
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA / PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

THIAGO WENDT VIOLA

**EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE MAUS-
TRATOS NA INFÂNCIA E MODELO EXPERIMENTAL
DE ESTRESSE PRECOCE**

PROF. DR. RODRIGO GRASSI-OLIVEIRA
ORIENTADOR

PORTO ALEGRE
2015

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA / PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS SOBRE MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA E
MODELO EXPERIMENTAL DE ESTRESSE PRECOCE**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção de título de Mestre em Pediatria e
Saúde da Criança

THIAGO WENDT VIOLA

PROF. DR. RODRIGO GRASSI-OLIVEIRA
ORIENTADOR

PORTO ALEGRE
2015

DADOS DE CATALOGAÇÃO

V795e Viola, Thiago Wendt
Evidências epidemiológicas sobre maus-tratos na infância e modelo experimental de estresse precoce. / Thiago Wendt Viola. – Porto Alegre, 2015.
113 f.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança - Faculdade de Medicina. PUCRS.
Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira

1. Pediatria. 2. Crianças - Maus-tratos. 3. Epidemiologia. 4. Estresse. 5. Separação Materna. 6. Cocaína. I. Grassi-Oliveira, Rodrigo. II. Título.

CDD 618.92

Ficha elaborada pela bibliotecária Anamaria Ferreira CRB 10/1494

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) e aos professores do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da criança. Agradeço ao Grupo de Pesquisa em Neurociência Cognitiva do Desenvolvimento pelo apoio, amizade e força de trabalho. Agradeço muito ao coordenador do grupo e meu orientador, Prof. Dr. Rodrigo Grassi-Oliveira, cuja sabedoria, criatividade e motivação, têm fomentado e cativado meu desejo e gosto pela ciência durante os últimos cinco anos, nos quais formamos uma grande parceria de pesquisa. O Prof. Rodrigo tem sido um amigo e um grande modelo de pesquisador para mim.

Agradeço muito aos meus colegas de pesquisa, Anderson Centeno, Patrícia Cruz, Mateus Levandowski, Saulo Tractenberg, Lucas Araújo, Bruno Kluwe-Schiavon, Breno Sanvicente e Andrea Wieck, pelo auxílio em diversas etapas do trabalho realizado. Agradeço muito ao Prof. Aldo Lucion, Prof. Márcio Donadio e a Prof^ª. Nadja Schroder, pelas importantes sugestões no projeto de estudo com modelo animal. Agradeço muito ao Dr. Giovanni Salum pela ampla ajuda e orientação no estudo de revisão realizado. Especialmente gostaria de agradecer ao colega e amigo Luis Eduardo Wearick-Silva, pela imensa ajuda em todas as etapas do trabalho experimental. Uma vez que seu projeto foi desenvolvido em concomitância ao meu, suas habilidades de pesquisa básica e iniciativa na organização dos experimentos foram essenciais para este trabalho. Assim, fica aqui o registro e o reconhecimento pela inestimável ajuda concedida por este colega.

Agradeço muito a equipe de trabalho do prédio 64 (vivário de animais) da PUCRS, assim como a Marta Lorena Speck da Silva e a Prof^ª. Dr^ª. Luisa Maria Gomes de Macedo Braga, pelos treinamentos e auxílios realizados.

Agradeço aos meus pais, amigos e familiares próximos por todo apoio e ajuda durante todos os momentos que precisei, ainda que eu sempre estivesse ocupado com os experimentos para reconhecer o esforço e dar a atenção merecida para eles. Da mesma forma agradeço muito a Bruna Bayer, minha namorada, pela paciência e companheirismo durante a realização do mestrado. Por fim, agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo fornecimento da bolsa de estudo, essencial para a dedicação a esta pesquisa.

RESUMO

Introdução: Acredita-se que o estresse no início da vida aumenta o risco de desenvolvimento de adição a cocaína. Entretanto, os mecanismos e mediadores desta relação ainda não foram completamente entendidos, particularmente durante a adolescência, que é o período em que o uso de drogas usualmente se inicia.

Objetivos: Examinar os efeitos da separação materna pós-natal (MS) no paradigma do condicionamento de preferência por lugar (CPP) induzido por cocaína em camundongos periadolescentes. Além disso, investigar se a separação materna afeta a memória espacial de curto-prazo, bem como a atividade exploratória e comportamento de ansiedade na ausência de droga.

Métodos: As ninhadas de BALB/c foram randomicamente destinadas a um dos grupos: MS ou desenvolvimento normal (SR - controles). Os animais de MS foram submetidos a um procedimento no qual os filhotes são separados da mãe diariamente por 180 minutos, do dia pós-natal (PND) 2 ao PND 15. O CPP foi realizado seguindo três fases sequenciais: habituação (PND 34), condicionamento (PND 35 ao PND 44) e teste pós-condicionamento (PND 45). Para todas as fases os camundongos foram colocados nas câmeras de CPP por um total de 30 minutos todos os dias. A cocaína foi administrada intraperitonealmente a uma dose de 20mg/kg. Os animais também realizaram as tarefas de campo aberto e reconhecimento de objetos. Os dados comportamentais foram analisados utilizando o sistema de vídeo do ANY-Maze.

Resultados: A MS afetou seletivamente o CPP induzido por cocaína nos camundongos adolescentes, aumentando o tempo dispendido na câmera pareada à droga, mas não influenciou a atividade exploratória, o comportamento ansioso e a memória espacial de curto-prazo.

Conclusões: A separação do cuidador primário durante o início da vida pode aumentar a reatividade a pistas pareadas a cocaína, como um ambiente específico, em um período crítico do desenvolvimento, com alta vulnerabilidade ao abuso de drogas.

Palavras-chave: abuso na infância, separação materna, cocaína, condicionamento de preferência por lugar, adolescência.

ABSTRACT

Introduction: Early-life stress is thought to increase risk for developing cocaine addiction. However, the mechanisms and mediators of this relationship still not completely understood, particularly during adolescence, which is the period that drug use usually initiates.

Objectives: To examine the effects of postnatal maternal separation (MS) on cocaine-induced conditioned place preference (CPP) paradigm in periadolescent mice. Additionally, to investigate if MS affects short-term spatial memory, as well as drug-free exploratory activity and anxiety-related behavior.

Methods: BALB/c litters were randomly assigned to one of two groups: MS or standard rearing (SR - controls). The MS animals were subjected to a procedure that pups were separated from their dams daily for 180 minutes, from postnatal (PND) 2 to 15. The CPP was performed following three sequential phases: habituation (PND 34), conditioning (PND 35 to PND 44) and post-conditioning test (PND 45). For all phases, mice were placed into the chambers for a total of 30 minutes each day. Cocaine was administered at a dose of 20 mg/kg (i.p.). Animals also performed the open field and object recognition tasks. Behavioral data was analyzed using ANY-Maze video-tracking system.

Results: MS selectively affected cocaine-induced CPP in adolescent mice, increasing the time spent in the drug-paired chamber, but exerted no influence on exploratory activity, anxiety-related behavior and short-term spatial memory.

Conclusions: Separation from the primary caregiver during early life can increase reactivity to cocaine paired cues, such as a particular environment, in a developmental period with increased drug abuse vulnerability.

Keywords: child abuse, maternal separation, cocaine, conditioned place preference, adolescence

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

- Figura 1** – Fluxograma da revisão sistemática55
- Figura 2** – Parâmetros da diferença entre continentes nas estimativas de maus-tratos na infância – modelo multivariado de meta-regressão56
- Figura 3** – Efeito moderador da renda per capita dos países sobre as estimativas de negligência física na infância - modelo multivariado de meta-regressão57

CAPÍTULO III

- Figura 1** – Linha do tempo dos experimentos101
- Figura 2** – Dados do condicionamento de preferência por lugar induzido por cocaína102
- Figura 3** – Comportamento exploratório na tarefa de campo aberto103
- Figura 4** – Memória espacial de curto-prazo na tarefa de reconhecimento de objetos104
-
-

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

Tabela 1 – Características metodológicas e sociodemográficas dos estudos	38
Tabela 2 – Parâmetros dos modelos de meta-regressão nas estimativas das médias do CTQ total	41

CAPÍTULO III

Tabela 1 – Dados do comportamento ansioso	97
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS

CTQ	<i>Childhood Trauma Questionnaire</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
NCANDS	<i>National Child Abuse and Neglect Data System</i>
USA	<i>United States of America</i>
EDCM	<i>Estimated decade of childhood maltreatment</i>
VAF	<i>Variance accounted for</i>
SE	<i>Standard error</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
AUS	<i>Australia</i>
AUT	<i>Austria</i>
BRA	<i>Brazil</i>
CAN	<i>Canada</i>
CHE	<i>Switzerland</i>
CHN	<i>China</i>
DEU	<i>Germany</i>
ESP	<i>Spain</i>
FRA	<i>France</i>
GBR	<i>United Kingdom</i>
IND	<i>India</i>
IRL	<i>Ireland</i>
IRN	<i>Iran</i>
ITA	<i>Italy</i>
KOR	<i>Republic of Korea</i>
MKD	<i>Macedonia</i>
NLD	<i>Netherlands</i>
NOR	<i>Norway</i>
NZL	<i>New Zealand</i>
PRT	<i>Portugal</i>

SWE	<i>Sweden</i>
TGO	<i>Togo</i>
TUR	<i>Turkey</i>
ZAF	<i>South Africa</i>
MS	<i>Maternal Separation</i>
SR	<i>Standard Rearing</i>
CPP	<i>Conditioned Place Preference</i>
CPP	Condicionamento de preferência por lugar
OR	<i>Object recognition task</i>
PND	<i>Postnatal day</i>
PND	Dia pós-natal

SUMÁRIO

CAPÍTULO I	12
INTRODUÇÃO	13
JUSTIFICATIVA	19
OBJETIVOS	21
REFERÊNCIAS	22
CAPÍTULO II	27
ARTIGO DE REVISÃO	28
CAPÍTULO III	88
ARTIGO EMPÍRICO	89
CAPÍTULO IV	110
CONCLUSÕES	111
REFERÊNCIAS	113

CAPÍTULO I
INTRODUÇÃO, JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

1 INTRODUÇÃO

Os maus-tratos na infância são definidos como atos de comissão ou omissão por parte dos pais ou cuidadores, que resultam em um potencial dano à saúde da criança, incluindo experiências como o abuso físico, sexual ou psicológico, bem como a negligência física ou emocional (1). O número de estudos sobre maus-tratos na infância vem crescendo nas últimas décadas. Por exemplo, em uma busca realizada em outubro de 2014, utilizando o termo MESH “*child abuse*”, mais de 26.000 estudos sobre o tema foram rastreados na base de dados *Medline* (2). Isso exemplifica e representa o grande interesse da comunidade científica no entendimento dos efeitos da violência infantil, especialmente no que tange a associação dessas experiências com o desenvolvimento de condições clínicas. Ainda, a Organização Mundial de Saúde e o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos afirmaram que a prevenção aos maus-tratos na infância é uma prioridade para as políticas mundiais de saúde pública e de direitos humanos.

Considerando a importância deste tópico, dois estudos com perspectivas distintas sobre o tema compõem essa dissertação. O primeiro estudo, de linha epidemiológica, se refere a uma meta-análise e revisão sistemática da literatura sobre maus-tratos na infância, intitulado de “*Worldwide estimates of childhood abuse and neglect: a meta-regression analysis of temporal and geographic variabilities*”. O segundo estudo, de pesquisa experimental animal, se refere a uma investigação dos efeitos da separação materna em camundongos no condicionamento a preferência por lugar à cocaína, intitulado de “*Maternal separation increases cocaine-induced conditioned place preference in BALB/c periadolescent mice*”. A seguir, será apresentado o embasamento teórico, justificativa e objetivos para ambos os estudos.

1.1 EPIDEMIOLOGIA DOS MAUS-TRATOS NA INFÂNCIA

Relatos de infanticídio, mutilação, abandono e outras formas de violência contra crianças têm sido documentados desde as civilizações antigas (3). Nas últimas décadas, no entanto, a importância da prevenção a essas experiências cresceu, com base em provas claras de que os maus-tratos na infância podem afetar negativamente a saúde física e mental. Apesar disso, especialistas afirmaram que dados epidemiológicos mais confiáveis são extremamente necessários para uma melhor compreensão da ocorrência e do impacto dessas experiências. Em particular, esses dados seriam muito relevantes para a orientação e desenvolvimento de novas políticas e programas de prevenção a toda e qualquer forma de violência contra crianças.

Estes e outros motivos têm levado ao desenvolvimento de novos estudos sobre a epidemiologia dos maus-tratos na infância. Neste contexto, nos últimos anos, a prevalência de exposição ao abuso e negligência na infância tem sido investigada na população geral de crianças e jovens em muitos países. Por exemplo, o *Developmental Victimization Study* foi uma pesquisa nacional de exposição à violência infantil em uma amostra representativa de jovens entre 2 a 17 anos de idade nos Estados Unidos (4). Os resultados demonstraram que mais da metade da amostra (n = 2.030) sofreu agressões físicas no ano da investigação, mais de um em cada oito foram vítimas de pelo menos uma forma de maus-tratos na infância, e mais de um em três testemunharam violência doméstica.

O *National Survey of Adolescents*, uma amostra representativa e probabilística de adolescentes entre 12 a 17 anos de idade, estimou que em torno de 5 milhões de jovens norte-americanos foram vítimas de uma agressão física grave, quase 2 milhões foram vítimas de violência sexual, e quase 9 milhões testemunharam violência doméstica (5). Em relação a psicopatologias do desenvolvimento, destaca-se que a prevalência do Transtorno de Estresse Pós-Traumático nesta amostra foi de 3,7% para meninos e 6,3% para meninas. Além disso, um estudo brasileiro documentou uma prevalência de 3,9% de maus-tratos na infância considerados severos, em uma grande amostra escolar da cidade de Ribeirão Preto (6). Deste modo, tais achados demonstram a gravidade do problema dos maus-tratos na infância para a saúde pública nacional e global.

Todavia, ainda há uma grande incerteza em torno da incidência e prevalência dos maus-tratos na infância no mundo (7). Por exemplo, os dados apresentados de amostras representativas são geralmente restritos a estimativas Norte Americanas. Além disso, alguns autores sugerem que dados derivados de agências governamentais somente representam a “ponta do iceberg” no que tange a prevalência destas experiências em crianças e adolescentes (4). Alega-se que casos de violência doméstica com crianças muitas vezes não são reportados, podendo permanecer em sigilo por muitos anos.

As dificuldades em torno da realização dessas estimativas resultam em uma variabilidade extrema das taxas de violência infantil. Por exemplo, uma meta-análise indicou que globalmente, a prevalência de abuso sexual de crianças varia de 2% a 62% devido ao efeito de diversos fatores geopolíticos e metodológicos dos estudos analisados (8).

Por outro lado, com achados mais robustos, às consequências decorrentes dos maus-tratos na infância foram extensamente investigadas em estudos de coorte ou retrospectivos. Nesse sentido, pesquisas documentaram que o abuso e negligência são associados a diversas consequências deletérias a saúde, sendo fator de risco para doenças cardiovasculares (9), asma (10), obesidade e diabetes (11), como para diversas doenças psiquiátricas (12). Indivíduos expostos a eventos adversos na infância e adolescência possuem duas vezes mais chances de desenvolver Transtorno Depressivo Maior (13), três vezes mais chances de desenvolver Transtornos Psicóticos (14) e uma grande propensão a problemas com o uso de substâncias lícitas e ilícitas, como abuso e dependência de álcool, cocaína e *crack* (15-17).

De uma forma geral, os estudos epidemiológicos sobre maus-tratos na infância podem apresentar múltiplos delineamentos, que usualmente se enquadram em uma das três categorias (4): (1) Pesquisas para estimar a prevalência e/ou o impacto do abuso ou negligência em populações gerais de crianças ou adolescentes. Nessa perspectiva, muitas vezes utiliza-se dados de entidades governamentais, tais como serviços de proteção à criança; (2) Estudos sobre a distribuição e determinantes do abuso e negligência entre crianças com alto risco de exposição a esses eventos, tais como crianças e jovens com graves distúrbios emocionais ou psiquiátricos, bem como crianças encaminhadas para serviços especializados de saúde ou judiciais. Nesses estudos o uso de amostragem por conveniência é mais comum; (3) Estudos destinados a estimar as consequências da exposição e impacto desses eventos retrospectivamente.

Nesse contexto, utiliza-se o relato do próprio participante da pesquisa como forma de estimar os efeitos dos maus-tratos na infância em determinado desfecho. Nestes casos é comum o uso de instrumentos ou questionários padronizados para a avaliação de experiências traumáticas na infância.

Tendo em vista o terceiro agrupamento de estudos descritos acima e utilizando dados 288 estudos retrospectivos que utilizaram o mesmo método de investigação sobre experiências de maus-tratos na infância, o *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ), o estudo 1 dessa dissertação refere-se a uma revisão sistemática e meta-análise, apresentando achados extremamente relevantes. Desta forma, frente a grande necessidade de mais dados epidemiológicos sobre o tema, o estudo 1 buscou investigar o efeito de diversos fatores geopolíticos e temporais nas estimativas mundiais de abuso e negligência infantil.

1.2 MODELOS ANIMAIS DE ESTRESSE PRECOCE

Embora os estudos epidemiológicos descritos acima sugiram que a exposição a experiências adversas no início da vida possa influenciar e aumentar as chances para o desenvolvimento de inúmeras doenças na adolescência e adultez, a natureza correlacional e associativa desses estudos impede inferências causais diretas. De fato, de acordo com as normativas éticas que regem a pesquisa e experimentação com seres humanos, é inviável a manipulação direta do ambiente em que as crianças se desenvolvem, e assim, fatores incontroláveis, como a intensidade do estresse ocorrido e a predisposição genética a possíveis desfechos, não podem ser totalmente considerados nessa relação (18).

Os modelos animais, por outro lado, permitem testar relações causais diretas, bem como o controle de fatores genéticos e do ambiente pré-natal. Além disso, os parâmetros de interesse podem ser manipulados e experiências subsequentes podem ser controladas durante todo o período de investigação (18). O acesso a regiões específicas do cérebro permite a compreensão dos circuitos, proteínas, genes e cascatas de sinalização que podem contribuir para os efeitos deletérios do estresse no início da vida sobre desfechos na adolescência e adultez (19-22).

Deste modo, em uma condição privilegiada para realizar conclusões acuradas, é indiscutível a grande contribuição dos modelos animais no estudo das consequências comportamentais e biológicas do estresse precoce. Por exemplo, a hipo- ou hiper-responsividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal na adultez de animais estressados no período neonatal (23, 24), ou as consequências comportamentais (e.g. aumento do comportamento ansioso) e cognitivas (e.g. diminuição da capacidade de memória) decorrentes do estresse precoce, assim como as diversas alterações neurobiológicas (25, 26). Pesquisadores pré-clínicos demonstraram que nos primeiros dias de vida os animais estão altamente suscetíveis aos efeitos do estresse, uma vez que o sistema nervoso e outros sistemas biológicos estão sobre constante plasticidade e rápido desenvolvimento (Harrison and Baune, 2014). Possíveis alterações decorrentes do estresse precoce podem perdurar por muito tempo, fenômeno conhecido como *early life stress programming* (27, 28).

Ao longo do tempo, foram desenvolvidos diferentes modelos animais que produzem experimentalmente adversidades e estresse no início da vida. Muitos destes

têm como premissa a importância da mãe para o desenvolvimento normal dos filhotes e, como tal, envolvem a manipulação e intervenção neste relacionamento (29).

O modelo de separação materna vem sendo amplamente utilizado na pesquisa sobre o estresse crônico pós-natal. Neste modelo, produzem-se repetidas rupturas na relação mãe-ninhada, por meio da privação do cuidado materno durante os primeiros dias de vida dos neonatos. Considerando as potenciais limitações da translação de modelos animais para modelos humanos, a separação materna em roedores busca mimetizar principalmente os efeitos da negligência parental em crianças (18).

Além disso, o modelo de separação materna vem sendo utilizado no estudo da relação entre estresse e risco para doenças psiquiátricas (30, 31). Por exemplo, estudos mostraram que neurônios monoaminérgicos, como aqueles responsáveis pela neurotransmissão serotoninérgica, dopaminérgica e noradrenérgica, são suscetíveis a perturbações decorrentes da ruptura na relação mãe-filhote (32). Ambas monoaminas citadas são conhecidas por terem papéis críticos em comportamentos relacionados ao estresse e ao desenvolvimento de doenças como Transtornos de Humor e/ou Ansiedade (33).

A separação materna também tem sido amplamente utilizada no estudo da vulnerabilidade ao desenvolvimento de adição a álcool e drogas (34). Por exemplo, estudos em primatas têm fornecido informações valiosas sobre a influência das primeiras experiências no relacionamento mãe-filhote sobre o consumo de álcool na idade adulta (35, 36). Um antigo estudo comportamental mostrou que macacos *rhesus* que foram criados sem a presença da mãe durante os primeiros meses de vida, voluntariamente consumiram mais álcool na idade adulta do que os animais controles (37).

Modelos de roedores são comumente usados para examinar como a exposição a diferentes condições de criação no início da vida afetam o comportamento de ingestão de álcool e psicoestimulantes ao longo da vida (38, 39). Revisões recentes sobre o tema apresentam excelentes discussões dos dados sobre o papel do estresse precoce no desenvolvimento de comportamentos relacionados ao abuso de drogas e as bases neurobiológicas que permeiam essas manifestações (40, 41). Nesse sentido, o segundo estudo que compõe essa dissertação se refere a uma investigação dos efeitos da separação materna em camundongos no condicionamento a cocaína.

2 JUSTIFICATIVA

A Organização Mundial de Saúde (OMS) publicou um importante guia visando à prevenção da violência infantil e salientou que dados epidemiológicos sobre essa questão continuam escassos, dificultando a implementação e avaliação de práticas preventivas (7). Na literatura vigente, estudos epidemiológicos sobre os maus-tratos na infância têm sido geralmente limitados por vários fatores, tais como o efeito de casos não notificados, múltiplos delineamentos metodológicos, e variações nos métodos de avaliação de maus-tratos. Além disso, nota-se que a maioria dos estudos epidemiológicos desde 1999 são, na grande maioria, provenientes da América do Norte, e pouco se sabe sobre possíveis diferenças nas estimativas de abuso e negligência entre diferentes países e/ou continentes. Frente a isso, o estudo 1 foi desenvolvido para suprir, em parte, a escassez de evidências sobre o efeito de fatores geopolíticos (e.g. regiões geográficas, fatores socioeconômicos) nas estimativas de maus-tratos na infância no mundo.

Além disso, há poucas evidências sobre uma possível redução, aumento, ou estabilidade das estimativas de maus-tratos na infância ao longo do tempo. Nesse sentido, técnicas de meta-regressão em meta-análise têm sido utilizadas na investigação do efeito do tempo (e.g. dias, meses, anos, décadas) sobre variações em fenômenos psicológicos (42), assim como conduzido no estudo 1. Essas técnicas são abordagens estatísticas robustas para explorar e explicar a heterogeneidade nos tamanhos de efeito ou médias produzidas pela meta-análise, utilizando-se o efeito de covariáveis dos estudos analisados em parâmetros de regressão.

Em relação ao segundo estudo, nos últimos 4 anos o autor desta dissertação trabalhou em um estudo de coorte com mulheres dependentes de cocaína/*crack*, durante o período de abstinência aguda da droga. Nesse estudo foi identificado um aumento exagerado em marcadores inflamatórios periféricos (e.g. citocinas pró-inflamatórias) ao longo da desintoxicação de cocaína/*crack*, especialmente naquelas participantes que reportaram um histórico de abuso e negligência na infância (43-45). Ainda, a resposta inflamatória foi correlacionada com uma pior resposta clínica a desintoxicação nas mulheres com história de maus-tratos nos primeiros anos de vida (46).

Desta forma, o estudo 2 se justifica pelo avanço e desenvolvimento de hipóteses investigadas em etapas anteriores de pesquisa, especialmente referente à quais seriam os

mecanismos moleculares envolvidos na relação entre estresse precoce, inflamação e o uso de cocaína. Para isso, foi necessário o desenvolvimento de uma investigação experimental com um modelo animal de estresse precoce. Deste modo, com uma perspectiva de “*reverse translation*” (47), essas ideias fomentaram o desenvolvimento do projeto de pesquisa intitulado de “Micro-RNAs Relacionados com a Resposta Inflamatória e Neuroplasticidade em Camundongos Expostos a Cocaína e a Separação Materna”. Os dados apresentados no estudo 2 remetem-se a análise comportamental dos experimentos até aqui realizados. As análises moleculares serão realizadas durante o doutorado deste aluno.

3 OBJETIVOS

Estudo 1

- (1) Investigar se as estimativas mundiais de maus-tratos na infância (e seus subtipos) variam ao longo do tempo;
- (2) Comparar as estimativas de maus-tratos na infância (e seus subtipos) entre diferentes localizações geopolíticas;

Estudo 2

- (1) Comparar o condicionamento de preferência por lugar a cocaína em camundongos adolescentes expostos e não expostos à separação materna na infância;
 - (2) Comparar o desempenho de memória de reconhecimento de objetos, em camundongos adolescentes expostos e não expostos à separação materna na infância;
 - (3) Comparar o comportamento exploratório e ansioso de camundongos adolescentes expostos e não expostos à separação materna na infância.
-

REFERENCIAS

1. Daruy-Filho L, Brietzke E, Lafer B, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and clinical outcomes of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(6):427-34.
 2. PUBMED. "child abuse" search in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=%22child+abuse%22> 2014 10/10/2014.
 3. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi A, Lozano R. World report on violence and health. Geneva: World Health Organization; 2002.
 4. Fairbank JA, Fairbank DW. Epidemiology of child traumatic stress. *Curr Psychiatry Rep.* 2009;11(4):289-95.
 5. Kilpatrick DG, Ruggiero KJ, Acierno R, Saunders BE, Resnick HS, Best CL. Violence and risk of PTSD, major depression, substance abuse/dependence, and comorbidity: results from the National Survey of Adolescents. *J Consult Clin Psychol.* 2003;71(4):692-700.
 6. Faleiros JM, Bazon MR. Prevalence of maltreatment in children enrolled in 1st to 4th grades in Ribeirão Preto-SP. *Paidéia.* 2008;18(40):341-54.
 7. Butchart A, Harvey PA. Preventing child maltreatment: a guide to taking action and generating evidence. World Health Organization and International Society for Prevention of Child Abuse and Neglect.; 2006.
 8. Finkelhor D. The international epidemiology of child sexual abuse. *Child Abuse Negl.* 1994;18(5):409-17.
 9. Kelly-Irving M, Lepage B, Dedieu D, Bartley M, Blane D, Grosclaude P, et al. Adverse childhood experiences and premature all-cause mortality. *European journal of epidemiology.* 2013.
 10. Scott KM, Smith DA, Ellis PM. A population study of childhood maltreatment and asthma diagnosis: differential associations between child protection database versus retrospective self-reported data. *Psychosomatic medicine.* 2012;74(8):817-23.
 11. Danese A, Tan M. Childhood maltreatment and obesity: systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry.* 2013.
 12. Scott KM, McLaughlin KA, Smith DA, Ellis PM. Childhood maltreatment and DSM-IV adult mental disorders: comparison of prospective and retrospective findings. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science.* 2012;200(6):469-75.
-

13. Nanni V, Uher R, Danese A. Childhood maltreatment predicts unfavorable course of illness and treatment outcome in depression: a meta-analysis. *The American journal of psychiatry*. 2012;169(2):141-51.
 14. Varese F, Smeets F, Drukker M, Lieveise R, Lataster T, Viechtbauer W, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia bulletin*. 2012;38(4):661-71.
 15. Afifi TO, Henriksen CA, Asmundson GJ, Sareen J. Childhood maltreatment and substance use disorders among men and women in a nationally representative sample. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*. 2012;57(11):677-86.
 16. Hyucksun Shin S. A longitudinal examination of the relationships between childhood maltreatment and patterns of adolescent substance use among high-risk adolescents. *The American journal on addictions / American Academy of Psychiatrists in Alcoholism and Addictions*. 2012;21(5):453-61.
 17. Viola TW, Tractenberg SG, Pezzi JC, Kristensen CH, Grassi-Oliveira R. Childhood physical neglect associated with executive functions impairments in crack cocaine-dependent women. *Drug Alcohol Depend*. 2013;132(1-2):271-6.
 18. Molet J, Maras PM, Avishai-Eliner S, Baram TZ. Naturalistic rodent models of chronic early-life stress. *Dev Psychobiol*. 2014.
 19. Claessens SE, Daskalakis NP, van der Veen R, Oitzl MS, de Kloet ER, Champagne DL. Development of individual differences in stress responsiveness: an overview of factors mediating the outcome of early life experiences. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214(1):141-54.
 20. Dalle Molle R, Portella AK, Goldani MZ, Kapczinski FP, Leistner-Segal S, Leistner-Segala S, et al. Associations between parenting behavior and anxiety in a rodent model and a clinical sample: relationship to peripheral BDNF levels. *Transl Psychiatry*. 2012;2:e195.
 21. Dent GW, Okimoto DK, Smith MA, Levine S. Stress-induced alterations in corticotropin-releasing hormone and vasopressin gene expression in the paraventricular nucleus during ontogeny. *Neuroendocrinology*. 2000;71(6):333-42.
 22. Kovács KJ, Sawchenko PE. Sequence of stress-induced alterations in indices of synaptic and transcriptional activation in parvocellular neurosecretory neurons. *J Neurosci*. 1996;16(1):262-73.
-

23. Avishai-Eliner S, Yi SJ, Newth CJ, Baram TZ. Effects of maternal and sibling deprivation on basal and stress induced hypothalamic-pituitary-adrenal components in the infant rat. *Neurosci Lett*. 1995;192(1):49-52.
 24. van Oers HJ, de Kloet ER, Levine S. Early vs. late maternal deprivation differentially alters the endocrine and hypothalamic responses to stress. *Brain Res Dev Brain Res*. 1998;111(2):245-52.
 25. Nishi M, Horii-Hayashi N, Sasagawa T. Effects of early life adverse experiences on the brain: implications from maternal separation models in rodents. *Front Neurosci*. 2014;8:166.
 26. Richetto J, Calabrese F, Meyer U, Riva MA. Prenatal versus postnatal maternal factors in the development of infection-induced working memory impairments in mice. *Brain Behav Immun*. 2013;33:190-200.
 27. Murgatroyd C, Spengler D. Epigenetic programming of the HPA axis: early life decides. *Stress*. 2011;14(6):581-9.
 28. Rodrigues AJ, Leao P, Carvalho M, Almeida OF, Sousa N. Potential programming of dopaminergic circuits by early life stress. *Psychopharmacology*. 2011;214(1):107-20.
 29. Harrison EL, Baune BT. Modulation of early stress-induced neurobiological changes: a review of behavioural and pharmacological interventions in animal models. *Transl Psychiatry*. 2014;4:e390.
 30. Battaglia M, Ogliari A, D'Amato F, Kinkead R. Early-life risk factors for panic and separation anxiety disorder: Insights and outstanding questions arising from human and animal studies of CO2 sensitivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014.
 31. Sánchez MM, Ladd CO, Plotsky PM. Early adverse experience as a developmental risk factor for later psychopathology: evidence from rodent and primate models. *Dev Psychopathol*. 2001;13(3):419-49.
 32. Kuramochi M, Nakamura S. Effects of postnatal isolation rearing and antidepressant treatment on the density of serotonergic and noradrenergic axons and depressive behavior in rats. *Neuroscience*. 2009;163(1):448-55.
 33. Maes M, Lin AH, Verkerk R, Delmeire L, Van Gastel A, Van der Planken M, et al. Serotonergic and noradrenergic markers of post-traumatic stress disorder with and without major depression. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20(2):188-97.
-

34. Nylander I, Roman E. Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;229(4):555-69.
 35. Huggins KN, Mathews TA, Locke JL, Szeliga KT, Friedman DP, Bennett AJ, et al. Effects of early life stress on drinking and serotonin system activity in rhesus macaques: 5-hydroxyindoleacetic acid in cerebrospinal fluid predicts brain tissue levels. *Alcohol*. 2012;46(4):371-6.
 36. Newman TK, Parker CC, Suomi SJ, Goldman D, Barr CS, Higley JD. DRD1 5'UTR variation, sex and early infant stress influence ethanol consumption in rhesus macaques. *Genes Brain Behav*. 2009;8(6):626-30.
 37. Higley JD, Hasert MF, Suomi SJ, Linnoila M. Nonhuman primate model of alcohol abuse: effects of early experience, personality, and stress on alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991;88(16):7261-5.
 38. Kikusui T, Faccidomo S, Miczek KA. Repeated maternal separation: differences in cocaine-induced behavioral sensitization in adult male and female mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;178(2-3):202-10.
 39. Kawakami SE, Quadros IM, Machado RB, Suchecki D. Sex-dependent effects of maternal separation on plasma corticosterone and brain monoamines in response to chronic ethanol administration. *Neuroscience*. 2013;253:55-66.
 40. Moffett MC, Vicentic A, Kozel M, Plotsky P, Francis DD, Kuhar MJ. Maternal separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol*. 2007;73(3):321-30.
 41. Roman E, Nylander I. The impact of emotional stress early in life on adult voluntary ethanol intake-results of maternal separation in rats. *Stress*. 2005;8(3):157-74.
 42. Pietschnig J, Voracek M, Formann AK. Pervasiveness of the IQ rise: a cross-temporal meta-analysis. *PLoS One*. 2010;5(12):e14406.
 43. Levandowski ML, Viola TW, Tractenberg SG, Teixeira AL, Brietzke E, Bauer ME, et al. Adipokines during early abstinence of crack cocaine in dependent women reporting childhood maltreatment. *Psychiatry research*. 2013;210(2):536-40.
 44. Levandowski ML, Viola TW, Wearick-Silva LE, Wieck A, Tractenberg SG, Brietzke E, et al. Early life stress and tumor necrosis factor superfamily in crack cocaine withdrawal. *Journal of psychiatric research*. 2014;53:180-6.
-

45. Viola TW, Tractenberg SG, Levandowski ML, Pezzi JC, Bauer ME, Teixeira AL, et al. Neurotrophic factors in women with crack cocaine dependence during early abstinence: the role of early life stress. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2014;39(3):206-14.
 46. Francke ID, Viola TW, Tractenberg SG, Grassi-Oliveira R. Childhood neglect and increased withdrawal and depressive severity in crack cocaine users during early abstinence. *Child abuse & neglect*. 2013;37(10):883-9.
 47. Ledford H. Translational research: the full cycle. *Nature*. 2008;453(7197):843-5.
-