

**RESILIÊNCIA, ESTRESSE E
O CUIDADO MATERNAL SOB
O OLHAR DA
NEUROCIÊNCIA**

**RESILIENCE, STRESS AND MATERNAL CARE
UNDER NEUROSCIENCE**

Antonio Braz de Lima Junior

Pós-graduando em Anatomia e Histologia: Métodos de Ensino e
Pesquisa pela UEM
ricjr@uol.com.br

Silvana Regina de Melo

Docente do Departamento de Ciências Morfológicas da Universidade Estadual de Maringá.

srmelo@uem.br

Resumo

Nas relações humanas e suas interações, principalmente no meio onde predominam fatores estressantes, é importante conhecer os mecanismos de enfrentamento utilizado pelo indivíduo. Sabe-se que o estresse tóxico está relacionado a diversos transtornos neuropsiquiátricos atuando como gatilho ou agravando-os. O objetivo do presente trabalho foi exemplificar a partir da neurociência as interações entre o fenômeno resiliência, experiências estressantes e o mecanismo de proteção promovido pelo cuidado maternal. A metodologia empregada foi pesquisa bibliográfica eletrônica, considerando apenas artigos científicos obtidos das seguintes bases de dados, Periódicos Capes, Google Acadêmico e *PubMed*. Utilizamos termos tais como resiliência, estresse, separação maternal e estudos em animais para levantamento dos dados. A partir da leitura dos artigos selecionados (37), foi organizado o presente trabalho. Concluimos que, o conhecimento sobre a biologia da resiliência é recente, no entanto, as informações científicas apontam como um dos mecanismos, a proteção promovida por meio do cuidado maternal bem como a qualidade desse cuidado. E ainda, que a adoção de modelos animais experimentais de resiliência baseado em informações clínicas poderá trazer importantes contribuições para melhorar a saúde mental e minimizar os impactos dos transtornos neuropsiquiátricos causados pelo estresse.

Palavras-chave: Resiliência¹; estresse²; cuidado maternal³.

Abstract

In human relationships and their interactions, especially in the environment where stressors predominate, it is important to know the coping mechanisms used by the individual. It is known that toxic stress is related to several mental diseases, acting as a trigger or aggravating them. The present work aims to exemplify, from neuroscience the interactions between the resilience phenomenon, the stressful experiences and the protection mechanism promoted by maternal care. The methodology used was electronic bibliographic research considering only scientific articles obtained through the database (Capes Portal, Google Scholar and PubMed) was carried out using a range of terms such as resilience, stress, maternal separation and animal studies for data collection. It is concluded that, although recent knowledge on the biology of resilience, scientific information points out as one of its mechanisms, protection by maternal care as well as the quality of this care. They also point out that the adoption of animal resilience models based on clinical information can bring important contributions to improve mental health and minimize the impact of stress disorders.

Keywords: Resilience¹; stress²; maternal care³.

1. INTRODUÇÃO

Nas interações humanas com o meio ambiente, principalmente naqueles onde predominam fatores estressantes, tais como medo, negligência parental, excesso de estímulos, abuso físico e sexual, é importante conhecer os mecanismos de enfrentamento utilizado pelo cérebro. Sabe-se que o estresse tóxico, está relacionado a diversos transtornos neuropsiquiátricos e doenças mentais atuando como gatilho ou agravando-as (MAGALHÃES, 2017), além disso, evidências científicas apontam conexão com alterações biológicas. Dentre estas, efeito regressivo na morfologia cerebral (CHATTARJI et al., 2015), tais como diminuição no volume do hipocampo, diminuição no tamanho dos dendritos de neurônios piramidais e espinhas dendríticas (MARGARIÑOS; McEWEN, 1995, SOUSA et al., 2000) e redução similar em subáreas do córtex pré-frontal (COOK; WELLMAN, 2004, RADLEY et al., 2004).

A plasticidade permite que o cérebro se adapte ao ambiente **estressante**, promovendo a “boa adaptação” ou “mal adaptação”, e o termo resiliência surgiu para definir o processo dinâmico e adaptativo que serve para manter ou recuperar rapidamente a homeostase em condições de estresse (DAVYDOV et al., 2010). A resiliência vem sendo estudada com base em fatores biológicos e psicossociais, em roedores, primatas e humanos (LYONS, 2010) e representa a capacidade de um indivíduo ou grupo de indivíduos, em ambiente desfavorável construir-se ou reconstruir-se positivamente frente às adversidades (BARLACH, 2005). O fenômeno adaptativo ao estresse, ou seja, como o indivíduo vai “lidar com o estresse” talvez seja um dos principais mecanismos da resiliência, determinando a adaptação boa ou mal sucedida. Define-se como adaptação bem-sucedida a rápida recuperação após sofrer severas adversidades durante a vida (DAVYDOV et al., 2010).

Plasticidade cerebral refere-se à capacidade do sistema nervoso de mudar sua estrutura, e conseqüentemente sua função ao longo da vida em resposta à diversidade ambiental. Tais mudanças ocorrem em vários níveis do sistema nervoso, desde mudanças moleculares tais como, expressão gênica e neurotransmissores, mudanças microscópicas como redução ou aumento de espinhas dendríticas, macroscópicas como alterações na espessura cortical, às alterações comportamentais (KOLB et al., 2011).

Desta forma, a resiliência está vinculada às experiências estressantes e uma vez que a plasticidade cerebral depende de fatores como idade, intensidade do stress, e tempo de duração ao estresse, a resiliência provavelmente está condicionada a tais fatores. As

experiências de estresse intenso durante o início da vida podem modular a programação genética de circuitos cerebrais específicos subjacentes aos aspectos emocionais e cognitivos da adaptação comportamental nas experiências estressantes mais tarde na vida (DASKALAKIS, et al., (2013). Sendo assim, a compreensão do conceito de resiliência assim como sua base neurobiológica embasada em evidências científicas, obtida principalmente por meio de estudos de animais de laboratório, nos dará subsídios para prevenção e promoção da saúde. Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo exemplificar, a partir da neurociência as interações entre o fenômeno resiliência, as experiências estressantes e o mecanismo de proteção promovido pelo cuidado maternal.

2. DESENVOLVIMENTO

A compreensão da neurobiologia da resiliência está relacionada à resposta ao estresse, e sua capacidade adaptativa por meio da neuroplasticidade, assim como a interação gene-ambiente, que serão descritos a seguir.

Neurocircuitos da resposta ao estresse - aspectos básicos

Os neurocircuitos que medeiam a resposta ao estresse e a experiência de recompensa estão envolvidos na neurobiologia da resiliência. A eficiência em ativar e terminar a resposta ao estresse é regulada por sistemas de feedback negativo no cérebro e outros órgãos. A resposta apropriada ao estresse é pré-requisito para saúde sustentada diante das adversidades e, portanto, para reduzir distúrbios mentais após exposição às adversidades severas. Três circuitos cerebrais estão envolvidos na resposta ao estresse, eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), Sistema Nervoso Simpático (SNS) e sistema dopaminérgico e serotoninérgico (RUTTEN, et al., 2013).

Quando o cérebro identifica no ambiente um estímulo aversivo, ocorre ativação do eixo HHA, que leva em última instância a liberação na circulação sanguínea de hormônios glicocorticóides (GC) (cortisol em humanos e corticosterona em roedores) pelo córtex adrenal. Os GCs têm efeitos em múltiplos órgãos via cascatas de sinalização mediadas por receptores de glicocorticoides (GR) e receptores de mineralocorticoides que são expressos em praticamente todos os tecidos do corpo, inclusive o cérebro. Embora as elevações de curto prazo do cortisol ou corticosterona promovam comportamento adaptativo e sejam protetoras, a hipercortisolemia de longo prazo é considerada prejudicial, podendo prejudicar a neurogênese (LUPIEN et al., 2009).

Plasticidade dependente da experiência

O cérebro é o órgão que processa os estímulos captados pelo sistema sensorial e os interpreta como aversivos ou não, e o sistema de resposta hormonal e motor promovem as respostas comportamentais. Dessa forma o cérebro é um órgão em constante adaptação ao ambiente, e isto requer alterações dinâmicas nos processos moleculares e celulares. Sem o cérebro, os humanos e diversos animais não seriam considerados seres “bio-psico-sociais”. Bio do termo corresponde ao componente biológico, representado pelo cérebro, que adapta o indivíduo ao meio ambiente, mas também se adapta, por meio de alterações morfológicas e funcionais e reorganização de seus circuitos. A adaptação deste ser biológico no ambiente ocorre por meio de mudanças comportamentais, representado pelo componente Psico. E finalmente é a partir do meio social, que serão originados os estímulos que moldam este cérebro e suas funções. Além disso, o cérebro é um órgão cujo desenvolvimento não depende exclusivamente da planta genética, pois depende do ambiente para formar suas conexões, sendo portanto um órgão plástico, ou seja flexível, dependente das experiências provenientes do meio, desde alimentação às experiências culturais. Até o momento, estudos sobre plasticidade cerebral apontam que mudanças plásticas não seguem um único padrão pois, dependem dos seguintes fatores: fase do neurodesenvolvimento, tipo de experiência e tempo de exposição à experiência (KOLB et al., 2011).

Os mecanismos dependentes da experiência regulam a sensibilidade e a plasticidade do sistema nervoso central e ocorrem em níveis biológicos celulares tais como alterações na neurogênese, poda e brotamento de sinapses, mielinização de axônios e alterações no número de espinhas dendríticas (MCEWEN; GIANAROS, 2011), em níveis moleculares com alterações genéticas moleculares como a metilação do DNA e alterações da cromatina (MEANEY; SZYF, 2005) e em nível comportamental (KOLB et al., 2011). O meio ambiente apresenta diferentes tipos de estímulos, sendo o cérebro a estrutura responsável pela interpretação de situações aversivas ou prazerosas, portanto os sistemas de adaptação ao estresse e os sistemas de recompensa estão diretamente envolvidos na plasticidade cerebral e conseqüentemente na resiliência. De acordo com Kolbet al., (2011) embora haja constância na organização cerebral, há considerável flexibilidade no seu padrão geral. E o conhecimento de que as funções cerebrais estão organizadas de maneira similar através da filogenia dos mamíferos nos permite fazer correlações cautelosas entre estudos com roedores e humanos. Tanto em humanos quanto em primatas e roedores, o hipocampo é fundamental para

memória, o corpo amigdalóide para a geração da sensação de medo, e córtex pré-frontal para processos cognitivos (MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016).

Diversos estudos têm apontado que experiências aversivas interpretadas como estressantes pelo cérebro aciona o circuito do medo (CHATTARJI, et al., 2015.) Nas experiências de estresse tóxico por exemplo, relatam-se vários efeitos regressivos como redução de espinhas dendríticas em áreas como córtex pré-frontal (MELO et al., 2018) e neurogênese hipocampal (MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016) enquanto no corpo amigdalóide ocorre efeito reverso, com expansão de dendritos (VYAS et al., 2002). E o efeito oposto tem sido observado em experimentos com enriquecimento ambiental, em nível celular como aumento no tamanho de corpos neuronais, no número de sinapses e dendritos e no volume e peso cerebral, além de alterações em níveis de neurotransmissores (ROSENZWEIG; BENNET, 1996). Dessa forma, é considerada válida a hipótese que a excitação dos circuitos relacionados ao estresse e portanto medo, estariam relacionados à resiliência.

Interação gene-ambiente

Os genes não seriam os únicos responsáveis por transmitir características biológicas, ou seja, variações não genéticas (epigenética) adquiridas durante a vida, podem frequentemente serem passadas aos seus descendentes. *A herança epigenética, depende de pequenas mudanças químicas no DNA e em proteínas que envolvem-no. Há evidências científicas mostrando que, hábitos da vida e o ambiente social onde o indivíduo está inserido podem modificar o funcionamento de seus genes* (FANTAPPIÉ, 2013). Epigenética pode ser entendida, como uma memória celular dinâmica, que envolve mudanças na estrutura e no funcionamento da cromatina, em resposta a estímulos ambientais sem que ocorram alterações na sequência do DNA, ocorrendo independentemente da sequência do DNA e mediada principalmente por mudanças na metilação do DNA e na estrutura da cromatina (COWANSAGE et.al. 2010). A regulação epigenética da transcrição gênica é mecanismo chave que favorece adaptação a estímulos externos em nível molecular (FEINBERG, 2007). Tais mecanismos epigenéticos, incluem modificações na resposta a estímulos ambientais, e contribuem para perfis de expressão gênica, específicos de células e tecidos durante o desenvolvimento do cérebro envolvendo processos como neurogênese e plasticidade sináptica (HSIEH; EISCH, 2010). Por exemplo, um sujeito cujas células recebem o comando genético para continuar produzindo glicocorticoide, mesmo após evento estressante ter finalizado, terá dificuldade em reduzir seu estado de alerta. Este comportamento que pode ser traduzido como ansioso está relacionado ao aumento de glicocorticoides na corrente circulatória. Portanto,

este “fenótipo” comportamental, transitório ou permanente está relacionado à expressão de proteínas como exemplo, receptores de glicocorticoide que foram produzidos a partir de genes específicos.

Resiliência e pesquisa animal

Estudos em modelos animais descritos a seguir, tem revelado que em uma mesma espécie, há animais com melhor adaptação considerados como resilientes. Quando roedores criados em laboratório foram colocados no mesmo ambiente com rato selvagem, que por natureza é mais agressivo e estabelece dominância, nem todos os roedores exibiram comportamento tipo-ansioso. O comportamento normal deste animal é explorar novos ambientes, portanto aqueles considerados resilientes, exploraram normalmente ambientes abertos e fechados nos testes comportamentais, e exibiram menor reatividade do eixo HHA. Enquanto os animais considerados ansiosos, preferiram ambientes fechados e apresentaram aumento da reatividade do eixo HHA, sugerindo maior produção de catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e dopamina) e glicocorticoides (GOLDEN et al., 2011). A análise morfológica do hipocampo de animais menos resilientes revelou prejuízos morfológicos como, atrofia da árvore dendrítica (MAGARINOS et al., 1996), redução na neurogênese (GOULD, et al., 1997) e diminuição do seu volume (CZECH et al., 2001). Tal prejuízo morfológico no hipocampo, poderia estar relacionado a mudanças comportamentais, visto que esta estrutura é importante para aprendizagem espacial, memória e atua na regulação do eixo HHA. A justificativa para este efeito regressivo seria, a presença de receptores de glicocorticoides no hipocampo, tornando-o sensível às alterações dos hormônios do estresse (MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016) e os prejuízos nesta estrutura tem sido relacionado a transtornos neuropsiquiátricos tais como, transtorno do estresse pós-traumático (BREMNER et al., 2008). Portanto a resiliência do ponto de vista morfológico significa a proteção biológica desta e outras áreas cerebrais, e aprender como a experiência molda a estrutura microscópica do cérebro ajudará na compreensão dos mecanismos da resiliência.

É consenso entre os estudiosos que estresse crônico (tóxico) leva a prejuízos morfológicos em algumas áreas cerebrais como hipocampo e determinadas áreas do córtex pré-frontal, mas que outras áreas como exemplo, corpo amigdalóide o efeito pode ser oposto, com maior expansão dendrítica (MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016). Uma vez que o corpo amigdalóide é uma região cerebral relacionada ao processamento do medo e as respostas comportamentais como agressividade (KLING, 1974) o mecanismo de resiliência estaria

relacionado a neuroplasticidade destas áreas. Ou seja, hipoteticamente um indivíduo resiliente teria as regiões pré-frontais e do hipocampo sem prejuízos morfológicos em detrimento do corpo amigdalóide.

Um dos mecanismos envolvidos na resiliência seria a privação materna, ou exposições diferentes no cuidado maternal nas fases iniciais do desenvolvimento. Estudos tem mostrado que, alto nível de cuidado materno promove diminuição da reatividade do estresse na vida adulta, e esse efeito fisiológico é associado ao aumento na expressão do receptor de glicocorticoide no hipocampo (MEANEY et al., 1985). Um modelo animal proposto na década de 90 apontou os efeitos fisiológicos da atenção materna no início do desenvolvimento (PLOTSKY; MEANEY, 1993), sugerindo assim que a interação mãe-filho teria efeitos duradouros nas respostas endócrinas. Este estudo comparou ratos criados em três ambientes, o primeiro grupo recebendo cuidados da mãe, que envolve principalmente lambar a cria, o segundo foi separado da mãe por 15 minutos diariamente, e o terceiro foi separado por 3 horas da mãe durante 12 dias. Quando se tornaram adultos, foram submetidos a um ambiente estressante. A comparação entre os animais revelou que, o grupo separado da mãe por mais tempo apresentou a pior taxa de recuperação, enquanto o grupo separado por 15 minutos, surpreendentemente apresentou melhor taxa de recuperação, verificada pela diminuição significativa do nível de corticosterona no plasma sanguíneo. A justificativa para este resultado paradoxal, que aponta como positivo a separação da mãe por curto intervalo de tempo veio de pesquisas futuras, onde mostraram que os animais separados da mãe, ao serem devolvidos receberam mais atenção materna, ou seja, foram mais lambidos (LEE; WILLIAMS, 1975; LIU et al., 1997). É igualmente importante da qualidade da atenção materna, que além de lambar a prole, está relacionado à adaptação do corpo da mãe para propiciar a mamada. Estes comportamentos influenciam a secreção de hormônios envolvidos na resposta ao estresse. Quando adultos, os filhotes que receberam mais atenção materna tiveram níveis mais baixos do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e corticosterona plasmáticos em resposta a estresse agudo (MEANEY; SZYF, 2005). Estes dados apontam como o cérebro interpreta a experiência do ambiente, promovida pelo cuidado maternal e seu efeito no nível de hormônios de resposta ao estresse. Sugerem que a interação mãe-filho garante equilíbrio nas respostas ao estresse, que pequenas separações do cuidado parental não promovem prejuízos, e ainda que, é importante tanto a presença física da mãe, quanto a qualidade repertório comportamental dessa mãe.

A atenção materna de roedores direcionada para os filhotes desempenha papel importante no desenvolvimento da resposta do animal a desafios quando adultos (DANIELS,

2004; AISA et al., 2007, HULSHOFF, 2011) sendo ainda sexo-dependente. Quando ratos machos e fêmeas foram separados diariamente da mãe na fase neonatal durante 12 dias demonstraram diferentes comportamentos na vida adulta. Apenas os machos manifestaram comportamento tipo-ansioso ao serem submetidos ao novo ambiente estressante (MELO et al., 2018). As respostas comportamentais como exemplo ansiedade, poderiam ser mediadas por alterações morfológicas, pois um dos efeitos da separação maternal em fase precoce é alteração de espinhas dendríticas no córtex pré-frontal e mudanças epigenéticas em regiões do hipocampo (WEAVER et al., 2004, MUHHAMAD; KOLB, 2011, MELO et al., 2018). A explicação sobre as diferenças sexuais ainda se encontra no campo das especulações, mas a adaptação comportamental traduzida como ansiedade na vida adulta é compreensível pois, um sujeito mais ansioso está mais preparado para lidar com situações perigosas.

Uma das mais importantes contribuições para compreendermos porque alguns animais são mais resilientes vem da epigenética, apontando que alterações na estrutura do DNA tais como metilação do DNA ou modificações covalentes de histonas (metilação e acetilação) resultam em mudanças na expressão gênica específica do tipo celular, e estudos com ratos consanguíneos mostram claramente a conexão genética com fenótipos comportamentais resilientes ou suscetíveis (HUNTER et al., 2018). A exposição ao estresse psicológico foi associado com, aumento na metilação no DNA do gene BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor/ Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro) e diminuição na expressão do RNA mensageiro do BDNF no hipocampo (ROTH et al., 2011). Este efeito molecular está relacionado à redução do fator neurotrófico (BDNF), uma molécula considerada fundamental para neurogênese do hipocampo e de outras áreas cerebrais (CHATTARJI, et al., 2015). Estes dados sugerem que o animal resiliente foi aquele que não teve prejuízo na produção de BDNF, importante molécula neuroprotetora. Outra contribuição vem de estudos com ratos submetidos a diferentes cuidados maternos, no qual o baixo cuidado maternal resultou em aumento na metilação do receptor de glicocorticoide no hipocampo e consequente diminuição na expressão do receptor de glicocorticoide (Weaver et al., 2004). Dessa forma a menor quantidade desse receptor prejudicaria o “feedback negativo” que representa a ativação de áreas do hipocampo e pré-frontal para reduzir a atividade do eixo HHA (MCEWEN; NASCA; GRAY, 2016).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de inúmeros estudos sobre resiliência em diversos campos do conhecimento, ainda há muitas lacunas a serem preenchidas. A pesquisa experimental com modelos animais oferece importante contribuição sobre a neurobiologia da resiliência, pois permite manipulação de variáveis, fenômeno praticamente impossível em estudos com humanos. Com devido cuidado sobre a translação de conhecimento do mundo dos roedores para dos humanos, nestes estudos é consenso que áreas cerebrais como hipocampo, córtex pré-frontal e corpo amigdalóide desempenham papel fundamental na resiliência. Uma vez que modelos animais sobre resiliência são embasados em resposta a diferentes estressores e a boa ou mal adaptação, podem sugerir terapias de enfrentamento ao estresse. Tais modelos apontam pontos importantes: que as fases iniciais do desenvolvimento seriam determinantes para promoção de indivíduos resilientes ou mal adaptados; que a qualidade do repertório comportamental maternal afeta a resposta endócrina, morfológica e comportamental. Portanto, se as pesquisas com animais apontam que filhos de mãe com melhor repertório comportamental são mais resilientes, devemos nos questionar sobre o comportamento maternal na sociedade moderna. O tempo e a qualidade da atenção que mães dispensam aos seus filhos nas fases iniciais do desenvolvimento, assim como a separação da mãe cada vez mais precoce de crianças e sua permanência em centros de educação infantil. Assim, a neurociência fornece subsídio para diferentes áreas, desde área psicossocial à política pública a fim de promover: 1) educação parental sobre a importância do cuidado maternal para o desenvolvimento da criança 2) ações de prevenção de abusos físicos ou sexuais na infância pois ambos representam estresse tóxico para o cérebro, 3) terapia da família a fim de promover ambiente social que promoverá indivíduos mais resilientes, 4) popularização responsável do conhecimento científico. Apesar de, a neurociência estar iniciando estudos sobre a biologia da resiliência, as informações são promissoras, e a adoção de modelos de resiliência baseado em informações clínicas poderá trazer importantes contribuições para melhorar a saúde mental e minimizar os impactos dos transtornos causados pelo estresse.

REFERÊNCIAS

- AISA, B. et al. Cognitive impairment associated to HPA axis hyperactivity after maternal separation in rats. **Psychoneuroendocrinology**. v. 32, p. 259-266, 2007.
- BARLACH, LISETE. O que é resiliência humana? Uma contribuição para a construção do conceito, 2005. Biblioteca Digital USP: **Teses e Dissertações**. São Paulo 2005. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/47/47134/tde-19062006-101545/pt-br.php>>. Acesso em: 20 jan 2018.
- BREMMER, J. D. et al. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder. **Progress in Brain Research**, USA: Elsevier. 2007.
- CHATTARJI, S. et al. Neighborhood matters: divergent patterns of stress-induced plasticity across the brain. **Nature Neuroscience**. v. 189, n. 10, p. 1364-1375, 2015.
- COOK, S.C.; WELLMAN, C.L. Chronic stress alters dendritic morphology in rat medial prefrontal cortex. **Journal of Neurobiology**. v. 60, p. 236-248, 2004.
- COWANSAGE, K. K.; LEDOUX, J. E.; MONFILS, M. H. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Dynamic Gatekeeper of Neural Plasticity. **Journal Current Molecular Pharmacology**. v. 3, n. 1, p. 12-29, 2010.
- CZECH, B. et al. Stress-induced changes in cerebral metabolites, hippocampal volume, and cell proliferation are prevented by antidepressant treatment with tianeptine. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 98, n. 22, p. 12796-12801, 2001.
- DANIELS W. M. U. et al. Maternal separation in rats leads to anxiety-like behavior and a blunted ACTH response and altered neurotransmitter levels in response to a subsequent stressor. **Metabolic Brain Disease**. v. 19, p. 3-14, 2004.
- DASKALAKIS, N. P. et al. The three-hit concept of vulnerability and resilience: toward understanding adaptation to early-life adversity outcome. **The Official Journal of ISPN**, v. 30, p. 1858 – 1873, September 2013. Disponível em: <[https://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530\(13\)00225-4/fulltext](https://www.psyneuen-journal.com/article/S0306-4530(13)00225-4/fulltext)>. Acesso em: 29 set 17.
- DAVYDOV, D. M. et al. Resilience and Mental Health. **Clinical Psychology Review**. v. 30, n.5, p. 479-495, 2010.
- FANTAPPIÉ, M. Epigenética e Memória Celular. **Revista Carbono (online)**, v. 1, n. 3. 2013. Disponível em: <<http://www.revistacarbono.com/wp-content/uploads/2013/06/Marcelo-Fantappie-Epigen%C3%A9tica-e-Mem%C3%B3ria-Celular.pdf>>. Acesso em: 20 fev 18.
- FEINBERG, AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. **Nature**. v. 447, p. 433–440, 2007.
- GOLDEN, S. A.; COVINGTON, H. E. III.; BERTON, O.; RUSSO, S. J. A standardized protocol for repeated social defeat stress in mice. **Nature Protocols**. v. 6, n. 8, p. 1183–1191, 2011.

GOULD, E. et.al. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. **Journal of Neuroscience**. v. 17, n. 7, p. 2492–2498, 1997.

HSIEH, J.; EISCH, A. J. Epigenetics, hippocampal neurogenesis, and neuropsychiatric disorders: unraveling the genome to understand the mind. **Neurobiology of Disease**. v. 39, n. 1, p. 73-84, 2010.

HULSHOF H. J. et.al. Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs cognitive performance but has little effect sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. **Behavioral Brain Research**. v. 2016, n. 2, p. 552-560, 2010.

HUNTER, R.G.; GRAY, J. D.; McEWEN, B.S. The neuroscience of resilience. **Journal of the Social Work and Research**. v. 9, n. 2, p. 305-339, 2018.

KLING, A. Differential effects of amygdectomy in Male and Female nonhuman primates. **Archives of Sexual Behavior**. v. 9, n. 2, p. 129-134. 1974.

KOLB, B.; MUHAMMAD, A.; GIBB, R. Searching for factor underlying cerebral plasticity in the normal and injured brain. **Journal of Communication Disorders**. v. 44, p. 503-514, 2011.

LEE, M. H. S; WILLIAMS, D. I. Long-term changes in nest condition and pup grouping following handling of rat litters. **Developmental Psychobiology**. v. 8, p. 91-95. 1975.

LIU, D. et al., Maternal care, hippocampus glucocorticoid receptor gene expression and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. **Science**. v. 77, p. 1659-1662, 1997.

LUPIEN, S. J. et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. **Nature Review Neuroscience**. v. 10, n. 6, p. 434-45, 2009.

LYONS, D. M.; PARKER, K. J.; SCHATZBERG, A. F. Animal Models of Early Life Stress: Implications for Understanding Resilience, **Wiley Online Library** 18 October 2010, Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dev.20500/full>>. Acesso em 29 set 17.

MAGALHÃES, G. Estresse Tóxico: entenda o que é. **Revista Crescer** (online),v. 6. 2017. Disponível em: <<http://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/estresse-toxico-entenda-o-que-e/>>. Acesso em 06 jun.18.

MARGARIÑOS, A. M.; MCEWEN, B.S. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: Involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. **Neuroscience**. v.69, p. 89-98, 1995.

MAGARIÑOS, A. M. et al. Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. **Journal of Neuroscience**.

v. 16, n.10, p. 3534-3540, 1996.

MCEWEN, B. C.; NASCA, C.; GRAY, J. D. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. **Neuropsychopharmacology Reviews**.v. 41, n. 1, p. 3-23, 2016.

MCEWEN, B. C; GIANAROS, P. J. Stress - and allostasis - induced brain plasticity. **Annual Review of Medicine**. v. 62, p. 431-445, 2011.

MEANEY, M. J. et al. Early postnatal handling alters glucocorticoid receptor concentrations in selected brain regions.**Behavioral Neuroscience**.v. 99, n. 4, p.765-770, 1985.

MEANEY, M. J. et al. Neuroanatomic differences associated with stress susceptibility and resilience. **Biological Psychiatry**. v. 79, p. 840-849, 2016.

MEANEY, M. J.; SZYF, M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. **Dialogues Clinical Neuroscience**. v. 7, p.103-123, 2005.

MELO, S.R. et al. Neonatal stress has a long-lasting sex-dependent effect on anxiety-like behavior and neuronal morphology in the prefrontal cortex and hippocampus. **Journal Developmental Neuroscience**. v. 40, p. 93-103, 2018.

MUHAMMAD, A.; KOLB, B.: Maternal separation altered behavior and neuronal spine density without influencing amphetamine sensitization. **Behavioural Brain Research**. v. 223, n. 1, p.7-16, 2011.

PLOTSKY, P. M.; MEANEY, M. J. Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin-releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. **Journal Molecular Brain Research**. v. 18, p. 195-200, 1993.

RADLEY, J. J. et al. Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. **Neuroscience**. v. 125, p. 1-6, 2004.

ROTH, T. L. et al. Epigenetic modification of hippocampal Bdnf DNA in adult rats in an animal model of post-traumatic stress disorder. **Journal of Psychiatric Research**. v. 45, n. 7, p. 919-926, 2011.

ROSENZWEIG, M. R.; BENNET, E. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. **Behavioral Brain Research**. v. 78, p. 57- 65, 1996.

RUTTEN, B. P. F. et al. Resilience in mental health: linking psychological and neurobiological perspectives. **Acta PsychiatricaScandinavica**. v. 128, n. 1, p. 3-20, 2013.

SOUSA, N. et al. Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. **Neuroscience**. v. 97. p. 253-266, 2000.

VYAS,A. et al. Chronic stress induces contrasting patterns of dendritic remodeling in hippocampal and amygdaloid neurons. **The Journal of Neuroscience**, v. 22, n. 15, p. 6810-6815-8, 2002.

WEAVER, I. C.; et al. Epigenetic programming by maternal behavior. **Nature Neuroscience**. v. 7, p. 847-854, 2004.