

## **A ESTIMULAÇÃO DA ÁREA TEGMENTAL VENTRAL REVERTE O DÉFICIT DE MEMÓRIA INDUZIDO PELA PRIVAÇÃO DE CUIDADOS NO INÍCIO DA VIDA**

Anna Cecília Perretto Vieira de Souza, discente de graduação, Universidade Federal do Pampa, Campus Uruguaina  
Ben-Hur Souto das Neves, discente de doutorado, Universidade Federal do Pampa  
Karine Ramires Lima, discente de doutorado, Universidade Federal do Pampa  
Ana Carolina de Souza da Rosa, discente de mestrado, Universidade Federal do Pampa  
Guilherme Salgado Carrazzoni, discente de doutorado, Universidade Federal do Pampa  
Pâmela Billig Mello-Carpes, docente, Universidade Federal do Pampa

[annasouza.aluno@unipampa.edu.br](mailto:annasouza.aluno@unipampa.edu.br)

A privação de cuidados no início da vida pode afetar o desenvolvimento e função de estruturas encefálicas importantes para os processos de consolidação e persistência da memória. Em roedores, o protocolo de Privação Materna (PM) promove privação de cuidados no início da vida, e leva a mudanças hormonais, neuroquímicas e genéticas, gerando alterações anátomo-funcionais no hipocampo. O sistema dopaminérgico hipocampal é importante tanto para o processo de consolidação, quanto para a persistência da memória de longa duração. Estudos recentes demonstram que a PM leva a prejuízos no processo de consolidação da memória de reconhecimento de objetos e que a estimulação hipocampal de receptores dopaminérgicos, além de reverter tais déficits, promove a persistência da memória até 14 dias após a sessão de aprendizagem. Além do hipocampo, estruturas encefálicas como amígdala basolateral, córtex pré-frontal e córtex entorrinal, também são afetadas pelo estresse no início da vida. Contudo, ainda não está claro como estruturas encefálicas mais baixas, como a área tegmental ventral (ATV) – região com projeções dopaminérgicas para o hipocampo e ativada durante o processo de consolidação e persistência de memórias dependentes do hipocampo – é afetada pela PM. Assim, objetivamos investigar o envolvimento do ATV no déficit de memória induzido pela PM. Para isso, ratas Wistar prenhas (n = 15) foram obtidas e acompanhadas até o dia do nascimento da prole (DPN-0). No dia pós-natal 1 (DPN1), metade da ninhada foi submetida a PM e a outra não. A PM consistiu em retirar a mãe da caixa-moradia 3h/dia, durante os 10 primeiros dias (DPN1 – DPN10). As ninhadas foram transferidas para uma sala aquecida (aproximadamente 32°C), para compensar a perda do calor corporal materno. No DPN90, os animais machos oriundos da prole foram anestesiados e submetidos à cirurgia estereotáxica para implantação de cânulas na região da ATV e posterior infusão de droga/salina, e foram subdivididos em 4 grupos: (i) Controle; (ii) PM; (iii) NMDA (agonista glutamatérgico dos receptores NMDA, capaz de promover estimulação de áreas com grande expressão destes receptores); (iv) PM + NMDA. Os animais dos grupos NMDA receberam infusão do fármaco imediatamente após a sessão de treino no teste de memória. O teste de memória utilizado foi o reconhecimento de objetos

(RO). Primeiramente, os animais foram habituados ao aparato de RO durante 20 minutos/dia por 4 dias. No 5º dia (sessão de treino), os animais foram colocados no aparato com dois objetos diferentes para livre exploração por 5 min. As sessões de teste foram realizadas 24h (consolidação) e 7 dias (persistência) após a sessão de treino de RO, quando um dos objetos da sessão de treino foi substituído por um novo e foi permitida a livre exploração por 5 min. O tempo de exploração de cada objeto foi registrado e transformado em porcentagem do tempo total de exploração. Usamos o teste t de uma amostra para comparar a porcentagem do tempo total de exploração com uma média teórica de 50%. As diferenças foram consideradas estatisticamente significantes quando  $P < 0,05$ . Todos os procedimentos foram aprovados pelo CEUA/UNIPAMPA (protocolo 026/2021). Como esperado, já que ambos os objetos eram desconhecidos pelos animais, todos os grupos exploraram por um tempo similar os dois objetos (cerca de 50% do tempo total de exploração) durante a sessão de treino ( $P > 0,05$ ). No teste de 24 h, os animais do grupo Controle ( $P = 0,0001$ ) e NMDA ( $P = 0,0012$ ) exploraram significativamente mais de 50% do tempo total de exploração o novo objeto, ou seja, formaram memória. Já o grupo PM explorou por um tempo similar o objeto familiar e o novo ( $P = 0,4646$ ), sugerindo um déficit de memória. Os animais do grupo PM + NMDA, por sua vez exploraram mais de 50% do tempo total de exploração o novo objeto ( $P < 0,0001$ ). Na avaliação da persistência da memória, os animais do grupo Controle exploraram por um tempo similar os dois objetos ( $P = 0,1411$ ), sugerindo um esquecimento fisiológico. Ainda, animais do grupo PM gastaram um tempo similar explorando os dois objetos ( $P = 0,5184$ ). Por outro lado, os grupos NMDA ( $P = 0,0006$ ) e PM + NMDA ( $P = <0,0001$ ) exploraram significativamente mais o objeto novo. Os resultados demonstram que a infusão do agonista glutamatérgico na ATV promoveu a consolidação e persistência da memória, revertendo o déficit induzido pela PM. Juntos, nossos resultados demonstram que a estimulação farmacológica da ATV, composta majoritariamente por neurônios dopaminérgicos com projeções para o hipocampo, tem potencial de melhorar a memória e reverter déficits de memória induzidos pela PM.

**Agradecimentos:** CAPES, CNPq, IBRO e PROPPI/Unipampa

**Palavras-chave:** Estresse Neonatal; Sistema Dopaminérgico; Memória; Cognição.