

KAIRO ALAN ALBERNAZ MARIANO

Modulação mineralocorticoide infralímbica no comportamento tipo ansioso tardio e na extinção da memória aversiva em ratos previamente estressados

Versão Corrigida

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Farmacologia

Orientação: Prof^a. Dr^a. Carolina Demarchi Munhoz

São Paulo

2023

RESUMO

Albernaz-Mariano, K. A. **Modulação mineralocorticoide infralímbica no comportamento tipo ansioso tardio e na extinção da memória aversiva em ratos previamente estressados**. Tese (Doutorado em Ciências). Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

O estresse pode causar aumento de ansiedade e distorções da memória, como o comprometimento da extinção da memória, aspectos estritamente associados aos sintomas do transtorno de estresse pós-traumático. Os glicocorticoides, mediadores centrais do estresse, têm como alvo os receptores mineralocorticoides (MR) e glicocorticoides (GR). Apesar do MR estar presente em regiões cerebrais essenciais para a cognição, emoções e processamento inicial do estresse, como a região infralímbica do córtex pré-frontal medial (IL-mPFC), a maioria dos estudos tenta elucidar as ações deletérias dos glicocorticoides induzidas pelo estresse via GR. Sendo necessário compreender a relação entre o estresse e IL-mPFC e qual a influência tardia da atividade infralímbica de MR induzida por estresse sobre o comportamento tipo ansioso e na extinção de memória aversiva ao contexto. Este estudo teve como objetivo modular a atividade do RM no IL-mPFC de ratos durante o estresse de contenção e verificar os efeitos tardios no comportamento do tipo ansioso e na extinção da memória aversiva. Ratos Wistar machos adultos (n = 7-13 por grupo) foram submetidos a estereotaxia para implantação bilateral de cânula-guia no IL-mPFC e divididos em grupos controle (nST) e estressados (ST). Os animais receberam injeção de 1 uL intra-IL-mPFC de veículo, espironolactona, mifepristona, ou CORT118335 na dose de 10 ng, e foram expostos a 2 h de contenção. Uma curva de concentração da corticosterona (CORT) foi realizada durante a contenção. Após 10 dias, os animais foram submetidos ao teste de labirinto em cruz elevado e ao condicionamento aversivo ao contexto, seguido pelo protocolo de extinção da memória aversiva ao contexto. Animais ST apresentam concentração de CORT elevada durante a contenção. Tal efeito foi prevenido pelo bloqueio de MR causado pela espironolactona, que foi capaz de diminuir a CORT 60 min após o início do estresse. O bloqueio de GR causado pela mifepristona causou aumento da CORT, e a modulação de MR e GR pela CORT118335 não alterou o aumento da concentração de CORT induzido pelo estresse. Observamos que o estresse induziu comportamento do tipo ansioso tardio, caracterizado pela diminuição da exploração dos braços

abertos, sem reduzir os comportamentos de avaliação de risco e atividade exploratória. A espironolactona, mifepristona ou CORT118335 preveniram o comportamento tipo ansioso tardio, aumentando a exploração de braços abertos e diminuindo a avaliação de risco e atividade exploratória. Em relação a memória, no 1º dia da extinção da memória aversiva contextual, todos os animais apresentaram aumento no tempo de *freezing*. No entanto, não houve diferença entre grupos (controle vs. ST), sugerindo que todos os grupos adquiriram a memória contextual e a recuperaram no contexto de reexposição. No 6º dia de extinção, o ST prejudicou a extinção da memória aversiva (persistência de *freezing*), que foi atenuado pela injeção intra-IL-mPFC de espironolactona, mas não do modulador CORT118335. Nossos resultados sugerem que a atividade infralímbica de MR e GR contribui para o comportamento tipo ansioso tardio induzido pelo estresse e que a atividade infralímbica de MR durante o estresse é importante para o comprometimento da extinção da memória aversiva.

Palavra-chave: estresse, receptor mineralocorticoide, ansiedade, déficit de extinção da memória aversiva ao contexto, córtex pré-frontal medial.

ABSTRACT

Albernaz-Mariano, K. A. **Infralimbic mineralocorticoid modulation on late anxiety-like behavior and aversive memory extinction in previously stressed rats**. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Stress can cause increased anxiety and memory distortions, promoting the impairment of memory extinction, aspects strictly associated with the symptoms of post-traumatic stress disorder. Some of the major hormones responsible for stress responses are glucocorticoids. These hormones target classic mineralocorticoid (MR) and glucocorticoid (GR) receptors. Although the MR is present in essential brain regions for cognition, emotions, and the initial processing of stress, such as the infralimbic region of the medial prefrontal cortex (IL-mPFC), the vast majority of studies attempt to elucidate the deleterious actions of glucocorticoids via GR on anxiety and aversive memory extinction, evidencing the need to understand the relationship among stress and IL-mPFC, and the late influence of stress-induced by MR infralimbic activity on anxiety-like behavior and on the contextual aversive memory extinction. This study aimed to modulate the MR activity in the IL-mPFC of rats during restraint stress and to verify the late effects on anxious-like behavior and on aversive memory extinction. Male adult Wistar rats ($n = 7-13$ per group) were bilaterally implanted with guide-cannula into the IL-mPFC, and divided into control (nST) and stressed (ST) groups. The animals were injected with 1 μ L intra-IL-mPFC of vehicle, spironolactone, mifepristone or CORT118335 at the dose of 10 ng and were exposed to 2 h of restraint. A corticosterone concentration curve (CORT) was performed during restraint. After 10 days, the animals were submitted to the elevated plus-maze test and 24 h after to contextual aversive conditioning followed by the aversive memory extinction protocol. ST animals showed elevated CORT concentration during restraint. This effect was prevented by the MR blockade caused by spironolactone, which was able to decrease the CORT concentration 60 min after the onset of stress. The GR blockade caused by mifepristone caused an increase in CORT, and MR/GR modulation by CORT118335 did not alter the increase in CORT concentration induced by stress. We observed late stress-induced anxiety-like behavior, characterized by decreased open-arm exploration, without reducing risk-assessment behaviors. Intra-IL-mPFC spironolactone, mifepristone, or CORT118335 prevented anxiety-like behavior,

increasing open-arm exploration and decreasing risk-assessment and exploratory activity. Regarding memory, on the 1st day of contextual aversive memory extinction, all animals showed an increase in freezing time. However, no difference between groups (control vs. ST), suggesting that all groups acquired the aversive contextual memory and evoked it in the context of re-exposure. On the 6th day of extinction, ST impaired the aversive memory extinction (persistence of freezing), which was blunted by the intra-mPFC injection of spironolactone, but not for the CORT118335 modulator. Our results suggest that MR and GR infralimbic activity contributes to late stress-induced anxiety-like behavior and that MR infralimbic activity during stress is important for impairment of stress-induced aversive memory extinction.

Keywords: stress, mineralocorticoid receptor, anxiety, memory extinction deficit, medial prefrontal cortex.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Estresse: conceito e influências

Ao considerar a existência de um equilíbrio fisiológico para a manutenção da vida proposto por Claude Bernard, Walter Cannon (1878-1945) formulou o conceito de estado estável em um sistema fluido denominado homeostase. Essa foi a base para que Hans Selye em 1930 estabelecesse e difundisse o termo “estresse” nos sistemas biológicos. Para Hans Selye, o estresse representava os efeitos de qualquer estímulo que ameaçasse a homeostase, determinando como “estresse” a resposta que um organismo produziria mediante agentes nocivos não-específicos, e o “estressor” seria a ameaça percebida pelo organismo (Schneiderman, Ironson et al. 2005, Le Moal 2007, Godoy, Rossignoli et al. 2018).

Os estímulos estressores são capazes de produzir respostas de agudas e momentâneas a crônicas e prolongadas, de modo que, o período correspondente ao tempo de uma resposta ao estresse influencia processos de adaptação e exaustão. Na resposta aguda, há um estado transitório de excitação, possuindo clara delimitação entre seu início e fim, como resultado ocorre uma adaptação do organismo ao evento estressor. A exemplo dessa adaptação, se destacam as alterações morfológicas no sistema nervoso central (SNC) causadas pelas secreções dos mediadores glicocorticoides (GCs) (agindo via receptores intracelulares) e catecolaminérgicos (agindo via receptores α e β adrenérgicos) que desempenham um papel crucial no estabelecimento das memórias de longa duração ligadas a situações ameaçadoras (Birnbaum, Podell et al. 2000, McEwen e Wingfield 2003, Roozendaal, de Quervain et al. 2004). Já no estresse crônico, o estado de constante vigília, que permite ao indivíduo responder a uma situação de perigo, na qual foi ou permanece sendo

submetido, gera um estado de excitação contínuo, sobrecarga de gasto energético e alterações morfológicas no SNC. Nesse caso, as demandas do ambiente se tornam superiores aos recursos disponíveis no organismo (McEwen e Sapolsky 1995, McEwen e Wingfield 2003, Richter-Levin e Sandi 2021). Diante desse estresse grave e/ou prolongado podem ocorrer danos ao organismo, levando-o a quadros patológicos, caracterizando a exaustão do sistema biológico (Engelmann, Landgraf et al. 2004, Schneiderman, Ironson et al. 2005).

McEwen e Wingfield (2003) ao revisarem o conceito de estresse, passaram a considerá-lo como *“eventos que ameaçam um indivíduo e provocam respostas fisiológicas e comportamentais como parte do processo, denominado alostase, de manutenção da estabilidade por meio da mudança pelo qual o organismo se ajusta ativamente a eventos previsíveis e imprevisíveis, além daqueles impostos pelo ciclo de vida normal”*. Tais mudanças estão sujeitas a limitações, sendo mantidas se, por exemplo, a ingestão de alimentos e/ou energia armazenada, puder subsidiar os mecanismos homeostáticos. Nesse sentido, denomina-se estado alostático os níveis alterados e sustentados dos mediadores primários, por exemplo, os GCs que integram as respostas a mudanças ambientais e desafios. O resultado cumulativo de um estado alostático é compreendido como a carga alostatica e faz referência ao desgaste fisiológico provocado no organismo em resposta ao estresse (por exemplo, o acúmulo de gordura devido a mudanças ambientais) (McEwen 1998). Dentro de certos limites, são respostas adaptativas a demandas sazonais. Entretanto, caso haja uma sobreposição de cargas alostáticas oriundas de eventos imprevisíveis no ambiente, a carga alostática pode aumentar de maneira drástica, podendo resultar em sobrecarga alostática, levando a exaustão (McEwen e Wingfield 2003). Embora conceitualmente o estresse ainda seja muito discutido, é incontável que as respostas causadas em

função de eventos estressores possam originar alterações que levam o organismo a desenvolver patologias físicas ou mentais.

Assim como o medo e a ansiedade, a resposta ao estresse é uma característica conservada e observada na evolução de diversas espécies (Goldstein e McEwen 2002), sendo fundamental para a sobrevivência, gerando respostas neurovegetativas e comportamentais defensivas que possibilitam a proteção contra ameaças (Fendt e Fanselow 1999). Em paralelo a essas respostas, a formação de memórias provenientes de situações aversivas, permite o aumento da chance de sobrevivência, pois possibilita que estímulos ambientais de determinada situação ao integrarem uma memória ensejem novos comportamentos (Mineka 1992, Mobbs, Hagan et al. 2015, Blaisdell 2019, Yavas, Gonzalez et al. 2019).

A memória é um fenômeno complexo que inclui diferentes funções e processos, recrutando diversas estruturas encefálicas para isso (Curran e Mintzer 2006). Ela pode ser descrita como o registro representativo de informações adquiridas por meio da experiência ou habilidades. A intensidade e o tempo de duração de uma memória são determinados pelo grau de atenção, relevância da informação e pelo fator emocional gerado no período da sua aquisição (Izquierdo e McGaugh 2000, Quillfeldt 2019). A memória de longo prazo pode ser dividida nas fases de aquisição, consolidação e evocação (McGaugh 1966, Abel e Lattal 2001). A fase de aquisição é caracterizada pelo momento da obtenção da informação, ocorrendo a partir da exposição do indivíduo a uma experiência e a associação dos estímulos e respostas entre si (Camarota, Paratcha et al. 1997). Posteriormente, ocorre filtragem e retenção progressiva da informação obtida, chamada de consolidação, envolvendo síntese proteica e podendo durar de poucos minutos até alguns dias (McGaugh 2000, Nakayama, Yamasaki et al. 2013). Por fim, estímulos ambientais ou internos ao

organismo, poderão reativar e recuperar a memória adquirida e consolidada (Izquierdo, Izquierdo et al. 1998, Vianna, Barros et al. 2000).

Inicialmente, acreditava-se que após consolidada, a memória não poderia ser alterada (McGaugh 2000), no entanto, a partir da reativação de uma memória podem ocorrer dois processos adicionais, a reconsolidação e a extinção da memória, sendo eles dependentes do tempo de reativação da memória e capazes de modificá-la e diminuir sua capacidade de evocação (Censor, Dimyan et al. 2010, Nadel, Hupbach et al. 2012, Censor, Horovitz et al. 2014). Metodologicamente, esses processos podem ser distinguidos e podem ocorrer para uma mesma memória, no entanto, de maneira não concomitante. Caso a reativação ocorra por um curto período de tempo, ela se tornará lábil e passará por um processo de reestabilização dependente de síntese proteica, caracterizando a reconsolidação (Przybylski e Sara 1997, Nader, Schafe et al. 2000, Sara 2000). Esse processo é importante por possuir a capacidade de reforçar comportamentos existentes. No entanto, se a reativação ocorrer por um longo período de tempo, o suficiente para permitir a formação de uma nova memória inibitória e competitiva com a memória original, o processo será o de extinção da memória original (Pedreira, Perez-Cuesta et al. 2004, Suzuki, Josselyn et al. 2004). O processo de extinção não implica na destruição da memória original, é apenas a formação de uma nova memória, competitiva, onde sua ativação e evocação prevalece sobre a original, tendo sua importância por não reforçar um comportamento preexistente e permitir que um novo comportamento se estabeleça em seu lugar (Herry, Ferraguti et al. 2010).

O estímulo estressor, dito aversivo, ao causar a formação de memórias, permite não apenas a expectativa e antecipação de acontecimentos futuros, como também, a expressão facilitada e apropriada de comportamentos a partir da aprendizagem (Dudai

2009, Yehuda, Joels et al. 2010). Memórias aversivas após serem adquiridas não são facilmente extintas (Schafe, Nader et al. 2001, Bolhuis, Brown et al. 2011) e isso pode ser observado tanto em humanos como em modelos animais utilizados na pesquisa básica. Tanto ratos quanto camundongos são capazes de recordar contextos aversivos (McGaugh 2000, Li e McNally 2014), podendo exibir de maneira inata três tipos básicos de respostas defensivas, sendo elas o *freezing* (congelamento), a luta ou a fuga. O tipo da resposta selecionada ocorre mediante as características ambientais, sendo as respostas defensivas organizadas e baseadas em uma contínua percepção da ameaça e do ambiente (Blanchard, Fukunaga et al. 1976, Fanselow e Lester 1988), ficando evidente que, assim como os seres humanos, ratos e camundongos possuem mecanismos mnemônicos ajustados para reconhecer e interagir com os estímulos ambientais.

Para o estudo do estresse em modelos animais, diversos testes se mostram eficazes. Sabe-se que a contenção em roedores pode ser usada para induzir neurodegeneração ou aspectos componentes do transtorno de estresse (Southwick, Bremner et al. 1994). O modelo é simples e não causa perda da integridade física (Buynitsky e Mostofsky 2009), embora seja capaz de gerar estresse psicológico devido à percepção do animal ao confinamento (Glavin, Pare et al. 1994, Dhabhar, McEwen et al. 1997). Estudos envolvendo o condicionamento aversivo também são utilizados para avaliar a base neural da memória emocional (Fendt e Fanselow 1999, LeDoux 2000). Consistem na apresentação de um estímulo condicionado, inicialmente neutro, pareado a um estímulo aversivo incondicionado. Após um pareamento, o estímulo que era neutro passa a predizer a ocorrência do estímulo aversivo incondicionado, e dessa maneira, suscitar comportamentos condicionados da mesma maneira que o estímulo incondicionado provocaria (Herry, Ferraguti et al. 2010).

1.2 Estresse e transtornos associados

Ao longo da vida é inevitável a exposição à agentes estressores ou traumas (Koenen, Ratanatharathorn et al. 2017). Diversas alterações fisiológicas levam o organismo a responder ao estímulo aversivo (alostase). Entretanto, o estresse grave, agudo ou crônico, pode causar imprevisibilidade durante uma ameaça, se a incerteza por falta de controle persistir, os mesmos mecanismos que permitiriam adaptação poderão se tornar perturbadores (carga alostática), facilitando o colapso da adaptação (sobrecarga alostática), reduzindo a resiliência e gerando vulnerabilidade à doenças (exaustão) (Bejean e Sultan-Taieb 2005, de Kloet, Joels et al. 2005, Lightman 2008). Os transtornos psíquicos, como ansiedade, fobias específicas, depressão e transtornos de estresse, como o pós-traumático (TEPT), são exemplos de condições patológicas que podem se derivar da exaustão gerada por um evento estressor (American Psychiatric Association 2014).

Indivíduos com esses transtornos possuem potencial redução da qualidade de vida e impactos negativos nos campos pessoal, social e econômico (Olesen, Gustavsson et al. 2012, Baxter, Vos et al. 2014). Um estudo realizado em 2012, na área metropolitana de São Paulo, observou que 44,8% dos entrevistados apresentavam ao menos um tipo de transtorno psíquico ao longo da sua vida, sendo os transtornos de ansiedade a classe mais prevalente (28,1%), seguida dos transtornos de humor (19,1%), transtornos por uso de substâncias (11,0%) e transtornos de controle de impulso (8,4%). O TEPT representou cerca de 3,2% dos indivíduos (Andrade, Wang et al. 2012, Viana e Andrade 2012). Além disso, estima-se que no ano de 2020, o transtorno de ansiedade apresentou uma prevalência global de 298 milhões de pessoas, que foi agravado pela pandemia de COVID-19, aumentando para 374 milhões, um acréscimo de 76,2 milhões de indivíduos

(aproximadamente 25,6% do total de pessoas) (Santomauro, Herrera et al. 2021). Outros estudos também relataram aumento desses transtornos em decorrência da pandemia de COVID-19 causada pelo novo coronavírus (Castelli, Di Tella et al. 2020, Cooke, Eirich et al. 2020, Cenat, Blais-Rochette et al. 2021, Chen, Sun et al. 2021, d'Ettorre, Ceccarelli et al. 2021), podendo esses transtornos se tornarem um problema ainda mais grave no futuro.

A ansiedade é uma emoção imprescindível dentro do repertório afetivo humano (Stein e Bouwer 1997). Evolutivamente, a ansiedade é uma emoção compartilhada por diversas espécies de vertebrados (Gray e McNaughton 2000, Blanchard, Griebel et al. 2001, Graeff e Zangrossi JR 2002). É caracterizada por redução da atividade exploratória, respostas de evitação e aumento da atenção e vigilância (Davis, Walker et al. 2010), permitindo respostas eficientes e adequadas frente a estímulos potencialmente ameaçadores (Joels, Pu et al. 2006). A ansiedade se diferencia do medo principalmente em relação às diferentes situações que podem desencadear a expressão dessas emoções. Desse modo, o medo está diretamente ligado a situações de perigo real e/ou evidente, enquanto a ansiedade é expressa em situações de ameaça potencial, tanto a integridade física quanto emocional/psicológica do indivíduo, recrutando estruturas encefálicas e sistemas fisiológicos específicos (Graeff 1989, Blanchard, Blanchard et al. 1990, McNaughton e Corr 2004). Apesar da ansiedade ser uma resposta adaptativa, ela pode se tornar uma condição patológica em determinadas situações. Os transtornos de ansiedade são formas crônicas, desproporcionais, e contra produtivas de respostas de ansiedade, resultando em prejuízos funcionais e sofrimento (Hetem 2004). Esses transtornos podem ser marcados por agressividade, inquietação, confusão, hiperexcitação, pânico em condições mais graves, bem como manifestações neuroendócrinas e somáticas, que

compreendem mudanças hormonais, cardiovasculares, gastrointestinais e respiratórias (Pereira 1997, Hetem 2004). A terapia cognitivo-comportamental associada a farmacoterapia (ansiolíticos e antidepressivos) são possíveis indicações para o tratamento dos transtornos de ansiedade.

Com relação ao TEPT, a exposição de pessoas a algum trauma pode ser suficiente para causá-lo (Yehuda 2001, Kessler, Berglund et al. 2005). Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – V (DSM-V) (American Psychiatric Association 2014), esse transtorno é caracterizado pela reexperimentação persistente de memórias traumáticas, nível elevado de ansiedade, evitação das informações associadas ao trauma e humor negativo. Envolvendo uma perturbação nos processos de memória e aprendizagem emocional, sobretudo, déficit na extinção da memória aversiva (Orr, Metzger et al. 2000, Blechert, Michael et al. 2007, Milad, Orr et al. 2008). O TEPT atinge cerca de 6,8% da população mundial (Kessler, Berglund et al. 2005) e diversos fatores contribuem para a probabilidade de um indivíduo desenvolvê-lo, sendo classificados em fatores pré-exposição, peritraumático e pós-exposição (Xue, Ge et al. 2015). Riscos pré-exposição abrangem marcadores genéticos e epigenéticos (Ozer, Best et al. 2003), riscos peritraumáticos são referentes ao tipo de trauma experimentado e abrangem uma gama de situações, desde desastres naturais, guerras, assaltos, sequestros, torturas físicas ou emocionais, terrorismo ou qualquer outro tipo de estresse, uma vez que, cada indivíduo vivencia a gravidade de um evento subjetivamente (American Psychiatric Association 2014). O suporte social e os estressores subsequentes da vida são fatores pós-exposição que também impactam no desenvolvimento de TEPT.

A psicoterapia com foco no trauma (terapia de exposição prolongada e terapia cognitivo comportamental) são recomendadas para o TEPT, podendo gerar mudanças

duradouras na memória traumática envolvida na patogênese, sintomatologia e manutenção do TEPT (Bentz, Michael et al. 2010), dessensibilizando o paciente às pistas relacionadas ao evento traumático por meio de exposição gradual e repetida (Bisson, Roberts et al. 2013). No entanto, em alguns casos os pacientes abandonam esse tratamento ou têm benefício inadequado (Steenkamp, Litz et al. 2015). Em geral, a atividade das estruturas fisiológicas ligadas as respostas ao estresse podem mediar diversos dos fatores de risco (Simeon, Knutelska et al. 2007, Tyrka, Parade et al. 2016). Uma farmacoterapia capaz de influenciar essas estruturas poderia ser uma maneira de beneficiar o tratamento do TEPT, sobretudo, nos casos graves. Várias classes de medicamentos foram estudadas devido ao seu possível benefício na prevenção do TEPT após um trauma, incluindo inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), opiáceos, betabloqueadores, temazepam, gabapentina e GCs. Entretanto, metanálises identificaram apenas os GCs como fármacos capazes de reduzir o desenvolvimento do TEPT ou seus sintomas (de Quervain, Aerni et al. 2009, Zohar, Yahalom et al. 2011, Amos, Stein et al. 2014, Sijbrandij, Kleiboer et al. 2015). Nesse sentido, a hidrocortisona, um GC sintético, em dose única de 100-140 mg, preveniu o aparecimento do transtorno nos 3 meses seguintes de acompanhamento, quando administrado dentro de 6 h de um trauma em pacientes com sintomas de transtorno de estresse agudo (Zohar, Yahalom et al. 2011). Outros estudos descobriram que a administração oral de 20 mg de hidrocortisona duas vezes ao dia durante 10 dias, seguida da diminuição gradual durante seis dias, iniciada dentro de 12 h após o evento traumático resultou em sintomas mais baixos de TEPT durante os três meses de acompanhamento (Delahanty, Gabert-Quillen et al. 2013). Além disso, uma única dose intravenosa de dexametasona de 1 mg/kg, máximo de 100 mg, teve

efeito protetor contra o desenvolvimento de TEPT em pacientes do sexo biológico feminino (Schelling, Briegel et al. 2001).

Uma vez que a prevenção do TEPT não seja uma opção, achados sugerem que a disfunção do eixo hipotálamo – hipófise – glândulas adrenais (eixo HPA) seja um fator chave na fisiopatologia do TEPT, e nesse caso, existem 3 possíveis abordagens terapêuticas capazes de modificá-la. Primeiro, a administração crônica (diária) de fármacos visando o receptor do hormônio liberador de corticotrofina do tipo 1 (CRF₁) ou do receptor glicocorticoide (GR). O composto experimental GSK561679, um antagonista de CRF₁, não demonstrou eficácia para o TEPT ou melhora em déficits cognitivos, embora tenha sido eficaz para um subconjunto de pacientes de TEPT com características genéticas/epigenéticas específicas (Dunlop, Binder et al. 2017, Hodgins, Blommel et al. 2018). Já a hidrocortisona, em dose diária de 10 mg durante três meses gerou reduções na evocação de memórias traumáticas (Aerni, Traber et al. 2004), mas em contraste, outro estudo não encontrou nenhum benefício de uma semana de tratamento com hidrocortisona oral de 10-30 mg/dia na redução dos sintomas de intrusão ou gravidade do TEPT (Ludascher, Schmahl et al. 2015). A mifepristona, um antagonista seletivo de GR, na dose diária de 600 mg induziu aumentos substanciais de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol (Gallagher e Young 2006), mas não foi eficaz para o tratamento do transtorno (Golier, Caramanica et al. 2016). Em segundo lugar, a administração de GCs durante a evocação da memória traumática (sem psicoterapia) é usada visando prejudicar a evocação da memória traumática e reduzir as associações entre a lembrança do trauma e as respostas emocionais (Kuhlmann, Kirschbaum et al. 2005, de Quervain, Aerni et al. 2009). Uma dose única intravenosa de 4 mg/kg de hidrocortisona foi capaz de reduzir a evitação e os sintomas de entorpecimento uma semana após sua

administração (Suris, North et al. 2010), uma única dose oral de 25 mg de cortisona reduziu o medo antes e durante o teste de estresse social de Trier entre pacientes com transtorno de ansiedade social (Soravia, Heinrichs et al. 2006), e em adultos com aracnofobia, 10 mg de cortisol administrado 1 h antes da exposição a imagens de aranhas em quatro ocasiões durante duas semanas reduziu o medo subjetivo durante a visualização das fotos (Soravia, Heinrichs et al. 2006). Em terceiro, a administração de GCs antes das sessões de psicoterapia com foco no trauma, buscando aumentar o aprendizado de extinção e impulsionar a efetividade do tratamento psicoterápico (Dunlop e Wong 2019). A administração de 30 mg de hidrocortisona por via oral 20 min antes de 6 sessões de terapia causou maior retenção do tratamento psicoterápico (capacidade de tolerar a psicoterapia de exposição) (Yehuda, Bierer et al. 2015). Também foi observado que 20 mg de cortisol por via oral antes de 3 sessões de psicoterapia baseada em realidade virtual produziu menor medo subjetivo à altura, tanto pós-tratamento quanto no acompanhamento de um mês (de Quervain, Bentz et al. 2011). Contudo, caso não haja sucesso em reduzir o sofrimento vivido pelo indivíduo durante a sessão de psicoterapia, a associação com GCs pode causar reconsolidação das memórias traumáticas reativadas durante a psicoterapia, e conseqüentemente, aumentar a sensação de medo vivido pelo indivíduo. Esse resultado adverso foi visto em estudo de terapia de exposição associado com D-cicloserina, um agonista parcial do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (Litz, Salters-Pedneault et al. 2012). Em geral, os estudos sugerem que os GCs podem promover um estado cognitivo e comportamental necessário para lidar de forma otimizada com uma situação estressante ou com seu resultado (de Kloet, Oitzl et al. 1999, Oitzl, Champagne et al. 2010), mas também podem causar efeitos adversos como prejuízo e/ou a perturbação na formação de novas memórias, na

evocação de memórias pré-existentes que não estejam associadas ao trauma, além de prejuízos no processamento das informações. Dessa forma, a necessidade de compreender os possíveis mecanismos pelos quais os GCs podem atuar melhorando ou agravando os sintomas desse transtorno é imprescindível.

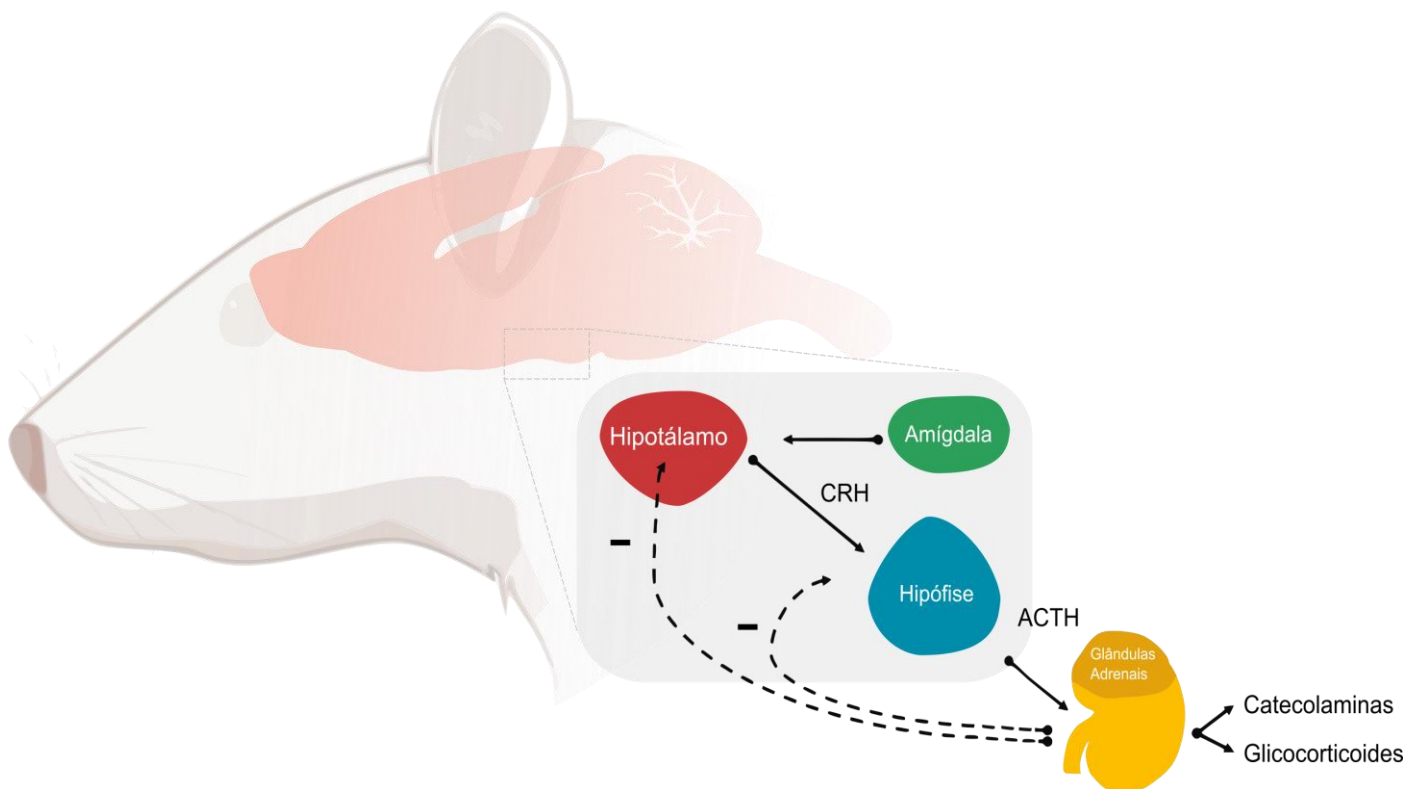
1.3 Estresse: eixo HPA e estruturas encefálicas envolvidas

Existem dois mecanismos básicos responsáveis pela manutenção e reestabelecimento do equilíbrio alostático em uma situação de estresse. Uma via rápida que ocorre a partir da ativação do sistema nervoso autônomo, onde a ativação da amígdala estimula o hipotálamo que ativa o sistema simpático, promovendo na região medular das glândulas adrenais a liberação de catecolaminas (norepinefrina e epinefrina) (Joels, Pu et al. 2006). E uma via lenta mediada pela ativação do eixo HPA (Ulrich-Lai e Herman 2009), inicialmente, ocorre a secreção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) a partir do núcleo paraventricular do hipotálamo, o CRH liberado no sistema porta-hipofisário chega até os neurônios da adenohipofise e causam a secreção do ACTH na corrente sanguínea. Após o ACTH chegar até o córtex das glândulas adrenais, induz a produção e secreção de GCs (hormônios derivados do colesterol) que podem, por sua vez, regular sua própria liberação por *feedback* negativo sobre o eixo HPA (Harbuz e Lightman 1992, Joels, Pu et al. 2006, de Kloet, de Kloet et al. 2019, Dwyer, Aftab et al. 2020) (Fig. 1).

Os GCs (cortisol em humanos e corticosterona (CORT) nos roedores) são os principais hormônios responsáveis pela resposta ao estresse. Durante uma situação de estresse, suas concentrações circulantes aumentam rapidamente, cerca de até 10 vezes acima das concentrações circadianas normais, retornando a concentrações basais cerca de 1-3 h após o evento estressor (de Kloet 1991, Tafet e Nemeroff 2020).

São sintetizados no córtex das glândulas adrenais e liberados de forma circadiana (atuando no controle de processos fisiológicos ao longo do dia) ou pulsátil (principalmente em resposta ao estresse) no sistema circulatório (Lightman, Wiles et al. 2008). Por serem lipossolúveis, permeiam facilmente a barreira hematoencefálica e membranas celulares, se ligando classicamente com maior afinidade ao receptor mineralocorticoide (MR), e posteriormente, a GR que possui menor afinidade, sendo ocupado apenas na presença de altas concentrações do hormônio.

Figura 1. Atividade do eixo HPA induzida por estresse.

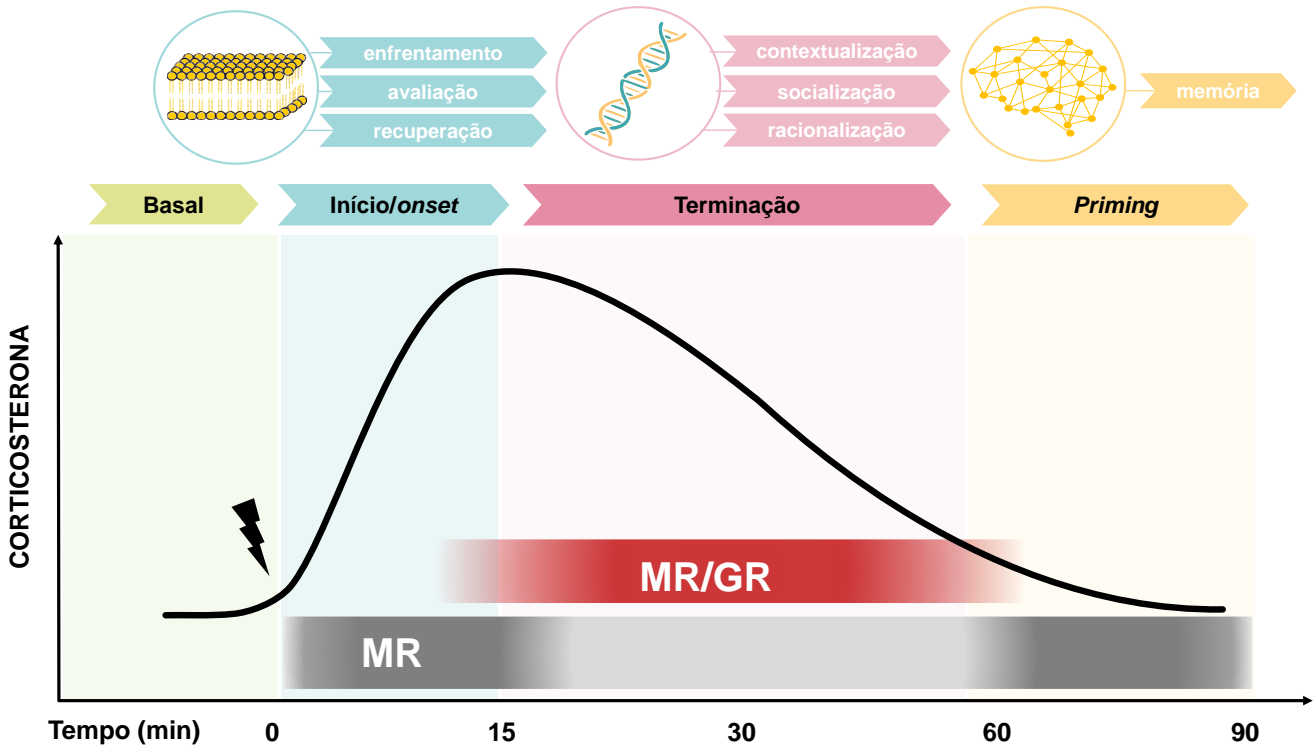


A ativação da amígdala estimula o hipotálamo, que faz com que o sistema simpático seja ativado. Esse, por sua vez, promove na região medular das glândulas adrenais uma liberação de catecolaminas (noradrenalina e adrenalina). Além disso, uma via caracterizada pela atuação do eixo HPA, dá início a uma resposta que ocorre pela secreção de CRH a partir do núcleo paraventricular do hipotálamo por células parvocelulares. O CRH liberado no sistema porta-hipofisário chega até os neurônios da adeno-hipófise, onde age nas células corticotrópicas fazendo com que haja a liberação de ACTH na corrente sanguínea. Após o ACTH chegar até o córtex das glândulas adrenais, este induz a produção e liberação de GCs, que podem por sua vez, causar um *feedback* negativo. Fonte: do autor.

Postula-se que a dinâmica temporal da ativação dos receptores para GCs é um fator essencial para a resposta ao estresse (Rooszendaal, Hui et al. 2006, Yang, Chao et al. 2006). Isso é corroborado, uma vez que drogas capazes de alterar a ativação de MR, como a espironolactona (antagonista de MR), de GR, como a mifepristona (antagonista de GR) ou de ambos os receptores de maneira concomitante, como a COR118335 (modulador seletivo misto de MR e GR), alteram as respostas ao estresse (Wulsin, Herman et al. 2010, Zalachoras, Houtman et al. 2013, Meyer, Gonzalez Deniselle et al. 2014, Solomon, Wulsin et al. 2014, Nguyen, Caldwell et al. 2018). A dinâmica temporal pode ser dividida em estágios, estando relacionados ao enfrentamento e adaptação ao estresse (Fig. 2). O primeiro estágio diz respeito a um estado basal, de manutenção das respostas fisiológicas dos GCs, e ocorre na ausência de um evento estressor. Havendo um evento estressor, o segundo estágio é desencadeado, o complexo ligante-receptor, formado por MR de membrana citoplasmática (via não-clássica), são ativados e dá início ações não-genômicas ligadas aos processos de avaliação, evocação de informações preexistentes, seleção do estilo de enfrentamento e codificação da experiência de aprendizado (Cornelisse, Joels et al. 2011, Vogel, Fernandez et al. 2016). O resultado funcional dessa ativação pode ser exemplificado pela evocação de uma memória mediada pelo hipocampo que possibilita a escolha de uma estratégia a ser empregada, além do início do controle emocional do medo mediado pela amígdala (Korte, Boer et al. 1995, Kruk, Haller et al. 2013). Ao final do evento estressor e posteriormente a ele, o estágio que se sucede é o de terminação, ocorrerão ações no SNC que duram de minutos a dias (Joels e Baram 2009), alterando funções das células cerebrais por meio de mecanismos genômicos e não-genômicos (Joels, Sarabdjitsingh et al. 2012, de Kloet, Meijer et al. 2018), permitindo a contextualização do evento, por meio do hipocampo, e a racionalização

da experiência mediada pelo cortex pré-frontal (PFC) (Joels, Karst et al. 2018, Weger e Sandi 2018). Por fim, o último estágio é o de *priming*, há um aumento da excitação motivacional, do aprendizado por reforço, da expressão de CRH na amígdala e da função dopaminérgica em regiões do estriado ventral (Makino, Gold et al. 1994, Piazza e Le Moal 1996, Lachize, Apostolakis et al. 2009, Barik, Marti et al. 2013, Bagot, Parise et al. 2015). Nessa etapa o próprio aumento na ativação de GR causa *feedback* negativo, impedindo que as reações de defesa ultrapassem o limite benéfico da sua ocorrência, além disso, há também uma importante atuação de fatores de crescimento, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Krishnan, Han et al. 2007, Lucassen, Pruessner et al. 2014) e armazenamento de informações contextuais e emocionais pela memória (de Quervain, Schwabe et al. 2017).

Figura 2. Quatro fases da sinalização MR/GR no cérebro durante a resposta ao estresse.



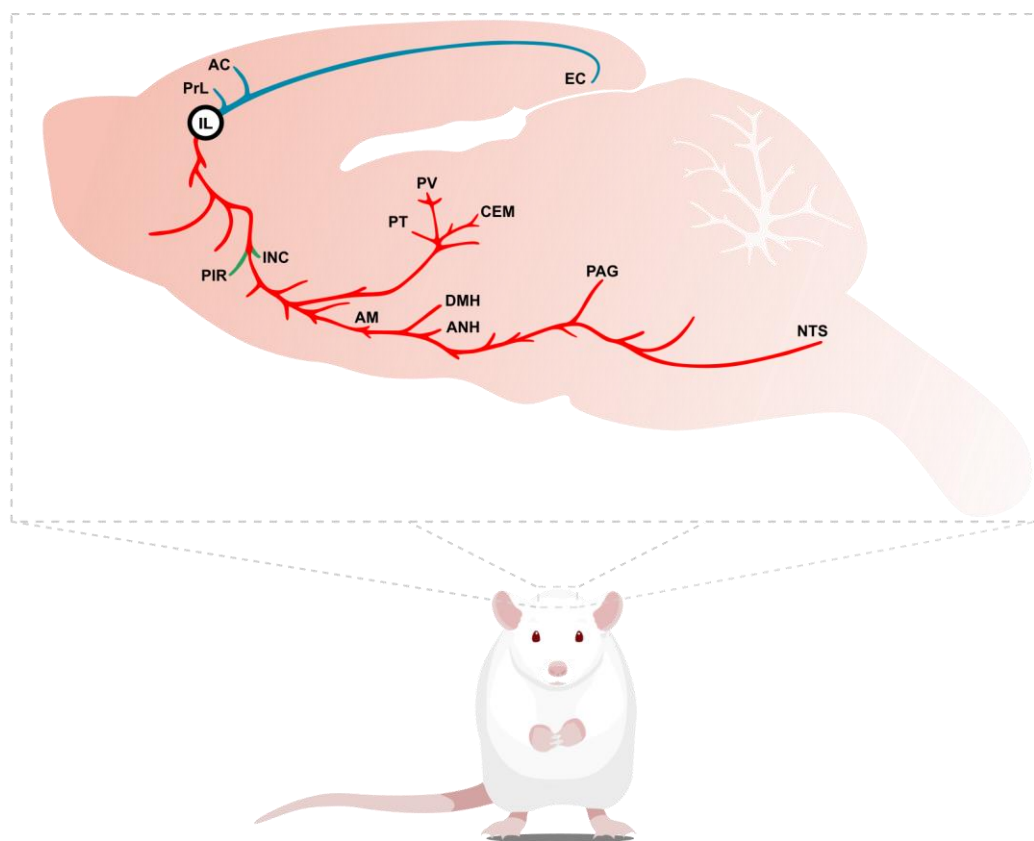
Estágio 1: A sinalização de MR e GR "basal" durante a atividade ultradiana/circadiana é um determinante da sensibilidade da resposta ao estresse. Estágio 2: O "início" das ações mediadas por MR não genômicas da reação ao estresse promove processos de avaliação, evocação de informações

armazenadas anteriormente, seleção do estilo de enfrentamento e codificação da experiência de aprendizado, todos direcionados para defender o "eu". Estágio 3: "Terminação" é a ação de feedback negativo da ação GC mediada por GR, com o objetivo de impedir que as reações de defesa ultrapassem. Por meio da GR, a experiência é contextualizada no hipocampo e racionalizada no córtex pré-frontal, com soluções mais "altruístas" que aumentam a motivação para atribuir uma valência a soluções e recompensas sociais. Estágio 4: *Priming* refere-se ao armazenamento em memória da experiência para uso futuro. Fonte: Adaptado de de Kloet, de Kloet et al. (2019).

Além disso, ações no PFC também possuem extrema importância. Especificamente, a região medial do córtex pré-frontal (mPFC), é constituída majoritariamente por aproximadamente 80-90% de neurônios glutamatérgicos piramidais, além de 10-20% de populações de interneurônios (Kubota, Hattori et al. 1994, Gabbott, Warner et al. 2005). Anatomicamente, o mPFC compõe parte do PFC. Em roedores, o mPFC é dividido em sub-regiões neuro-anatomicamente distintas. Uma porção ventromedial abrangendo as sub-regiões pré-límbica (PrL-mPFC), infralímbica (IL-mPFC) e córtex orbital medial, e uma porção dorsal que compreende o córtex cingulado anterior, córtex pré-central medial e uma porção dorsal do PrL-mPFC (Hoover e Vertes 2007, Paxinos e Watson 2008). Um fato importante é que essas sub-regiões possuem homologia em função e conexão com estruturas encefálicas em seres humanos (Gabbott, Warner et al. 2005). Sabe-se que áreas do mPFC podem se conectar com outras estruturas. Hurley, Herbert et al. (1991) e Vertes (2004), para determinar as projeções eferentes de IL-mPFC, fizeram marcações retrógradas e anterógradas e observaram que axônios infralímbicos partem por três vias eferentes, sendo uma via dorsal ascendente que inerva o PrL-mPFC, córtex cingulado anterior (AC) e córtex entorrinal (EC); uma via lateral que inerva o córtex insular (INC) e partes do córtex piriforme (PIR); e uma grande via ventral que inerva os núcleos do tálamo (núcleo paratenial (PT), núcleo paraventricular (PV), núcleo medial central (CEM)), hipotálamo (núcleo dorsomedial (DMH), núcleo anterior (ANH)),

amígdala (CA), substância cinzenta periaquedutal (PAG) e núcleos autônomos centrais que auxiliam na modulação das respostas viscerais aos estímulos emocionais (núcleo do trato solitário (NTS)) (Fig 3).

Figura 3. Projeções eferentes que inervam da sub-região IL do mPFC para outras estruturas encefálicas.



Existem 3 vias eferentes que partem de IL, sendo uma via dorsal ascendente (em azul) que inerva o pré-ímbico (PrL), córtex cingulado anterior (AC) e cortex entorrinal (EC); uma via lateral (em verde) que inerva o córtex insular (INC) e partes do córtex piriforme (PIR); e uma grande via ventral (em vermelho) que inerva os núcleos do tálamo (núcleo paratenial (PT), núcleo paraventricular (PV), núcleo medial central (CEM)), hipotálamo (núcleo dorsomedial (DMH), núcleo anterior (ANH)), amígdala (CA), substância cinzenta periaquedutal (PAG) e núcleos autônomos centrais que auxiliam na modulação das respostas viscerais aos estímulos emocionais (núcleo do trato solitário (NTS)). Fonte: Adaptado de Hurley, Herbert et al. (1991) e Vertes (2004).

O mPFC é uma estrutura que exerce funções no aprendizado e tomada de decisões (Milad e Quirk 2002), além de ter uma função importante na modulação neuroendócrina em resposta ao próprio estresse (Zhang, Han et al. 2012). Há

evidências de que o mPFC possui importante papel sobre os diferentes estágios da memória (Quirk, Garcia et al. 2006, Shin e Liberzon 2010), e estudos demonstram a expressão de MR e GR localizados nas regiões do mPFC (Chao, Choo et al. 1989, Patel, Lopez et al. 2000, Herman, Ostrander et al. 2005, McKlveen, Myers et al. 2013). Dado o importante papel dessa estrutura sobre a memória, possíveis alterações de desbalanço na razão da ativação MR e GR poderiam interferir nos processos mnemônicos durante uma situação estressante.

Estudos sugerem que existem diferenças entre as funções do PrL-mPFC e IL-mPFC. Vidal-Gonzalez, Vidal-Gonzalez et al. (2006) mostraram que a microestimulação do PrL-mPFC causou o aumento do medo contextual e decréscimo da extinção da memória aversiva, sendo o PrL-mPFC associado a geração e manutenção de estados de medo (Burgos-Robles, Vidal-Gonzalez et al. 2009, Sierra-Mercado, Padilla-Coreano et al. 2011). Para ajudar a determinar a especificidade regional do IL-mPFC, Sierra-Mercado, Padilla-Coreano et al. (2011) utilizaram pequenas doses de muscimol, um agonista GABA_A, para inativar seletivamente essa área, e descobriram que não houve nenhum efeito sobre a expressão do medo, mas houveram prejuízos na aquisição da extinção dentro da sessão de teste, bem como da memória de extinção. Outros autores vão ao encontro desse resultado, demonstrando que lesões em IL-mPFC geram prejuízos significativos sobre a extinção do condicionamento aversivo (Morgan, Romanski et al. 1993, Milad e Quirk 2002, Knapska e Maren 2009, Knapska, Macias et al. 2012). Além disso, foi proposto também que o mPFC seja importante para o processo de reativação de memória contextual (Quirk, Russo et al. 2000, Knapska e Maren 2009). Por fim, o mPFC tem função na resposta neuroendócrina induzida por estresse emocional, onde acredita-se que o PrL-mPFC tenha caráter inibitório à ativação do eixo HPA (*feedback*

negativo), enquanto que o IL-mPFC participa da sua ativação (*feedback* positivo) (Radley, Arias et al. 2006, Jones, Myers et al. 2011). Vale ressaltar também que a estimulação do PrL-mPFC aumenta a atividade parassimpática, enquanto a estimulação de IL-mPFC promove a ativação simpática (Powell, Maxwell et al. 1996). Em resposta ao estresse agudo o PrL-mPFC inibi o sistema nervoso simpático e IL-mPFC promove a ativação simpática (McKlveen, Myers et al. 2015).

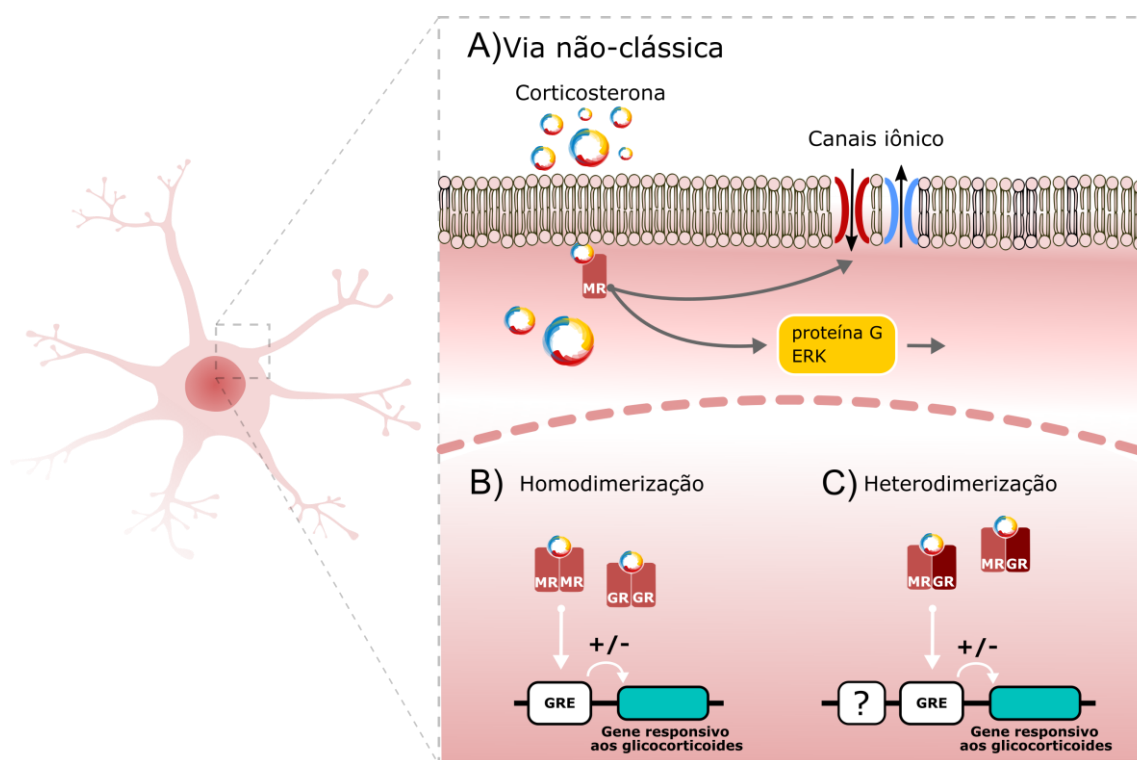
1.4 Receptores de GCs: mecanismos de ação

Em 1968, Bruce McEwen identificou pela primeira vez o MR no encéfalo de ratos (McEwen, Weiss et al. 1968), desde então, estudos têm mostrado similaridades estruturais com o GR, como por exemplo, uma homologia de 96% em seu domínio de ligação ao DNA. Quando esses receptores são ativados, se dissociam de proteínas de choque térmico (Almawi, Abou Jaoude et al. 2002, Prager e Johnson 2009) e formam homo ou heterodímeros. Após os GCs se ligarem classicamente aos seus receptores, o complexo ligante-receptor é translocado até o núcleo celular, onde reconhece a sequência dos elementos responsivos a GC (GRE) no DNA, responsáveis pela modulação da transcrição gênica. Ambos receptores também podem agir por mecanismo de transrepressão, mediado pela sua ligação a outros complexos de fatores de transcrição (Beato e Sanchez-Pacheco 1996, McKlveen, Myers et al. 2015). Recentemente, também foi descoberta uma ação dos GCs por uma via não-clássica, com efeitos rápidos e não-genômicos, estando MR e GR associados à membrana citoplasmática (Prager e Johnson 2009, Pasricha, Joels et al. 2011, Maggio e Segal 2012) (Fig. 4).

Como fatores de transcrição esses receptores modulam a plasticidade sináptica codificando proteínas utilizadas na formação de receptores (Groc, Choquet et al. 2008), regulam transcricionalmente diversas moléculas envolvidas na

neurotransmissão, como canais iônicos voltagem-dependentes, canais iônicos ligante-dependentes e receptores acoplados à proteína G (Vogel, Fernandez et al. 2016), além de proteínas do citoesqueleto celular (Harrell, Murphy et al. 2004), neurofilamentos e quinases (Morsink, Joels et al. 2006, Datson, Morsink et al. 2008). Outros estudos ainda confirmam ações rápidas não-genômicas de MR em sinapses (Groc, Choquet et al. 2008, Joels, Sarabdjitsingh et al. 2012), funções regulatórias como o aumento da liberação de glutamato por meio da regulação da atividade da quinase regulada por sinal extracelular tipo 1 e 2 (ERK 1/2) (Olijslagers, de Kloet et al. 2008) e na distribuição de subunidades de receptores glutamatérgicos (GLUA1 e GLUA2) para sítios pós-sinápticos potencializando a ação do receptor alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico (AMPA) (Groc, Choquet et al. 2008, Krugers, Hoogenraad et al. 2010).

Figura 4. Mecanismo de ação dos GCs.



Ao se ligarem e ativarem seus receptores no SNC, o complexo ligante-receptor gera ações que duram de minutos até dias, alterando a função das células cerebrais por meio de mecanismos genômicos e não-genômicos. Sinalizações celulares mediadas por receptores associados a membrana citoplasmática (**A**); sinalizações celulares mediadas por receptores nucleares homodimerizados (**B**); sinalizações celulares mediadas por receptores nucleares heterodimerizados (**C**). Fonte: Adaptado de Kloet, Joels et al. (2005).

1.5 Estresse como desafio: modificador da ansiedade e memória

Ao longo dos anos os modelos comportamentais utilizados em animais para se estudar os efeitos do estresse foram criados e validados, propiciando abordagens que complementam o conhecimento acerca do estresse nos seres humanos, como descobertas relacionadas aos mecanismos de ação e estruturas encefálicas envolvidas no estresse, cuja possibilidade de estudo em seres humanos não era possível (Sutanto e de Kloet 1994, Atrooz, Alkadhi et al. 2021). Tais modelos consideram um grande número de variáveis como o tipo e gravidade de estímulos aversivos, características espaço-temporais como o período do dia, tempo de duração e local onde os experimentos são realizados, dentre outros. Nesses modelos, o estresse empregado pode ser classificado em agudo ou crônico. No caso de uma exposição aguda, um estímulo é realizado uma única vez, já para o estresse crônico, um ou mais estímulos diferentes podem ser empregados diversas vezes ao longo de vários dias. Diferentes modelos se mostraram viáveis para se estudar aspectos específicos do estresse, por exemplo, sabe-se que um evento estressor como a contenção/imobilização em pequenos roedores pode ser empregado para a indução de neurodegeneração e para se estudar aspectos do TEPT (Southwick, Bremner et al. 1994). Esse modelo começou a ser utilizado na década de 20 (Pare e Glavin 1986, Glavin, Pare et al. 1994), é simples, indolor e não causa perda da integridade física (Buynitsky e Mostofsky 2009), embora seja capaz de gerar estresse psicológico

devido à percepção do animal ao confinamento (Glavin, Pare et al. 1994, Dhabhar, McEwen et al. 1997). Outros exemplos de modelos empregados são os estresses crônicos previsível e imprevisível, que utilizam estímulos estressores moderados iguais ou diferentes, respectivamente, ao longo de um período de vários dias.

Em relação aos estudos sobre ansiedade em modelos animais, sabe-se que a exposição de roedores a situações novas causa tanto um aumento da motivação exploratória com comportamentos de cunho defensivo, gerando um conflito de esquiva/aproximação (fuga/exploração) (Pellow, Chopin et al. 1985, Treit, Menard et al. 1993, Cruz, Frei et al. 1994, Fernandes e File 1996), indispensável para se observar os comportamentos do tipo ansioso nesses animais. Testes como a caixa claro-escuro e o labirinto em cruz elevado (EPM) são empregados para se avaliar o comportamento tipo ansioso e atividade locomotora em roedores e baseiam-se no conflito esquiva/aproximação e na aversão natural dos roedores por ambientes iluminados/abertos (Crawley e Goodwin 1980). Os efeitos do estresse sobre o estado ansioso também tem sido alvo de estudos, destacando-se um maior número de estudos envolvendo o efeito imediato do estresse agudo ou crônico sobre a ansiedade (Gregus, Wintink et al. 2005, McCormick, Smith et al. 2008, Shoji e Mizoguchi 2010).

Um aspecto importante dos modelos de estresse é o estudo da sua influência sobre a ansiedade e memória. Sabe-se que o estresse influencia, em especial, o processo de extinção da memória aversiva (Yehuda 2002), e o déficit na extinção da memória é um sintoma importante observado no TEPT (Orr, Metzger et al. 2000, Blechert, Michael et al. 2007, Milad, Orr et al. 2008). Estudos mostram que um estímulo estressante agudo em pacientes ansiosos fora do contexto de suas atividades diárias, induz a formação de uma memória associativa de medo resistente ao processo de extinção, além de potencializar respostas típicas de ansiedade não

associativas (Orr, Metzger et al. 2002, Yehuda 2002, McFarlane 2010). Em animais, estudos envolvendo o condicionamento aversivo são utilizados para avaliar a base neural da memória emocional (Fendt e Fanselow 1999, LeDoux 2000). Consistem na apresentação de um estímulo condicionado, inicialmente neutro, pareado a um estímulo aversivo incondicionado. Após o pareamento, o estímulo que era neutro passa a prever a ocorrência do estímulo aversivo incondicionado, e dessa maneira, a suscitar comportamentos condicionados da mesma forma que o estímulo incondicionado provocaria. Assim, nos roedores, eles desencadeiam uma resposta caracterizada por comportamentos defensivos, como por exemplo, o *freezing* (Herry, Ferraguti et al. 2010). Estudos realizados por nosso grupo de pesquisa reforçam dados observados sobre a ação do estresse nos processos de memória (Yehuda 2002, Shin, Orr et al. 2004, Yehuda e LeDoux 2007). Ratos submetidos ao condicionamento aversivo ao contexto, que 10 dias antes foram estressados de maneira aguda por contenção de 2 h, apresentaram déficit na extinção da memória aversiva ao contexto quando comparado a animais não estressados, além de comportamento do tipo ansioso (Novaes, Dos Santos et al. 2018, Novaes, Bueno-de-Camargo et al. 2021), aspectos que são compartilhados por pacientes acometidos, por exemplo, pelo TEPT (Bryant, Felmingham et al. 2005, Shin, Wright et al. 2005). Entretanto, pouco se sabe sobre a participação MR e GR e de estruturas como o IL-mPFC sobre os comportamentos do tipo ansioso e no déficit de extinção da memória aversiva em animais previamente estressados.

8 CONCLUSÃO

Como conclusão, o estresse prévio de contenção foi capaz de causar tardiamente, aumento do comportamento do tipo ansioso e comprometimento da memória de extinção. Tais efeitos foram, em parte, mediados pelo aumento da liberação dos GCs induzido pelo estresse. A modulação de MR ou GR infralímbico durante o estresse de contenção foi capaz de alterar o efeito causado pelo estresse, sobre a concentração da CORT, no comportamento tipo ansioso e na memória de extinção. Nossos resultados sugerem que MR infralímbico, assim como GR, possuem papel importante na manutenção das alterações tardias mediadas pelo estresse, e que a região IL-mPFC compõe parte chave na modulação do eixo HPA. Resultados que demonstram a relevância da ação dos receptores GCs em situações tardias ao estresse agudo nos processos de ansiedade e memória.

9 REFERÊNCIAS

- Abel, T. e K. M. Lattal (2001). "Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval." Curr Opin Neurobiol **11**(2): 180-187.
- Aerni, A., R. Traber, C. Hock, B. Roozendaal, G. Schelling, A. Papassotiropoulos, R. M. Nitsch, U. Schnyder e D. J. de Quervain (2004). "Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder." Am J Psychiatry **161**(8): 1488-1490.
- Akirav, I. e M. Maroun (2007). "The role of the medial prefrontal cortex-amygdala circuit in stress effects on the extinction of fear." Neural Plast **2007**: 30873.
- Akirav, I., H. Raizel e M. Maroun (2006). "Enhancement of conditioned fear extinction by infusion of the GABA(A) agonist muscimol into the rat prefrontal cortex and amygdala." Eur J Neurosci **23**(3): 758-764.
- Albernaz-Mariano, K. A., R. R. Souza e A. Canto-de-Souza (2022). "Blockade of the mineralocorticoid receptors in the medial prefrontal cortex prevents the acquisition of one-trial tolerance in mice." Behav Brain Res: 113938.
- Albrechet-Souza, L., M. C. Carvalho, C. R. Franci e M. L. Brandao (2007). "Increases in plasma corticosterone and stretched-attend postures in rats naive and previously exposed to the elevated plus-maze are sensitive to the anxiolytic-like effects of midazolam." Horm Behav **52**(2): 267-273.
- Almawi, W. Y., M. M. Abou Jaoude e X. C. Li (2002). "Transcriptional and post-transcriptional mechanisms of glucocorticoid antiproliferative effects." Hematol Oncol **20**(1): 17-32.
- American Psychiatric Association (2014). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. Porto Alegre - RS Artmed.
- Amos, T., D. J. Stein e J. C. Ipser (2014). "Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD)." Cochrane Database Syst Rev(7): CD006239.
- Andrade, L. H., Y. P. Wang, S. Andreoni, C. M. Silveira, C. Alexandrino-Silva, E. R. Siu, R. Nishimura, J. C. Anthony, W. F. Gattaz, R. C. Kessler e M. C. Viana (2012). "Mental disorders in megacities: findings from the Sao Paulo megacity mental health survey, Brazil." PLoS One **7**(2): e31879.
- Anseloni, V. Z. e M. L. Brandao (1997). "Ethopharmacological analysis of behaviour of rats using variations of the elevated plus-maze." Behav Pharmacol **8**(6-7): 533-540.
- Armario, A., R. M. Escorihuela e R. Nadal (2008). "Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals." Neurosci Biobehav Rev **32**(6): 1121-1135.
- Atkinson, H. C., S. A. Wood, E. S. Castrique, Y. M. Kershaw, C. C. Wiles e S. L. Lightman (2008). "Corticosteroids mediate fast feedback of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis via the mineralocorticoid receptor." Am J Physiol Endocrinol Metab **294**(6): E1011-1022.
- Atrooz, F., K. A. Alkadhi e S. Salim (2021). "Understanding stress: Insights from rodent models." Current Research in Neurobiology **2**.
- Atucha, E., I. Zalachoras, J. K. van den Heuvel, L. T. van Weert, D. Melchers, I. M. Mol, J. K. Belanoff, R. Houtman, H. Hunt, B. Roozendaal e O. C. Meijer (2015). "A Mixed Glucocorticoid/Mineralocorticoid Selective Modulator With Dominant Antagonism in the Male Rat Brain." Endocrinology **156**(11): 4105-4114.
- Bagot, R. C., E. M. Parise, C. J. Pena, H. X. Zhang, I. Maze, D. Chaudhury, B. Persaud, R. Cacho, C. A. Bolanos-Guzman, J. F. Cheer, K. Deisseroth, M. H. Han e E. J. Nestler (2015).

"Ventral hippocampal afferents to the nucleus accumbens regulate susceptibility to depression." Nat Commun **6**: 7062.

Barik, J., F. Marti, C. Morel, S. P. Fernandez, C. Lanteri, G. Godeheu, J. P. Tassin, C. Mombereau, P. Faure e F. Tronche (2013). "Chronic stress triggers social aversion via glucocorticoid receptor in dopaminergic neurons." Science **339**(6117): 332-335.

Baxter, A. J., T. Vos, K. M. Scott, A. J. Ferrari e H. A. Whiteford (2014). "The global burden of anxiety disorders in 2010." Psychol Med **44**(11): 2363-2374.

Beato, M. e A. Sanchez-Pacheco (1996). "Interaction of steroid hormone receptors with the transcription initiation complex." Endocr Rev **17**(6): 587-609.

Bejean, S. e H. Sultan-Taieb (2005). "Modeling the economic burden of diseases imputable to stress at work." Eur J Health Econ **6**(1): 16-23.

Belda, X., S. Fuentes, R. Nadal e A. Armario (2008). "A single exposure to immobilization causes long-lasting pituitary-adrenal and behavioral sensitization to mild stressors." Horm Behav **54**(5): 654-661.

Belda, X., C. Marquez e A. Armario (2004). "Long-term effects of a single exposure to stress in adult rats on behavior and hypothalamic-pituitary-adrenal responsiveness: comparison of two outbred rat strains." Behav Brain Res **154**(2): 399-408.

Bentz, D., T. Michael, D. J. de Quervain e F. H. Wilhelm (2010). "Enhancing exposure therapy for anxiety disorders with glucocorticoids: from basic mechanisms of emotional learning to clinical applications." J Anxiety Disord **24**(2): 223-230.

Berger, S., D. P. Wolfer, O. Selbach, H. Alter, G. Erdmann, H. M. Reichardt, A. N. Chepkova, H. Welzl, H. L. Haas, H. P. Lipp e G. Schutz (2006). "Loss of the limbic mineralocorticoid receptor impairs behavioral plasticity." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(1): 195-200.

Birnbaum, S. G., D. M. Podell e A. F. Arnsten (2000). "Noradrenergic alpha-2 receptor agonists reverse working memory deficits induced by the anxiogenic drug, FG7142, in rats." Pharmacol Biochem Behav **67**(3): 397-403.

Bisson, J. I., N. P. Roberts, M. Andrew, R. Cooper e C. Lewis (2013). "Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults." Cochrane Database Syst Rev(12): CD003388.

Blaisdell, A. P. (2019). "Mental imagery in animals: Learning, memory, and decision-making in the face of missing information." Learn Behav **47**(3): 193-216.

Blanchard, D. C., R. J. Blanchard e R. J. Rodgers (1990). "Pharmacological and neural control of anti-predator defense in the rat." Aggress Behav **16**: 165-176.

Blanchard, D. C., G. Griebel e R. J. Blanchard (2001). "Mouse defensive behaviors: pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic." Neurosci Biobehav Rev **25**(3): 205-218.

Blanchard, R. J. e D. C. Blanchard (1989). "Antipredator defensive behaviors in a visible burrow system." J Comp Psychol **103**(1): 70-82.

Blanchard, R. J., K. K. Fukunaga e D. C. Blanchard (1976). "Environmental control of defensive reactions to footshock." Psychon Bull Rev **8** (2): 129-130.

Blechert, J., T. Michael, N. Vriends, J. Margraf e F. H. Wilhelm (2007). "Fear conditioning in posttraumatic stress disorder: evidence for delayed extinction of autonomic, experiential, and behavioural responses." Behav Res Ther **45**(9): 2019-2033.

- Bolhuis, J. J., G. R. Brown, R. C. Richardson e K. N. Laland (2011). "Darwin in mind: new opportunities for evolutionary psychology." PLoS Biol **9**(7): e1001109.
- Brinks, V., S. Berger, P. Gass, E. R. de Kloet e M. S. Oitzl (2009). "Mineralocorticoid receptors in control of emotional arousal and fear memory." Horm Behav **56**(2): 232-238.
- Brunner, R., D. Schaefer, K. Hess, P. Parzer, F. Resch e S. Schwab (2006). "Effect of high-dose cortisol on memory functions." Ann N Y Acad Sci **1071**: 434-437.
- Bryant, R. A., K. L. Felmingham, A. H. Kemp, M. Barton, A. S. Peduto, C. Rennie, E. Gordon e L. M. Williams (2005). "Neural networks of information processing in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging study." Biol Psychiatry **58**(2): 111-118.
- Burgos-Robles, A., I. Vidal-Gonzalez e G. J. Quirk (2009). "Sustained conditioned responses in prelimbic prefrontal neurons are correlated with fear expression and extinction failure." J Neurosci **29**(26): 8474-8482.
- Buynitsky, T. e D. I. Mostofsky (2009). "Restraint stress in biobehavioral research: Recent developments." Neurosci Biobehav Rev **33**(7): 1089-1098.
- Cammarota, M., G. Paratcha, M. Levi de Stein, R. Bernabeu, I. Izquierdo e J. H. Medina (1997). "B-50/GAP-43 phosphorylation and PKC activity are increased in rat hippocampal synaptosomal membranes after an inhibitory avoidance training." Neurochem Res **22**(4): 499-505.
- Castelli, L., M. Di Tella, A. Benfante e A. Romeo (2020). "The Spread of COVID-19 in the Italian Population: Anxiety, Depression, and Post-traumatic Stress Symptoms." Can J Psychiatry **65**(10): 731-732.
- Cenat, J. M., C. Blais-Rochette, C. K. Kokou-Kpolou, P. G. Noorishad, J. N. Mukunzi, S. E. McIntee, R. D. Dalexis, M. A. Goulet e P. R. Labelle (2021). "Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis." Psychiatry Res **295**: 113599.
- Censor, N., M. A. Dimyan e L. G. Cohen (2010). "Modification of existing human motor memories is enabled by primary cortical processing during memory reactivation." Curr Biol **20**(17): 1545-1549.
- Censor, N., S. G. Horowitz e L. G. Cohen (2014). "Interference with existing memories alters offline intrinsic functional brain connectivity." Neuron **81**(1): 69-76.
- Cerqueira, J. J., R. Taipa, H. B. Uylings, O. F. Almeida e N. Sousa (2007). "Specific configuration of dendritic degeneration in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex induced by differing corticosteroid regimens." Cereb Cortex **17**(9): 1998-2006.
- Chao, H. M., P. H. Choo e B. S. McEwen (1989). "Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in rat brain." Neuroendocrinology **50**(4): 365-371.
- Chen, R., C. Sun, J. J. Chen, H. J. Jen, X. L. Kang, C. C. Kao e K. R. Chou (2021). "A Large-Scale Survey on Trauma, Burnout, and Posttraumatic Growth among Nurses during the COVID-19 Pandemic." Int J Ment Health Nurs **30**(1): 102-116.
- Cohen, H., M. A. Matar, D. Buskila, Z. Kaplan e J. Zohar (2008). "Early post-stressor intervention with high-dose corticosterone attenuates posttraumatic stress response in an animal model of posttraumatic stress disorder." Biol Psychiatry **64**(8): 708-717.
- Cole, M. A., B. A. Kalman, T. W. Pace, F. Topczewski, M. J. Lowrey e R. L. Spencer (2000). "Selective blockade of the mineralocorticoid receptor impairs hypothalamic-pituitary-adrenal axis expression of habituation." J Neuroendocrinol **12**(10): 1034-1042.

Cooke, J. E., R. Eirich, N. Racine e S. Madigan (2020). "Prevalence of posttraumatic and general psychological stress during COVID-19: A rapid review and meta-analysis." Psychiatry Res **292**: 113347.

Cornelisse, S., M. Joels e T. Smeets (2011). "A randomized trial on mineralocorticoid receptor blockade in men: effects on stress responses, selective attention, and memory." Neuropsychopharmacology **36**(13): 2720-2728.

Couette, B., M. Lombes, E. E. Baulieu e M. E. Rafestin-Oblin (1992). "Aldosterone antagonists destabilize the mineralocorticosteroid receptor." Biochem J **282 (Pt 3)**: 697-702.

Crawley, J. e F. K. Goodwin (1980). "Preliminary report of a simple animal behavior model for the anxiolytic effects of benzodiazepines." Pharmacol Biochem Behav **13**(2): 167-170.

Cruz, A. P., F. Frei e F. G. Graeff (1994). "Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze." Pharmacol Biochem Behav **49**(1): 171-176.

Curran, H. V. e M. Z. Mintzer (2006). "Psychopharmacology of memory." Psychopharmacology (Berl) **188**(4): 393-396.

d'Ettorre, G., G. Ceccarelli, L. Santinelli, P. Vassalini, G. P. Innocenti, F. Alessandri, A. E. Koukopoulos, A. Russo, G. d'Ettorre e L. Tarsitani (2021). "Post-Traumatic Stress Symptoms in Healthcare Workers Dealing with the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review." Int J Environ Res Public Health **18**(2).

Dal-Zotto, S., O. Marti e A. Armario (2003). "Glucocorticoids are involved in the long-term effects of a single immobilization stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis." Psychoneuroendocrinology **28**(8): 992-1009.

Datson, N. A., M. C. Morsink, O. C. Meijer e E. R. de Kloet (2008). "Central corticosteroid actions: Search for gene targets." Eur J Pharmacol **583**(2-3): 272-289.

Davis, M., D. L. Walker, L. Miles e C. Grillon (2010). "Phasic vs sustained fear in rats and humans: role of the extended amygdala in fear vs anxiety." Neuropsychopharmacology **35**(1): 105-135.

de Gasparo, M., U. Joss, H. P. Ramjouw, S. E. Whitebread, H. Haenni, L. Schenkel, C. Kraehenbuehl, M. Biollaz, J. Grob, J. Schmidlin e et al. (1987). "Three new epoxy-spirolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro." J Pharmacol Exp Ther **240**(2): 650-656.

de Kloet, E. R. (1991). "Brain corticosteroid receptor balance and homeostatic control." Front Neuroendocrinol **12**: 95-164.

de Kloet, E. R. (2014). "From receptor balance to rational glucocorticoid therapy." Endocrinology **155**(8): 2754-2769.

de Kloet, E. R., S. F. de Kloet, C. S. de Kloet e A. D. de Kloet (2019). "Top-down and bottom-up control of stress-coping." J Neuroendocrinol **31**(3): e12675.

de Kloet, E. R., M. Joels e F. Holsboer (2005). "Stress and the brain: from adaptation to disease." Nat Rev Neurosci **6**(6): 463-475.

de Kloet, E. R., M. Joels, M. Oitzl e W. Sutanto (1991). "Implication of brain corticosteroid receptor diversity for the adaptation syndrome concept." Methods Achiev Exp Pathol **14**: 104-132.

de Kloet, E. R. e O. C. Meijer (2019). MR/GR Signaling in the Brain during the Stress Response, Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor. Aldosterone-Mineralocorticoid Receptor - Cell Biology to Translational Medicine. B. Harvey, IntechOpen.

- de Kloet, E. R., O. C. Meijer, A. F. de Nicola, R. H. de Rijk e M. Joels (2018). "Importance of the brain corticosteroid receptor balance in metaplasticity, cognitive performance and neuro-inflammation." Front Neuroendocrinol **49**: 124-145.
- de Kloet, E. R., M. S. Oitzl e M. Joels (1999). "Stress and cognition: are corticosteroids good or bad guys?" Trends Neurosci **22**(10): 422-426.
- de Quervain, D., L. Schwabe e B. Roozendaal (2017). "Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders." Nat Rev Neurosci **18**(1): 7-19.
- de Quervain, D. J., A. Aerni, G. Schelling e B. Roozendaal (2009). "Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease." Front Neuroendocrinol **30**(3): 358-370.
- de Quervain, D. J., D. Bentz, T. Michael, O. C. Bolt, B. K. Wiederhold, J. Margraf e F. H. Wilhelm (2011). "Glucocorticoids enhance extinction-based psychotherapy." Proc Natl Acad Sci U S A **108**(16): 6621-6625.
- Delahanty, D. L., C. Gabert-Quillen, S. A. Ostrowski, N. R. Nugent, B. Fischer, A. Morris, R. K. Pitman, J. Bon e W. Fallon (2013). "The efficacy of initial hydrocortisone administration at preventing posttraumatic distress in adult trauma patients: a randomized trial." CNS Spectr **18**(2): 103-111.
- Desmet, S. J., L. Dejager, D. Clarisse, J. Thommis, D. Melchers, N. Bastiaensen, R. Ruijtenbeek, I. M. Beck, C. Libert, R. Houtman, O. C. Meijer e K. De Bosscher (2014). "Cofactor profiling of the glucocorticoid receptor from a cellular environment." Methods Mol Biol **1204**: 83-94.
- Dhabhar, F. S., B. S. McEwen e R. L. Spencer (1997). "Adaptation to prolonged or repeated stress--comparison between rat strains showing intrinsic differences in reactivity to acute stress." Neuroendocrinology **65**(5): 360-368.
- Dielenberg, R. A. e I. S. McGregor (2001). "Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review." Neurosci Biobehav Rev **25**(7-8): 597-609.
- Diorio, D., V. Viau e M. J. Meaney (1993). "The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress." J Neurosci **13**(9): 3839-3847.
- Dudai, Y. (2009). "Predicting not to predict too much: how the cellular machinery of memory anticipates the uncertain future." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **364**(1521): 1255-1262.
- Dunlop, B. W., E. B. Binder, D. Iosifescu, S. J. Mathew, T. C. Neylan, J. C. Pape, T. Carrillo-Roa, C. Green, B. Kinkead, D. Grigoriadis, B. O. Rothbaum, C. B. Nemeroff e H. S. Mayberg (2017). "Corticotropin-Releasing Factor Receptor 1 Antagonism Is Ineffective for Women With Posttraumatic Stress Disorder." Biol Psychiatry **82**(12): 866-874.
- Dunlop, B. W. e A. Wong (2019). "The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **89**: 361-379.
- Dupin, N., F. Mailliet, C. Rocher, K. Kessal, M. Spedding e T. M. Jay (2006). "Common efficacy of psychotropic drugs in restoring stress-induced impairment of prefrontal plasticity." Neurotox Res **10**(3-4): 193-198.
- Dwyer, J. B., A. Aftab, R. Radhakrishnan, A. Widge, C. I. Rodriguez, L. L. Carpenter, C. B. Nemeroff, W. M. McDonald, N. H. Kalin, A. P. A. C. o. R. T. F. o. N. Biomarkers e Treatments (2020). "Hormonal Treatments for Major Depressive Disorder: State of the Art." Am J Psychiatry **177**(8): 686-705.

Eagle, A. L., D. Knox, M. M. Roberts, K. Mulo, I. Liberzon, M. P. Galloway e S. A. Perrine (2013). "Single prolonged stress enhances hippocampal glucocorticoid receptor and phosphorylated protein kinase B levels." Neurosci Res **75**(2): 130-137.

Engelmann, M., R. Landgraf e C. T. Wotjak (2004). "The hypothalamic-neurohypophysial system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: an old concept revisited." Front Neuroendocrinol **25**(3-4): 132-149.

Fanselow, M. S. e R. C. Bolles (1979). "Naloxone and shock-elicited freezing in the rat." J Comp Physiol Psychol **93**(4): 736-744.

Fanselow, M. S. e L. S. Lester (1988). A functional behavioristic approach to aversively motivated behavior: Predatory imminence as a determinant of the topography of defensive behavior. Evolution and learning. R. C. Bolles e M. D. Beecher. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates: 185-212.

Fendt, M. e M. S. Fanselow (1999). "The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear." Neurosci Biobehav Rev **23**(5): 743-760.

Fernandes, C. e S. E. File (1996). "The influence of open arm ledges and maze experience in the elevated plus-maze." Pharmacol Biochem Behav **54**(1): 31-40.

Figueiredo, H. F., A. Bruestle, B. Bodie, C. M. Dolgas e J. P. Herman (2003). "The medial prefrontal cortex differentially regulates stress-induced c-fos expression in the forebrain depending on type of stressor." Eur J Neurosci **18**(8): 2357-2364.

Fornari, R. V., R. Wichmann, E. Atucha, T. Desprez, E. Eggens-Meijer e B. Roozendaal (2012). "Involvement of the insular cortex in regulating glucocorticoid effects on memory consolidation of inhibitory avoidance training." Front Behav Neurosci **6**: 10.

Gabbott, P. L., T. A. Warner, P. R. Jays, P. Salway e S. J. Busby (2005). "Prefrontal cortex in the rat: projections to subcortical autonomic, motor, and limbic centers." J Comp Neurol **492**(2): 145-177.

Gallagher, P. e A. H. Young (2006). "Mifepristone (RU-486) treatment for depression and psychosis: a review of the therapeutic implications." Neuropsychiatr Dis Treat **2**(1): 33-42.

Ganon-Elazar, E. e I. Akirav (2009). "Cannabinoid receptor activation in the basolateral amygdala blocks the effects of stress on the conditioning and extinction of inhibitory avoidance." J Neurosci **29**(36): 11078-11088.

Ganon-Elazar, E. e I. Akirav (2012). "Cannabinoids prevent the development of behavioral and endocrine alterations in a rat model of intense stress." Neuropsychopharmacology **37**(2): 456-466.

Gapp, K., S. Soldado-Magraner, M. Alvarez-Sanchez, J. Bohacek, G. Vernaz, H. Shu, T. B. Franklin, D. Wolfer e I. M. Mansuy (2014). "Early life stress in fathers improves behavioural flexibility in their offspring." Nat Commun **5**: 5466.

Garcia, A. M., F. P. Cardenas e S. Morato (2005). "Effect of different illumination levels on rat behavior in the elevated plus-maze." Physiol Behav **85**(3): 265-270.

Gazarini, L., C. A. Stern e L. J. Bertoglio (2011). "Protein synthesis in dorsal hippocampus supports the drug tolerance induced by prior elevated plus-maze experience." Neuroscience **179**: 179-187.

Gesing, A., A. Bilang-Bleuel, S. K. Droste, A. C. Linthorst, F. Holsboer e J. M. Reul (2001). "Psychological stress increases hippocampal mineralocorticoid receptor levels: involvement of corticotropin-releasing hormone." J Neurosci **21**(13): 4822-4829.

- Glavin, G. B., W. P. Pare, T. Sandbak, H. K. Bakke e R. Murison (1994). "Restraint stress in biomedical research: an update." Neurosci Biobehav Rev **18**(2): 223-249.
- Godoy, L. D., M. T. Rossignoli, P. Delfino-Pereira, N. Garcia-Cairasco e E. H. de Lima Umeoka (2018). "A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications." Front Behav Neurosci **12**: 127.
- Goldstein, D. S. e B. McEwen (2002). "Allostasis, homeostats, and the nature of stress." Stress **5**(1): 55-58.
- Golier, J. A., K. Caramanica, A. C. Michaelides, I. Makotkine, J. Schmeidler, P. D. Harvey e R. Yehuda (2016). "A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of mifepristone in Gulf War veterans with chronic multisymptom illness." Psychoneuroendocrinology **64**: 22-30.
- Graeff, F. G. (1989). Ansiolíticos. Drogas psicotrópicas e seu modo de ação. São Paulo, EPU: 1-83.
- Graeff, F. G. e H. Zangrossi JR (2002). Animal models of anxiety disorders. Biological Psychiatry. H. D'Haenen, J. A. den Boer e P. Willner. Chichester, John Wiley & Son Ltd: 880-889.
- Gray, J. A. e N. McNaughton (2000). The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system. London, Oxford University Press.
- Gregus, A., A. J. Wintink, A. C. Davis e L. E. Kalynchuk (2005). "Effect of repeated corticosterone injections and restraint stress on anxiety and depression-like behavior in male rats." Behav Brain Res **156**(1): 105-114.
- Groc, L., D. Choquet e F. Chaouloff (2008). "The stress hormone corticosterone conditions AMPAR surface trafficking and synaptic potentiation." Nat Neurosci **11**(8): 868-870.
- Guez, J., J. Cohen, M. Naveh-Benjamin, A. Shiber, Y. Yankovsky, R. Saar e H. Shalev (2013). "Associative memory impairment in acute stress disorder: characteristics and time course." Psychiatry Res **209**(3): 479-484.
- Harbuz, M. S. e S. L. Lightman (1992). "Stress and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: acute, chronic and immunological activation." J Endocrinol **134**(3): 327-339.
- Harrell, J. M., P. J. Murphy, Y. Morishima, H. Chen, J. F. Mansfield, M. D. Galigniana e W. B. Pratt (2004). "Evidence for glucocorticoid receptor transport on microtubules by dynein." J Biol Chem **279**(52): 54647-54654.
- Harris, A. P., M. C. Holmes, E. R. de Kloet, K. E. Chapman e J. R. Seckl (2013). "Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor balance in control of HPA axis and behaviour." Psychoneuroendocrinology **38**(5): 648-658.
- Herman, J. P., M. M. Ostrander, N. K. Mueller e H. Figueiredo (2005). "Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **29**(8): 1201-1213.
- Herry, C., F. Ferraguti, N. Singewald, J. J. Letzkus, I. Ehrlich e A. Luthi (2010). "Neuronal circuits of fear extinction." Eur J Neurosci **31**(4): 599-612.
- Hetem, L. A. B. (2004). Diagnóstico diferencial. Transtornos de Ansiedade. L. A. B. Hetem e F. G. Graeff. São Paulo, Atheneu: 191-206.
- Hill, M. N. e B. S. McEwen (2010). "Involvement of the endocannabinoid system in the neurobehavioural effects of stress and glucocorticoids." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **34**(5): 791-797.

Hlavacova, N., J. Bakos e D. Jezova (2010). "Eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor blocker, exerts anxiolytic effects accompanied by changes in stress hormone release." J Psychopharmacol **24**(5): 779-786.

Hlavacova, N. e D. Jezova (2008). "Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results in increased anxiety-like behavior." Horm Behav **54**(1): 90-97.

Hodgins, G. E., J. G. Blommel, B. W. Dunlop, D. Iosifescu, S. J. Mathew, T. C. Neylan, H. S. Mayberg e P. D. Harvey (2018). "Placebo Effects Across Self-Report, Clinician Rating, and Objective Performance Tasks Among Women With Post-Traumatic Stress Disorder: Investigation of Placebo Response in a Pharmacological Treatment Study of Post-Traumatic Stress Disorder." J Clin Psychopharmacol **38**(3): 200-206.

Hokenson, R. E., A. K. Short, Y. Chen, A. L. Pham, E. T. Adams, J. L. Bolton, V. Swarup, C. M. Gall e T. Z. Baram (2021). "Unexpected Role of Physiological Estrogen in Acute Stress-Induced Memory Deficits." J Neurosci **41**(4): 648-662.

Holmes, A. e C. L. Wellman (2009). "Stress-induced prefrontal reorganization and executive dysfunction in rodents." Neurosci Biobehav Rev **33**(6): 773-783.

Hoover, W. B. e R. P. Vertes (2007). "Anatomical analysis of afferent projections to the medial prefrontal cortex in the rat." Brain Struct Funct **212**(2): 149-179.

Hruska, B., P. K. Cullen e D. L. Delahanty (2014). "Pharmacological modulation of acute trauma memories to prevent PTSD: considerations from a developmental perspective." Neurobiol Learn Mem **112**: 122-129.

Hunt, H. J., N. C. Ray, G. Hynd, J. Sutton, M. Sajad, E. O'Connor, S. Ahmed, P. Lockey, S. Daly, G. Buckley, R. D. Clark, R. Roe, C. Blasey e J. Belanoff (2012). "Discovery of a novel non-steroidal GR antagonist with in vivo efficacy in the olanzapine-induced weight gain model in the rat." Bioorg Med Chem Lett **22**(24): 7376-7380.

Hurley, K. M., H. Herbert, M. M. Moga e C. B. Saper (1991). "Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat." J Comp Neurol **308**(2): 249-276.

Izquierdo, I., L. A. Izquierdo, D. M. Barros, T. Mello e Souza, M. M. de Souza, J. Quevedo, C. Rodrigues, M. K. Sant'Anna, M. Madruga e J. H. Medina (1998). "Differential involvement of cortical receptor mechanisms in working, short-term and long-term memory." Behav Pharmacol **9**(5-6): 421-427.

Izquierdo, I. e J. L. McGaugh (2000). "Behavioural pharmacology and its contribution to the molecular basis of memory consolidation." Behav Pharmacol **11**(7-8): 517-534.

Joels, M. (2006). "Corticosteroid effects in the brain: U-shape it." Trends Pharmacol Sci **27**(5): 244-250.

Joels, M. e T. Z. Baram (2009). "The neuro-symphony of stress." Nat Rev Neurosci **10**(6): 459-466.

Joels, M., W. Heslen e E. R. de Kloet (1991). "Mineralocorticoid hormones suppress serotonin-induced hyperpolarization of rat hippocampal CA1 neurons." J Neurosci **11**(8): 2288-2294.

Joels, M., H. Karst, R. DeRijk e E. R. de Kloet (2008). "The coming out of the brain mineralocorticoid receptor." Trends Neurosci **31**(1): 1-7.

Joels, M., H. Karst e R. A. Sarabdjitsingh (2018). "The stressed brain of humans and rodents." Acta Physiol (Oxf) **223**(2): e13066.

Joels, M., Z. Pu, O. Wiegert, M. S. Oitzl e H. J. Krugers (2006). "Learning under stress: how does it work?" Trends Cogn Sci **10**(4): 152-158.

Joels, M., R. A. Sarabdjitsingh e H. Karst (2012). "Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and chronic modes." Pharmacol Rev **64**(4): 901-938.

Jones, K. R., B. Myers e J. P. Herman (2011). "Stimulation of the prelimbic cortex differentially modulates neuroendocrine responses to psychogenic and systemic stressors." Physiol Behav **104**(2): 266-271.

Kaouane, N., Y. Porte, M. Vallee, L. Brayda-Bruno, N. Mons, L. Calandreau, A. Marighetto, P. V. Piazza e A. Desmedt (2012). "Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice." Science **335**(6075): 1510-1513.

Kessler, R. C., P. Berglund, O. Demler, R. Jin, K. R. Merikangas e E. E. Walters (2005). "Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication." Arch Gen Psychiatry **62**(6): 593-602.

Kim, H., J. H. Yi, K. Choi, S. Hong, K. S. Shin e S. J. Kang (2014). "Regional differences in acute corticosterone-induced dendritic remodeling in the rat brain and their behavioral consequences." BMC Neurosci **15**: 65.

Kim, J. J., H. J. Lee, J. S. Han e M. G. Packard (2001). "Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning." J Neurosci **21**(14): 5222-5228.

Kim, P. J., M. A. Cole, B. A. Kalman e R. L. Spencer (1998). "Evaluation of RU28318 and RU40555 as selective mineralocorticoid receptor and glucocorticoid receptor antagonists, respectively: receptor measures and functional studies." J Steroid Biochem Mol Biol **67**(3): 213-222.

Knapska, E., M. Macias, M. Mikosz, A. Nowak, D. Owczarek, M. Wawrzyniak, M. Pieprzyk, I. A. Cymerman, T. Werka, M. Sheng, S. Maren, J. Jaworski e L. Kaczmarek (2012). "Functional anatomy of neural circuits regulating fear and extinction." Proc Natl Acad Sci U S A **109**(42): 17093-17098.

Knapska, E. e S. Maren (2009). "Reciprocal patterns of c-Fos expression in the medial prefrontal cortex and amygdala after extinction and renewal of conditioned fear." Learn Mem **16**(8): 486-493.

Koenen, K. C., A. Ratanatharathorn, L. Ng, K. A. McLaughlin, E. J. Bromet, D. J. Stein, E. G. Karam, A. Meron Ruscio, C. Benjet, K. Scott, L. Atwoli, M. Petukhova, C. C. W. Lim, S. Aguilar-Gaxiola, A. Al-Hamzawi, J. Alonso, B. Bunting, M. Ciutan, G. de Girolamo, L. Degenhardt, O. Gureje, J. M. Haro, Y. Huang, N. Kawakami, S. Lee, F. Navarro-Mateu, B. E. Pennell, M. Piazza, N. Sampson, M. Ten Have, Y. Torres, M. C. Viana, D. Williams, M. Xavier e R. C. Kessler (2017). "Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys." Psychol Med **47**(13): 2260-2274.

Korte, S. M., S. F. Boer, E. R. Kloet e B. Bohus (1995). "Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze." Psychoneuroendocrinology **20**(4): 385-394.

Korte, S. M., S. F. de Boer, E. R. de Kloet e B. Bohus (1995). "Anxiolytic-like effects of selective mineralocorticoid and glucocorticoid antagonists on fear-enhanced behavior in the elevated plus-maze." Psychoneuroendocrinology **20**(4): 385-394.

Krishnan, V., M. H. Han, D. L. Graham, O. Berton, W. Renthal, S. J. Russo, Q. Laplant, A. Graham, M. Lutter, D. C. Lagace, S. Ghose, R. Reister, P. Tannous, T. A. Green, R. L. Neve, S. Chakravarty, A. Kumar, A. J. Eisch, D. W. Self, F. S. Lee, C. A. Tamminga, D. C. Cooper, H. K. Gershenfeld e E. J. Nestler (2007). "Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions." Cell **131**(2): 391-404.

- Krugers, H. J., C. C. Hoogenraad e L. Groc (2010). "Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory." Nat Rev Neurosci **11**(10): 675-681.
- Kruk, M. R., J. Haller, W. Meelis e E. R. de Kloet (2013). "Mineralocorticoid receptor blockade during a rat's first violent encounter inhibits its subsequent propensity for violence." Behav Neurosci **127**(4): 505-514.
- Kubota, Y., R. Hattori e Y. Yui (1994). "Three distinct subpopulations of GABAergic neurons in rat frontal agranular cortex." Brain Res **649**(1-2): 159-173.
- Kuhlmann, S., C. Kirschbaum e O. T. Wolf (2005). "Effects of oral cortisol treatment in healthy young women on memory retrieval of negative and neutral words." Neurobiol Learn Mem **83**(2): 158-162.
- Lachize, S., E. M. Apostolakis, S. van der Laan, A. M. Tijssen, J. Xu, E. R. de Kloet e O. C. Meijer (2009). "Steroid receptor coactivator-1 is necessary for regulation of corticotropin-releasing hormone by chronic stress and glucocorticoids." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(19): 8038-8042.
- Lacroix, L., S. Spinelli, C. A. Heidbreder e J. Feldon (2000). "Differential role of the medial and lateral prefrontal cortices in fear and anxiety." Behav Neurosci **114**(6): 1119-1130.
- Lau, C., J. D. Whiteman e J. J. Blundell (2015). Endogenous Glucocorticoids in Traumatic Memory Extinction: Implications for PTSD. Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder. C. R. Martin, V. R. Preedy e V. B. Patel, Springer, Cham.
- Le Moal, M. (2007). "Historical approach and evolution of the stress concept: a personal account." Psychoneuroendocrinology **32 Suppl 1**: S3-9.
- LeDoux, J. E. (2000). "Emotion circuits in the brain." Annu Rev Neurosci **23**: 155-184.
- Leuner, B. e T. J. Shors (2013). "Stress, anxiety, and dendritic spines: what are the connections?" Neuroscience **251**: 108-119.
- Li, S. S. e G. P. McNally (2014). "The conditions that promote fear learning: prediction error and Pavlovian fear conditioning." Neurobiol Learn Mem **108**: 14-21.
- Lightman, S. L. (2008). "The neuroendocrinology of stress: a never ending story." J Neuroendocrinol **20**(6): 880-884.
- Lightman, S. L., C. C. Wiles, H. C. Atkinson, D. E. Henley, G. M. Russell, J. A. Leendertz, M. A. McKenna, F. Spiga, S. A. Wood e B. L. Conway-Campbell (2008). "The significance of glucocorticoid pulsatility." Eur J Pharmacol **583**(2-3): 255-262.
- Lister, R. G. (1987). "The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse." Psychopharmacology (Berl) **92**(2): 180-185.
- Litz, B. T., K. Salters-Pedneault, M. M. Steenkamp, J. A. Hermos, R. A. Bryant, M. W. Otto e S. G. Hofmann (2012). "A randomized placebo-controlled trial of D-cycloserine and exposure therapy for posttraumatic stress disorder." J Psychiatr Res **46**(9): 1184-1190.
- Lovallo, W. R., J. L. Robinson, D. C. Glahn e P. T. Fox (2010). "Acute effects of hydrocortisone on the human brain: an fMRI study." Psychoneuroendocrinology **35**(1): 15-20.
- Lucassen, P. J., J. Pruessner, N. Sousa, O. F. Almeida, A. M. Van Dam, G. Rajkowska, D. F. Swaab e B. Czeh (2014). "Neuropathology of stress." Acta Neuropathol **127**(1): 109-135.
- Ludascher, P., C. Schmahl, R. E. Feldmann, Jr., N. Kleindienst, M. Schneider e M. Bohus (2015). "No evidence for differential dose effects of hydrocortisone on intrusive memories in female patients with complex post-traumatic stress disorder--a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study." J Psychopharmacol **29**(10): 1077-1084.

- Lupien, S. J., C. Buss, T. E. Schramek, F. Maheu e J. Pruessner (2005). "Hormetic influence of glucocorticoids on human memory." Nonlinearity Biol Toxicol Med **3**(1): 23-56.
- Lupien, S. J., S. King, M. J. Meaney e B. S. McEwen (2001). "Can poverty get under your skin? basal cortisol levels and cognitive function in children from low and high socioeconomic status." Dev Psychopathol **13**(3): 653-676.
- Lupien, S. J. e B. S. McEwen (1997). "The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies." Brain Res Brain Res Rev **24**(1): 1-27.
- Maggio, N. e M. Segal (2012). "Cellular basis of a rapid effect of mineralocorticosteroid receptors activation on LTP in ventral hippocampal slices." Hippocampus **22**(2): 267-275.
- Makino, S., P. W. Gold e J. Schulkin (1994). "Effects of corticosterone on CRH mRNA and content in the bed nucleus of the stria terminalis; comparison with the effects in the central nucleus of the amygdala and the paraventricular nucleus of the hypothalamus." Brain Res **657**(1-2): 141-149.
- Massaad, C., M. Lombes, M. Aggerbeck, M. E. Rafestin-Oblin e R. Barouki (1997). "Cell-specific, promoter-dependent mineralocorticoid agonist activity of spironolactone." Mol Pharmacol **51**(2): 285-292.
- McCormick, C. M., C. Smith e I. Z. Mathews (2008). "Effects of chronic social stress in adolescence on anxiety and neuroendocrine response to mild stress in male and female rats." Behav Brain Res **187**(2): 228-238.
- McEown, K. e D. Treit (2011). "Mineralocorticoid receptors in the medial prefrontal cortex and hippocampus mediate rats' unconditioned fear behaviour." Horm Behav **60**(5): 581-588.
- McEwen, B. S. (1998). "Protective and damaging effects of stress mediators." N Engl J Med **338**(3): 171-179.
- McEwen, B. S., C. Nasca e J. D. Gray (2016). "Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex." Neuropsychopharmacology **41**(1): 3-23.
- McEwen, B. S. e R. M. Sapolsky (1995). "Stress and cognitive function." Curr Opin Neurobiol **5**(2): 205-216.
- McEwen, B. S., J. M. Weiss e L. S. Schwartz (1968). "Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain." Nature **220**(5170): 911-912.
- McEwen, B. S. e J. C. Wingfield (2003). "The concept of allostasis in biology and biomedicine." Horm Behav **43**(1): 2-15.
- McFarlane, A. C. (2010). "The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences." World Psychiatry **9**(1): 3-10.
- McGaugh, J. L. (1966). "Time-dependent processes in memory storage." Science **153**(3742): 1351-1358.
- McGaugh, J. L. (2000). "Memory--a century of consolidation." Science **287**(5451): 248-251.
- McKlveen, J. M., B. Myers, J. N. Flak, J. Bundzikova, M. B. Solomon, K. B. Seroogy e J. P. Herman (2013). "Role of prefrontal cortex glucocorticoid receptors in stress and emotion." Biol Psychiatry **74**(9): 672-679.
- McKlveen, J. M., B. Myers e J. P. Herman (2015). "The medial prefrontal cortex: coordinator of autonomic, neuroendocrine and behavioural responses to stress." J Neuroendocrinol **27**(6): 446-456.

- McNaughton, N. e P. J. Corr (2004). "A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance." Neurosci Biobehav Rev **28**(3): 285-305.
- Meyer, M., M. C. Gonzalez Deniselle, H. Hunt, E. R. de Kloet e A. F. De Nicola (2014). "The selective glucocorticoid receptor modulator CORT108297 restores faulty hippocampal parameters in Wobbler and corticosterone-treated mice." J Steroid Biochem Mol Biol **143**: 40-48.
- Mikics, E., B. Barsy, B. Barsvari e J. Haller (2005). "Behavioral specificity of non-genomic glucocorticoid effects in rats: effects on risk assessment in the elevated plus-maze and the open-field." Horm Behav **48**(2): 152-162.
- Milad, M. R., S. P. Orr, N. B. Lasko, Y. Chang, S. L. Rauch e R. K. Pitman (2008). "Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD: results of a twin study." J Psychiatr Res **42**(7): 515-520.
- Milad, M. R. e G. J. Quirk (2002). "Neurons in medial prefrontal cortex signal memory for fear extinction." Nature **420**(6911): 70-74.
- Miller, M. W., A. E. McKinney, F. S. Kanter, K. J. Korte e W. R. Lovallo (2011). "Hydrocortisone suppression of the fear-potentiated startle response and posttraumatic stress disorder." Psychoneuroendocrinology **36**(7): 970-980.
- Mineka, S. (1992). "Evolutionary Memories, Emotional Processing, and the Emotional Disorders." Psychology of Learning and Motivation **28**: 161-206.
- Mitra, R., S. Jadhav, B. S. McEwen, A. Vyas e S. Chattarji (2005). "Stress duration modulates the spatiotemporal patterns of spine formation in the basolateral amygdala." Proc Natl Acad Sci U S A **102**(26): 9371-9376.
- Mitra, R. e R. M. Sapolsky (2008). "Acute corticosterone treatment is sufficient to induce anxiety and amygdaloid dendritic hypertrophy." Proc Natl Acad Sci U S A **105**(14): 5573-5578.
- Mobbs, D., C. C. Hagan, T. Dalgleish, B. Silston e C. Prevost (2015). "The ecology of human fear: survival optimization and the nervous system." Front Neurosci **9**: 55.
- Morgan, M. A., L. M. Romanski e J. E. LeDoux (1993). "Extinction of emotional learning: contribution of medial prefrontal cortex." Neurosci Lett **163**(1): 109-113.
- Morsink, M. C., M. Joels, R. A. Sarabdjitsingh, O. C. Meijer, E. R. De Kloet e N. A. Datson (2006). "The dynamic pattern of glucocorticoid receptor-mediated transcriptional responses in neuronal PC12 cells." J Neurochem **99**(4): 1282-1298.
- Muigg, P., A. Hetzenauer, G. Hauer, M. Hauschild, S. Gaburro, E. Frank, R. Landgraf e N. Singewald (2008). "Impaired extinction of learned fear in rats selectively bred for high anxiety-evidence of altered neuronal processing in prefrontal-amygdala pathways." Eur J Neurosci **28**(11): 2299-2309.
- Nadel, L., A. Hupbach, R. Gomez e K. Newman-Smith (2012). "Memory formation, consolidation and transformation." Neurosci Biobehav Rev **36**(7): 1640-1645.
- Nader, K., G. E. Schafe e J. E. Le Doux (2000). "Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval." Nature **406**(6797): 722-726.
- Nakayama, D., Y. Yamasaki, N. Matsuki e H. Nomura (2013). "Post-retrieval late process contributes to persistence of reactivated fear memory." Learn Mem **20**(6): 307-310.
- Nguyen, E. T., J. L. Caldwell, J. Streicher, V. Ghisays, N. J. Balmer, C. M. Estrada e M. B. Solomon (2018). "Differential effects of imipramine and CORT118335 (Glucocorticoid receptor

modulator/mineralocorticoid receptor antagonist) on brain-endocrine stress responses and depression-like behavior in female rats." Behav Brain Res **336**: 99-110.

Nguyen, E. T., J. Streicher, S. Berman, J. L. Caldwell, V. Ghisays, C. M. Estrada, A. C. Wulsin e M. B. Solomon (2017). "A mixed glucocorticoid/mineralocorticoid receptor modulator dampens endocrine and hippocampal stress responsivity in male rats." Physiol Behav **178**: 82-92.

Ninomiya, E. M., B. J. Martynhak, J. M. Zanoveli, D. Correia, C. da Cunha e R. Andreatini (2010). "Spironolactone and low-dose dexamethasone enhance extinction of contextual fear conditioning." Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry **34**(7): 1229-1235.

Nordeen, S. K., B. J. Bona, C. A. Beck, D. P. Edwards, K. C. Borrer e D. B. DeFranco (1995). "The two faces of a steroid antagonist: when an antagonist isn't." Steroids **60**(1): 97-104.

Novaes, L. S., L. M. Bueno-de-Camargo e C. D. Munhoz (2021). "Environmental enrichment prevents the late effect of acute stress-induced fear extinction deficit: the role of hippocampal AMPA-GluA1 phosphorylation." Transl Psychiatry **11**(1): 18.

Novaes, L. S., L. M. Bueno-de-Camargo, A. Shigeo-Almeida, V. A. L. Juliano, N. B. Santos, K. A. Goosens e C. D. Munhoz (2022). Genomic effects of the glucocorticoid receptor guide the acute stress-induced delayed anxiety and basolateral amygdala spine plasticity in rats. BioRxiv.

Novaes, L. S., N. B. Dos Santos, R. F. P. Batalhote, M. B. Malta, R. Camarini, C. Scavone e C. D. Munhoz (2017). "Environmental enrichment protects against stress-induced anxiety: Role of glucocorticoid receptor, ERK, and CREB signaling in the basolateral amygdala." Neuropharmacology **113**(Pt A): 457-466.

Novaes, L. S., N. B. Dos Santos, J. G. Perfetto, K. A. Goosens e C. D. Munhoz (2018). "Environmental enrichment prevents acute restraint stress-induced anxiety-related behavior but not changes in basolateral amygdala spine density." Psychoneuroendocrinology **98**: 6-10.

Oitzl, M. S., D. L. Champagne, R. van der Veen e E. R. de Kloet (2010). "Brain development under stress: hypotheses of glucocorticoid actions revisited." Neurosci Biobehav Rev **34**(6): 853-866.

Oitzl, M. S. e E. R. de Kloet (1992). "Selective corticosteroid antagonists modulate specific aspects of spatial orientation learning." Behav Neurosci **106**(1): 62-71.

Oitzl, M. S., M. Fluttert e E. R. de Kloet (1994). "The effect of corticosterone on reactivity to spatial novelty is mediated by central mineralocorticosteroid receptors." Eur J Neurosci **6**(7): 1072-1079.

Oitzl, M. S., M. Josephy e B. M. Spruijt (1993). "An ACTH/MSH(4-9) analog counteracts the behavioral effects of a mineralocorticoid receptor antagonist." Pharmacol Biochem Behav **44**(2): 447-450.

Olesen, J., A. Gustavsson, M. Svensson, H. U. Wittchen, B. Jonsson, C. s. group e C. European Brain (2012). "The economic cost of brain disorders in Europe." Eur J Neurol **19**(1): 155-162.

Olijslagers, J. E., E. R. de Kloet, Y. Elgersma, G. M. van Woerden, M. Joels e H. Karst (2008). "Rapid changes in hippocampal CA1 pyramidal cell function via pre- as well as postsynaptic membrane mineralocorticoid receptors." Eur J Neurosci **27**(10): 2542-2550.

Orr, S. P., L. J. Metzger, N. B. Lasko, M. L. Macklin, T. Peri e R. K. Pitman (2000). "De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder." J Abnorm Psychol **109**(2): 290-298.

- Orr, S. P., L. J. Metzger e R. K. Pitman (2002). "Psychophysiology of post-traumatic stress disorder." Psychiatr Clin North Am **25**(2): 271-293.
- Ozer, E. J., S. R. Best, T. L. Lipsey e D. S. Weiss (2003). "Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis." Psychol Bull **129**(1): 52-73.
- Pace, T. W. e R. L. Spencer (2005). "Disruption of mineralocorticoid receptor function increases corticosterone responding to a mild, but not moderate, psychological stressor." Am J Physiol Endocrinol Metab **288**(6): E1082-1088.
- Pare, W. P. e G. B. Glavin (1986). "Restraint stress in biomedical research: a review." Neurosci Biobehav Rev **10**(3): 339-370.
- Pasricha, N., M. Joels e H. Karst (2011). "Rapid effects of corticosterone in the mouse dentate gyrus via a nongenomic pathway." J Neuroendocrinol **23**(2): 143-147.
- Patel, P. D., J. F. Lopez, D. M. Lyons, S. Burke, M. Wallace e A. F. Schatzberg (2000). "Glucocorticoid and mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain." J Psychiatr Res **34**(6): 383-392.
- Paxinos, G. e C. Watson (2008). The rat brain in stereotaxic coordinates. New York, NY, Academic Press.
- Pedreira, M. E., L. M. Perez-Cuesta e H. Maldonado (2004). "Mismatch between what is expected and what actually occurs triggers memory reconsolidation or extinction." Learn Mem **11**(5): 579-585.
- Pellow, S., P. Chopin, S. E. File e M. Briley (1985). "Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat." J Neurosci Methods **14**(3): 149-167.
- Pereira, M. E. C. (1997). Mudanças no conceito de ansiedade. Transtornos de ansiedade. L. A. B. HETEM e F. G. GAEFF. São Paulo, Científica Nacional Ltda: 3-47.
- Peters, S., D. A. Slattery, N. Uschold-Schmidt, S. O. Reber e I. D. Neumann (2014). "Dose-dependent effects of chronic central infusion of oxytocin on anxiety, oxytocin receptor binding and stress-related parameters in mice." Psychoneuroendocrinology **42**: 225-236.
- Piazza, P. V. e M. L. Le Moal (1996). "Pathophysiological basis of vulnerability to drug abuse: role of an interaction between stress, glucocorticoids, and dopaminergic neurons." Annu Rev Pharmacol Toxicol **36**: 359-378.
- Powell, D. A., B. Maxwell e J. Penney (1996). "Neuronal activity in the medial prefrontal cortex during Pavlovian eyeblink and nictitating membrane conditioning." J Neurosci **16**(19): 6296-6306.
- Prager, E. M. e L. R. Johnson (2009). "Stress at the synapse: signal transduction mechanisms of adrenal steroids at neuronal membranes." Sci Signal **2**(86): re5.
- Przybylski, J. e S. J. Sara (1997). "Reconsolidation of memory after its reactivation." Behav Brain Res **84**(1-2): 241-246.
- Quillfeldt, J. A. (2019). "Temporal Flexibility of Systems Consolidation and the Synaptic Occupancy/Reset Theory (SORT): Cues About the Nature of the Engram." Front Synaptic Neurosci **11**: 1.
- Quirk, G. J., R. Garcia e F. Gonzalez-Lima (2006). "Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear." Biol Psychiatry **60**(4): 337-343.
- Quirk, G. J., G. K. Russo, J. L. Barron e K. Lebron (2000). "The role of ventromedial prefrontal cortex in the recovery of extinguished fear." J Neurosci **20**(16): 6225-6231.

Radley, J. J., C. M. Arias e P. E. Sawchenko (2006). "Regional differentiation of the medial prefrontal cortex in regulating adaptive responses to acute emotional stress." J Neurosci **26**(50): 12967-12976.

Rao, R. P., S. Anilkumar, B. S. McEwen e S. Chattarji (2012). "Glucocorticoids protect against the delayed behavioral and cellular effects of acute stress on the amygdala." Biol Psychiatry **72**(6): 466-475.

Ratka, A., W. Sutanto, M. Bloemers e E. R. de Kloet (1989). "On the role of brain mineralocorticoid (type I) and glucocorticoid (type II) receptors in neuroendocrine regulation." Neuroendocrinology **50**(2): 117-123.

Regehr, C. e V. R. LeBlanc (2017). "PTSD, Acute Stress, Performance and Decision-Making in Emergency Service Workers." J Am Acad Psychiatry Law **45**(2): 184-192.

Richter-Levin, G. e C. Sandi (2021). "Title: "Labels Matter: Is it stress or is it Trauma?"". Transl Psychiatry **11**(1): 385.

Rodgers, R. J., J. Haller, A. Holmes, J. Halasz, T. J. Walton e P. F. Brain (1999). "Corticosterone response to the plus-maze: high correlation with risk assessment in rats and mice." Physiol Behav **68**(1-2): 47-53.

Rodgers, R. J. e N. J. Johnson (1995). "Factor analysis of spatiotemporal and ethological measures in the murine elevated plus-maze test of anxiety." Pharmacol Biochem Behav **52**(2): 297-303.

Roosendaal, B., D. J. de Quervain, G. Schelling e J. L. McGaugh (2004). "A systemically administered beta-adrenoceptor antagonist blocks corticosterone-induced impairment of contextual memory retrieval in rats." Neurobiol Learn Mem **81**(2): 150-154.

Roosendaal, B., G. K. Hui, I. R. Hui, D. J. Berlau, J. L. McGaugh e N. M. Weinberger (2006). "Basolateral amygdala noradrenergic activity mediates corticosterone-induced enhancement of auditory fear conditioning." Neurobiol Learn Mem **86**(3): 249-255.

Roosendaal, B., B. T. Nguyen, A. E. Power e J. L. McGaugh (1999). "Basolateral amygdala noradrenergic influence enables enhancement of memory consolidation induced by hippocampal glucocorticoid receptor activation." Proc Natl Acad Sci U S A **96**(20): 11642-11647.

Sandi, C. e M. T. Pinelo-Nava (2007). "Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms." Neural Plast **2007**: 78970.

Sandi, C. e S. P. Rose (1994). "Corticosteroid receptor antagonists are amnesic for passive avoidance learning in day-old chicks." Eur J Neurosci **6**(8): 1292-1297.

Santomauro, D. F., A. M. Herrera, J. Shadid e C.-M. D. Collaborators (2021). "Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic." Lancet **398**(10312): 1700-1712.

Sara, S. J. (2000). "Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering." Learn Mem **7**(2): 73-84.

Sawamura, T., T. Klengel, A. Armario, T. Jovanovic, S. D. Norrholm, K. J. Ressler e R. Andero (2016). "Dexamethasone Treatment Leads to Enhanced Fear Extinction and Dynamic Fkbp5 Regulation in Amygdala." Neuropsychopharmacology **41**(3): 832-846.

Schafe, G. E., K. Nader, H. T. Blair e J. E. LeDoux (2001). "Memory consolidation of Pavlovian fear conditioning: a cellular and molecular perspective." Trends Neurosci **24**(9): 540-546.

Schelling, G., J. Briegel, B. Roozendaal, C. Stoll, H. B. Rothenhausler e H. P. Kapfhammer (2001). "The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors." Biol Psychiatry **50**(12): 978-985.

Schneiderman, N., G. Ironson e S. D. Siegel (2005). "Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants." Annu Rev Clin Psychol **1**: 607-628.

Shah, A. A. e D. Treit (2003). "Excitotoxic lesions of the medial prefrontal cortex attenuate fear responses in the elevated-plus maze, social interaction and shock probe burying tests." Brain Res **969**(1-2): 183-194.

Shepherd, J. K., S. S. Grewal, A. Fletcher, D. J. Bill e C. T. Dourish (1994). "Behavioural and pharmacological characterisation of the elevated "zero-maze" as an animal model of anxiety." Psychopharmacology (Berl) **116**(1): 56-64.

Shin, L. M. e I. Liberzon (2010). "The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders." Neuropsychopharmacology **35**(1): 169-191.

Shin, L. M., S. P. Orr, M. A. Carson, S. L. Rauch, M. L. Macklin, N. B. Lasko, P. M. Peters, L. J. Metzger, D. D. Dougherty, P. A. Cannistraro, N. M. Alpert, A. J. Fischman e R. K. Pitman (2004). "Regional cerebral blood flow in the amygdala and medial prefrontal cortex during traumatic imagery in male and female Vietnam veterans with PTSD." Arch Gen Psychiatry **61**(2): 168-176.

Shin, L. M., C. I. Wright, P. A. Cannistraro, M. M. Wedig, K. McMullin, B. Martis, M. L. Macklin, N. B. Lasko, S. R. Cavanagh, T. S. Krangel, S. P. Orr, R. K. Pitman, P. J. Whalen e S. L. Rauch (2005). "A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder." Arch Gen Psychiatry **62**(3): 273-281.

Shoji, H. e K. Mizoguchi (2010). "Acute and repeated stress differentially regulates behavioral, endocrine, neural parameters relevant to emotional and stress response in young and aged rats." Behav Brain Res **211**(2): 169-177.

Shoshan, N., A. Segev, H. Abush, T. Mizrachi Zer-Aviv e I. Akirav (2017). "Cannabinoids prevent the differential long-term effects of exposure to severe stress on hippocampal- and amygdala-dependent memory and plasticity." Hippocampus **27**(10): 1093-1109.

Sierra-Mercado, D., N. Padilla-Coreano e G. J. Quirk (2011). "Dissociable roles of prelimbic and infralimbic cortices, ventral hippocampus, and basolateral amygdala in the expression and extinction of conditioned fear." Neuropsychopharmacology **36**(2): 529-538.

Sijbrandij, M., A. Kleiboer, J. I. Bisson, C. Barbui e P. Cuijpers (2015). "Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis." Lancet Psychiatry **2**(7): 584.

Simeon, D., M. Knutelska, R. Yehuda, F. Putnam, J. Schmeidler e L. M. Smith (2007). "Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in dissociative disorders, post-traumatic stress disorder, and healthy volunteers." Biol Psychiatry **61**(8): 966-973.

Solomon, M. B., A. C. Wulsin, T. Rice, D. Wick, B. Myers, J. McKlveen, J. N. Flak, Y. Ulrich-Lai e J. P. Herman (2014). "The selective glucocorticoid receptor antagonist CORT 108297 decreases neuroendocrine stress responses and immobility in the forced swim test." Horm Behav **65**(4): 363-371.

Soravia, L. M., M. Heinrichs, A. Aerni, C. Maroni, G. Schelling, U. Ehlert, B. Roozendaal e D. J. de Quervain (2006). "Glucocorticoids reduce phobic fear in humans." Proc Natl Acad Sci U S A **103**(14): 5585-5590.

- Southwick, S. M., D. Bremner, J. H. Krystal e D. S. Charney (1994). "Psychobiologic research in post-traumatic stress disorder." Psychiatr Clin North Am **17**(2): 251-264.
- Souza, R. R., S. Dal Bo, E. R. de Kloet, M. S. Oitzl e A. P. Carobrez (2014). "Paradoxical mineralocorticoid receptor-mediated effect in fear memory encoding and expression of rats submitted to an olfactory fear conditioning task." Neuropharmacology **79**: 201-211.
- Steenkamp, M. M., B. T. Litz, C. W. Hoge e C. R. Marmar (2015). "Psychotherapy for Military-Related PTSD: A Review of Randomized Clinical Trials." JAMA **314**(5): 489-500.
- Stein, D. J. e C. Bouwer (1997). "A neuro-evolutionary approach to the anxiety disorders." J Anxiety Disord **11**(4): 409-429.
- Sullivan, R. M. e A. Gratton (1999). "Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats." J Neurosci **19**(7): 2834-2840.
- Suris, A., C. North, B. Adinoff, C. M. Powell e R. Greene (2010). "Effects of exogenous glucocorticoid on combat-related PTSD symptoms." Ann Clin Psychiatry **22**(4): 274-279.
- Sutanto, W. e E. R. de Kloet (1994). "The use of various animal models in the study of stress and stress-related phenomena." Lab Anim **28**(4): 293-306.
- Suzuki, A., S. A. Josselyn, P. W. Frankland, S. Masushige, A. J. Silva e S. Kida (2004). "Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures." J Neurosci **24**(20): 4787-4795.
- Tafet, G. E. e C. B. Nemeroff (2020). "Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis." Front Psychiatry **11**: 443.
- Takao, K. e T. Miyakawa (2006). "Light/dark transition test for mice." J Vis Exp(1): 104.
- Treit, D., J. Menard e C. Royan (1993). "Anxiogenic stimuli in the elevated plus-maze." Pharmacol Biochem Behav **44**(2): 463-469.
- Tyrka, A. R., S. H. Parade, E. S. Welch, K. K. Ridout, L. H. Price, C. Marsit, N. S. Philip e L. L. Carpenter (2016). "Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders." Transl Psychiatry **6**(7): e848.
- Ulrich-Lai, Y. M. e J. P. Herman (2009). "Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses." Nat Rev Neurosci **10**(6): 397-409.
- Valles, A., O. Marti e A. Armario (2003). "Long-term effects of a single exposure to immobilization stress on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: transcriptional evidence for a progressive desensitization process." Eur J Neurosci **18**(6): 1353-1361.
- VanElzakker, M. B., M. K. Dahlgren, F. C. Davis, S. Dubois e L. M. Shin (2014). "From Pavlov to PTSD: the extinction of conditioned fear in rodents, humans, and anxiety disorders." Neurobiol Learn Mem **113**: 3-18.
- Vertes, R. P. (2004). "Differential projections of the infralimbic and prelimbic cortex in the rat." Synapse **51**(1): 32-58.
- Viana, M. C. e L. H. Andrade (2012). "Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the Sao Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the Sao Paulo Megacity Mental Health Survey." Braz J Psychiatry **34**(3): 249-260.
- Vianna, M. R., D. M. Barros, T. Silva, H. Choi, C. Madche, C. Rodrigues, J. H. Medina e I. Izquierdo (2000). "Pharmacological demonstration of the differential involvement of protein kinase C isoforms in short- and long-term memory formation and retrieval of one-trial avoidance in rats." Psychopharmacology (Berl) **150**(1): 77-84.

- Vidal-Gonzalez, I., B. Vidal-Gonzalez, S. L. Rauch e G. J. Quirk (2006). "Microstimulation reveals opposing influences of prelimbic and infralimbic cortex on the expression of conditioned fear." Learn Mem **13**(6): 728-733.
- Vogel, S., G. Fernandez, M. Joels e L. Schwabe (2016). "Cognitive Adaptation under Stress: A Case for the Mineralocorticoid Receptor." Trends Cogn Sci **20**(3): 192-203.
- Weger, M. e C. Sandi (2018). "High anxiety trait: A vulnerable phenotype for stress-induced depression." Neurosci Biobehav Rev **87**: 27-37.
- Wicking, M., F. Steiger, F. Nees, S. J. Diener, O. Grimm, M. Ruttorf, L. R. Schad, T. Winkelmann, G. Wirtz e H. Flor (2016). "Deficient fear extinction memory in posttraumatic stress disorder." Neurobiol Learn Mem **136**: 116-126.
- Wolf, O. T. (2009). "Stress and memory in humans: twelve years of progress?" Brain Res **1293**: 142-154.
- Wulsin, A. C., J. P. Herman e M. B. Solomon (2010). "Mifepristone decreases depression-like behavior and modulates neuroendocrine and central hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responsiveness to stress." Psychoneuroendocrinology **35**(7): 1100-1112.
- Xue, C., Y. Ge, B. Tang, Y. Liu, P. Kang, M. Wang e L. Zhang (2015). "A meta-analysis of risk factors for combat-related PTSD among military personnel and veterans." PLoS One **10**(3): e0120270.
- Yang, Y. L., P. K. Chao e K. T. Lu (2006). "Systemic and intra-amygdala administration of glucocorticoid agonist and antagonist modulate extinction of conditioned fear." Neuropsychopharmacology **31**(5): 912-924.
- Yau, J. L., J. Noble e J. R. Seckl (1999). "Continuous blockade of brain mineralocorticoid receptors impairs spatial learning in rats." Neurosci Lett **277**(1): 45-48.
- Yavas, E., S. Gonzalez e M. S. Fanselow (2019). "Interactions between the hippocampus, prefrontal cortex, and amygdala support complex learning and memory." F1000Res **8**.
- Yehuda, R. (2001). "Biology of posttraumatic stress disorder." J Clin Psychiatry **62 Suppl 17**: 41-46.
- Yehuda, R. (2002). "Post-traumatic stress disorder." N Engl J Med **346**(2): 108-114.
- Yehuda, R. (2006). "Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications." Ann N Y Acad Sci **1071**: 137-166.
- Yehuda, R., L. M. Bierer, L. C. Pratchett, A. Lehrner, E. C. Koch, J. A. Van Manen, J. D. Flory, I. Makotkine e T. Hildebrandt (2015). "Cortisol augmentation of a psychological treatment for warfighters with posttraumatic stress disorder: Randomized trial showing improved treatment retention and outcome." Psychoneuroendocrinology **51**: 589-597.
- Yehuda, R., M. Joels e R. G. Morris (2010). "The memory paradox." Nat Rev Neurosci **11**(12): 837-839.
- Yehuda, R. e J. LeDoux (2007). "Response variation following trauma: a translational neuroscience approach to understanding PTSD." Neuron **56**(1): 19-32.
- Zalachoras, I., R. Houtman, E. Atucha, R. Devos, A. M. Tijssen, P. Hu, P. M. Lockey, N. A. Datson, J. K. Belanoff, P. J. Lucassen, M. Joels, E. R. de Kloet, B. Roozendaal, H. Hunt e O. C. Meijer (2013). "Differential targeting of brain stress circuits with a selective glucocorticoid receptor modulator." Proc Natl Acad Sci U S A **110**(19): 7910-7915.

Zhang, J. H., F. Han e Y. X. Shi (2012). "Single prolonged stress induces changes in the expression of mineralocorticoid receptor in the medial prefrontal cortex in a rat model of post-traumatic stress disorder." Mol Med Rep **6**(2): 330-334.

Zohar, J., H. Yahalom, N. Kozlovsky, S. Cwikel-Hamzany, M. A. Matar, Z. Kaplan, R. Yehuda e H. Cohen (2011). "High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies." Eur Neuropsychopharmacol **21**(11): 796-809.

Zorawski, M., N. Q. Blanding, C. M. Kuhn e K. S. LaBar (2006). "Effects of stress and sex on acquisition and consolidation of human fear conditioning." Learn Mem **13**(4): 441-450.