimento, uma resposta de investigação olfativa apropriada pode ser aumentada ou diminuída; assim como a agressão, ou filiação. O início de uma resposta de luta ou fuga ocorre dependendo da experiência anterior do animal teste. Desse modo, ratos podem diferenciar membros da colônia de intrusos estranhos.

Agressão dentro de uma colônia de ratos é normalmente baixa, enquanto a agressão de membros da colônia a intrusos machos pode ser muito elevada (Blanchard & Blanchard, 1988). A interação contínua não é necessária para esta diferença, com a remoção e substituição subsequente de um membro da colônia não eliciar agressão (Alberts & Galef,

1973). Isto sugere fortemente um papel para o reconhecimento social em essas interações dependentes do contexto.

Comportamento de Agregação Social

Os comportamentos sociais na vida adulta são afetados por alterações que ocorrem durante a formação do sistema nervoso central, como por exemplo, durante o período pré-natal ou pós-natal. Nos primeiros dias de idade o contexto social do filhote se resume a relação com a mãe e a ninhada que é composta por seus irmãos.

A agregação social entre irmãos é um comportamento que ocorre naturalmente entre membros de uma mesma ninhada mantidos juntos nos primeiros dias de vida (Eilam & Golani, 1988). Os filhotes se aproximam uns dos outros ficando agrupados, possivelmente para manter a temperatura corporal. Este comportamento normalmente envolve a mãe que os amamenta (Schank & Alberts, 2000).

Estes filhotes de ratos Wistar até o décimo segundo dia de vida ainda apresentam os olhos fechados e se orientam pela olfação. Assim, quando colocadas em uma superfície plana de uma arena em uma câmara de temperatura controlada, os filhotes exibem atividade sustentada de locomoção e agregação dinâmica (Schank & Alberts, 2000; Alberts, 2007).

Quando aglutinados, se comportam como um “superorganismo”, mostrando-se capacidades para a termorregulação e conservação de energia muito além do indivíduo (Alberts, 1978; Alberts, 1978; Alberts & Brunjes, 1978). A agregação dos neonatos pode ser explicada por modelos computacionais que representam as preferências do filhote para filhotes (Schank & Alberts, 2000). Apesar de ainda serem incapazes de termorregulação como adultos e, assim, adquirir rapidamente a temperatura ambiente (Alberts, 1978).

Durante a fase imatura (em torno do sétimo dia de idade) o trato corticoespinhal começa a se desenvolver. O décimo dia de idade é o fim da fase imatura onde a locomoção

juntamente com atividade em grupo, pode ser melhor analisada (Schank & Alberts, 2000). Filhotes de sete e onze dias de idade ainda não apresentam a locomoção típica de adultos. Apresentam as patas ligeiramente separadas e a barriga encostada no chão dificultando sua locomoção. O surgimento da atividade vinculada ao contexto de grupo é um indicador do surgimento de comportamento social do décimo dia de idade (Schank & Alberts, 2000).

A agregação social é um parâmetro para avaliação de interação social em idade precoce (Schank & Alberts, 2000). Assim, a análise de comportamento em campo aberto pode revelar uma série de indicadores comportamentais relacionáveis ao comportamento adulto. O desenvolvimento de redes neurais e conexões cerebrais descendentes marca o encerramento da fase imatura da locomoção quando a atividade acoplada em grupos pode ser detectada pela agregação social.

No décimo dia de idade, a ocitocina (Administrada Intraperitonealmente) em ratos facilita a agregação social em relação ao controle salina (Kojima & Alberts, 2011). Em contraste, os receptores de ocitocina quando bloqueados pelo antagonista torna a agregação mais difusa. Estes resultados não foram explicados pelo efeito térmico da ocitocina. Os mesmos procedimentos experimentais não alteraram a agregação social no sétimo dia de idade. Assim, evidenciou-se que a ocitocina afeta o comportamento dos filhotes a partir de uma idade específica. O comportamento de agregação social parece ser importante, pois fornece informações sobre a capacidade deste animal de perceber um indivíduo semelhante e assim se manter aquecido e nutrido; o que é fundamental para a sobrevivência do mesmo (Alberts, 1978).

Comportamento de Brincadeira

O período neonatal e o período juvenil são etapas críticas para a formação das ligações sociais, assim como também, para o estabelecimento da relação do indivíduo com o ambiente

(Spear, 2000). Os comportamentos sociais podem ser considerados positivos onde ocorrem benefícios mútuos além dos comportamentos considerados agressivos. As ligações sociais podem se formar entre pais e filhotes, entre dois adultos ou entre outros membros do grupo e proporcionam vantagens, entre elas a de garantir a sobrevivência da espécie e a de defesa contra a predação.

O comportamento de brincadeira inicia-se na fase pós-desmame em ratos e diversos autores afirmam que se trata de uma atividade fundamental para o desenvolvimento social e cognitivo (Homberg et al. 2007). Comportamento de brincadeira é a atividade motora que o indivíduo apresenta após o nascimento e que parece não ter um objetivo imediato, no qual padrões motores de outros contextos podem ser usados de forma modificada e alterada em termos de sequencia temporal e com alternância de dominância (Bekoff & Byers, 1998).

Os padrões motores, de maneira geral, se repetem com frequência e são usados exageradamente (Fagen, 1981). Os benefícios da brincadeira podem ser resumidos em: treinamento físico; desenvolvimento de habilidades sociais; competição intraespecífica; promoção de vínculos e coesão social (Fagen1981). Os componentes envolvidos em brincadeiras de luta se assemelham aos comportamentos sociais, agressivo e sexual exibidos na idade adulta (Pellis et al. 1992). Brincadeiras envolvendo animais machos adultos e juvenis parecem refletir a formação precoce de dominância social hierarquias em ratos (Meaney et al. 1985).

Conforme revisão (Meaney & Stewart, 1981), existe dúvidas sobre a utilização do isolamento social como meio para comprovar a importância do comportamento de brincadeira no desenvolvimento do animal. O animal privado de interações sociais não fica apenas privado de brincadeira, mas outros comportamentos também são alterados quando ele está sozinho. Contudo, foram realizados experimentos em que foi possível relacionar a falta de brincadeira com alterações de comportamento na vida adulta.

Os comportamentos sociais são influenciados fortemente por alterações que ocorrem durante a formação do sistema nervoso central durante o período pré-natal ou pós-natal. Os efeitos deletérios do isolamento social em ratos albinos criados sozinhos entre 25 e 45 dias de idade foram minimizados se os animais pudessem brincar com um parceiro durante uma hora por dia (Einion et al. 1978).

Há diversos modelos que reproduzem perturbações na relação mãe-filhote que repercutem na vida adulta: estresses por separação longa, por manipulações breves, por alteração das condições do ninho. Estas alterações na relação mãe-filhote apresentam um impacto repercutindo nos comportamentos e alterações em sistemas neurais na vida adulta (Fenoglio et al. 2006). Eventos que estressam a rata parturiente (estresse pré-natal) levaram a mudança nas interações sociais dos animais na vida adulta, os machos apresentaram redução no comportamento de cheirar e um aumento na agressividade (Patin et al. 2005).

Aguilar e colaboradores (2009) discute a hipótese de que estes estudos anteriores sobre manipulação neonatal e comportamento de brincadeira não consideraram a possibilidade de uma profunda mudança induzida pela manipulação neonatal nos sistemas motivacionais subjacentes à vontade de brincar como os sistemas de medo ou de recompensa. O autor discute que caso a motivação para o comportamento de brincar fosse reforçada pela manipulação neonatal de modo específico, isto poderia indicar que existe um sistema motivacional que induz um auto reforçamento de comportamentos positivos, sensíveis em períodos críticos.

Aguilar e colaboradores (2009) buscaram estabelecer relação entre a manipulação neonatal e a motivação de brincar em ratos juvenis. Na tentativa de distanciar explicações alternativas baseadas no medo (ou novidade) os autores desenvolveram um delineamento onde verificaram que há um aumento na motivação para brincar de ratos manipulados quando comparados com ratos não manipulados.

Ocitocina

A Ocitocina (OT) é liberada no Sistema Nervoso Central (SNC) por meio de neurônios parvocelulares, os quais estão localizados no Núcleo Paraventricular e em outras regiões do cérebro (Kendrick, 2004). Sendo assim, a OT possui ações periférica e central, sendo que sua ação periférica na amamentação e no período gestacional está bem estabelecida.

A ocitocina funciona como um neuromodulador complexo que medeia comportamentos sociais e reprodutivos, incluindo o acasalamento, a formação de ligação do par, e comportamento materno (Kendrick, 2004). A ocitocina tem efeitos sobre o humor, memória, integração sensorial olfativa e apetite. Estes efeitos são mediados através de projeções de neurônios ocitocinérgicos que são amplamente distribuídos por todo o cérebro (Pedersen & Boccia, 1992). A OT também pode ser considerada um hormônio típico do estresse a qual pode estar envolvida no controle neuroendócrino das respostas ao estresse, podendo também estar envolvida em psicopatologias relacionadas ao estresse, tais como a depressão (Consiglio, 2006).

Quando liberada centralmente age como um neuromodulador com diversas funções no comportamento maternal (Pedersen et al. 1995) comportamento sexual, promoção de relações sociais positivas (Ferguson et al. 2002), resposta ao estresse (Neumann et al. 2000a; Neumann et al. 2000b) e ação ansiolítica em ratas (Bale et al. 2001). Ocitocina é liberada em relações sociais, sexuais ou não, em ratos machos e fêmeas (Wallner et al. 2006). Altas concentrações de OT foram encontradas no líquido-cérebro-espinhal de machos após a ejaculação. A injeção central de OT em fêmeas tratadas com progesterona aumentou o quociente de lordoses quando expostas a machos sexualmente ativos enquanto a injeção de antagonista para o receptor de ocitocina (OTA) inibiu o comportamento sexual destas (Pedersen & Boccia 2002). Existe uma alta densidade de receptores para OT em regiões hipotalâmicas relacionadas ao

comportamento sexual, como o hipotálamo ventromedial e a área preóptica medial (Caligioni et al 2007).

A OT também pode ser liberada durante a escolha e a formação de pares e seus receptores centrais, em áreas subcorticais importantes, são ativados durante alguns tipos específicos de sentimentos, como o amor maternal (para revisão, Zeki, 2007). Este peptídeo pode agir regulando comportamentos relacionados a estresse e no aprendizado e memória, bem como na emocionalidade, em associação com a vasopressina (VP) (Engelmann et al. 2000). A OT facilita a motivação social e o comportamento de aproximação, e parece ser fundamental para o estabelecimento de vínculos sociais (Young & Frank, 1999).

Entretanto, ainda não é possível concluir que a OT endógena desempenha necessariamente essas funções (Amico et al. 2004). Estudos em humanos ainda são escassos e relativamente limitados devido à dificuldade de administração da OT, uma vez que em roedores é realizada central ou intravenosamente. Uma alternativa prática e viável é a administração intranasal de neuropeptídeos, os quais através desta técnica são encontrados no líquido cefalorraquidiano de humanos e ainda em uma variedade de regiões cerebrais em ratos (Heinrichs et al. 2003). Dados iniciais utilizando a administração intranasal de OT em humanos sugerem que pode reduzir respostas hormonais e subjetivas ao estresse psicossocial.

A maior parte dos estudos sugere que a administração de OT diminui a secreção de glicocorticoides (Neumann et al. 2000a; Neumann et al. 2000b; Heinrichs & Baumgartner, 2003) e como descrito acima, atenua a ansiedade (Bale et al. 2001) Ratas que foram submetidas à administração intracerebroventricular de OT secretaram menos corticosterona quando submetidas a um estresse psicológico (barulho) e ainda se mostraram menos ansiosas em um modelo de ansiedade. Windle et al. (1997) ainda demonstraram uma relação dose-dependente entre a concentração administrada de OT e a liberação de corticosterona em resposta ao estresse (barulho).

Estudos com camundongos fêmeas nocautes em OT também ajudam a esclarecer a função da OT na modulação do eixo HPA. Pesquisadores demonstraram um aumento significativo da liberação de corticosterona induzida pelo estresse (Amico et al. 2004) e da ansiedade nestes animais (Mantella et al. 2003). Além de níveis maiores de corticosterona, estes camundongos apresentam menor expressão de cFOS na amígdala medial quando submetidos a estresse psicológico, área esta, envolvida com a ativação do eixo HPA e consequente liberação de corticosterona.

Além disso, pesquisas recentes sugerem que a OT está relacionada com a redução dos níveis de ACTH em macacos (Parker et al. 2005) e de cortisol em humanos (Heinrichs et al. 2003) quando submetidos a estímulos estressantes. Portanto, é possível afirmar que a liberação central de OT diminui a ansiedade e atenua a resposta do eixo HPA a estímulos psicologicamente estressantes.

Sistema Ocitocinérgico

Como visto anteriormente, o sistema ocitocinérgico está envolvido em interações sociais, podendo estes serem mediados pelos receptores para ocitocina. O sistema ocitocinérgico desempenha um papel central na regulação dos comportamentos sociais em mamíferos (Young & Bielsky, 2004) e comportamentos de vínculos, incluindo cuidados maternos e paternos, ligação em pares, investigação social e comportamento sexual. O receptor para OT é uma proteína acoplada à proteína G e está presente nos tecidos periféricos e no SNC (Gimpl & Fahrenholz, 2001). Periféricamente existem receptores para OT em células ósseas, mioblastos, células cardíacas e endoteliais (para revisão, Zingg & Laporte, 2003). Sítios de ligação para OT possuem ampla distribuição no cérebro: no sistema olfatório, nos núcleos basais, no sistema límbico, no tálamo, no hipotálamo, algumas regiões corticais, no tronco cerebral e na medula espinhal.

O receptor de ocitocina pode estar associado tanto a proteínas G do tipo Gq/11 como a proteínas Gi, e seus efeitos intracelulares dependem do tipo de acoplamento (Wettschureck et al. 2004a; Wettschureck et al. 2004b; Reversi et al. 2005; Reversi et al. 2006). O OTR apresenta-se comumente oligomerizado na superfície da célula, mesmo na ausência de ligantes, e pode também ser encontrado oligomerizado com receptores da família da vasopressina (V1a e V2).

A maior concentração de receptores é encontrada no núcleo olfatório anterior, hipotálamo ventromedial, amígdala central e no subículo ventral (Reversi et al. 2005). A localização destes sítios de ligação muda de acordo com o desenvolvimento do animal, pois aos 10 dias de idade, os ratos apresentam maior densidade de receptores para OT no córtex cingulado e retrosplenial, na substância gelatinosa do núcleo do trigêmeo, caudado-putâmen, subículo dorsal (Tribollet et al. 1992). Entretanto aos 90 dias, há diminuição ou desaparecimento dos receptores nestes locais. Existem receptores para OT no bulbo olfatório, no tubérculo olfatório e em outros núcleos da amígdala, que podem estar relacionados à percepção ou modulação de estímulos olfativos (Caldwell 1992; Caldwell et al. 1992).

Foram descritos receptores no córtex insular e perirrinal, subículo ventral, caudado-putâmen dorsolateral, núcleo acumbens, septo lateral, núcleo da base da estria terminal, núcleo medial tuberal, complexo mamilar, oliva dorsal, núcleo espinhal trigeminal, núcleo do trato solitário e área tegmental ventral (Pedersen et al. 1995).

Estudos recentes também confirmaram que as primeiras experiências de contato sociais repercutem nas ligações sociais na idade adulta (variação no agrupamento social), experiências comportamentais fora da experiência natural (intervenções neonatais) ou manipulações farmacológicas. Tais repercussões podem ser verificadas nos comportamentos sociais e através de parâmetros bioquímicos em animais adultos (Lukas et al. 2011).

Referências

- Aguilar, R., Carames, J. M. & Espinet, A. (2009). Effects of neonatal handling on playfulness by means of reversal of the desire to play in rats (*Rattus norvegicus*). *Journal of Comparative Psychology*, 123(4), 347-356.
- Alberts, J.R. (2007) Huddling by rat pups: ontogeny of individual and group behavior. *Dev Psychobiol.* 49(1): 22-32.
- Alberts, J. R. (1978). "Huddling by rat pups: group behavioral mechanisms of temperature regulation and energy conservation." *J Comp Physiol Psychol* 92(2): 231-245.
- Alberts, J. R. (1978). "Huddling by rat pups: multisensory control of contact behavior." *J Comp Physiol Psychol* 92(2): 220-230.
- Alberts, J. R. and P. C. Brunjes (1978). "Ontogeny of thermal and olfactory determinants of huddling in the rat." *J Comp Physiol Psychol* 92(5): 897-906.
- Alberts, J. R. and B. G. Galef, Jr. (1973). "Olfactory cues and movement: stimuli mediating intraspecific aggression in the wild Norway rat." *J Comp Physiol Psychol* 85(2): 233-242.
- Amico, J. A., R. R. Vollmer, et al. (2004). "Centrally administered oxytocin elicits exaggerated grooming in oxytocin null mice." *Pharmacol Biochem Behav* 78(2): 333-339.
- Amico J.A., Mantella R.C., Vollmer R.R., LI. (2004) Anxiety and stress responses in female oxytocin deficient mice. *Journal of Neuroendocrinology* 16:319-324.
- Arborelius, L. and M. B. Eklund (2007). "Both long and brief maternal separation produces persistent changes in tissue levels of brain monoamines in middle-aged female rats." *Neuroscience* 145(2): 738-750.
- Bale, TL., Davis AM, Auger AP, Dorsa DM, Mccarthy MM. (2001) CNS Region-Specific Oxytocin Receptor Expression: Importance in Regulation of Anxiety and Sex Behavior. *The Journal of Neuroscience* 21(7):2546–2552.

- Bekoff, M., & Byers, J. A. (Orgs.). Play: Evolutionary, comparative and ecological perspectives. Cambridge: Cambridge University Press. 1998.
- Bilbo, S. D., N. J. Newsom, et al. (2007). "Differential effects of neonatal handling on early life infection-induced alterations in cognition in adulthood." *Brain behavior, and immunity* 21(3): 332-342.
- Blanchard, D. C. and R. J. Blanchard (1988). "Ethoexperimental approaches to the biology of emotion." *Annual Review of Psychology* 39(1): 43-68.
- Branchi, I., D. Santucci, et al. (2001). "Ultrasonic vocalisation emitted by infant rodents: a tool for assessment of neurobehavioural development." *Behav Brain Res* 125(1-2): 49-56.
- Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (1998) Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(9), 5335-5340.
- Caldwell, J. D. (1992). "Central oxytocin and female sexual behavior." *Ann N Y Acad Sci* 652: 166-179.
- Caldwell, J. D., G. A. Mason, et al. (1992). "Analysis of oxytocin release by microdialysis and interactions with progesterone." *Ann N Y Acad Sci* 652: 437-439.
- Caligioni CS, Oliver C, Jamur MC, Franci CR. (2007) Presence of oxytocin receptors in the gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) neurones in female rats: a possible direct action of oxytocin on GnRH neurones. *J Neuroendocrinol.* 19(6):439-448.
- Cirulli, F., L. T. Bonsignore, et al. (2003). "Long-term effects of acute perinatal asphyxia on rat maternal behavior." *Neurotoxicol Teratol* 25(5): 571-578.
- Consiglio AR, Borsoi A, Pereira GA, Lucion AB. (2005) Effects of oxytocin microinjected into the central amygdaloid nucleus and bed nucleus of stria terminalis on maternal aggressive behavior in rats. *Physiol Behav.* 85(3):354-62.

- Consiglio, A.R. (2006) Depression Under the Perspective of Oxytocin. C.N.S. Agents in Med. Chem., 6: 293-310.
- Einon, D. F.; Morgan, M. J.; Kibbler, C. C., (1978) Brief periods of socialization and later behavior in the rat. Dev. Psychobiol. 11:213- 225.
- Fagen, R. M. (1977) Selection for optimal age-dependent schedules of play behavior. American Naturalist, 111, 395-414.
- Fagen, R. M. Animal Play Behavior. Nova York: Oxford University Press, 1981.
- Fenoglio, K. A., K. L. Brunson, et al. (2006). "Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects." Frontiers in neuroendocrinology 27(2): 180-192.
- Gibb, R. and B. Kolb (2005). "Neonatal handling alters brain organization but does not influence recovery from perinatal cortical injury." Behav Neurosci 119(5): 1375-1383.
- Gimpl G, Fahrenholz F. (2001) The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev. 81(2):629-683.
- Gomes, C. M., Frantz, P. J., Sanvitto, G. L., Anselmo-Franci, J. A., & Lucion, A. B. (1999) Neonatal handling induces anovulatory estrous cycles in rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 32(10), 1239-1242.
- Gomes, C. M., Rainecki, C., Paula, P. R. De, Severino, G. S., Helena, C., Anselmo-Franci, J. A., Franci, C. R., Sanvitto, G. L., Lucion, A. B. (2005) Neonatal handling and reproductive function in female rats. Journal of Endocrinology 184:435 - 445.
- Heinrichs, M., T. Baumgartner. (2003) "Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress." Biol Psychiatry 54(12): 1389-1398.
- Hole, G. (1991) The effects of social deprivation on levels of social play in the laboratory rat (*Rattus norvegicus*). Behavioral Processes, 25, 41-53.

- Homberg, J. R., J. D. Olivier, et al. (2007). "Characterization of the serotonin transporter knockout rat: a selective change in the functioning of the serotonergic system." *Neuroscience* 146(4): 1662-1676.
- Homberg, J. R., O. J. Schiepers, et al. (2007). "Acute and constitutive increases in central serotonin levels reduce social play behaviour in peri-adolescent rats." *Psychopharmacology (Berl)* 195(2): 175-182.
- Kaufman J, Plotsky PM, Nemeroff CB, Charney DS. (2000) Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. *Biol Psychiatry*. 48 (8):778-90.
- Kendrick, K. M. (2004). "The neurobiology of social bonds." *Journal of Neuroendocrinology* 16(12): 1007-1008.
- Kojima S, Alberts JR. (2011) Oxytocin mediates the acquisition of filial, odor-guided huddling for maternally-associated odor in preweanling rats. *Horm Behav*. 60(5):549-558.
- Lemaire V, Lamarque S, Le Moal M, Piazza PV, Abrous DN. (2006) Postnatal stimulation of the pups counteracts prenatal stress-induced deficits in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry*. 9(9):786-792
- Levine, S. (2001). "Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat." *Physiology & Behavior* 73(3): 255-260.
- Lucion AB, Pereira FM, Winkelman EC, Sanvitto GL, Anselmo-Franci JA. (2003) Neonatal handling reduces the number of cells in the locus coeruleus of rats. *Behav Neurosci*. 117(5):894-903.
- Lucion, A.B., Padoin, M.J., Pereira, FM., Mandarin-Lacerda, C.A. & Schneider, F.L. (1999) Estimation of the number of neurons in the medial amygdala and frontal cortex of rats

- submitted to neonatal simulation. 29 Annual Meeting of the Society for Neuroscience.p. 617.
- Lucion, A. B., Pereira, F. M., Winkelman, E. C., Sanvitto, G. L., & Anselmo-Franci, J. A. (2003) Neonatal handling reduces the number of cells in the locus coeruleus of rats. *Behavioral Neuroscience*, 117(5), 894-903.
- Lukas, M., R. Bredewold, et al. (2011). "Early life stress impairs social recognition due to a blunted response of vasopressin release within the septum of adult male rats." *Psychoneuroendocrinology* 36(6): 843-853.
- Mantella, R. C., R. R. Vollmer, et al. (2003). "Female oxytocin-deficient mice display enhanced anxiety-related behavior." *Endocrinology* 144(6): 2291-2296.
- McCarthy, M. M., C. H. McDonald, et al. (1996). "An anxiolytic action of oxytocin is enhanced by estrogen in the mouse." *Physiol Behav* 60(5): 1209-1215.
- Meaney, M. J., D. H. Aitken, et al. (1988). "Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus." *Science* 239(4841): 766.
- Meaney, M. J., D. H. Aitken, et al. (1989). "Neonatal handling alters adrenocortical negative feedback sensitivity and hippocampal type II glucocorticoid receptor binding in the rat." *Neuroendocrinology* 50(5): 597-604.
- Meaney, M. J. Aiken, D.H., Bhatnagar, S., Sapolsky, R.M. (1991) Postnatal Handling attenuates certain neuroendocrine, anatomical, and cognitive dysfunctions associated with aging in female rats. *Neurobiol. Aging*. 12: 31-38.
- Meaney, M. J., & Stewart, J. (1981) Neonatal-androgens influence the social play of prepubescent rats. *Hormones and Behavior*, 15(2): 197-213.
- Neumann, I. D., L. Torner, et al. (2000a) "Brain oxytocin: differential inhibition of neuroendocrine stress responses and anxiety-related behaviour in virgin, pregnant and lactating rats." *Neuroscience* 95(2): 567-575.

- Neumann, I. D., A. Wigger (2000b) "Brain oxytocin inhibits basal and stress-induced activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male and female rats: partial action within the paraventricular nucleus." *J Neuroendocrinol* 12(3): 235-243.
- Numan, M. (1988) "Neural basis of maternal behavior in the rat." *Psychoneuroendocrinology* 13(1-2): 47-62.
- Padoin, M.J; Cadore, L.P.;Gomes, C.M.; Barros, H.M.& Lucion A.B. (2001) Long-lasting effects of stimulation on the behavior of rats. *Behavioral Neuroscience* 115:1332-1340.
- Papaioannou, A., U. Dafni, et al. (2002). "Effects of neonatal handling on basal and stress-induced monoamine levels in the male and female rat brain." *Neuroscience* 114(1): 195-206.
- Parent, C. I. & Meaney, M. J. (2008) The influence of natural variations in maternal care on play fighting in the rat. *Developmental Psychobiology*, 50, 767–776.
- Parent, C. I., Del Corpo, A., Cameron, N. M. & Meaney, M. J. (2012) Maternal care associates with play dominance rank among adult female rats. *Developmental Psychobiology*, July 11:1-12.
- Parker, K. J., C. L. Buckmaster, et al. (2005). "Intranasal oxytocin administration attenuates the ACTH stress response in monkeys." *Psychoneuroendocrinology* 30(9): 924-929.
- Patin, V., B. Lordi, et al. (2005) "Effects of prenatal stress on anxiety and social interactions in adult rats." *Brain Res Dev Brain Res* 160(2): 265-274.
- Pedersen CA, Boccia ML. (2002) Oxytocin Maintains as Well as Initiates Female Sexual Behavior: Effects of a Highly Selective Oxytocin Antagonist. *Hormones and Behavior* 41:170 –177.
- Pedersen CA, Boccia ML. (2006) Vasopressin interactions with oxytocin in the control of female sexual behavior. *Neuroscience* 139(3):843-851.

- Pedersen, C.A.; Johns, J.M., Musiol, I.; Perez-Delgado, M.; Ayers, G.; Faggin, B.; Caldwell, J.D. (1995) Interfering with somatosensory stimulation from pups sensitizes experienced, postpartum rat mothers to oxytocin antagonist inhibition of maternal behavior. *Behavioral Neuroscience* 109(5): 980-90.
- Pellis, S. M.; Pellis, V. C.; Whishaw, I. Q. (1992) The role of the cortex in play fighting by rats: developmental and evolutionary implications. *Brain Behav. Evol.* 39:270--284.
- Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. (1985) Validation of open: closed arm entries in an elevated plus maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14: 149-167.
- Petersen M B. (2006) The Effect of Vasopressin and Related Compounds at V1a and V2 Receptors in Animal Models Relevant to Human Disease. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 99: 96–103.
- Pierman S, Sica M, Allieri F, Viglietti-Panzica C, Panzica GC, Bakker J. (2008) Activational effects of estradiol and dihydrotestosterone on social recognition and the arginine-vasopressin immunoreactive system in male mice lacking a functional aromatase gene. *Horm Behav.* 54(1): 98-106.
- Plotsky, P..M, Meaney, M.J (1993) Early postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) RNAm, median eminence CRF content and stress induce release in adult rats. *Molecular Brain Research.* 18:195-200.
- Plotsky, P. M. & Meaney, M. J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Brain Research Molecular Brain Research*, 18, 195-200.
- Pryce, C. R., D. Bettschen, et al. (2001) "Comparison of the effects of early handling and early deprivation on maternal care in the rat." *Dev Psychobiol* 38(4): 239-251.

- Pryce C.R., Bettschem D., Feldon J. (2004) Comparison of the effects of early handling and early deprivation on maternal care in the rat. *Developmental Psychobiology* 38:239-251.
- Raineki, C., De Souza, M. A., Szawka, R. E., Lutz, M. L., De Vasconcellos, L. F., Sanvitto, G. L., Izquierdo, I., Bevilaqua, L. R., Cammarota, M., & Lucion, A. B. (2009) Neonatal handling and the maternal odor preference in rat pups: involvement of monoamines and cyclic AMP response element-binding protein pathway in the olfactory bulb. *Neuroscience*, 159, 31-38.
- Raineki C, Moriceau S, Sullivan RM. (2010) Developing a neurobehavioral animal model of infant attachment to an abusive caregiver. *Biol Psychiatry*. 67(12):1137-1145.
- Schank JC, Alberts JR. (2000) The developmental emergence of coupled activity as cooperative aggregation in rat pups. *Proceedings of the Royal Society of London B* 267:2307–2315.
- Schank JC (2008) The development of locomotor kinematics in neonatal rats: an agent-based modeling analysis in group and individual contexts. *Journal of Theoretical Biology* 254:826–842.
- Severino, G. S., Fossati, I. A., Padoin, M. J., Gomes, C. M., Trevizan, L., Sanvitto, G. L., Silveira, P. P., A. K. Portella, et al. (2005) "The effect of neonatal handling on adult feeding behavior is not an anxiety-like behavior." *Int J Dev Neurosci* 23(1): 93-99.
- Siviy, S. M. and K. A. Harrison (2008) "Effects of neonatal handling on play behavior and fear towards a predator odor in juvenile rats (*Rattus norvegicus*)." *J Comp Psychol* 122(1): 1-8.
- Stone, A. I., & Bales, K. L. (2010) Intergenerational transmission of the behavioral consequences of early experience in prairie voles. *Behavioural Processes*, 84(3): 732-738.
- Todeschin, A. S., Winkelmann-Duarte, E. C., Jacob, M. H. V., Aranda, B. C. C., Jacobs, S., Fernandes, M. C., Ribeiro, M. F. M., Sanvitto, G. L., & Lucion, A. B. (2009) Effects of

- neonatal handling on social memory, social interaction, and number of oxytocin and vasopressin neurons in rats. *Hormones and Behavior* 56: 93-100.
- Tribollet, E., M. Dubois-Dauphin, et al. (1992) Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. *Ann N Y Acad Sci* 652: 29-38.
- Van den Berg CL, Hol T, Van Ree JM, Spruijt BM, Everts H, Koolhaas JM. (1999) Play is indispensable for an adequate development of coping with social challenges in the rat. *Dev Psychobiol.* 34(2):129-138.
- Veenema, A. H. (2012). Toward understanding how early-life social experiences alter oxytocin- and vasopressin-regulated social behaviors. *Hormones and Behavior*, 61(3), 304-312.
- Winkelmann-Duarte, E, Todeschin, A, Fernandes, M, Bittencourt, L, Pereira, G, Samios, V, Schuh, A, Achaval, M, Xavier, L, Sanvitto, G (2007) Plastic changes induced by neonatal handling in the hypothalamus of female rats. *Brain Research* 1170:20 - 30.
- Winkelmann-Duarte, E.C., Padilha-Hoffmann, C. B., Martins, D. F., Schuh, A. F. S., Fernandes, M. C., Santin, R., Merlo, S., Sanvitto, G. L., Lucion, A. B. (2011) Early-life environmental intervention may increase the number of neurons, astrocytes, and cellular proliferation in the hippocampus of rats. *Experimental Brain Research* 215:163 - 172.
- Young LJ. (1999) Oxytocin and vasopressin receptors and species-typical social behaviors. *Horm Behav.* 36(3):212-221.
- Young LJ, Bielsky IF (2004) Oxytocin, vasopressin, and social recognition in mammals. *Peptides* 25(9):1565-1574.
- Zingg HH, Laporte SA. (2003) The oxytocin receptor. *Trends Endocrinol Metab.* 14(5):222-227.

Zhang, Z., Zhang, H., Du, B., & Chen, Z. (2012) Neonatal handling and environmental enrichment increase the expression of GAP-43 in the hippocampus and promote cognitive abilities in prenatally stressed rat offspring. *Neuroscience Letters*, 522(1), 1-5.

