

COMPORTAMENTO MATERNO: UMA REVISÃO DA INTER-RELAÇÃO COM A TOXICOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO EM ROEDORES

DEVELOPMENTAL TOXICOLOGY: A REVIEW OF MATERNAL BEHAVIORAL ASPECTS IN MAMMALS

COMPORTAMIENTO MATERNO: UNA REVISIÓN DE LA INTER-RELACIÓN CON LA TOXICOLOGÍA DEL DESARROLLO EN ROEDORES

Esther Lopes Ricci Adari Camargo

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Julia Zaccarelli-Magalhães

Universidade de São Paulo

André Rinaldi Fukushima

Universidade São Judas Tadeu

Helenice de Souza Spinosa

Universidade de São Paulo

RESUMO

A toxicologia do desenvolvimento é uma ciência que estuda os efeitos adversos que ocorrem nos organismos em desenvolvimento, expostos a diferentes agentes químicos antes da concepção, durante o desenvolvimento pré-natal e pós-natal até a puberdade. Recentemente, o interesse pelo estudo do comportamento materno no contexto da toxicologia do desenvolvimento cresceu, uma vez que, os cuidados com o neonato de mamíferos podem causar grande impacto no seu desenvolvimento. Desse modo, essa revisão teve como objetivo elucidar o comportamento materno e sua importância para o desenvolvimento da saúde mental e física da prole, bem como, as consequências deletérias da negligência materna e sua inter-relação com toxicologia do desenvolvimento, focando nos aspectos do comportamento materno em roedores, por esse ser o modelo de escolha em estudo de toxicidade pré-clínicos. Para tanto, foi realizado levantamento bibliográfico em livros, periódicos e teses obtidos nas bases de dados PubMed, Scopus e ScienceDirect entre os anos de 1966 e 2017. Os trabalhos selecionados mostraram que o comportamento materno é fundamental para o desenvolvimento da prole de roedores. Assim, alterações no vínculo mãe-filhote podem gerar distúrbios sociais permanentes nos filhotes, evidenciando a importância de estudos no âmbito comportamental. Esses estudos também mostraram a importância da regulação endócrina e neuroquímica na manifestação do comportamento materno, em especial o neurotransmissor dopamina, já que ao controlar a síntese e secreção de prolactina, atua na manifestação do vínculo mãe-filhote, necessário para despertar os cuidados da mãe no desenvolvimento da prole. Outro aspecto relevante foi que substâncias como praguicidas e fármacos, quando presentes no período gestacional, podem levar a modificações permanentes às gerações futuras, tanto de origem física-anatômica quanto relacionados ao comportamento.

Palavras-chave: Toxicologia do Desenvolvimento, Teratologia, Toxicologia Reprodutiva, Comportamento Materno.

ABSTRACT

Developmental toxicology is a science that studies the adverse effects that occur in developing organisms, exposed to different chemical agents before conception, during prenatal and postnatal development until puberty. Recently, the study of maternal behavior in the context of developmental toxicology has gained interest, since the care of mammal's neonate can have a great impact on their development. Thus, this review aimed to elucidate maternal behavior and its importance for the development of the mental and physical health of offspring, as well as the deleterious consequences of maternal neglect and its interrelationship with developmental toxicology, focusing on aspects of maternal behavior toxicity in rodents, as they are the first choice in preclinical toxicity studies. For this purpose, a bibliographic survey was carried out in books, periodicals and theses obtained from the PubMed, Scopus and ScienceDirect databases between 1966 and 2017. Selected papers showed that maternal behavior is fundamental for the development of rodent offspring. Therefore, changes in the mother-infant bond may generate permanent social disturbances in the offspring, evidencing the importance of behavioral studies. These studies also showed the importance of endocrine and neurochemical regulation in the manifestation of maternal behavior, especially the neurotransmitter dopamine, since it controls the synthesis and secretion of prolactin, a hormone that acts in the manifestation of the mother-child bond necessary to awaken the mother's care in offspring development. Another relevant aspect is that substances such as pesticides and drugs, when present in the gestational period, can lead to permanent modifications to future generations.

Keywords: Developmental Toxicology, Teratology, Reproductive Toxicology, Maternal Behavior.

RESUMEN

La toxicología del desarrollo es una ciencia que estudia los efectos adversos que ocurren en los organismos en desarrollo, expuestos a diferentes agentes químicos antes de la concepción, durante el desarrollo prenatal y postnatal hasta la pubertad. Recientemente, ha ganado interés el estudio del comportamiento materno en el contexto de la toxicología del desarrollo, ya que los cuidados con el neonato de mamíferos pueden causar gran impacto en su desarrollo. De este modo, esta revisión tuvo como objetivo elucidar el comportamiento materno y su importancia para el desarrollo de la salud mental y física de la prole, así como, las consecuencias deletéreas de la negligencia materna y su interrelación con la toxicología del desarrollo, enfocándose en los aspectos del comportamiento. En el caso de los roedores, por ser el modelo de elección en estudio de toxicidad preclínica. Para ello, se realizó un levantamiento bibliográfico en libros, periódicos y tesis obtenidos en las bases de datos PubMed, Scopus y ScienceDirect entre los años de 1966 y 2017. Los trabajos seleccionados mostraron que el comportamiento materno es fundamental para el desarrollo de la prole de roedores. Así, alteraciones en el vínculo madre-cachorro pueden generar disturbios sociales permanentes en los cachorros, evidenciando la importancia de estudios en el ámbito comportamental. Estos estudios también mostraron la importancia de la regulación endocrina y neuroquímica en la manifestación del comportamiento materno, en especial el neurotransmisor dopamina, ya que al controlar la síntesis y secreción de prolactina, actúa en la manifestación del vínculo madre-hijo, necesario para despertar los cuidados de la madre. En el desarrollo de la descendencia. Otro aspecto relevante fue que sustancias como plaguicidas y fármacos, como presentes en el período gestacional, pueden llevar a modificaciones permanentes a las generaciones futuras, tanto de origen físico-anatómico y relacionadas con el comportamiento.

Palabras-clave: Toxicología del Desarrollo, Teratología, Toxicología Reproductiva, Comportamiento Maternal.

1 – INTRODUÇÃO

A história da toxicologia acompanha e faz parte da história da humanidade, bem como dos demais organismos que lutam para permanecerem vivos. No início, saber distinguir o que era tóxico estava relacionado apenas à necessidade de separar aquilo que podia ser utilizado como fonte de alimento, daquilo que não podia. Na Idade Média, o que se sabia ser tóxico passou a ser empregado tanto nas

ferramentas de caça como agentes bélicos, quanto para fins políticos — fase dos envenenadores nas cortes dos reis — fato esse amplamente descrito na história da humanidade. Nessa perspectiva, refere-se que na Idade Média houve o “aprimoramento da arte de envenenar”, recorrendo-se aos “venenos” como finalidade política e econômica.

Em meados da década de 60, ocorreu o incidente mundialmente conhecido como caso da

talidomida. A talidomida foi sintetizada na Alemanha no início da década de 1950 e foi comercializada em 1957 com o nome Contergan®.

Este fármaco possuía propriedades sedativas e antieméticas, sendo amplamente utilizado por toda a Europa. (SEUMA; BRUSAU; LABORDA, 2003). Por ser considerado seguro, começou a ser utilizado para controlar sintomas do primeiro trimestre da gravidez relacionados à êmese, porém foi retirado do mercado em poucos anos quando Lenz e MacBride observaram que essa substância estava relacionada a malformações congênitas, com cerca de 12.000 casos de neonatos com focomelia (DIGGLE, 2001).

Desde então a talidomida foi rotulada como “amaldiçoada” dentro da esfera médica, porém esse ocorrido tornou-se um marco na história da toxicologia moderna, principalmente, no aspecto referente à segurança de fármacos, medicamentos, drogas e qualquer xenobiótico que possa representar risco nesse contexto (SHESKIN, 1965).

Nesse contexto a toxicologia pode ser definida como sendo a área do conhecimento humano voltada a compreender os tóxicos, sua existência, sua ocorrência, seus comportamentos, mecanismos de ação, etc. Os propósitos para esse esforço humano de conhecer são muitos, e têm se diversificado com o passar do tempo: desde reconhecer o alimento seguro até praticar a ‘arte’ do envenenamento; desde caracterizar o tóxico de um envenenamento até predizer o possível grau de uma exposição (contato) sem superveniência de risco explícito. Vale dizer que é nesse último aspecto que a toxicologia encontra desenvolvimento franco e aplicação prática atualmente. Por isso, é que a atual toxicologia ganha intimidade quase amalgâmica com a matemática e as técnicas computacionais, ocupando-se em determinar a toxicidade aguda da substância, potencial de corrosão e irritação da pele e lesões oculares, se a substância causa sensibilização respiratória ou da pele, e outros estudos crônicos, como o potencial de causar mutagenicidade em células germinativas, carcinogenicidade, toxicidade à reprodução e

lactação, toxicidade sistêmica a órgãos-alvo em exposição única ou repetida (FUKUSHIMA; AZEVEDO, 2008).

A toxicologia do desenvolvimento é a ciência que estuda os efeitos adversos que ocorrem nos organismos em desenvolvimento que foram expostos a diferentes agentes químicos antes da concepção, durante o desenvolvimento pré-natal e pós-natal até a puberdade (GÓRNIAK; SPINOSA; BERNARDI, 2008). Ela engloba a teratologia e a toxicologia da reprodução (BERNARDI; SPINOSA, 2017).

Inicialmente, a teratologia estava relacionada apenas com alterações de ordem morfológica. Atualmente, é o estudo do desenvolvimento anormal do feto, incluindo malformações estruturais, retardo no crescimento, dano no desenvolvimento e até mesmo morte (HANSEN; YANKOWITZ, 2002; GÓRNIAK; SPINOSA; BERNARDI, 2008). Estas alterações podem ser causadas pela ação direta de um agente tóxico sobre o feto ou através da ação no organismo materno (GÓRNIAK; SPINOSA; BERNARDI, 2008; BERNARDI; SPINOSA, 2017).

O efeito tóxico de uma substância pode ocorrer durante todos os períodos do desenvolvimento embriológico e fetal de um mamífero, no entanto, as consequências podem variar conforme o período de exposição. O desenvolvimento embriológico e fetal de mamíferos pode ser dividido em cinco períodos: 1) gametogênese (período de formação do zigoto); 2) pré-implantação (período de formação do blastocisto, com duração de 24 horas nas diferentes espécies animais); 3) implantação (período de gastrulação com a formação do embrião); 4) organogênese (período de formação da placa neural); 5) período fetal (histogênese, maturação funcional e crescimento fetal) (BERNARDI; SPINOSA, 2017) – Figura 1. A exposição a agentes tóxicos no período inicial do desenvolvimento (gametogênese, pré-implantação e implantação) pode causar principalmente embriofetalidade, mas também pode causar malformações no feto. O período de organogênese é altamente sensível às malformações. O período fetal é aquele no qual se observa defeitos estruturais (anomalias) e funcionais (BERNARDI; SPINOSA, 2017).

SPINOSA; BERNARDI, 2008; BERNARDI; SPINOSA, 2017).

As categorias de risco teratogênico incluem fármacos, agentes químicos, infecciosos e físicos, alterações maternas e/ou metabólicas (WILSON; DAVIES, 2007; GÓRNIK;

A toxicologia do desenvolvimento é um ramo da toxicologia que está sendo cada vez mais reconhecida como uma parte importante nos estudos toxicológicos, principalmente no desenvolvimento de novos fármacos.

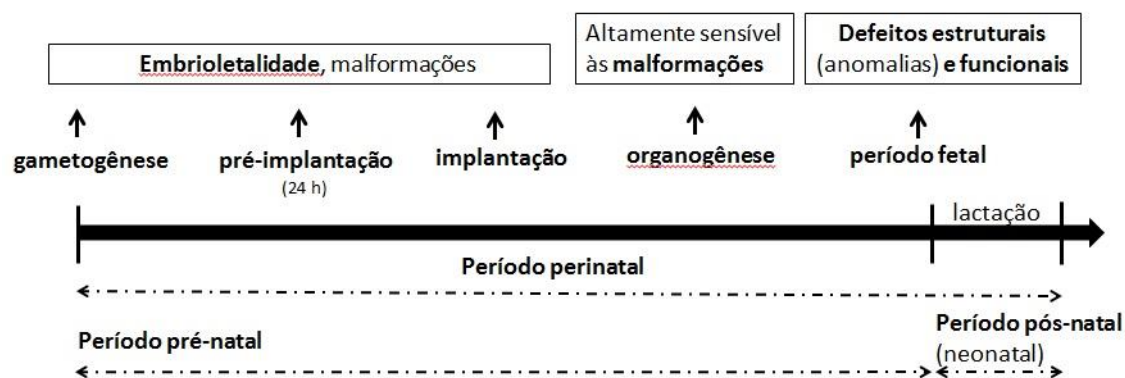


Figura 1 – Períodos do desenvolvimento embriológico e fetal de mamíferos.

Recentemente, o interesse do estudo do comportamento materno no contexto da toxicologia do desenvolvimento cresceu, uma vez que, os cuidados com o neonato de mamíferos podem causar grande impacto no seu desenvolvimento. Desse modo, essa revisão teve como objetivo apresentar o estado da arte referente ao comportamento materno pela sua importância para o desenvolvimento da saúde mental e física da prole, bem como, as consequências deletérias da negligência materna e sua inter-relação com a toxicologia do desenvolvimento, focando nos aspectos do comportamento materno em roedores, por esse ser o modelo de escolha em estudo de toxicidade pré-clínicos.

2 – MÉTODO

Para a realização deste artigo foi feito um levantamento bibliográfico em livros, periódicos originais, artigos de revisão e teses obtidos nas bases de dados PubMed, Scopus e ScienceDirect entre os anos de 1966 e 2017. Para a realização das buscas foram utilizados os seguintes termos

como critérios de inclusão: toxicologia do desenvolvimento; teratologia; toxicologia reprodutiva; comportamento materno; roedores; ratos e camundongos. Foram encontrados 18361 trabalhos relacionados ao tema, e destes foram escolhidos dez capítulos de livros, 57 periódicos originais, 14 artigos de revisão e uma tese, que apresentavam os termos selecionados como objetivo principal do estudo. Foram excluídos os artigos duplicados e aqueles que não tinham enfoque no comportamento animal de roedores.

3 – DISCUSSÃO E RESULTADOS

3.1 - Comportamento materno

Em mamíferos, o conjunto de cuidados que a mãe oferece aos filhotes é denominado comportamento materno ou maternal. Este é um comportamento complexo, instintivo com características específicas para cada espécie e que consiste em uma série de cuidados que as fêmeas maduras realizam em torno dos indivíduos imaturos para auxiliar na propagação de sua espécie, sendo determinante no

desenvolvimento neurológico da prole (NUMAN, 1994; BODENSTEINER; GHIRALDI; MINER, 2012). O vínculo mãe-filhote é fundamental para o desenvolvimento comportamental da prole, portanto, alterações no comportamento materno podem gerar distúrbios sociais permanentes nos filhotes (WEINSTOCK, 2017).

Os cuidados maternos, em particular, nos roedores, se expressam desde a preparação da mãe para o nascimento da prole e se mantém por todo o período de lactação dos filhotes. Esse comportamento modifica-se de acordo com o tempo e crescimento dos filhotes. Durante este período, o principal objetivo da fêmea é garantir sua sobrevivência e de seus filhotes (NUMAN, 1994; TEODOROV *et al.*, 2002; LENZ; SENGELAUB, 2010).

Na preparação para o parto, as fêmeas apresentam aumento na agressividade em relação a intrusos e confeccionam o ninho para acolher os filhotes (MAYER; ROSENBLATT, 1984; BRIDGES, 2015). Os roedores utilizam suas bocas como principal instrumento para o comportamento materno, uma vez que, as fêmeas limpam os filhotes à medida que vão nascendo, ingerem os sacos amnióticos junto das placentas e recolhem os filhotes para dentro do ninho (LONSTEIN; LÉVY; FLEMING, 2015). A ingestão do saco amniótico e da placenta fornece nutrientes para a mãe e remove pistas olfatórias do pós-parto para potenciais predadores (BRIDGES, 2015).

Nos primeiros dez dias após o parto, as mães permanecem mais tempo no ninho e à medida que os filhotes crescem, tornam-se mais independentes em relação à mãe. Os cuidados maternos tendem a decrescer gradativamente e a mãe se torna menos responsiva em relação aos filhotes. Com o ganho de independência dos filhotes e a diminuição da responsividade materna, o desmame tende a acontecer naturalmente (NUMAN, 1994).

Usualmente em roedores, a avaliação do comportamento materno é realizada na primeira semana após o parto, pelo fato da prole neste período ser dependente exclusivamente do cuidado materno (TEODOROV *et al.*, 2005). Em ratas, os cuidados maternos podem ser agrupados didaticamente em duas categorias: os diretos e os indiretos. Os diretos são aqueles dirigidos aos filhotes, como por exemplo a busca, o agrupamento, ficar sobre os filhotes aquecendo-os e alimentando-os, enquanto os indiretos são a agressividade voltada a intrusos e a construção do ninho (NUMAN, 1994; BRIDGES, 2015).

Numan (1994) descreveu alguns parâmetros típicos do comportamento materno em ratas, como a busca e o agrupamento dos filhotes, a postura de amamentação, em que a coluna vertebral fica arqueada facilitando a amamentação (cifose fisiológica ou crouching), e o comportamento materno total, caracterizado pela cifose fisiológica sobre os filhotes em amamentação. Além da manifestação desses comportamentos, a mãe passa um tempo significativo lambendo os filhotes para limpá-los, pois a lambedura e em particular, da área genital, estimula a defecação e micção, bem como facilita a descida dos testículos para a bolsa escrotal (LENZ; SENGELAUB, 2010).

A respeito do comportamento materno é importante distinguir o comportamento de recolher os filhotes e o de amamentá-los. O comportamento de recolher os filhotes é iniciado pela mãe e classificado como uma resposta materna ativa (HANSEN *et al.*, 1991), enquanto o de amamentação é tido como passivo desde que seja primariamente iniciado por meio da estimulação ventral materna pelo filhote. Esta distinção foi feita por Stern (1966) e Hansen *et al.* (1991), os quais classificaram o comportamento de recolher os filhotes como apetitivo (refere à variável da fase inicial de busca em uma sequência de comportamento) e os de amamentação como consumatórios. Assim, a busca dos filhotes ou seu recolhimento após um período de ausência dos mesmos, é um

comportamento materno proativo dependente da atividade do sistema nervoso central, enquanto a amamentação seria primariamente um reflexo ou uma resposta materna automática à estimulação eliciada pela proximidade da prole (NUMAN, 2004; NUMAN; STOLZENBERG, 2009).

O comportamento materno é regulado pela interação de diversos fatores neuroendócrinos - estrógeno, prolactina, progesterona e ocitocina - desta forma, mudanças nesses fatores estão diretamente relacionados à preparação pré e pós-parto (TEODOROV *et al.*, 2002; NUMAN, 2004; MOURA, 2010).

Em relação às estruturas neurais envolvidas no comportamento materno, são descritas na literatura sobretudo a área pré-óptica (POA) do hipotálamo, área tegmental ventral (ATV) e substância cinzenta periaquedutal (PAG) (NEUMANN *et al.*, 2001). Essas estruturas são responsáveis pela motivação, grooming, controle motor, modulação da transmissão proprioceptiva entre outras (TEODOROV *et al.*, 2002; PARENT *et al.*, 2017).

O comportamento materno é, portanto, resultado da interação destes diversos fatores e é fundamental para o desenvolvimento e sobrevivência da prole (NUMAN, 1994; MOURA, 2010; BODENSTEINER; GHIRALDI; MINER, 2012).

3.2 - Comportamento materno agressivo

A fêmea pode tornar-se agressiva quando há o reconhecimento de um intruso ou uma ameaça à prole. A agressão da fêmea contra um intruso que se aproxime do ninho está relacionada exclusivamente com proteção e defesa da prole (BOSCH *et al.*, 2005). A agressão é parte natural das respostas comportamentais que os animais utilizam para viver em seu nicho ecológico (HUNTINGFORD, 1989; MAGALHÃES *et al.*, 2015). E também é fundamental para a sobrevivência do animal, permitindo melhor acesso aos alimentos e companheiros e transmitindo aptidão evolutiva.

Em ratas lactantes, o comportamento materno agressivo é mais pronunciado durante a primeira semana pós-parto (ERSKINE; BARFIELD; GOLDMAN, 1978). A forma de ataque das fêmeas contra um intruso difere da apresentada por machos dominantes em seu território (BLANCHARD *et al.*, 1984). As fêmeas apresentam ataques laterais, pequenas mordidas, investigação com o focinho (farejar), e boxing com as patas traseiras e dianteiras (LEYHAUSEN, 1973; LONSTEIN; GAMMIE, 2002). Elas também podem apresentar agressividade contra outras fêmeas, porém muito menos feroz do que a demonstrada contra um macho intruso (PARMIGIANI *et al.*, 1988). Estudo realizado por Nephew, Byrnes e Bridges (2010) mostrou que fêmeas durante sua segunda lactação apresentam uma resposta agressiva muito maior contra um macho intruso em comparação com fêmeas que se encontram no processo de primeira lactação.

O comportamento materno agressivo de fêmeas é um tipo de agressão com um componente importante: o medo; e diferente dos machos, este comportamento de ratas lactantes compreende, além do padrão ofensivo, o padrão defensivo (HALPERN; MARTÍNEZ-MARCOS, 2003; BOSCH *et al.*, 2005).

Vários fatores influenciam o comportamento materno agressivo em fêmeas lactantes, como: mudanças fisiológicas (grande variação na concentração de hormônios durante a lactação), neuroquímicas (alterações nos neurotransmissores do sistema límbico) e ambientais (sinais olfatórios), dentre outros (GAMMIE; LONSTEIN, 2006).

3.3 - Regulação endócrina no comportamento materno

O início do comportamento materno depende primariamente de alterações hormonais que ocorrem durante a gestação e o parto (LONSTEIN; LÉVY; FLEMING, 2015). Durante a gestação, os níveis de progesterona estão elevados, portanto, diminuem no período

próximo do parto; enquanto os níveis de estrógenos aumentam no final da gestação, tendo seu pico no parto. Esse aumento nos níveis de estrógeno leva a uma liberação de prolactina e oxitocina intracerebral, provocando os comportamentos maternos em relação à prole (LONSTEIN *et al.*, 2014; NUMAN; FLEMING; LÉVY, 2006).

A progesterona é um hormônio que promove a gestação, sendo importante na expressão do comportamento materno e na lactogênese. Estudos mostraram que níveis elevados de progesterona em ratas cujas gestações foram terminadas cirurgicamente no 17º dia de gestação inibiram a expressão do comportamento materno (BRIDGES; ROSENBLATT; FEDER, 1978).

O estradiol-17 β , principal estrógeno bioativo em mamíferos, possui papel importante na estimulação do comportamento materno. Estudos realizados por Siegel e Rosenblatt (1975 a e b) mostraram que a administração intraperitoneal de benzoato de estradiol em ratas cujas gestações foram encerradas cirurgicamente no 16º dia de gestação, estimulou o desenvolvimento de cuidados maternos 48 horas após o tratamento; a administração subcutânea dessa mesma substância em ratas virgens, estimulou o cuidado materno com prole adotiva.

A prolactina é um hormônio produzido na glândula hipófise e é importante para o início e também para manter o comportamento materno (BRIDGES; RUSSELL, 1981; BRIDGES *et al.*, 1997). Estudos realizados por Bridges *et al.* (1985) mostraram que injeções de prolactina de ovinos foram capazes de diminuir a latência para iniciar o comportamento materno em ratas com prole adotiva.

A ocitocina é um hormônio produzido pelo hipotálamo e é importante para expressão do comportamento materno; acredita-se que sua função esteja relacionada com a melhora na motivação materna em resposta a sua prole, possivelmente através da redução da ansiedade (BRIDGES, 2015). A ocitocina também possui

papel importante no comportamento social de ratos (YOUNG; WANG; INSEL, 1998).

3.4 - Regulação neuroquímica do comportamento materno

Diversos neurotransmissores estão relacionados com a expressão do comportamento materno em mamíferos, sendo os mais importantes a dopamina, a noradrenalina e a serotonina (CARVALHO-FREITAS, 2008; BRIDGES, 2015).

A dopamina atua na síntese e secreção de prolactina através da atividade rítmica semi-circadiana dos neurônios dopaminérgicos do sistema túbero-infundibular, que determinam os picos diurno e noturno de secreção de prolactina (TIMMERMAN *et al.*, 1995). Stern (1966) ressalta que a dopamina é de fundamental importância para a expressão do comportamento materno, já que ao controlar a síntese e secreção de prolactina termina por atuar na manifestação do vínculo mãe-filhote, necessário para despertar os cuidados da mãe no desenvolvimento da prole.

Estudos realizados em ratas por Stolzenberg *et al.* (2007) mostram que a dopamina estimula o comportamento materno através da sua ligação com receptores D1 no núcleo accumbens. O bloqueio farmacológico desses receptores no período próximo ao parto resulta em déficits no comportamento materno pós-parto (PARADA *et al.* 2008). O aumento da liberação deste neurotransmissor nesta região encefálica também está associado ao avanço da interação mãe-filhote (CHAMPAGNE *et al.*, 2004).

O receptor D2 possivelmente está relacionado com a expressão do comportamento materno. Estudos realizados por Byrnes *et al.* (2002) mostraram que o bloqueio farmacológico deste receptor no período próximo ao parto, inibe a expressão do comportamento materno imediatamente após o procedimento. Apesar disso, este bloqueio não é capaz de prevenir o estabelecimento da memória materna.

A atuação da dopamina no sistema mesolímbico (sistema de recompensa) e nigro-estriatal também são importantes para o comportamento materno. A ação da dopamina no sistema mesolímbico promove um estímulo de recompensa dos filhotes para a mãe (BERRIDGE; ROBINSON, 1998). Lesões no sistema dopaminérgico nigroestriatal reduzem drasticamente o comportamento materno e os antagonistas de receptores da dopamina também o fazem (TEODOROV *et al.*, 2011).

Numan e Nagle (1983) mostraram em ratos que lesões eletrolíticas na substância negra — região do sistema nervoso central rica em corpos celulares de neurônios dopaminérgicos — interrompem o comportamento de busca de filhote para o ninho, sendo este um parâmetro que consiste em uma sequência motora repetitiva, dependente da dopamina (STERN, 1966; SJOEHOLM *et al.*, 2011).

Há evidências de que a noradrenalina também possui papel importante no comportamento materno em ratos; estudos demonstram que a administração de antagonistas noradrenérgicos provocam déficits nestes comportamentos (ROSENBERG; HALARIS; MOLTZ, 1977; STEELE *et al.*, 1979). Estudos realizados por Smith *et al.* (2012) apontaram que a infusão de antagonistas do receptor noradrenérgico α_2 na área préoptica medial ou no núcleo leito da estria terminal interfere na expressão normal do comportamento materno.

A estimulação do comportamento materno pela serotonina ainda não está completamente elucidada. Um dos fatores importantes é o papel deste neurotransmissor na via de lactação e na regulação da síntese de prolactina (BRIDGES, 2015). Estudos com camundongos knockout com deleção do gene da enzima triptofano hidroxilase, essencial para a produção de serotonina, mostraram diminuição do comportamento materno dessas fêmeas, principalmente no recolhimento dos filhotes (ALENINA *et al.*, 2009).

3.5 - Os aspectos da toxicologia do desenvolvimento

A neurotoxicidade do desenvolvimento está principalmente relacionada à produtos químicos industriais e farmacêuticos, e tem sido muito estudada nos últimos anos devido ao aumento da incidência de transtornos neuropsiquiátricos, como déficit de atenção, transtorno de hiperatividade (TDAH) e autismo. A exposição a xenobióticos durante o desenvolvimento inicial pode levar a modificações no comportamento, manifestados em uma fase posterior da vida. Os praguicidas são um vasto grupo xenobióticos que ainda são utilizados ativamente e os resíduos são encontrados no meio ambiente e nos produtos alimentares (LEE *et al.*, 2015).

Produtos como praguicidas e fármacos, quando presentes no período gestacional, podem levar a modificações permanentes às gerações futuras, tanto de origem física-anatômica quanto relacionados ao comportamento, porém, a fim de garantir a segurança e a eficácia desses agentes, principalmente no que tange a toxicologia do desenvolvimento foi estabelecida uma cadeia de testes toxicológicos que visam esse propósito.

A cadeia de teste de toxicidade normalmente é feita usando vários sistemas de teste *in vivo*. Fundamentalmente são pesquisadas alterações em níveis moleculares empregando tanto animais invertebrados, como moscas da fruta (*Drosophila melanogaster*) e vermes (*Caenorhabditis elegans*), bem como muitos vertebrados, incluindo peixe “paulistinha” (*Brachydanio rerio*), *avians* (por exemplo, pintinho [*Gallus gallus*] e codorna [*Coturnix sp.*]) e múltiplas mamíferos. Convencionalmente os mamíferos são as espécies de escolha para os testes de toxicidade de desenvolvimento (ROUSSEAU; BOLON, 2013).

A fim de ilustrar a presente revisão do ponto de vista toxicológico, foram construídas duas tabelas com representantes de classes de xenobióticos das classes mais usadas dos praguicidas e de medicamentos que podem levar

a modificações comportamentais, bem como, modificações neuroquímicas tanto nas ratas prenhes quanto nas proles (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1 - Principais praguicidas que apresentam toxicidade sobre o comportamento materno e desenvolvimento da prole.

Xenobiótico	Estudo	Modelo animal	Dose	Duração do tratamento	Efeitos
Endosulfan	Lee et al. (2015)	Rato	0,1 ou 0,5 mg/kg via oral (gavagem)	DPN 10	- Alterações nos níveis de neuroproteínas (todas as doses) - Alterações neurocomportamentais (todas as doses)
	Milesi et al. (2017)	Rato	600 µg/kg/dia via oral (gavagem)	DPNs 1, 3, 5 e 7	- Aumento da expressão de ERα e suas variantes de transcrição ERα-OS, ERα-O, ERα-OT e ERα-E1 - Diminuição dos níveis de metilação do DNA em regiões reguladoras de ERα
Amitraz	Del Pino et al. (2011)	Rato	20 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 6 ao DPN 10	- Alterações nos sistemas noradrenergicos, dopaminérgicos e serotoninérgicos da prole
Tebuconazol	Moser et al. (2001)	Rato	6, 20, ou 60 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Mãe: do DG 14 ao DPN 7 Filhotes: do DPN 7 ao DPN 42	- Diminuição da viabilidade dos filhotes (dose 60 mg/kg/dia) - Diminuição do peso corporal da prole (dose 60 mg/kg/dia) - Alterações histológicas em órgãos (todas as doses) - Prejuízo na memória da prole adulta (dose 60 mg/kg/dia) - Alterações neuropatológicas (todas as doses)
Cipermetrina	Lee et al. (2015)	Rato	0,1 ou 0,5 mg/kg via oral (gavagem)	DPN 10	- Alterações nos níveis de neuroproteínas (todas as doses) - Alterações neurocomportamentais (todas as doses)
	Farag et al. (2007)	Camundongo	2,5, 5 ou 10 mg/kg/dia via oral	Machos e fêmeas receberam o tratamento por 5 dias durante 4 semanas antes de cruzarem	- Toxicidade nos progenitores (dose 10 mg/kg/dia) - Atraso no desenvolvimento físico da prole (dose 10 mg/kg/dia) - Redução do peso corpóreo da prole feminina (dose 10 mg/kg/dia) - Alterações no desenvolvimento reflexológico da prole (dose 10/mg/kg/dia)
Deltametrina	Lazarini et al. (2001)	Rato	0,08 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 6 ao 15	- Alterações na atividade locomotora da prole - Aumento da emocionalidade da prole

					- Alterações no sistema dopaminérgico da prole
Andrade et al. (2002)	Rato	1, 2 ou 4 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG1 ao DPN 21		- Alterações no peso de órgãos sexuais da prole (dose 4 mg/kg/dia)

Legenda – DPN: dia pós-natal; DG: dia de gestação.

Tabela 1 – Principais praguicidas que apresentam toxicidade sobre o comportamento materno e desenvolvimento da prole (continuação).

Xenobiótico	Estudo	Modelo animal	Dose	Duração do tratamento	Efeitos
Glifosato	Camargo (2014)	Rato	50, 100 ou 150 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 15 ao DPN 7	- Redução no número de filhotes nascidos vivos (todas as doses) - Prejuízo no comportamento materno (todas as doses)
	Gallegos et al. (2016)	Rato	0,2% ou 04% via oral (na água)	Do DG 1 ao DPN 21	- Alterações no desenvolvimento reflexológico da prole (todas as doses) - Diminuição da atividade locomotora e ansiedade da prole na idade adulta (todas as doses)
	Romano et al. (2011)	Rato	50 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 18ao DPN 5	- Alterações no processo de masculinização da prole - Prejuízo no comportamento sexual da prole masculina - Aumento nos níveis de testosterona e estradiol da prole masculina - Entrada precoce na puberdade da prole masculina - Aumento na produção de esperma
Fipronil	Udo et al. (2014)	Rato	0,1, 1 ou 10 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 6 ao 20	- Disfunção no comportamento materno (doses 0,1 e 10 mg/kg/dia) - Atraso no desenvolvimento dos reflexos da prole (dose 0,1 mg/kg/dia)
	Magalhães et al. (2015)	Rato	0,1, 1 ou 10 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 6 ao 20	- Disfunção no comportamento materno agressivo (doses 0,1 e 10 mg/kg/dia)
	Barros et al. (2016)	Rato	0,03, 0,3 ou 3 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 15ao DPN 7	- Alterações no ciclo estral da prole feminina (doses 0,3 e 3 mg/kg/dia)

Ivermectina	Poul (1987)	Rato	1, 2 ou 4 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 6 ao 20 e do DPN 2 ao 20	- Retardo no desenvolvimento reflexológico (todas as doses) - Retardo no crescimento (dose 2 mg/kg/dia) - Mortalidade (doses 2 e 4 mg/kg/dia)
	Terneux et al. (2011)	Rato	0,4 ou 1,6 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 6ao DPN 10	- Redução do peso relativo dos órgãos sexuais da prole masculina (todas as doses)

Legenda – DPN: dia pós-natal; DG: dia de gestação.

Tabela 2 – Principais fármacos que apresentam toxicidade sobre o comportamento materno e desenvolvimento da prole.

Xenobiótico	Estudo	Modelo animal	Dose	Duração do tratamento	Efeitos
Fluoxetina	Dos Santos et al., 2016	Rato	5 mg/kg/dia via oral (gavagem)	Do DG 1 ao DG 21	- Atraso na puberdade da prole feminina - Desregulação neuroendócrina da prole feminina durante a puberdade
	Kiryanova et al., 2014	Camundongo	25 mg/kg <i>ad libitum</i> via oral (água de beber)	Do DG 15 ao DPN 12	- Aumento da agressividade das mães
	Gemmel et al., 2017	Rato	5 mg/kg/dia via oral (biscoito)	Do DG 10 ao DPN 21	- Aumento da agressividade da prole
Sertralina	Freitas, et al., 2015	Rato	0,3 mg/kg/dia via intraperitoneal	Do DPN 8 ao DPN 14	- Diminuição da ansiedade da prole - Diminuição dos níveis de corticosterona da prole
Haloperidol	Li et al., 2004	Rato	0,02 mg/kg via subcutânea	DPN 6	- Disfunção do comportamento materno
	Li et al., 2005	Rato	0,25 mg/kg/dia por bomba osmótica	Do DPN 2 ao 24	- Disfunção do comportamento materno
	Silva, Bernardi e Felício, 2001	Rato	0,05 e 0,1 mg/kg/dia via subcutânea	DPN 5, 6 e 7	- Disfunção do comportamento materno
Clozapina	Li et al., 2004	Rato	10 mg/kg via subcutânea	DPN 6	- Disfunção do comportamento materno
	Silva et al., 2001	Rato	1 e 1,5 mg/kg/dia via subcutânea	DPN 5, 6 e 7	- Disfunção do comportamento materno (dose 1 mg/kg)
	Li, He e Heupel, 2011	Rato	10 mg/kg via subcutânea	DPN 10, 12 e 14	- Aumento da vocalização ultrassônica da prole

Risperidona	Li et al., 2004	Rato	8 mg/kg via subcutânea	DPN 6	- Disfunção do comportamento materno
Quetiapina	Li et al., 2004	Rato	25 mg/kg via subcutânea	DPN 6	- Disfunção do comportamento materno
Olanzapina	Zhao e Li, 2012	Rato	1, 3 e 5mg/kg/dia via subcutânea	Do DPN 6 a 8	- Disfunção do comportamento materno
	Li et al., 2005	Rato	7,5 mg/kg/dia por bomba osmótica	Do DPN 2 ao 24	- Disfunção do comportamento materno
Buspirona	Ferreira et al., 2000	Rato	2,5 e 5 mg/kg via intraperitoneal	-	- Inibição da agressão materna
					- Diminuição do comportamento materno
Diazepam	Ferreira et al., 2000	Rato	1 e 2 mg/kg via intraperitoneal	-	- Inibição da agressão materna
					- Diminuição do comportamento materno

Legenda – DPN: dia pós-natal; DG: dia de gestação.

4 – CONCLUSÕES

Na presente revisão sobre a toxicologia do desenvolvimento os trabalhos mostraram que o comportamento materno é fundamental para o desenvolvimento da prole de roedores, evidenciando, assim, a importância de estudos no âmbito comportamental. O comportamento materno é complexo, instintivo e consiste em uma série de cuidados que as fêmeas realizam em torno da prole para auxiliar na propagação de sua espécie, sendo determinante no seu desenvolvimento neurológico.

Além disso, os trabalhos mostraram a importância da regulação endócrina e neuroquímica na manifestação do comportamento materno. Um dos principais neurotransmissores envolvidos nessa regulação é a dopamina, uma vez que esse controla a síntese e secreção de prolactina, atuando assim na manifestação do vínculo mãe-filhote que é necessário para despertar os cuidados da mãe no desenvolvimento da prole.

Outro aspecto relevante é que para garantir a segurança no uso de substâncias químicas

durante o período gestacional é necessária uma cadeia de testes toxicológicos, uma vez que essas substâncias podem levar a modificações permanentes às gerações futuras.

Agradecimentos

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

5 – REFERÊNCIAS

ALENINA, N.; KIKIC, D.; TODIRAS, M.; MOSIENKO, V.; QADRI, F.; PLEHM, R.; BOYE, P.; VILLANOVITCH, L.; SOHR, R.; TENNER, K.; HORTNAGL, H.; BADER, M. Growth retardation and altered autonomic control in mice lacking brain serotonin.

Proceedings of the National Academy of Science USA, v.106, p.10332–10337, 2009.

ANDRADE, A. J. M.; ARAÚJO, S.; SANTANA, G. M.; OHI, M.; DALSENTER, P. R. Reproductive effects of deltamethrin on male offspring of rats exposed during pregnancy and

lactation. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v.36, p.310–317, 2002.

BARROS, A. L.; ROSA, J. L.; CAVARINI, M. M.; BORGES, C. S.; SILVA, P. V.; BAE, J. H.; ANSELMO-FRANCI, J. A.; ARENA, A. C. In utero and lactational exposure to fipronil in female rats: Pregnancy outcomes and sexual development. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v.79, n.6, p.266-273, 2016.

BERNARDI, M. M.; SPINOSA, H. S. Exposição aos medicamentos durante o período perinatal. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. Farmacologia aplicada à medicina veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p. 900-908.

BERRIDGE, K. C.; ROBINSON, T. E. What is the role of dopamine in reward: Hedonic impact, reward learning, or incentive salience? **Brain Research Reviews**, v.28, p.309–369, 1998.

BLANCHARD, D. C.; FUKUNAGA-STINSON, C.; TAKAHASHI, L. K.; FLANNELLY, K. J.; BLANCHARD, R. J. Dominant aggression in social groups of male and female rats. **Behavioral Processes**, v. 9, p. 31-48, 1984.

BOSCH, O. J.; MEDDLE, S. L.; BEIDERBECK, D. I.; BRANTEN, A. J. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. **The Journal of Neuroscience**, v. 25, p. 6807-6815, 2005.

BODENSTEINER, K. J.; GHIRALDI, L. L.; MINER, S. S. Differential effects of short- and long-term early maternal separation on subsequent maternal behavior in rats. **Journal General Psychology**, v. 139, n. 2, p. 78-99, 2012.

BRIDGES, R. S. Neuroendocrine regulation of maternal behavior. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 36, p. 178-196, 2015.

BRIDGES, R. S.; DIBIASE, R.; LOUNDES, D. D.; DOHERTY, P. C. Prolactin stimulation of maternal behavior in female rats. **Science**, v.227, p.782–784, 1985.

BRIDGES, R. S.; ROBERTSON, M. C., SHIU, R. P.; STURGIS, J. D.; HENRIQUEZ, B. M.; MANN, P. E. Central lactogenic regulation of maternal behavior in rats: steroid dependence, hormone specificity, and behavioral potencies of rat prolactin and rat placental lactogen I. **Endocrinology**, v.138, n. 2, p. 756-763, 1997.

BRIDGES, R. S.; ROSENBLATT, J. S.; FEDER, H. H. Serum progesterone concentrations and maternal behavior in rats after pregnancy termination: behavioral stimulation following progesterone withdrawal and inhibition by progesterone treatment. **Endocrinology**, v.102, p.258–267, 1978.

BRIDGES, R. S.; RUSSELL, D. W. Steroidal interactions in the regulation of maternal behaviour in virgin female rats: effects of testosterone, dihydrotestosterone, estradiol, progesterone and the aromatase inhibitor, 1,4,6-androstatriene-3,17-dione. **Journal of Endocrinology**, v. 90, n.1, p.31-40, 1981.

CAMARGO, E. L. R. A. Exposição perinatal de ratos ao glifosato (roundup®): efeitos sobre o comportamento materno e sobre o desenvolvimento físico e neurocomportamental da prole desde o nascimento até a idade adulta. 2014. 118f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.

CARVALHO-FREITAS, M. I.; RODRIGUES-COSTA, E. C.; NASELLO, A. G.; PALERMONETO, J.; FELICIO, L. F. In vitro macrophage activity: biphasic effect of prolactin and indirect evidence of dopaminergic modulation.

Neuroimmunomodulation, n. 15, v. 2, p. 131-139, 2008.

CHAMPAGNE, F.; CHRETIEN, P.; STEVENSON, C. W.; ZHANG, T. Y.; GRATTON, A.; MEANEY, M. J. Variations in nucleus accumbens dopamine associated with individual differences in maternal behavior in the rat. **Journal of Neuroscience**, v.24, p.4113-4123, 2004.

DEL PINO, J.; MARTÍNEZ, M. A.; CASTELLANO, V. J.; RAMOS, E.; MARTÍNEZ-LARRAÑAGA, M. R.; ANADÓN, A. Effects of prenatal and postnatal exposure to amitraz on norepinephrine, serotonin and dopamine levels in brain regions of male and female rats. **Toxicology**, v. 287, p.145– 152, 2011.

DIGGLE, G. E. Thalidomide: 40 years on. **International Journal of Clinical Practice**, v.55, p.627-631, 2001.

DOS SANTOS, A. H.; VIEIRA, M. L.; CAMIN, N. A.; ANSELMO-FRANCI, J. A.; CERAVOLO, G. S.; PELOSI, G. G.; MOREIRA, E. G.; KISS, A. C. I.; MESQUITA, S. F. P.; GERARDIN, D. C. C. In utero and lactational exposure to fluoxetine delays puberty onset infemale rats offspring. **Reproductive Toxicology**, v..62, p.1–8, 2016.

ERSKINE, M. S.; BARFIELD, R. J.; GOLDMAN, B. D. Intraspecific fighting during late pregnancy and lactation in rats and effects of litter removal. **Behavioral Biology**, v.23, p.206–218, 1978.

FARAG, A. T.; GODA, N. F.; SHAABAN, N. A.; MANSEE, A. H. Effects of oral exposure of synthetic pyrethroid, cypermethrin on the behavior of F1-progeny in mice. **Reproductive Toxicology**, v.23, p.560–567, 2007.

FERREIRA, A.; PICAZO, O.; URIARTE, N.; PEREIRA, M.; FERNÁNDEZ-GUASTI, A.

Inhibitory effect of buspirone and diazepam, but not of 8-oh-dpat, on maternal behavior and aggression. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.66, n.2, p.389–396, 2000.

FREITAS, D.; ANTONIAZZI, C. T.; SEGAT, H. J.; METZ, V. G.; VEY, L. T.; BARCELOS, R. C.; DUARTE, T.; DUARTE, M. M.; BURGER, M. E. Neonatal tactile stimulation decreases depression-like and anxiety-like behaviors and potentiates sertraline action in young rats. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v.47, p.192-197, 2015.

FUKUSHIMA, A. R.; AZEVEDO, F. A. História da Toxicologia. Parte I – breve panorama brasileiro. **Revinter**, v.1, n.1, p.2-32, 2008.

GALLEGOS, C. E.; BARTOS, M.; BRAS, C.; GUMILAR, F.; ANTONELLI, M. C.; MINETTI, A. Exposure to a glyphosate-based herbicide during pregnancy and lactation induces neurobehavioral alterations in rat offspring. **Neurotoxicology**, v. 53, 2016.

GAMMIE, S. C.; LOSTEIN, J. S. Maternal aggression. In: RANDY N, (ed.). *Biology of aggression*. Oxford: University Oxford, 2006, p. 74-250.

GEMMEL, M.; HAZLETT, M.; BÖGI, E.; DE LACALLE, S.; HILL, L. A.; KOKRAS, N.; HAMMOND, G. L.; DALLA, C.; CHARLIER, T. D.; PAWLUSKI, J. L. Perinatal fluoxetine effects on social play, the HPA system, and hippocampal plasticity in pre-adolescent male and female rats: Interactions with pre-gestational maternal stress. **Psychoneuroendocrinology**, v.84, p.159–171, 2017.

GÓRNIAK, S. L.; SPINOSA, H. S.; BERNARDI, M. M. Toxicologia do desenvolvimento. In: SPINPOSA, H. S.; GÓRNIAK, S. L.; PALERMO-NETO, J.

- Toxicologia aplicada à medicina veterinária. Barueri: Manole, 2008. p. 701-731.
- HALPERN, M.; MARTÍNEZ-MARCOS, A. Structure and function of the vomeronasal system: an update. **Progress in Neurobiology**, v. 70, n. 3, p. 245-318, 2003.
- HANSEN, S.; HARTON, C.; WALLIN, E.; LÖFBERG, L.; SVENSSON, K. The effects of 6-OHDA-induced dopamine depletions in the ventral or dorsal striatum on maternal and sexual behavior in the female rat. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 39, n. 1, p. 71-77, 1991.
- HANSEN, W. F.; YANKOWITZ, J. Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. **Clinical Obstetrics Gynecology Journal**, v. 45, n. 1, p. 136-152, 2002.
- HUNTINGFORD, F. A. Animals fight, but do not make war. In: GROEBEL, J.; HINDE, R. A. **Aggression and war: the biological and social bases**. Cambridge: Cambridge University Press, 1989. p. 25-34.
- KIRYANOVA, V.; MEUNIER, S. J.; VECCHIARELLI, H. A.; HILL, M. N.; DYCK, R. H. Effects of maternal stress and perinatal fluoxetine exposure on behavioral outcomes of adult male offspring. **Neuroscience**, v.320, p.281-296, 2016.
- LAZARINI, C. A.; FLORIO, J. C.; LEMONICA, I. P.; BERNARDI, M. M. Effects of prenatal exposure to deltamethrin on forced swimming behavior, motor activity, and striatal dopamine levels in male and female rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v.23, p.665-673, 2001.
- LEE, I.; ERIKSSON, P.; FREDRIKSSON, A.; BURATOVIC, S.; VIBERG, H. Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin. **Toxicology**, v.335, p.1-10, 2015.
- LENZ, K. M.; SENGELAUB, D. R. Maternal care effects on the development of a sexually dimorphic motor system: the role of spinal oxytocin. **Hormones and Behavior**, v. 58, n. 4, p. 558-575, 2010.
- LEYHAUSEN, P. On the functions of the relative hierarchy of moods. In Lorenz, K. Leyhausen, P. Motivation of human and animal behavior: An ethological view. **Van Nostrand Reinhold Company**, 1973. P.144-247.
- LI, M.; BUDIN, R.; FLEMING, A. S.; KAPUR, S. Effects of chronic typical and atypical antipsychotic drug treatment on maternal behavior in rats. **Schizophrenia Research**, v.75, p.325-336, 2005.
- LI, M.; DAVIDSON, P.; BUDIN, R.; KAPUR, S.; FLEMING, A. S. Effects of typical and atypical antipsychotic drugs on maternal behavior in postpartum female rats. **Schizophrenia Research**, v.70, p.69-80, 2004.
- LI, M.; HE, W.; HEUPEL, K. Administration of clozapine to a mother rat potentiates pup ultrasonic vocalization in response to separation and reparation: contrast with haloperidol. **Behavior Brain Research**, v.222, p.385-389.
- LONSTEIN, J.S.; GAMMIE, S.C. Sensory, hormonal, and neural control of maternal aggression in laboratory rodents. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v.26, p.869-888, 2002.
- LONSTEIN, J.S.; LÉVY, F.; FLEMING, A.S. Common and divergent psychobiological mechanisms underlying maternal behaviors in non-human and human mammals. **Hormones and Behavior**, v.73, p.156-185, 2015.
- LONSTEIN, J.S.; PEREIRA, M.; MORRELL, J.I.; MARLER, C.A. Parental behavior. In:

- PLANT, T.M.; ZELEZNIK, A.J. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. New York: Elsevier, 4th edition, 2014. p.2371-2438.
- MAGALHÃES, J.Z.; UDO, M.S.B.; SÁNCHEZ-SARMIENTO, A.M.; CARVALHO, M.P.N.; BERNARDI, M.M.; SPINOSA, H.S. Prenatal exposure to fipronil disturbs maternal aggressive behavior in rats. **Neurotoxicology & Teratology**, v.52, p.11-16, 2015.
- MAYER, A.D.; ROSENBLATT, J.S. Prepartum changes in maternal responsiveness and nest-defense in *Rattus norvegicus*. **Journal of Comparative Psychology**, v.98, 177-188, 1984.
- MILESI, M. M.; VARAYOUD, J.; RAMOS, J. G.; LUQUE, E. H. Uterine ER α epigenetic modifications are induced by the endocrine disruptor endosulfan in female rats with impaired fertility. **Molecular and Cellular Endocrinology**, 2017.
- MOSER, V. C.; BARONE JR, S.; SMIALOWICZ, R. J.; HARRIS, M. W.; DAVIS, B. J.; OVERSTREET, D.; MAUNEY, M.; CHAPIN, R. E. The effects of perinatal tebuconazole exposure on adult neurological, immunological, and reproductive function in rats. **Toxicological Sciences**, v.62, p.339-352, 2001.
- MOURA, L. M.; CANTERAS, N. S.; SUKIKARA, M. H.; FELICIO, L. F. Morphine infusions into the rostralateral periaqueductal gray affect maternal behaviors. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 43, p. 899-905, 2010.
- NEPHEW, B.C.; BYRNES, E.M.; BRIDGES, R.S. Vasopressin mediates enhanced offspring protection in multiparous rats. **Neuropharmacology**, v.58, p.102-106, 2010.
- NEUMANN, I. D.; TOSCHI, N.; OHL, F.; LANDGRAF, R. Maternal defence as an emotional stressor in female rats: correlation of neuroendocrine and behavioural parameters and involvement of brain oxytocin. **European Journal of Neuroscience**, v. 13, p. 1016-1024, 2001.
- NUMAN, M. Maternal behavior. In: KNOBIL, E., NEILL, J. D. (Eds.), *The physiology of reproduction*, 2 ed. New York: Raven press, 1994. p. 221-302.
- NUMAN, M. Maternal behaviors: central integration or independent parallel circuits? Theoretical comment on Popeski and Woodside (2004). **Behavioral Neuroscience**, v.118, n.6, p.1469-1472, 2004.
- NUMAN, M.; FLEMING, A.S. LÉVY, F. Maternal behavior. In: NEIL, J.D. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. London: Elsevier, 3th edition, 2006. p.1921-1993.
- NUMAN, M.; NAGLE, D. S. Preoptic area and substantia nigra interact in the control of maternal behavior in the rat. **Behavioral Neuroscience**, v. 97, n. 1, p. 120-139, 1983.
- NUMAN, M.; STOLZENBERG, D. S. Medial preoptic area interactions with dopamine neural systems in the control of the onset and maintenance of maternal behavior in rats. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 30, n. 1, p. 46-64. 2009.
- PARADA, M.; KING, S.; LI, M.; FLEMING, A. The roles of accumbal dopamine D1 and D2 receptors in maternal memory in rats. **Behavioral Neuroscience**, v.122, p.368-376, 2008.
- PARENT, C.; WEN, X.; DHIR, S.K.; RYAN, R.; DIORIO, J.; ZHANG, T.Y. Maternal care associates with differences in morphological complexity in the medial preoptic area.

Behavior Brain Research, v.326, p.22-32, 2017.

PARMIGIANI, S.; BRAIN, P. F.; MAINARDI, D.; BRUNONI, V. Different patterns of biting attack employed by lactating female mice in encounters with male and female conspecific intruders. **Journal Comparative Psychology**, v. 102, n. 3, p. 93-287, 1988.

POUL, J. Effects of perinatal ivermectin exposure on behavioral development of rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 10, p.267-272, 1987.

ROMANO, M. A.; ROMANO, R. M.; SANTOS, L. D.; WISNIEWSKI, P.; CAMPOS, D. A.; SOUZA, P. B.; VIAU, P. BERNARDI, M. M.; NUNES, M. T.; OLIVEIRA, C. A. Glyphosate impairs male offspring reproductive development by disrupting gonadotropin expression. **Archives of Toxicology**, v.86, p.663-673, 2012.

ROSENBERG, P.; HALARIS, A.; MOLTZ, H. Effects of central norepinephrine depletion on the initiation and maintenance of maternal behavior in the rat. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.6, p.21-24, 1977.

ROUSSEAUX, C. G.; BOLON, B. Embryo and Fetus. In: HASCHEK, W. M.; ROUSSEAUX, C. G.; WALLIG, M. A.; BOLON, B., OCHOA, R. Haschek and Rousseaux's Handbook of Toxicologic Pathology. Ottawa: Elsevier, 3th edition, 2013. p.2695-2757.

SEUMA, J. M. C.; BRUSAU, M. B.; LABORDA, R. M. M. Talidomida, redescubrir un viejo fármaco. **Piel**, v.18, n. 8, p.446-458, 2003.

SHESKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v.6, p.303-306, 1965.

SIEGEL, H.I.; ROSENBLATT, J.S. Hormonal basis of hysterectomy-induced maternal behavior during pregnancy in the rat. **Hormones and Behavior**, v.6, p.211-222, 1975a.

SIEGEL, H.I.; ROSENBLATT, J.S. Estrogen-induced maternal behavior in hysterectomized-ovariectomized virgin rats. **Physiology and Behavior**, v.14, p.465-471, 1975b.

SILVA, M. R. P.; BERNARDI, M. M.; FELICIO, L. F. Effects of dopamine receptor antagonists on ongoing maternal behavior in rats. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.68, p.461-468, 2001.

SJOEHOLM, A.; BRIDGES, R. S.; GRATTAN, D. R.; ANDERSON, G. M. Region-, neuron-, and signaling pathway-specific increases in prolactin responsiveness in reproductively experienced female rats. **Endocrinology**, v. 152, n. 5, p. 1979-1988, 2011.

SMITH, C.D.; HOLSCHBACK, M.A.; OLSEWICZ, J.; LONSTEIN, J.S. Effects of noradrenergic alpha-2 receptor antagonism or noradrenergic lesions in the ventral bed nucleus of the stria terminalis and medial preoptic area on maternal care in female rats. **Psychopharmacology**, v.224, p.263-276, 2012.

STEELE, M.K.; ROWLAND, D.; MOLTZ, H. Initiation of maternal behavior in the rat: possible involvement of limbic norepinephrine. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.11, p.123-130, 1979.

STERN, J. Somatosensation and maternal care in Norway rats. In: RIVERS, J. S. SMITH, C. T. Parental care: evolution, mechanisms, and adaptive significance. **Advances in the study of behavior**. New York: Academic Press, 1966. v. 25.

STOLZENBERG, D. S.; MCKENNA, J. B.; KEOUGH, S.; HANCOCK, R.; NUMAN, M. J.; NUMAN, M. Dopamine D₁ receptor stimulation of the nucleus accumbens or the medial preoptic area promotes the onset of maternal behavior in pregnancy-terminated rats. **Behavioral Neuroscience**, v.121, n.5, p.907-919, 2007.

TEODOROV, E.; BERNARDI, M. M.; FERRARI, M. F.; FIOR-CHADI, D. R.; FELICIO, L. F. Plasticity of opioid receptors in the female periaqueductal gray: multiparity-induced increase in the activity of genes encoding for mu and kappa receptors and a post-translational decrease in delta receptor expression. **Journal of Molecular Neurosciences**, v. 43, n. 2, p. 175-181, 2011.

TEODOROV, E., MORAES, A. P., FELICIO, L. F., VAROLLI, F. M., BERNARDI, M. M. 2005. Perinatal maternal exposure to picrotoxin: Effects on sexual behavior in female rat offspring. **Pharmacol Biochem Behavior**, v. 81, p. 935 -942, 2005.

TEODOROV, E.; SALZGEBER, S. A.; FELICIO, L. F.; VAROLLI, F. M. F.; BERNARDI, M. M. Effects of perinatal picrotoxin and sexual experience on heterosexual and homosexual behavior in male rats. **Neurotoxicology Teratology**, v. 24, p. 235-245, 2002.

TERNEUX, E. W. A.; PONTES, D. A.; FERNANDEZ, C. D. B.; ARENA, A. C.; PORTO, E. M.; KEMPINAS, W. G.N. Perinatal exposure to parasiticide ivermectin: long-term effects on reproductive parameters of adult male rats. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v.93, n.2, p.345-351, 2011.

TIMMERMAN, W.; POELMAN, R. T.; WESTERINK, B. H.; SCHUILING, G. A. Semicircadian rhythm of dopamine release in the mediobasal hypothalamus in awake rats during pseudopregnancy: evidence that a thyrotropin-releasing hormone analogue stimulates dopamine release and thereby inhibits prolactin secretion. **Neuroendocrinology**, v. 62, n. 5, p. 434-443, 1995.

UDO, M. S. B.; SANDINI, T. M.; REIS, T. M.; BERNARDI, M. M.; SPINOSA, H. S. Prenatal exposure to a low fipronil dose disturbs maternal behavior and reflex development in rats. **Neurotoxicology and Teratology**, v.45, p.27-33, 2014.

WEINSTOCK, M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. **Neurobiology of Stress**, v. 6, p. 3-13, 2017.

WILSON, C. A.; DAVIES, D. C. The control of sexual differentiation of the reproductive system and brain. **Reproduction**, v. 133, p. 331-359, 2007.

YOUNG, L. J.; WANG, Z.; INSEL, T. R. Neuroendocrine bases of monogamy. **Trends in Neuroscience**, v.21, p.71-75, 1998.

ZHAO, C.; LI, M. Neuroanatomical substrates of the disruptive effect of olanzapine on rat maternal behavior as revealed by c-Fos immunoreactivity. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v.103, p.174-180, 2012.

Recebido em: 16.03.2017

Aceito em: 03.08.2017