

EFEITOS DO ESTRESSE PRÉ-NATAL SOBRE O COMPORTAMENTO DE PREFERÊNCIA SEXUAL DE RATOS MACHOS NA IDADE ADULTA

EFFECTS OF PRENATAL STRESS ON SEXUAL PREFERENCE BEHAVIOR OF ADULT MALE RATS

**Marcelo Alves de SOUZA*¹, Lígia Aline CENTENARO², Thiago Pereira
HENRIQUES³, Aldo Bolten LUCION⁴**

¹ Autor para contato: Doutor em Ciências Biológicas, docente da área de Anatomia Humana, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Laboratório de Anatomia Humana. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE. Rua Universitária, 1619, Cascavel, PR. CEP 85819-110 Email: tiflosoles@yahoo.com.br Telefone: +55 45 – 3220 7409

² Doutora em Neurociências, docente da área de Anatomia Humana, Centro de Ciências Médicas e Farmacêuticas. Universidade Estadual do Oeste do Paraná – UNIOESTE, 85819-110, Cascavel - PR - Brasil. Email: lacentenaro@hotmail.com.

³ Doutor em Ciências Biológicas, Departamento de Fisiologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, 90050-170, Porto Alegre, RS - Brasil. Email: henriques.tp@gmail.com.

⁴ Doutor em Ciências Biológicas, docente do programa de Pós-Graduação em Fisiologia e Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, 90050-170, Porto Alegre, RS - Brasil. Email: 00000236@ufrgs.br.

RESUMO

O objetivo deste estudo foi analisar os efeitos do estresse pré-natal repetido por contenção sobre a preferência sexual de ratos Wistar na idade adulta, quando somente as mães e/ou filhotes foram submetidos à intervenção. Para esse experimento, ratas da linhagem Wistar foram expostas a 30 minutos de estresse por contenção 4 vezes por dia na última semana de gravidez. No primeiro dia de vida pós-parto, os filhotes foram submetidos à adoção cruzada e divididos nos seguintes grupos: filhotes não-estressados prenatalmente adotados por mães não-estressadas prenatalmente (C-c), filhotes não-estressados prenatalmente adotados por mães estressadas (Ep-c), filhotes estressados prenatalmente adotados por mães não-estressadas (C-ep) e filhotes estressados prenatalmente adotados por mães também estressadas prenatalmente (Ep-ep). Para avaliação da preferência sexual, os filhotes machos adultos dos quatro grupos formados foram expostos simultaneamente a fêmeas receptivas e não receptivas (castradas). Os resultados mostraram que o estresse pré-natal realizado na última semana de gestação foi capaz de prejudicar a preferência sexual somente de machos dos grupos Ep-ep e C-ep. Todavia, não foram observadas diferenças para os demais grupos. Assim, nosso estudo mostrou que o ambiente pós-natal não foi capaz de reverter os efeitos produzidos pelo estresse gestacional sobre o comportamento de preferência sexual de filhotes na idade adulta.

Palavras-chave: Ratos Wistar. Estresse pré-natal. Adoção cruzada. Preferência sexual.

ABSTRACT

The purpose of this study was to analyze the effects of repeated prenatal restraint stress on sexual partner preference in Wistar rats in adulthood, when only mothers and/or offspring were submitted to intervention. In this study, female Wistar rats were exposed to 30 minutes of restraint stress 4 times per day in the last week of pregnancy. On the first day of postnatal life, pups were cross-fostered and assigned to the following

groups: prenatally non-stressed offspring raised by prenatally non-stressed mothers (NS-ns), prenatally non-stressed offspring raised by prenatally stressed mothers (S-ns), prenatally stressed offspring raised by prenatally non-stressed mothers (NS-s), prenatally stressed offspring raised by prenatally stressed mothers (S-s). For evaluation of sexual preference, adult male offspring from the four groups were simultaneously exposed to receptive females and unreceptive (castrated). The results showed that prenatal stress applied in the last week of gestation was able to impair the sexual preference of males NS-s and S-s groups. However, no differences were observed for the other groups. Thus, our study showed that the postnatal environment was not able to reverse the effects produced by prenatal stress on sexual partner preference of adult rat offsprings.

Keywords: Wistar rats. Prenatal stress. Cross-fostering. Sexual preference.

INTRODUÇÃO

Em humanos, experiências estressoras durante o período pré-natal ou em períodos próximos ao parto aumentam na prole a vulnerabilidade a diversas psicopatologias na idade adulta (KOFMAN, 2002). Crianças e adolescentes, filhos de mulheres que vivenciaram eventos estressores durante esse período, são mais propensos a apresentar problemas emocionais, baixo rendimento escolar, hiperatividade e déficits de atenção (BEVERSDORF *et al.*, 2005; GUTTELING *et al.*, 2006).

Devido às dificuldades inerentes à realização de pesquisas envolvendo humanos, os efeitos do estresse pré-natal têm sido mais extensivamente estudados em modelos animais. Em roedores, diversos protocolos estressores aplicados durante o período gestacional têm como objetivo recriar alguns dos muitos distúrbios já mencionados. Entre os mais comumente utilizados incluem: o estresse variado não previsível (KINNUNEN; KOENIG; BILBE, 2003; KOENIG *et al.*, 2005); estresse com a presença de predador natural (PATIN *et al.*, 2002; PATIN *et al.*, 2004) e o estresse por contenção (CHAMPAGNE; MEANEY, 2006).

O Estresse por contenção tem sido mais amplamente usado por provocar alterações comportamentais e neuroendócrinas mais significativas quando comparado a outros protocolos (RICHARDSON *et al.*, 2006; GRAIGNIC-PHILIPPE *et al.*, 2014). Suas alterações mais observadas são: déficits no aprendizado e memória (ONISHI *et al.*, 2014), aumento de comportamentos ligados à ansiedade (SAID *et al.*, 2015), comportamentos agressivos (ALONSO *et al.*, 1991), depressivos (MAIRESSE *et al.*, 2015) e alterações nos comportamentos sociais (DE SOUZA *et*

al., 2013). Adicionalmente, estudos prévios mostram que o estresse pré-natal altera o comportamento materno (SMITH *et al.*, 2004; DEL CERRO *et al.*, 2010) e produz em filhotes de sete dias de vida déficits no comportamento de reconhecimento do odor do próprio ninho (DE SOUZA *et al.*, 2012). Em ratos e em outras espécies animais, inclusive a espécie humana, o ambiente que o filhote permanece logo após o nascimento pode influenciar seus padrões comportamentais, sendo a qualidade da relação mãe-filhote um fator importante para o estabelecimento de suas respostas defensivas e estratégias reprodutivas na idade adulta (KAUFMAN *et al.*, 2000; CAMERON *et al.*, 2005).

Uma vez que o estresse pré-natal é capaz de produzir déficits na relação mãe-filhote, reduzindo o reconhecimento de odores maternos, hipotetizamos que essa intervenção possa produzir em machos adultos prejuízos em comportamentos que usam o odor como reconhecimento do parceiro sexual, mais especificamente sobre o comportamento de preferência sexual. Além disso, para observar quais intervenções, pré ou pós-natais, mais contribuem para as repercussões envolvendo o estresse pré-natal, foi utilizado o procedimento de *cross-fostering* (adoção cruzada), no qual mães e filhotes foram submetidos de forma combinada ou separadamente ao estresse pré-natal.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Todos os procedimentos experimentais foram aprovados pelo comitê de ética e pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (nº 2007907) e respeitaram as regras do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). Inicialmente,

foram utilizadas ratas virgens pesando (200-300g) da variedade Wistar, provenientes do biotério da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. As ratas foram colocadas em caixas-residência (27 x 26 x 31 cm) com maravalha servindo de substrato. Todos os animais foram mantidos no biotério sob um ciclo claro-escuro de 12:12 horas, com início da fase escura às 17 h 00 min. A temperatura do biotério foi mantida constante em torno de 22° C. Todos os animais tiveram livre acesso à água e à comida (*ad libitum*) durante todo o período do experimento.

Para esse experimento, um mínimo de 4 ratas foi submetido à coleta do esfregaço vaginal para a observação do ciclo estral. Na tarde do proestro, machos Wistar sexualmente experientes pesando em torno de 400g foram introduzidos na caixa e permaneceram por 24 horas (2 fêmeas/1 macho). Após esse período, as fêmeas tiveram o esfregaço vaginal coletado para análise da presença de espermatozóides e confirmação da concepção (BARROS *et al.*, 2006).

Estresse pré-natal

No 15º dia de gestação, prenhas não estressadas foram retiradas de suas caixas-residência e foram colocadas em tubos cilíndricos de plástico transparente (contensor; 13 x 6 x 8 cm). Quatro sessões de estresse

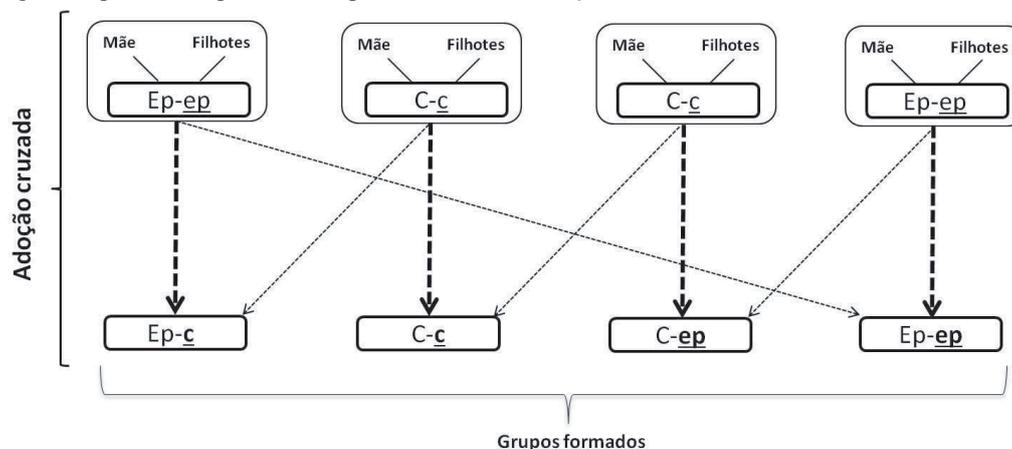
de 30 minutos foram realizadas por dia (9 h 00, 12 h 00, 15h 00 e 18 h 00) durante os últimos sete dias de gestação.

Protocolo de adoção cruzada

O dia do parto foi extremamente monitorado e considerado como dia (zero). No primeiro dia pós-natal, as ninhadas foram padronizadas em 8 filhotes e dentro de um período de 6 horas foram submetidas a adoção cruzada. Em seguida, aos 21 dias de vida, os filhotes foram desmamados de suas mães e permaneceram em caixas separadas até a idade adulta (DE SOUZA *et al.*, 2012). Veja a seguir, os grupos de animais formados após o procedimento de adoção cruzada:

1. Filhotes não estressados prenatalmente adotados por mães que não foram submetidas ao estresse pré-natal (n=9, C-c).
2. Filhotes estressados prenatalmente adotados por mães que não foram submetidas ao estresse pré-natal (n=9, C-ep).
3. Filhotes não estressados prenatalmente adotados por mães que foram submetidas ao estresse pré-natal (n=9, EP-c).
4. Filhotes estressados prenatalmente adotados por mães que também foram submetidas ao estresse pré-natal (n=9, Ep-ep).

Figura 1 – Figura esquemática que ilustra o procedimento de adoção dos filhotes



A Figura 1 representa, esquematicamente, o protocolo de adoção cruzada. Os quadrados da parte superior representam 4 grupos de mães com seus próprios filhotes, 2 grupos de mães estressadas prenatalmente com seus próprios filhotes nos quadrados das extremidades e 2 grupos de mães não estressadas com seus próprios filhotes nos quadrados do centro. Os quadrados abaixo representam os grupos formados utilizando o procedimento do *cross-fostering*. EP-c - filhotes adotivos não estressados criados por mães estressadas prenatalmente; C-c - filhotes adotivos não estressados criados por mães não estressadas prenatalmente; C-ep - filhotes adotivos estressados criados por mães não estressadas prenatalmente; EP-ep - filhotes adotivos estressados criados por mães estressadas prenatalmente. Setas delgadas - troca dos filhotes. Setas espessas - grupos formados.

Castração das Fêmeas

Para obtenção das fêmeas estímulo não receptivos no teste de preferência sexual, ratas adultas dos quatro grupos experimentais foram anestesiadas com injeção i.p. de xilasina e cloridrato de ketamina, ambas na dose de 100 mL/Kg de peso corporal. A ovariectomia foi feita por meio de incisões laterais de cerca de 1 cm, por meio das quais os ovários e as porções superiores uterinas foram expostos. Após ligadura entre essas duas estruturas, os ovários foram retirados. Após a cirurgia, as ratas foram colocadas em caixas coletivas e só foram utilizadas no mínimo 12 dias depois.

Ciclo Estral

Para obtenção de fêmeas sexualmente receptivas, outro grupo de ratas estímulo foram submetidas à verificação do esfregaço vaginal a partir de 80 dias de idade. O material foi coletado diariamente ao redor das 9 horas da manhã e analisado a fresco em microscópio óptico. Foram utilizadas, no experimento, somente ratas com 3 ciclos estrais regulares seguidos e somente ratas na fase do proestro.

Teste de preferência sexual

O Teste de preferência sexual foi realizado em uma caixa de acrílico de 90 cm de comprimento x 60 cm de largura x 40 cm de altura. A caixa foi dividida em três compartimentos iguais de 30 cm de comprimento x 60 de largura e 40 de altura. Cada compartimento lateral era composto de uma porta que se comunicava com o compartimento central. Essa porta permitia o contato visual e olfatório dos animais, no entanto, não permitia o contato físico entre o animal testado (compartimento central) com os animais estímulos (compartimentos laterais). Os animais a serem testados eram colocados 15 minutos no compartimento central para ambientação. Só no final desse tempo, os animais estímulos eram colocados nos compartimentos laterais e iniciada a filmagem durante 15 minutos. Todos os testes de preferência sexual foram realizados no início do período escuro do ciclo claro-escuro, sob a iluminação de uma lâmpada vermelha. Os vídeos foram analisados com o auxílio do programa Noldus Observer (Noldus Information Technology, Holanda), quando se observou o tempo total de investigação de cada área.

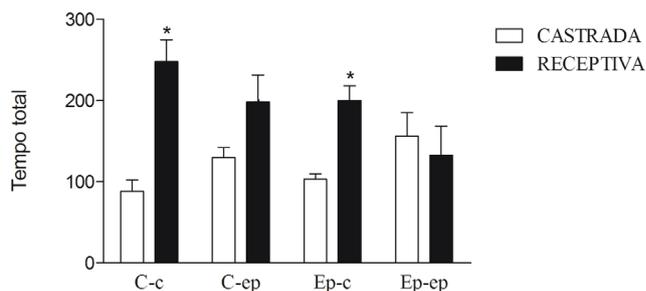
Análise Estatística

Todos os dados foram expressos pela média \pm SEM. Para a análise do tempo total de investigação dos machos pelas duas áreas, foi utilizado uma ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de comparações múltiplas de Bonferroni. As diferenças foram consideradas significativas quando $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

No teste de preferência sexual, foi observado o tempo total de investigação de ratos machos por uma fêmea no estado receptivo e uma fêmea no estado não receptivo. Os resultados estatísticos mostraram efeitos significativos tanto para a interação [$F_{(1,69)}=4,75$; $p=0,0045$] quanto para o grupo [$F_{(1,69)}=19,29$; $p<0,0001$]. O pós-teste de *Bonferroni* mostrou que, na escolha entre uma fêmea ativa e castrada, somente os machos dos grupos C/C ($p<0,0001$) e EP/C ($p<0,05$) mostraram preferência pela fêmea ativa.

Figura 2 – Tempo total de investigação dos ratos machos (preferência sexual)



A Figura 2 mostra o gráfico do tempo total (s) no qual os machos passaram investigando duas áreas separadas: uma área com a fêmea estímulo receptiva (fase proestro) e outra área com uma fêmea estímulo não-receptiva (castrada). Os dados foram expressos pela média \pm EPM e analisados utilizando ANOVA de duas vias seguido do pós-teste de *Bonferroni*. (***) para $p<0,0001$ e (*) para $p<0,05$. A comparação foi realizada entre as áreas dentro do mesmo grupo. $n = 9 - 11$ para todos os grupos.

DISCUSSÃO

Os resultados mostraram que o estresse pré-natal afetou a preferência para a escolha do parceiro sexual de filhotes de ratos na idade adulta. Neste estudo, os filhotes machos do grupo C-c e EP-c passaram mais tempo investigando a fêmea receptiva, comparada a não receptiva (castrada). Todavia, os machos de ambos os grupos, C-ep e EP/ep, passaram o mesmo tempo investigando a fêmea receptiva quanto a não receptiva. Esses resultados mostram que os filhotes só apresen-

taram investigações similares quando foram prenatalmente estressados e criados por mães prenatalmente estressadas ou não estressadas. Assim, as intervenções ocorridas no período gestacional talvez possam ter maiores contribuições para os efeitos produzidos por esse modelo de estresse pré-natal.

Estudos mostram, ainda, que os efeitos do estresse pré-natal sobre os filhotes podem ser decorrentes de mudanças ocorridas no próprio ambiente pós-natal, mais especificamente relacionadas às alterações do comportamento materno (SMITH *et al.*, 2004; DEL CERRO *et al.*, 2010). Segundo Klein (2015), muitos padrões comportamentais apresentados na idade adulta são formados durante o início da vida. Trabalhos publicados em 1970 por Konrad Lorenz demonstraram, ainda, que o estabelecimento de uma relação com a mãe no início da vida pode ser fundamental para a escolha do parceiro na vida adulta, processo denominado de *imprinting* sexual (TEN CATE; VOS, 1999). Em ratos, o *imprinting* sexual tem sido mostrado por meio de experimentos no qual um odor cítrico foi colocado no ventre de ratas lactantes durante todo o período de lactação. Os filhotes dessas ratas, quando adultos, passaram a ter clara preferência por ratas sexualmente receptivas que apresentavam o mesmo odor cítrico que suas mães (FILLION; BLASS, 1986).

Recentemente, nosso grupo mostrou que, durante o período neonatal, mais precisamente aos sete dias de vida, filhotes estressados prenatalmente e criados por mães adotivas também estressadas (EP-ep) apresentaram déficits no reconhecimento do odor do próprio ninho. Todavia, esse mesmo estudo revelou que filhotes estressados prenatalmente e criados por mães não estressadas (C-ep) receberam comportamentos maternos normais durante a primeira semana de vida (DE SOUZA *et al.*, 2012). Talvez, o cuidado materno oferecido pelas mães aos filhotes do grupo C/EP não tenha sido capaz de prevenir os efeitos produzidos pelo estresse pré-natal. Dessa forma, postulamos que a falta de preferência sexual observada pelos machos testados seja atribuída principalmente aos efeitos *per se* do estresse pré-natal, uma vez que ratas gestantes quando expostas a essa intervenção mostram elevados níveis de glicocorticóides em sua circulação (DARNAUDERY; MACCARI, 2008). Outro efeito já observado em ratas prenhas submetidas ao estresse é a diminuição da atividade da enzima 11 β -didroxiesteroide dehidrogenase 2 (11 β -HSD2). Tal enzima está presente na placenta

e tem o papel de metabolizar a forma ativa dos glicocorticóides em sua forma inativa (MAIRESSE *et al.*, 2007). Assim, o excesso de hormônios esteróides na circulação das mães podem alcançar o feto através da placenta e provocar mudanças nos processos de diferenciação, migração e maturação neuronal (DARNAUDERY; MACCARI, 2008).

É possível, também, que áreas como a amígdala medial e área pre-óptica medial do hipotálamo, importantes regiões encefálicas envolvidas com o comportamento de motivação sexual (SAKUMA, 2008; WILL; HULL; DOMINGUEZ, 2014), possam ter sido afetadas pelo estresse pré-natal. Além disso, trabalhos mostram que a sensibilidade a odores, como os feromônios, os quais desempenham um eminente papel no comportamento sexual de ratos, agem tanto no sistema olfatório acessório quanto no sistema olfatório principal. Essas regiões bulbares enviam projeções diretas para a amígdala medial, que, por sua vez, se comunica com a área pré-óptica medial (LEHMAN; WINANS, 1982). Embora essas regiões tenham sua importância comprovada na atuação dos comportamentos sexuais, nenhuma dessas áreas foram acessadas neste estudo.

Outra possível hipótese que reforçaria os resultados mostrados neste estudo está no fato de alguns autores constatarem que ratos estressados durante o período gestacional apresentam uma diminuição dos níveis de andrógenos na idade adulta (DORNER; GOTZ; DOCKE, 1983; GERARDIN *et al.*, 2005). Apesar de nossos achados apoiarem-se nesses resultados prévios, os mecanismos de atuação desses hormônios sobre as áreas envolvidas com o apetite sexual desses animais ainda permanecem desconhecidos.

CONCLUSÃO

Nossos achados revelam que o estresse pré-natal altera o comportamento de reconhecimento do parceiro sexual em machos adultos. Além disso, as intervenções que ocorreram no período pré-natal parecem ter maiores contribuições para os nossos resultados encontrados, uma vez que o ambiente pós-natal não foi capaz de reverter os déficits produzidos pelo estresse nos filhotes testados.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer as fontes de auxílio: UFRGS, CAPES, FAPESP, FAPERGS e CNPq.

REFERÊNCIAS

- ALONSO, S. J. *et al.* Effects of maternal stress during pregnancy on forced swimming test behavior of the offspring. **Physiology & Behavior**, v. 50, n. 3, p. 511-517, 1991.
- BARROS, V. G. *et al.* Prenatal stress and early adoption effects on benzodiazepine receptors and anxiogenic behavior in the adult rat brain. **Synapse**, v. 60, n. 8, p. 609-618, 2006.
- BEVERSDORF, D. Q. *et al.* Timing of prenatal stressors and autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 35, n. 4, p. 471-478, 2005.
- CAMERON, N. M. *et al.* The programming of individual differences in defensive responses and reproductive strategies in the rat through variations in maternal care. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 4-5, p. 843-865, 2005.
- CHAMPAGNE, F. A.; MEANEY, M. J. Stress during gestation alters postpartum maternal care and the development of the offspring in a rodent model. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 12, p. 1227-1235, 2006.
- DARNAUDERY, M.; MACCARI, S. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. **Brain Research Reviews**, v. 57, n. 2, p. 571-585, 2008.
- DE SOUZA, M. A. *et al.* Prenatal stress produces social behavior deficits and alters the number of oxytocin and vasopressin neurons in adult rats. **Neurochemical Research**, v. 38, n. 7, p. 1479-1489, 2013.
- DE SOUZA, M. A. *et al.* Prenatal stress produces sex differences in nest odor preference. **Physiology & Behavior**, v. 105, n. 3, p. 850-855, 2012.
- DEL CERRO, M. C. *et al.* Maternal care counteracts behavioral effects of prenatal environmental stress in female rats. **Behavioural Brain Research**, v. 208, n. 2, p. 593-602, 2010.
- DORNER, G.; GOTZ, F.; DOCKE, W. D. Prevention of demasculinization and feminization of the brain in prenatally stressed male rats by perinatal androgen treatment. **Experimental and Clinical Endocrinology**, v. 81, n. 1, p. 88-90, 1983.
- FILLION, T. J.; BLASS, E. M. Infantile experience with suckling odors determines adult sexual behavior in male rats. **Science**, v. 231, n. 4739, p. 729-731, 14 fev. 1986.
- GERARDIN, D. C. *et al.* Sexual behavior, neuroendocrine, and neurochemical aspects in male rats exposed prenatally to stress. **Physiology & Behavior**, v. 84, n. 1, p. 97-104, 2005.
- GRAIGNIC-PHILIPPE, R. *et al.* Effects of prenatal stress on fetal and child development: a critical literature review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 43, p. 137-162, 2014.
- GUTTELING, B. M. *et al.* Does maternal prenatal stress adversely affect the child's learning and memory at age six? **Journal of Abnormal Child Psychology**, v. 34, n. 6, p. 789-798, 2006.
- KAUFMAN, J. *et al.* Effects of early adverse experiences on brain structure and function: clinical implications. **Biological Psychiatry**, v. 48, n. 8, p. 778-790, 2000.
- KINNUNEN, A. K.; KOENIG, J. I.; BILBE, G. Repeated variable prenatal stress alters pre- and postsynaptic gene expression in the rat frontal pole. **Journal of Neurochemistry**, v. 86, n. 3, p. 736-748, 2003.
- KLEIN, S. B. Biological influences on learning. In: KLEIN, S. B. **Learning: Principles and Applications**. 7. ed. Mississippi: State University, 2015. p. 221-256.
- KOENIG, J. I. *et al.* Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. **Behavioural Brain Research**, v. 156, n. 2, p. 251-261, 2005.
- KOFMAN, O. The role of prenatal stress in the etiology of developmental behavioural disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 26, n. 4, p. 457-470, 2002.
- LEHMAN, M. N.; WINANS, S. S. Vomeronasal and olfactory pathways to the amygdala controlling male hamster sexual behavior: autoradiographic and behavioral analyses. **Brain Research**, v. 240, n. 1, p. 27-41, 1982.
- MAIRESSE, J. *et al.* Maternal stress alters endocrine function of the feto-placental unit in rats. **American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism**, v. 292, n. 6, p. E1526-533, 2007.
- MAIRESSE, J. *et al.* Sleep in prenatally restraint stressed rats, a model of mixed anxiety-depressive disorder. **Advances in Neurobiology**, v. 10, p. 27-44, 2015.
- ONISHI, M. *et al.* Learning deficits and suppression of the cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus of offspring are attenuated by maternal chewing during prenatal stress. **Neuroscience Letters**, v. 560, p. 77-80, 2014.
- PATIN, V. *et al.* Effects of prenatal stress on maternal behavior in the rat. **Developmental Brain Research**, v. 139, n. 1, p. 1-8, 2002.
- PATIN, V. *et al.* Does prenatal stress affect the motoric development of rat pups? **Developmental Brain Research**, v. 149, n. 2, p. 85-92, 2004.
- RICHARDSON, H. N. *et al.* Exposure to repetitive versus varied stress during prenatal development generates two distinct anxiogenic and neuroendocrine profiles in adulthood. **Endocrinology**, v. 147, n. 5, p. 2506-2517, 2006.

SAID, N. *et al.* Effects of prenatal stress on anxiety-like behavior and nociceptive response in rats. **Journal of Integrative Neuroscience**, v. 14, n. 2, p. 223-234, jun. 2015.

SAKUMA, Y. Neural substrates for sexual preference and motivation in the female and male rat. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1129, p. 55-60, 2008.

SMITH, J. W. *et al.* Gestational stress induces post-partum depression-like behaviour and alters maternal care in rats. **Psychoneuroendocrinology**, v. 29, n. 2, p. 227-244, 2004.

TEN CATE, C.; VOS, D. R. Sexual imprinting and evolutionary processes in birds: a reassessment. **Advances in the Study of Behavior**, v. 28, n. 1, p. 31, 1999.

WILL, R. G.; HULL, E. M.; DOMINGUEZ, J. M. Influences of dopamine and glutamate in the medial preoptic area on male sexual behavior. **Pharmacology Biochemistry & Behavior**, v. 121, p. 115-123, 2014.