

RESSALVA

**Atendendo solicitação da autora,
o texto completo deste
documento será disponibilizado
somente a partir de 23/10/2026.**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



LILIAN LIZ REIS SILVA

**PARTICIPAÇÃO DA NEUROTRANSMISSÃO DO FATOR LIBERADOR DE
CORTICOTROFINA NO CÓRTEX INSULAR NO CONTROLE DAS
RESPOSTAS CARDIOVASCULARES E ANSIOGÊNICA AO ESTRESSE DE
RESTRIÇÃO EM RATOS**

Araraquara

2026

LILIAN LIZ REIS SILVA

**Participação da neurotransmissão do fator liberador de corticotrofina no
córtex insular no controle das respostas cardiovasculares e ansiogênica
ao estresse de restrição em ratos**

Tese de Doutorado apresentada à
Universidade Estadual Paulista
(UNESP), Faculdade de Ciências
Farmacêuticas, Araraquara, como
requisito parcial para a obtenção do
Título de Doutora em Ciências
Farmacêuticas.

Área de concentração: Pesquisa e
Desenvolvimento de Fármacos e
Medicamentos.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Cesar Crestani

Coorientador: Ricardo Luiz Nunes de Souza

Araraquara

2026

R378p	Reis Silva, Lilian Liz Participação da neurotransmissão do fator liberador de corticotrofina no córtex insular no controle das respostas cardiovasculares e ansiogênica ao estresse de restrição em ratos / Lilian Liz Reis Silva. -- Araraquara, 2026 112 f. : il., tabs. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara Orientador: Carlos Cesar Crestani Coorientador: Ricardo Luiz Nunes de Souza 1. córtex insular. 2. fator liberador de corticotrofina. 3. estresse de restrição. 4. córtex cerebral. I. Título.
-------	--

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: PARTICIPAÇÃO DA NEUROTRANSMISSÃO DO FATOR LIBERADOR DE CORTICOTROFINA NO CÓRTEX INSULAR NO CONTROLE DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES E ANSIOGÊNICA AO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO EM RATOS

AUTORA: LILIAN LIZ REIS SILVA

ORIENTADOR: CARLOS CESAR CRESTANI

COORDINADOR: RICARDO LUIZ NUNES DE SOUZA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Ciências Farmacêuticas, Área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. CARLOS CESAR CRESTANI (Participação Virtual)
UNESP / Câmpus de Araraquara - FCF

Prof. Dr. MARCO ANTÔNIO PELIKY FONTES (Participação Virtual)
Departamento de Fisiologia e Biofísica / Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

Prof. Dr. GUILHERME FLEURY FINA SPERETTA (Participação Virtual)
Centro de Ciências Biológicas do Departamento de Ciências Fisiológicas / Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC)

Prof. Dr. MARCELO TADEU MARIN (Participação Virtual)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / UNESP / Câmpus de Araraquara - FCF

Profa. Dra. SANDRA LIA DO AMARAL CARDOSO (Participação Virtual) Departamento de Educação Física / UNESP / Câmpus de Bauru - FC

Araraquara, 23 de abril de 2026.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família por apoiar minhas decisões e se fazer presente, mesmo longe. Em especial, agradeço à minha mãe e à minha irmã por não medirem esforços para me ver feliz. Eu não estaria onde estou sem a força e exemplo dessas duas mulheres. Aos meus sobrinhos por serem o meu escape da realidade e por me lembrarem a delícia de ser criança.

Aos meus amigos, Larissa, Gabriel Silvestre, Carlos Roberto, Giselle, Euler, Maurílio, Leonardo, Wellington, Frank, Gabriel Arthur, Gabriel da Costa e Graziela por serem as melhores companhias, frutos das melhores risadas, pela lealdade e por estarem sempre dispostos a me acolher. Ao Gustavo que, além de melhor amigo, é meu porto seguro nos melhores e nos piores momentos.

Aos professores Carlos Cesar Crestani e Ricardo Luiz Nunes de Souza pela oportunidade de fazer parte dos grupos de pesquisa, por acreditarem e confiarem no meu trabalho, por todos os ensinamentos práticos e teóricos durante toda execução dessa pesquisa, além da contribuição para o meu crescimento acadêmico e profissional.

A todos integrantes do Laboratório de Neuropsicofarmacologia, em especial Lucas Barreto, Alex, Lucas da Mata, Adrielly e Gabriela, por me auxiliarem na execução do projeto. E demais membros do laboratório por todos ensinamentos e momentos compartilhados.

Ao Prof. Dr. Benno Roozendaal e a todos do grupo de *Behavioral Neuroscience* do *Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour*, do *Department of Cognitive Neuroscience* da *Radboud University Medical Center* pelo acolhimento durante o período sanduíche, pelos ensinamentos e pela oportunidade de ampliar minha visão científica e acadêmica.

Aos animais utilizados nesse trabalho, que tiveram suas vidas interrompidas de forma involuntária para que resultados fossem obtidos.

Aos professores do Laboratório de Farmacologia, Prof. Dr. Marcelo Tadeu Marin e a Profa. Dra. Cleopatra da Silva Planeta.

À secretária do departamento Tirene Pavanelli e aos secretários do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFar/UNESP) pelo espaço físico e equipamentos oferecidos para o desenvolvimento do projeto e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas pela oportunidade de formação profissional.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES). Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Brasil. Processo nº 2020/15352-3.

RESUMO

O estresse é um fator de risco para doenças cardiovasculares e transtornos psiquiátricos, embora seus mecanismos neurobiológicos ainda não sejam completamente compreendidos. O córtex insular (CI) atua na integração autonômica e emocional, apresentando dissociação funcional ao longo do seu eixo rostrocaudal. O sistema do fator liberador de corticotrofina (CRF), um importante modulador das respostas ao estresse, foi identificado no CI. Entretanto, o papel da neurotransmissão CRFérgica no CI na regulação das respostas autonômicas e comportamentais frente ao estresse ainda não havia sido elucidado. Desse modo, este estudo investigou o papel da neurotransmissão CRFérgica, mediado pela ativação do receptor CRF₁, nas sub-regiões anterior (Cla), posterior-rostral (Clpr) e posterior-caudal (Clpc) do CI no controle das respostas cardiovasculares e comportamentais ao estresse de restrição em ratos. Para isso, ratos Wistar foram submetidos à cirurgia estereotáxica para a implantação bilateral de cânulas-guia em uma das sub-regiões do CI. Grupos independentes de animais receberam microinjeções locais de veículo (100 nL), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF₁, 5 nmol/100 nL) ou CRF (0,07 nmol/100 nL) e foram expostos a uma sessão de estresse de restrição agudo ou à 10ª sessão de estresse de restrição repetido (ERR). As respostas cardiovasculares [pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e temperatura cutânea da cauda (TCC)] foram avaliadas durante o estresse agudo e a 10ª sessão de estresse, enquanto o efeito do tipo ansiogênico e a ativação neuronal (imunorreatividade à proteína Fos) foram avaliados após o estresse agudo. Também foram avaliados os níveis do receptor CRF₁ nas sub-regiões do CI após exposição repetida ao estresse. Observamos que o antagonismo do CRF₁ no Cla atenuou a taquicardia e aumentou a queda da TCC durante o estresse de restrição agudo. No Clpr, a mesma abordagem farmacológica reduziu a resposta pressora e aumentou a queda da TCC. No Clpc observou-se diminuição das respostas pressora e taquicárdica após o antagonismo do receptor CRF₁. O ERR alterou o controle da neurotransmissão CRFérgica sobre as respostas cardiovasculares no Clpr e no Clpc, mas não no Cla. Essas alterações foram caracterizadas por uma atenuação dos efeitos observados com o antagonismo do receptor CRF₁ durante a 10ª sessão em relação aos efeitos observados nos animais estressados agudamente, enquanto a administração local de CRF provocou efeitos nos animais estressados cronicamente que não foram observados em animais submetidos a uma única sessão de estresse. O bloqueio do receptor CRF₁ no Cla e Clpc inibiu o comportamento tipo-ansiogênico induzido pelo estresse agudo, efeito que foi replicado no Clpr pela administração de CRF. O estresse de restrição agudo aumentou a ativação neuronal no Cla e Clpr e reduziu no Clpc. A microinjeção de CP376395 no Cla aumentou a ativação neuronal local, enquanto a administração de CRF no Clpc reverteu a alteração induzida pela restrição. O ERR não alterou a expressão do receptor CRF₁ em nenhuma das sub-regiões do CI. Em síntese, nossos resultados indicam que a neurotransmissão CRFérgica no CI exerce controle sítio-específico sobre as respostas cardiovasculares e comportamentais ao estresse, mediada por uma modulação complexa da ativação neuronal local. Adicionalmente, evidenciamos que esse controle cardiovascular é modulado pela exposição prévia ao estresse.

Palavras-chave: córtex insular; fator liberador de corticotrofina; estresse de restrição; córtex cerebral.

ABSTRACT

Stress is a risk factor for cardiovascular diseases and psychiatric disorders, although its neurobiological mechanisms are not yet fully understood. The insular cortex (IC) plays a key role in autonomic and emotional integration and exhibits functional dissociation along its rostrocaudal axis. The corticotropin-releasing factor (CRF) system, an important modulator of stress responses, has been identified in the IC. However, the role of CRFergic neurotransmission in the IC in regulating autonomic and behavioral responses to stress had not yet been elucidated. Thus, this study investigated the role of CRFergic neurotransmission mediated by activation of the CRF1 receptor in the anterior (aIC), rostral-posterior (rplC), and caudal-posterior (cplC) subregions of the IC in the control of cardiovascular and behavioral responses to restraint stress in rats. For this purpose, Wistar rats were submitted to stereotaxic surgery for bilateral implantation of guide cannulae into one of the IC subregions. Independent groups of animals received local microinjections of vehicle (100 nL), CP376395 (selective CRF1 receptor antagonist, 5 nmol/100 nL), or CRF (0.07 nmol/100 nL) and were exposed either to an acute restraint stress session or to the 10th session of repeated restraint stress (RRS). Cardiovascular responses [mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and tail skin temperature (TST)] were evaluated during acute stress and during the 10th stress session, whereas anxiety-like behavior and neuronal activation (Fos protein immunoreactivity) were assessed after acute stress exposure. CRF1 receptor levels in IC subregions were also evaluated after repeated stress exposure. We observed that CRF1 receptor antagonism in the aIC attenuated tachycardia and increased the reduction in TST during acute restraint stress. In the rplC, the same pharmacological approach reduced the pressor response and increased the reduction in TST. In the cplC, CRF1 receptor antagonism decreased both pressor and tachycardic responses. Repeated restraint stress altered the control exerted by CRFergic neurotransmission over cardiovascular responses in the rplC and cplC, but not in the aIC. These changes were characterized by attenuation of the effects observed with CRF1 receptor antagonism during the 10th session compared with those observed in acutely stressed animals, whereas local administration of CRF produced effects in chronically stressed animals that were not observed in animals exposed to a single stress session. Blockade of CRF1 receptors in the aIC and cplC inhibited acute stress-induced anxiety-like behavior, an effect that was replicated in the rplC following CRF administration. Acute restraint stress increased neuronal activation in the aIC and rplC and reduced it in the cplC. Microinjection of CP376395 into the aIC increased local neuronal activation, whereas CRF administration in the cplC reversed the alteration induced by restraint stress. Repeated restraint stress did not alter CRF1 receptor expression in any IC subregion. In summary, our results indicate that CRFergic neurotransmission in the IC exerts site-specific control over cardiovascular and behavioral responses to stress through a complex modulation of local neuronal activation. Additionally, we demonstrate that this cardiovascular control is modulated by prior exposure to stress.

Keywords: insular cortex; corticotropin-releasing factor; restraint stress; cerebral cortex.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Localização do córtex insular (CI) nos cérebros humano e de roedores. **(A)** Anatomia do cérebro humano. Canto superior esquerdo: o CI está dobrado abaixo do sulco lateral, encoberto pelos lobos frontal, parietal e temporal. Canto superior direito: o afastamento dos lobos temporal e parietal permite a visualização do CI; o CI é dividido em anterior e posterior pelo sulco insular central. Parte inferior: cortes coronais (1) e horizontais (2) do cérebro humano revelam a posição do CI (em vermelho). **(B)** Canto superior esquerdo: CI localizado na superfície lateral do cérebro, acima da fissura rinal. A artéria cerebral média (ACM) cruza o CI. Canto superior direito: subdivisões e regiões corticais vizinhas do CI. AI, CI agranular; AID, CI agranular, parte dorsal; AIV, CI agranular, parte ventral; AIP, CI agranular, parte posterior; DI, CI disgranular; GI, CI granular. Parte inferior: cortes coronais em diferentes níveis revelam a localização e as camadas do CI de roedores. Modificado de Gogolla et al. (2017).
..... 27

Figura 2 – Representação esquemática do protocolo experimental para avaliação do papel da neurotransmissão CRFérgica ao longo do eixo anteroposterior do córtex insular (CI) no controle das respostas cardiovasculares ao estresse de restrição agudo e repetido. **(A)** Linha do tempo ilustrando a sequência dos procedimentos cirúrgicos para implantação bilateral das cânulas-guia direcionadas ao córtex insular anterior (Cla), córtex insular posterior-rostral (Clpr) ou córtex insular posterior-caudal (Clpc) (cirurgia estereotáxica), canulação da artéria femoral e a exposição dos animais ao estresse de restrição agudo ou repetido (ERR, 10 sessões). **(B)** Linha do tempo ilustrando os procedimentos experimentais realizados no dia do teste para a avaliação das respostas cardiovasculares ao estresse de restrição agudo e repetido. 49

Figura 3 – Representação esquemática do protocolo experimental para avaliação do papel da neurotransmissão CRFérgica ao longo do eixo anteroposterior do córtex insular (CI) no controle da resposta tipo-ansiosgênica ao estresse de restrição agudo. Sequência dos procedimentos cirúrgicos para implantação bilateral das cânulas-guia direcionadas ao CI anterior (Cla), CI posterior-rostral (Clpr) ou CI posterior-caudal (Clpc) (cirurgia estereotáxica), bem como dos procedimentos experimentais realizados no dia do teste para a avaliação das respostas comportamentais ao estresse de restrição..... 50

Figura 4 – Representação esquemática do protocolo experimental para avaliação do papel da neurotransmissão CRFérgica ao longo do eixo anteroposterior do córtex insular (CI) na ativação neuronal induzida pelo estresse de restrição agudo. Sequência dos procedimentos cirúrgicos para implantação bilateral das cânulas-guia direcionadas ao CI anterior (Cla), CI posterior-rostral (Clpr) ou CI posterior-caudal (Clpc) (cirurgia estereotáxica), bem como dos procedimentos experimentais realizados no dia do teste para a avaliação da alteração na ativação neuronal induzida pelo estresse. 51

Figura 5 – Representação esquemática do protocolo experimental para avaliação do efeito da exposição repetida (ERR) ao estresse de restrição sobre os níveis proteicos do receptor CRF₁ ao longo do eixo anteroposterior do córtex insular (CI). 52

Figura 6 – Locais de microinjeção ao longo do eixo rostrocaudal do córtex insular (CI) dos animais utilizados na avaliação do papel da neurotransmissão

CRFérgica ao longo do eixo anteroposterior do CI no controle das respostas cardiovasculares ao estresse de restrição agudo e repetido. **(A)** Fotomicrografias de cortes coronais do encéfalo mostrando os locais bilaterais de microinjeção (à esquerda) e representações diagramáticas adaptadas de Paxinos e Watson (1997) (à direita), indicando o córtex insular anterior (Cla; IA 12,7 mm), o córtex insular posterior-rostral (Clpr; IA 9,7 mm) e o córtex insular posterior-caudal (Clpc; IA 7,2 mm). **(B)** Representação diagramática baseada no atlas cerebral de ratos de Paxinos e Watson (1997) indicando os locais de microinjeção no Cla, Clpr e Clpc de veículo (Cla, Clpr e Clpc: círculos pretos), CP376395 (Cla: círculos azuis claros; Clpr: círculos lilás; Clpc: círculos rosa claros) ou CRF (Cla: círculos azuis escuros; Clpr: círculos roxos; Clpc: círculos rosa escuros) de animais submetidos ao estresse de restrição agudo ou repetido. 54

Figura 7 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular anterior (Cla) no controle das respostas pressora e taquicárdica ao estresse de restrição agudo e repetido (ERR). Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, branco), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF1, 5 nmol/100 nL, azul claro) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, azul escuro) no Cla. Curvas temporais de variação da pressão arterial média (Δ PAM) e frequência cardíaca (Δ FC); e a média da Δ PAM e Δ FC durante os períodos de restrição e recuperação de animais submetidos ao estresse de restrição agudo (superior) e ao estresse de restrição repetido (ERR; 10ª sessão, inferior). A área sombreada indica o período de estresse de restrição. Os círculos e as barras representam a média $\pm$ EPM. @P<0,05 naquele ponto específico em comparação com o respectivo grupo controle. ANOVA trifatorial seguida do pós-teste de Tukey. 59

Figura 8 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular posterior-rostral (Clpr) no controle das respostas pressora e taquicárdica ao estresse de restrição agudo e repetido. Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, branco), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF1, 5 nmol/100 nL, lilás) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, roxo) no Clpr. Curvas temporais de variação da pressão arterial média (Δ PAM) e frequência cardíaca (Δ FC); e a média da Δ PAM e Δ FC durante os períodos de restrição e recuperação de animais submetidos ao estresse de restrição agudo (superior) e ao estresse de restrição repetido (ERR, 10ª sessão, inferior). A área sombreada indica o período de estresse de restrição. Os círculos e as barras representam a média $\pm$ EPM. @P<0,05 naquele ponto específico em comparação com o respectivo grupo controle. #P<0,05 em comparação com o respectivo grupo agudo. *P<0,05 em comparação com o respectivo grupo controle. ANOVA trifatorial seguida do pós-teste de Tukey. 62

Figura 9 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular posterior-caudal (Clpc) no controle das respostas pressora e taquicárdica ao estresse de restrição agudo e repetido. Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, branco), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF1, 5 nmol/100 nL, rosa claro) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, magenta) no Clpc. Curvas temporais de variação da pressão arterial média (Δ PAM) e frequência cardíaca (Δ FC); e a média da Δ PAM, Δ FC durante os períodos de restrição e recuperação de animais submetidos ao estresse de restrição agudo (superior) e ao estresse de restrição repetido (ERR; 10ª sessão, inferior). A área sombreada indica o período de estresse de restrição. Os círculos e as barras representam a média $\pm$ EPM. @P<0,05 naquele ponto específico em comparação com o respectivo grupo controle.

#P<0,05 em comparação com o respectivo grupo agudo. *P<0,05 em comparação com o respectivo grupo controle. ANOVA trifatorial seguida do pós-teste de Tukey. 65

Figura 10 – Imagens representativas de ratos ilustrando a temperatura cutânea da cauda (TCC) antes, durante e após o estresse de restrição agudo ou repetido (10ª sessão). 66

Figura 11 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular anterior (Cla) no controle da resposta de queda da temperatura cutânea da cauda (TCC) ao estresse de restrição agudo e repetido. Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, branco), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF1, 5 nmol/100 nL, azul claro) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, azul escuro) no Cla. Curvas temporais de variação da TCC (Δ TCC) e a média da Δ TCC durante os períodos de restrição e recuperação de animais submetidos ao estresse de restrição agudo (superior) e ao estresse de restrição repetido (ERR; 10ª sessão, inferior). A área sombreada indica o período de estresse de restrição. Os círculos e as barras representam a média $\pm$ EPM. @P<0,05 naquele ponto específico em comparação com o respectivo grupo controle. ANOVA trifatorial seguida do pós-teste de Tukey. 67

Figura 12 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular posterior-rostral (Clpr) no controle da resposta de queda da temperatura cutânea da cauda (TCC) ao estresse de restrição agudo e repetido. Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, branco), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF1, 5 nmol/100 nL, lilás) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, roxo) no Clpr. Curvas temporais de variação da TCC (Δ TCC) e a média da Δ TCC durante os períodos de restrição e recuperação de animais submetidos ao estresse de restrição agudo (superior) e ao estresse de restrição repetido (ERR, 10ª sessão, inferior). A área sombreada indica o período de estresse de restrição. Os círculos e as barras representam a média $\pm$ EPM. @P<0,05 naquele ponto específico em comparação com o respectivo grupo controle. #P<0,05 em comparação com o respectivo grupo agudo. *P<0,05 em comparação com o respectivo grupo controle. ANOVA trifatorial seguida do pós-teste de Tukey. 69

Figura 13 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular posterior-caudal (Clpc) no controle da resposta de queda da temperatura cutânea da cauda (TCC) ao estresse de restrição agudo e repetido. Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, branco), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF1, 5 nmol/100 nL, rosa claro) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, magenta) no Clpc. Curvas temporais de variação da TCC (Δ TCC) e a média da Δ TCC durante os períodos de restrição e recuperação de animais submetidos ao estresse de restrição agudo (superior) e ao estresse de restrição repetido (ERR, 10ª sessão, inferior). A área sombreada indica o período de estresse de restrição. Os círculos e as barras representam a média $\pm$ EPM. 70

Figura 14 – Locais de microinjeção ao longo do eixo rostrocaudal do córtex insular (CI) em animais utilizados para avaliação do papel da neurotransmissão CRFérgica ao longo do eixo anteroposterior do CI no controle da resposta tipo-ansiossogênica ao estresse de restrição agudo. Representação diagramática baseada no atlas cerebral de ratos de Paxinos e Watson (1997) indicando os locais de microinjeção no Cla, Clpr e Clpc de veículo (Cla, Clpr e Clpc: círculos pretos), CP376395 (Cla: círculos azuis claros; Clpr: círculos lilás; Clpc: círculos

rosa claros) ou CRF (Cla: círculos azuis escuros; Clpr: círculos roxos; Clpc: círculos rosa escuros). 71

Figura 15 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular anterior (Cla) no controle da resposta tipo-ansiológica ao estresse de restrição agudo. Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, n=8, barras pretas), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF₁, 5 nmol/100 nL, n=11, barras azuis claras) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, n=12, barras azuis escuras) no Cla. Os animais que não foram expostos ao estresse de restrição (naive, n=8, barras brancas) foram usados como controle para os efeitos do estresse agudo de restrição. As colunas representam a média ± EPM. *P<0,05. ANOVA monofatorial seguida do pós-teste de Tukey. 72

Figura 16 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular posterior-rostral (Clpr) no controle da resposta tipo-ansiológica ao estresse de restrição agudo. Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, n=11, barras pretas), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF₁, 5 nmol/100 nL, n=12, barras lilás) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, n=11, barras roxas) no Clpr. Os animais que não foram expostos ao estresse de restrição (naive, n=10, barras brancas) foram usados como controle para os efeitos do estresse agudo de restrição. As colunas representam a média ± EPM. *P<0,05. ANOVA monofatorial seguida do pós-teste de Tukey. 73

Figura 17 – Papel da neurotransmissão CRFérgica no córtex insular posterior-caudal (Clpc) no controle da resposta tipo-ansiológica ao estresse de restrição agudo. Microinjeção bilateral de veículo (100 nL, n=10, barras pretas), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF₁, 5 nmol/100 nL, n=12, barras rosas) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, n=13, barras magentas) no Clpc. Os animais que não foram expostos ao estresse de restrição (naive, n=9, barras brancas) foram usados como controle para os efeitos do estresse agudo de restrição. As colunas representam a média ± EPM. *P<0,05. ANOVA monofatorial seguida do pós-teste de Tukey. 74

Figura 18 – Alteração da ativação neuronal ao longo do eixo anteroposterior do córtex insular (CI) induzida pelo estresse de restrição agudo. **(A)** Seções coronais esquemáticas e representativas das sub-regiões anterior (Cla), posterior-rostral (Clpr) e posterior-caudal (Clpc) do CI, mostrando as áreas analisadas para quantificação de células Fos-positivas. As seções coronais esquemáticas foram adaptadas de Paxinos e Watson (1997). **(B)** Seções coronais representativas mostrando células Fos-positivas no Cla, Clpr e Clpc de animais que não foram submetidos ao estresse que receberam microinjeção bilateral de veículo (100 nL, grupo controle) e de animais submetidos ao estresse de restrição que receberam microinjeção bilateral de veículo (100 nL, grupo veículo), CP376395 (antagonista de receptor CRF₁, 5 nmol/100 nL, grupo CP376395) ou de CRF (0,07 nmol/100 nL, grupo CRF). 75

Figura 19 – Papel da neurotransmissão CRFérgica ao longo do eixo anteroposterior do córtex insular (CI) na alteração da ativação neuronal induzida pelo estresse de restrição agudo. Número de neurônios positivos para a proteína Fos em animais não estressados e tratados com veículo (grupo controle) e animais submetidos à sessão aguda de estresse de restrição e tratados com veículo (100 nL, grupo veículo), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF₁, 5 nmol/100 nL, grupo CP376395) ou CRF (0,07 nmol/100 nL, grupo

CRF). **(A)** Valores do CI anterior dos grupos controle (barra branca, n=7), veículo (barra preta, n=7), CP376395 (barra azul claro, n=9) e CRF (barra azul escuro, n=7); **(B)** Valores do CI posterior-rostral dos grupos controle (barra branca, n=11), veículo (barra preta, n=10), CP376395 (barra lilás, n=12) e CRF (barra roxa, n=10); **(C)** Valores do grupo CI posterior-caudal dos grupos controle (barra branca, n=7), veículo (barra preta, n=7), CP376395 (barra rosa, n=9) e CRF (barra magenta, n=7). As barras representam a média $\pm$ EPM. * $P < 0,05$, ANOVA monofatorial seguida pelo pós-teste de Tukey..... 76

Figura 20 – Efeito da exposição repetida ao estresse de restrição sobre os níveis proteicos do receptor CRF₁ ao longo do eixo anteroposterior do córtex insular (CI). **(A)** Imagens representativas de Western Blotting ilustrando a marcação do receptor CRF₁ no CI anterior (Cla), CI posterior-rostral (Clpr) e CI posterior-caudal (Clpc) de animais controle (não estressados) e submetidos ao estresse de restrição repetido (ERR). **(B)** Expressão do receptor CRF₁ no Cla, Clpr e Clpc de animais controle (n=9) e submetidos ao ERR (n=9). **(C)** Conteúdo proteico total no Cla, Clpr e Clpc de animais controle (n=9) e submetidos ao ERR (n=9). As barras representam a média $\pm$ erro padrão da média (EPM). ANOVA bifatorial. 77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Coordenadas de cirurgia estereotáxica utilizadas para implante de cânulas-guia bilaterais direcionadas ao córtex insular anterior (Cla), posterior-rostral (Clpr) ou posterior-caudal (Clpc)..... 40

Tabela 2 – Parâmetros basais de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC) e temperatura cutânea da cauda (TCC). Efeito da microinjeção bilateral de veículo (100 nL), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF₁, 5 nmol/100 nL) ou CRF (0,07 nmol/100 nL) no córtex insular (CI) anterior (Cla), posterior-rostral (Clpr) e posterior-caudal (Clpc) sobre os valores pré-estresse de PAM, FC e TCC em animais submetidos a sessões de estresse de restrição agudo ou repetido (ERR). 56

Tabela 3 – Sumário dos resultados. Efeitos dos tratamentos farmacológicos com veículo (100 nL), CP376395 (antagonista seletivo do receptor CRF₁, 5 nmol/100 nL) ou CRF (0,07 nmol/100 nL) no córtex insular (CI) anterior (Cla), posterior-rostral (Clpr) e posterior-caudal (Clpc) nas respostas cardiovasculares (resposta pressora e taquicárdica) e autonômica [redução da temperatura cutânea da cauda (TCC)] ao estresse de restrição agudo ou repetido (ERR), na resposta comportamental do tipo-ansiosidade [redução da exploração dos braços abertos do labirinto em cruz elevado (LCE)] ao estresse agudo, na ativação neuronal local em resposta ao estresse agudo, além da análise do efeito da exposição ao ERR sobre os níveis proteicos do receptor CRF₁ e das proteínas totais ao longo do eixo anteroposterior do CI..... 79

LISTA DE ABREVIATURAS

- 5-HT** – Serotonina (5-hidroxitriptamina)
5-HT_{1A} – Receptor de serotonina 1A
5-HT_{2A} – Receptor de serotonina 2A
ACM – Artéria cerebral média
ACTH – Hormônio adrenocorticotrófico
AI – Córtex insular agranular (*Agranular insular cortex*)
aIC – Córtex insular anterior
AID – Córtex insular agranular, parte dorsal
AIP – Córtex insular agranular, parte posterior
AIV – Córtex insular agranular, parte ventral
AMPA – Receptor de ácido α -amino-3-hidróxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
ANOVA – Análise de Variância (*Analysis of Variance*)
BLA – Amígdala basolateral
BSA – Albumina sérica bovina (*Bovine serum albumin*)
CeA – Núcleo central da amígdala
CI – Córtex insular
Cla – Córtex insular anterior
Clp – Córtex insular posterior
Clpc – Córtex insular posterior-caudal
Clpr – Córtex insular posterior-rostral
CNQX – 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona
CoCl₂ – Cloreto de cobalto
cpIC – Córtex insular posterior-caudal
CRF – Fator liberador de corticotrofina
CRF-BP – Proteína de ligação do CRF
CRF₁ – Receptor do fator liberador de corticotrofina tipo 1
CRF₂ – Receptor do fator liberador de corticotrofina tipo 2
CRF_{2 α} – Receptor do fator liberador de corticotrofina tipo 2 subtipo alfa
CRF_{2 β} – Receptor do fator liberador de corticotrofina tipo 2 subtipo beta
DI – Córtex insular disgranular
DAB – 3,3'-diaminobenzidina
DCV – Doenças cardiovasculares
ECV – Estresse crônico variado
EPM – Erro padrão da média
ERR – Estresse de restrição repetido
FC – Frequência cardíaca
FE – Fobia específica
GABA – Ácido gama-aminobutírico
GI – Córtex insular granular
HL – Hipotálamo lateral
HPA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (ou hipotálamo-pituitária-adrenal)
i.c.v. – Intracerebroventricular
i.p. – Intraperitoneal

IC – Córtex insular
rpIC – Córtex insular posterior-rostral
LCE – Labirinto em cruz elevado
MAGL – Monoacilgliceril lipase
mPFC – Córtex pré-frontal medial
NLET – Núcleo leito da estria terminal
NMDA – Receptor de N-metil-D-aspartato
NTS – Núcleo do trato solitário
OMS – Organização Mundial da Saúde
PA – Pressão arterial
PACAP – Polipeptídeo ativador da adenilato ciclase hipofisária
PAGd – Substância cinzenta periaquedutal dorsal
PAM – Pressão arterial média
PAP – Pressão arterial pulsátil
PBS – Tampão fosfato salina
PVN – Núcleo paraventricular do hipotálamo
PVT – Tálamo paraventricular
RNA_m – RNA mensageiro
SAG – Síndrome de adaptação geral
SAM – Sistema simpático-adreno-medular
SNA – Sistema nervoso autônomo
SNC – Sistema nervoso central
SNS – Sistema nervoso simpático
TAG – Transtorno de ansiedade generalizada
TAS – Transtorno de ansiedade social
TCC – Temperatura cutânea da cauda
UCN1 – Urocortina 1
UCN2 – Urocortina 2
UCN3 – Urocortina 3

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
2.1	O ESTRESSE	21
2.2	O CÓRTEX INSULAR	26
2.3	O FATOR LIBERADOR DE CORTICOTROFINA	33
2.4	O CÓRTEX INSULAR E O FATOR LIBERADOR DE CORTICOTROFINA	36
3	OBJETIVO	38
4	MATERIAL E MÉTODOS	39
4.1	ANIMAIS	39
4.2	CIRURGIA DE ESTEREOTAXIA	39
4.3	CANULAÇÃO DA ARTÉRIA FEMORAL	40
4.4	REGISTRO DA PRESSÃO ARTERIAL E DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	41
4.5	REGISTRO DA TEMPERATURA CUTÂNEA DA CAUDA	41
4.6	FÁRMACOS E SOLUÇÕES	41
4.7	MICROINJEÇÃO DE DROGAS	42
4.8	ESTRESSE DE RESTRIÇÃO	42
4.8.1	Estresse de restrição agudo	43
4.8.2	Estresse de restrição repetido	43
4.9	LABIRINTO EM CRUZ ELEVADO	43
4.10	DETERMINAÇÃO ANATÔMICA DOS SÍTIOS DE INJEÇÃO	43
4.11	IMUNOHISTOQUÍMICA	44
4.12	WESTERN BLOTTING	45
4.13	ANÁLISE ESTATÍSTICA	46
5	PROTOCOLOS EXPERIMENTAIS	48
5.1	PAPEL DA NEUROTRANSMISSÃO CRFÉRGICA AO LONGO DO EIXO ANTEROPOSTERIOR DO CI NO CONTROLE DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES AO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO AGUDO E REPETIDO	48
5.2	PAPEL DA NEUROTRANSMISSÃO CRFÉRGICA AO LONGO DO EIXO ANTEROPOSTERIOR DO CI NO CONTROLE DA RESPOSTA TIPO-ANSIOGÊNICA AO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO AGUDO	49
5.3	PAPEL DA NEUROTRANSMISSÃO CRFÉRGICA AO LONGO DO EIXO ANTEROPOSTERIOR DO CI NA ALTERAÇÃO DA ATIVAÇÃO NEURONAL INDUZIDA PELO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO AGUDO	50
5.4	EFEITO DA EXPOSIÇÃO REPETIDA AO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO SOBRE OS NÍVEIS PROTEICOS DO RECEPTOR CRF ₁ AO LONGO DO EIXO ANTEROPOSTERIOR DO CI	51
6	RESULTADOS	53

6.1	PAPEL DA NEUROTRANSMISSÃO CRFÉRGICA AO LONGO DO EIXO ANTEROPOSTERIOR DO CI NO CONTROLE DAS RESPOSTAS CARDIOVASCULARES AO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO AGUDO E REPETIDO	53
6.1.1	Papel da neurotransmissão CRFérgica ao longo do eixo anteroposterior do CI no controle das respostas pressora e taquicárdica ao estresse de restrição agudo e repetido	57
6.1.2	Papel da neurotransmissão CRFérgica ao longo do eixo anteroposterior do CI no controle da resposta de queda da temperatura cutânea da cauda ao estresse de restrição agudo e repetido	66
6.2	PAPEL DA NEUROTRANSMISSÃO CRFÉRGICA AO LONGO DO EIXO ANTEROPOSTERIOR DO CI NO CONTROLE DA RESPOSTA DO TIPO-ANSIOGÊNICA AO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO AGUDO	71
6.3	PAPEL DA NEUROTRANSMISSÃO CRFÉRGICA AO LONGO DO EIXO ANTEROPOSTERIOR DO CI NA ALTERAÇÃO DA ATIVAÇÃO NEURONAL INDUZIDA PELO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO AGUDO	74
6.4	EFEITO DA EXPOSIÇÃO REPETIDA AO ESTRESSE DE RESTRIÇÃO SOBRE OS NÍVEIS PROTEICOS DO RECEPTOR CRF ₁ AO LONGO DO EIXO ANTEROPOSTERIOR DO CI	76
7	DISCUSSÃO	78
8	CONCLUSÕES	94
	REFERÊNCIAS	95
	ANEXO A – Artigo publicado	112

1 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) representam o principal desafio em saúde pública em escala global e permanecem como a maior causa de mortalidade no mundo (Victor *et al.*, 2025). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que entre 2019 e 2021 as DCV foram responsáveis por aproximadamente 18,6 a 20,5 milhões de óbitos anuais, o que corresponde a cerca de um terço de todos os óbitos globais (Di Cesare *et al.*, 2024; Li *et al.*, 2021; Roth *et al.*, 2020). Entre essas condições, a doença isquêmica do coração e o acidente vascular cerebral são as mais prevalentes, respondendo por cerca de 50% e 35% das mortes cardiovasculares, respectivamente (Di Cesare *et al.*, 2024; Mensah; Roth; Fuster, 2019; Roth *et al.*, 2020).

Paralelamente, os transtornos de ansiedade representam os distúrbios mentais mais prevalentes em nível mundial, afetando aproximadamente 3,9-4,4% da população global, o que corresponde a mais de 300 milhões de indivíduos, além de contribuírem para incapacidade funcional e perda de anos de vida saudável (Xiong *et al.*, 2022; Zhou *et al.*, 2025). A ansiedade exerce impacto substancial para além do sofrimento psíquico, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento e agravamento das DCV. Estima-se que 30% dos pacientes cardiopatas apresentam transtornos de ansiedade, condição associada a piores desfechos clínicos, menor adesão ao tratamento e maior mortalidade (Celano *et al.*, 2016; Storer *et al.*, 2023). Além disso, evidências epidemiológicas e genéticas indicam que os transtornos de ansiedade podem aumentar em até cinco vezes o risco de eventos coronarianos e insuficiência cardíaca (Peng *et al.*, 2024; Thurston; Rewak; Kubzansky, 2013). Em conjunto, a ansiedade e as DCV impõem custos expressivos às despesas globais em saúde, relacionados a hospitalizações, incapacidade funcional e aposentadorias precoces (Liu *et al.*, 2024; Victor *et al.*, 2025). Apesar dos avanços terapêuticos, a incidência de ambas as condições continua em ascensão (Bie *et al.*, 2024; Victor *et al.*, 2025), reforçando a necessidade de compreender os mecanismos biológicos que integram as respostas emocionais e autonômicas.

Tanto as DCV quanto os transtornos mentais são condições multifatoriais, resultantes da interação entre fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, o estresse ocupa posição central. Estímulos estressores intensos, persistentes ou repetidos desafiam a homeostase e aumentam a vulnerabilidade

ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade e DCV. Durante situações estressantes, ocorre a ativação coordenada de circuitos neurais, mecanismos neuroendócrinos e respostas neuroimunes (Joëls; Baram, 2009). Os principais efetores dessa resposta são o sistema nervoso autônomo (SNA) e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que culminam na liberação de glicocorticoides (cortisol em humanos e corticosterona em roedores) e catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) (McEwen, 1998). No sistema cardiovascular, as alterações autonômicas promovem o aumento da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA), aumento da força de contração cardíaca, aumento do débito cardíaco, redistribuição do fluxo sanguíneo e ajuste do barorreflexo (Golbidi; Frisbee; Laher, 2015). Simultaneamente, no âmbito emocional, o estresse recruta redes corticolímbicas envolvidas no processamento de ameaça, aumentando a liberação de noradrenalina a partir do *locus coeruleus*, o que intensifica o estado de vigilância e favorece comportamentos relacionados à ansiedade (Daviu *et al.*, 2019).

O enfrentamento eficaz do estresse pressupõe que essa resposta seja iniciada diante de uma ameaça e posteriormente encerrada, permitindo o restabelecimento do equilíbrio fisiológico. Entretanto, quando o estresse é excessivo, repetido ou prolongado, a resposta torna-se desadaptativa, elevando o risco de DCV e favorecendo a persistência de estados ansiosos (Buenrostro-Jáuregui *et al.*, 2025). A ativação crônica do SNA e do eixo HPA contribui para aterosclerose, hipertensão, inflamação sistêmica, disfunção endotelial, aumento da hemostasia e redução sustentada da variabilidade da FC (Brotman; Golden; Wittstein, 2007; Golbidi; Frisbee; Laher, 2015). No âmbito psicológico, o estresse repetido fortalece circuitos associados ao medo e promove alterações em sistemas de neurotransmissão essenciais para a regulação do humor, incluindo os sistemas serotoninérgico, GABAérgico e dopaminérgico (Pêgo *et al.*, 2010).

Nesse contexto integrativo, estruturas como hipocampo, amígdala e regiões do córtex pré-frontal desempenham papel fundamental na integração de informações sensoriais e na modulação de respostas viscerais (Herman *et al.*, 2003; Myers, 2017). O córtex insular (CI) destaca-se como uma região cerebral complexa e multifuncional envolvida na integração de informações sensoriais, emocionais e cognitivas (Gogolla, 2017). Reconhecido como o principal centro de interocepção do encéfalo, o CI atua como uma interface funcional que traduz

estados fisiológicos internos em percepções subjetivas e, reciprocamente, modula a homeostase visceral em função do estado emocional (Gogolla, 2017; Nieuwenhuys, 2012). Contudo, o CI não é uma estrutura homogênea e sua extensão neuroanatômica apresenta organização rostrocaudal com conectividades e especializações funcionais distintas. Evidências indicam que as porções anteriores estão mais associadas ao processamento emocional e cognitivo, enquanto as regiões posteriores participam mais diretamente da integração somatossensorial e autonômica (Gogolla, 2017). No entanto, os mediadores neuroquímicos específicos que permitem que essas sub-regiões do CI controlem a balança entre emoção e função autonômica ainda não são totalmente compreendidos.

Um candidato central nessa regulação é o fator liberador de corticotrofina [do inglês, *corticotropin-releasing factor* (CRF)]. Embora inicialmente descrito como envolvido na primeira etapa para a ativação do eixo HPA através de sua presença no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN), o CRF também atua como um neurotransmissor em regiões límbicas e corticais envolvidas no processamento das informações durante estímulos aversivos (Joëls; Baram, 2009). No CI, a presença de terminais CRFérgicos e receptores do tipo CRF₁ sugere um papel modulador local (Chalmers *et al.*, 1996; Henckens; Deussing; Chen, 2016; Potter *et al.*, 1994). Contudo, há uma lacuna no conhecimento sobre como essa neurotransmissão no CI influencia as respostas cardiovasculares e ansiogênica durante o estresse.

Diante desse cenário, a hipótese central deste trabalho é que a neurotransmissão CRFérgica no CI, agindo via ativação do receptor CRF₁, modula de forma sítio-específica ao longo do eixo anteroposterior as respostas cardiovasculares e comportamentais ao estresse de restrição em ratos. E, considerando que a exposição repetida ao estresse altera a expressão de CRF e de seus receptores em diversas estruturas límbicas (Chen; Tang; Yang, 2008; Oliveira *et al.*, 2021; Sutherland *et al.*, 2010), nós também avaliamos a hipótese de que o estresse de restrição repetido (ERR) promove alterações na expressão do receptor CRF₁ no CI e afeta o controle das respostas cardiovasculares ao estresse de restrição pela neurotransmissão CRFérgica do CI.

Em suma, por meio dessas abordagens experimentais, este estudo busca contribuir para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos envolvidos nas

respostas cardiovasculares e ansiogênica ao estresse, ampliando o entendimento das bases centrais que conectam respostas autonômicas e comportamentais.

8 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo indicam que a neurotransmissão CRFérgica no CI desempenha papel importante na modulação das respostas autonômicas e emocionais ao estresse. Os achados demonstram que esse controle ocorre de forma sítio-específica ao longo do eixo rostrocaudal do CI e que a exposição prévia ao estresse é capaz de modificar esse controle. Em conjunto, os resultados apresentados aqui ampliam o entendimento sobre os mecanismos neurobiológicos que integram o processamento emocional e o controle autonômico durante situações estressoras, destacando o CI como um importante centro cortical envolvido nessa integração. Além disso, ao identificar a neurotransmissão CRFérgica como um componente relevante nesse processo, o presente estudo fornece bases para investigações futuras sobre os mecanismos neurais pelos quais o estresse influencia a função cardiovascular e o comportamento emocional. Esses achados também podem contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas voltadas à prevenção ou tratamento de doenças cardiovasculares e transtornos neuropsiquiátricos associados à exposição ao estresse.

REFERÊNCIAS

- ALVES, F. H. F. *et al.* Both $\alpha 1$ - and $\alpha 2$ -adrenoceptors in the insular cortex are involved in the cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 9, n. 1, 2014.
- ALVES, F. H. F. *et al.* Involvement of the insular cortex in the consolidation and expression of contextual fear conditioning. **European Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 38, n. 2, p. 2300–2307, 2013.
- ALVES, F. H. F.; CRESTANI, C. C.; CORRÊA, F. M. A. The insular cortex modulates cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **Brain Research**, [S. l.], v. 1333, p. 57–63, 2010.
- AUGUSTINE, J. R. Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. **Brain Research Reviews**, [S. l.], v. 22, n. 3, p. 229–244, 1996.
- AZEVEDO, M. *et al.* Molecular pathways underlying sympathetic autonomic overshooting leading to fear and traumatic memories: looking for alternative therapeutic options for post-traumatic stress disorder. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, [S. l.], v. 16, 2023.
- BAGOSI, Z. *et al.* The Role of Corticotropin-Releasing Factor (CRF) and CRF-Related Peptides in the Social Behavior of Rodents. **Biomedicines**, [S. l.], v. 11, n. 8, 2023.
- BAKKEN, T. E. *et al.* Comparative cellular analysis of motor cortex in human, marmoset and mouse. **Nature**, [S. l.], v. 598, n. 7879, 2021.
- BALE, T. L.; VALE, W. W. CRF and CRF Receptors: Role in Stress Responsivity and Other Behaviors. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, [S. l.], v. 44, 2004.
- BALI, A.; JAGGI, A. S. Angiotensin as stress mediator: Role of its receptor and interrelationships among other stress mediators and receptors. **Pharmacological Research**, [S. l.], v. 76, p. 49–57, 2013.
- BALI, A.; JAGGI, A. S. Preclinical experimental stress studies: Protocols, assessment and comparison. **European Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 746, p. 282–292, 2015.
- BAPTISTA-DE-SOUZA, D. *et al.* Behavioral, hormonal, and neural alterations induced by social contagion for pain in mice. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 203, 2022.
- BARRETTO-DE-SOUZA, L. *et al.* Corticotropin-releasing factor neurotransmission in the lateral hypothalamus modulates the tachycardiac response during acute emotional stress in rats. **Brain Research Bulletin**, [S. l.], v. 166, p. 102–109, 2021.
- BARRETTO-DE-SOUZA, L. *et al.* Role of corticotropin-releasing factor neurotransmission in the lateral hypothalamus on baroreflex impairment evoked by chronic variable stress in rats. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, [S. l.], v. 476, n. 3, p. 351–364, 2024.

BARRETTO-DE-SOUZA, L. *et al.* Role of CRF1 and CRF2 receptors in the lateral hypothalamus in cardiovascular and anxiogenic responses evoked by restraint stress in rats: Evaluation of acute and chronic exposure. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 212, p. 109061, 2022.

BEHAN, D. P. *et al.* Corticotropin releasing factor (CRF) binding protein: A novel regulator of CRF and related peptides. **Frontiers in Neuroendocrinology**, [S. l.], 1995.

BELEM-FILHO, I. J. A. *et al.* Role of endocannabinoid neurotransmission in the insular cortex on cardiovascular, autonomic and behavioral responses evoked by acute restraint stress in rats. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 271, p. 110404, 2025.

BENARROCH, E. E. Insular cortex: Functional complexity and clinical correlations. **Neurology**, [S. l.], v. 93, n. 21, 2019.

BENASSI-CEZAR, G. *et al.* Differential modulation of the anterior cingulate and insular cortices on anxiogenic-like responses induced by empathy for pain. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 192, 2021.

BENINI, R. *et al.* Habituation of the cardiovascular responses to restraint stress in male rats: influence of length, frequency and number of aversive sessions. **Stress**, [S. l.], v. 22, n. 1, p. 151–161, 2019.

BENINI, R. *et al.* Influence of strain on expression and habituation of autonomic and cardiovascular responses to restraint stress in rats. **Physiology and Behavior**, [S. l.], v. 290, 2025a.

BENINI, R. *et al.* Role of Sex and Age on Cardiovascular and Autonomic Responses During Acute and Repeated Restraint Stress in Rats. **Psychophysiology**, [S. l.], v. 62, n. 5, 2025b.

BIE, F. *et al.* Rising global burden of anxiety disorders among adolescents and young adults: trends, risk factors, and the impact of socioeconomic disparities and COVID-19 from 1990 to 2021. **Frontiers in Psychiatry**, [S. l.], v. 15, 2024.

BITTENCOURT, J. C. *et al.* Urocortin expression in rat brain: Evidence against a pervasive relationship of urocortin-containing projections with targets bearing type 2 CRF receptors. **Journal of Comparative Neurology**, [S. l.], v. 415, n. 3, p. 285–312, 1999.

BLESSING, W. W. Lower brainstem pathways regulating sympathetically mediated changes in cutaneous blood flow. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [S. l.], v. 23, n. 4–5, p. 527–538, 2003.

BONAZ, B.; RIVEST, S. Effect of a chronic stress on CRF neuronal activity and expression of its type 1 receptor in the rat brain. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [S. l.], v. 275, n. 5, 1998.

BOORSE, G. C.; DENVER, R. J. Widespread tissue distribution and diverse functions of corticotropin-releasing factor and related peptides. **General and Comparative Endocrinology**, [S. l.], v. 146, n. 1, 2006.

- BORODOVITSYNA, O.; FLAMINI, M. D.; CHANDLER, D. J. Acute Stress Persistently Alters Locus Coeruleus Function and Anxiety-like Behavior in Adolescent Rats. **Neuroscience**, [S. l.], v. 373, 2018.
- BROTMAN, D. J.; GOLDEN, S. H.; WITTSTEIN, I. S. The cardiovascular toll of stress. **Lancet**, [S. l.], v. 370, n. 9592, 2007.
- BUENROSTRO-JÁUREGUI, M. H. *et al.* A Comprehensive Overview of Stress, Resilience, and Neuroplasticity Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 26, n. 7, 2025.
- BUSNARDO, C. *et al.* The influence of paraventricular nucleus of the hypothalamus soluble guanylate cyclase on autonomic and neuroendocrine responses to acute restraint stress in rats. **European Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 60, n. 8, 2024.
- BUTCHER, K. S.; CECETTO, D. F. Autonomic responses of the insular cortex in hypertensive and normotensive rats. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [S. l.], v. 268, n. 1, 1995.
- BUYNITSKY, T.; MOSTOFSKY, D. I. Restraint stress in biobehavioral research: Recent developments. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 33, n. 7, p. 1089–1098, 2009.
- CAI, W.; MENON, V. Heterogeneity of human insular cortex: five principles of functional organization across multiple cognitive domains. **Brain Structure and Function**, [S. l.], v. 230, n. 8, 2025.
- CAMPOS, A. C. *et al.* Animal models of anxiety disorders and stress. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S. l.], v. 35, n. suppl 2, p. S101–S111, 2013.
- CARNEVALI, L. *et al.* Rodent models of depression-cardiovascular comorbidity: Bridging the known to the new. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 76, p. 144–153, 2017.
- CAROBREZ, A. P.; BERTOGLIO, L. J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: The elevated plus-maze model 20 years on. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], 2005.
- CECETTO, D. F. Cortical control of the autonomic nervous system. **Experimental Physiology**, [S. l.], v. 99, n. 2, p. 326–331, 2014.
- CELANO, C. M. *et al.* **Anxiety Disorders and Cardiovascular Disease**. [S. l.]: [s. n.], 2016.
- CENTANNI, S. W. *et al.* Better living through understanding the insula: Why subregions can make all the difference. **Neuropharmacology**, [S. l.], v. 198, 2021.
- CHAGRA, S. L. *et al.* Acute and repeated restraint differentially activate orexigenic pathways in the rat hypothalamus. **Regulatory Peptides**, [S. l.], v. 167, n. 1, 2011.

- CHALMERS, D. T. *et al.* Corticotrophin-releasing factor receptors: From molecular biology to drug design. **Trends in Pharmacological Sciences**, [S. I.], v. 17, n. 4, p. 166–172, 1996.
- CHALMERS, D. T.; LOVENBERG, T. W.; SOUZA, E. B. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain: comparison with CRF1 receptor mRNA expression. **The Journal of Neuroscience**, [S. I.], 1995.
- CHEN, J. X.; TANG, Y. T.; YANG, J. X. Changes of glucocorticoid receptor and levels of CRF mRNA, POMC mRNA in brain of chronic immobilization stress rats. **Cellular and Molecular Neurobiology**, [S. I.], v. 28, n. 2, p. 237–244, 2008.
- CHRISTIANSON, J. P. *et al.* Safety signals mitigate the consequences of uncontrollable stress via a circuit involving the sensory insular cortex and bed nucleus of the stria terminalis. **Biological Psychiatry**, [S. I.], v. 70, n. 5, p. 458–464, 2011.
- CHUDOBA, R.; DABROWSKA, J. Distinct populations of corticotropin-releasing factor (CRF) neurons mediate divergent yet complementary defensive behaviors in response to a threat. **Neuropharmacology**, [S. I.], v. 228, 2023.
- COFFEEN, U. *et al.* The Role of the Insular Cortex and Serotonergic System in the Modulation of Long-Lasting Nociception. **Cells**, [S. I.], v. 13, n. 20, 2024.
- COHEN, S.; JANICKI-DEVERTS, D.; MILLER, G. E. Psychological stress and disease. **JAMA**, [S. I.], v. 298, n. 14, 2007.
- CONTARINO, A.; HEINRICHS, S. C.; GOLD, L. H. Understanding corticotropin releasing factor neurobiology: Contributions from mutant mice. **Neuropeptides**, [S. I.], v. 33, n. 1, 1999.
- CRESTANI, C. C. Emotional stress and cardiovascular complications in animal models: A review of the influence of stress type. **Frontiers in Physiology**, [S. I.], v. 7, 2016.
- CULLINAN, W. E. *et al.* Pattern and time course of immediate early gene expression in rat brain following acute stress. **Neuroscience**, [S. I.], v. 64, n. 2, p. 477–505, 1995.
- DABROWSKA, J. *et al.* Targeting Corticotropin-Releasing Factor Projections from the Oval Nucleus of the Bed Nucleus of the Stria Terminalis Using Cell-Type Specific Neuronal Tracing Studies in Mouse and Rat Brain. **Journal of Neuroendocrinology**, [S. I.], v. 28, n. 12, 2016.
- DAMPNEY, R. A. L. *et al.* Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [S. I.], 2002.
- DAMPNEY, R. A. L. Central mechanisms regulating coordinated cardiovascular and respiratory function during stress and arousal. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [S. I.], v. 309, n. 5, p. R429–R443, 2015.

DAMPNEY, R. A. L.; HORIUCHI, J.; MCDOWALL, L. M. Hypothalamic mechanisms coordinating cardiorespiratory function during exercise and defensive behaviour. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, [S. l.], v. 142, n. 1–2, p. 3–10, 2008.

DAVIU, N. *et al.* Neurobiological links between stress and anxiety. **Neurobiology of Stress**, [S. l.], v. 11, 2019.

DE PAIVA, J. P. Q. *et al.* The posterior insular cortex is necessary for the consolidation of tone fear conditioning. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. l.], v. 179, 2021.

DERMITZAKI, E. *et al.* The Multi-faceted Profile of Corticotropin-releasing Factor (CRF) Family of Neuropeptides and of their Receptors on the Paracrine/Local Regulation of the Inflammatory Response. **Current Molecular Pharmacology**, [S. l.], v. 11, n. 1, 2017.

DEUSSING, J. M.; CHEN, A. The corticotropin-releasing factor family: Physiology of the stress response. **Physiological Reviews**, [S. l.], v. 98, n. 4, p. 2225–2286, 2018.

DHABHAR, F. S. The power of positive stress—a complementary commentary. **Stress**, [S. l.], v. 22, n. 5, p. 526–529, 2019.

DI CESARE, M. *et al.* The Heart of the World. **Global Heart**, [S. l.], v. 19, n. 1, 2024.

DOMIN, H.; ŚMIAŁOWSKA, M. The diverse role of corticotropin-releasing factor (CRF) and its CRF1 and CRF2 receptors under pathophysiological conditions: Insights into stress/anxiety, depression, and brain injury processes. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 163, 2024.

DOS REIS, D. G. *et al.* Role of the autonomic nervous system and baroreflex in stress-evoked cardiovascular responses in rats. **Stress**, [S. l.], v. 17, n. 4, 2014.

DUARTE, J. O.; PLANETA, C. S.; CRESTANI, C. C. Vulnerability and resilience to cardiovascular and neuroendocrine effects of stress in adult rats with historical of chronic stress during adolescence. **Life Sciences**, [S. l.], v. 318, 2023.

ERHART, M. *et al.* Capturing inter-individual variability in stress dynamics with heart rate traces reveals activity in the bilateral hippocampus, amygdala, and insula. **Imaging Neuroscience**, [S. l.], v. 2, 2024.

ETKIN, A.; WAGER, T. D. Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. **American Journal of Psychiatry**, [S. l.], v. 164, n. 10, 2007.

EVARD, H. C. The Isle of Craig: Neuroanatomical and Functional Evidence for a Role of the Insular Cortex in Subjective Feelings. In: **Current Topics in Behavioral Neurosciences**. [S. l.]: Springer, 2025. v. 70.

EVARD, H. C. The organization of the primate insular cortex. **Frontiers in Neuroanatomy**, [S. l.], v. 13, 2019.

FANG, R. *et al.* Conservation and divergence of cortical cell organization in human and mouse revealed by MERFISH. **Science**, [S. I.], v. 377, n. 6601, 2022.

FINK, G. **Stress: Concepts, Cognition, Emotion, and Behavior: Handbook of Stress**. [S. I.]: Academic Press, 2016. v. 1.

GAO, H. R.; GAO, H. Y. Cardiovascular functions of central corticotropin-releasing factor related peptides system. **Neuropeptides**, [S. I.], v. 75, p. 18–24, 2019.

GEHRLACH, D. A. *et al.* A whole-brain connectivity map of mouse insular cortex. **eLife**, [S. I.], v. 9, p. 1–78, 2020.

GEHRLACH, D. A. *et al.* Aversive state processing in the posterior insular cortex. **Nature Neuroscience**, [S. I.], v. 22, n. 9, p. 1424–1437, 2019.

GHAZIRI, J. *et al.* Subcortical structural connectivity of insular subregions. **Scientific Reports**, [S. I.], v. 8, n. 1, p. 8596, 2018.

GIANAROS, P. J. *et al.* Anterior cingulate activity correlates with blood pressure during stress. **Psychophysiology**, [S. I.], v. 42, n. 6, 2005.

GIANAROS, P. J. *et al.* Heightened functional neural activation to psychological stress covaries with exaggerated blood pressure reactivity. **Hypertension**, [S. I.], v. 49, n. 1, p. 134–140, 2007.

GIARDINO, W. J. *et al.* Parallel circuits from the bed nuclei of stria terminalis to the lateral hypothalamus drive opposing emotional states. **Nature Neuroscience**, [S. I.], v. 21, n. 8, 2018.

GODOY, L. D. *et al.* A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [S. I.], v. 12, 2018.

GOGOLLA, N. **The insular cortex**. [S. I.]: [s. n.], 2017.

GOLBIDI, S.; FRISBEE, J. C.; LAHER, I. X. Chronic stress impacts the cardiovascular system: Animal models and clinical outcomes. **American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology**, [S. I.], v. 308, n. 12, p. H1476–H1498, 2015.

GOULART, M. T. *et al.* NMDA receptors in the insular cortex modulate cardiovascular and autonomic but not neuroendocrine responses to restraint stress in rats. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. I.], v. 119, 2022.

GRAMMATOPOULOS, D. K.; OURAILIDOU, S. CRH Receptor Signalling: Potential Roles in Pathophysiology. **Current Molecular Pharmacology**, [S. I.], v. 10, n. 4, 2017.

GRAY, J. D. *et al.* Hippocampal gene expression changes underlying stress sensitization and recovery. **Molecular Psychiatry**, [S. I.], v. 19, n. 11, 2014.

GUÉRINEAU, N. C. Adaptive remodeling of the stimulus-secretion coupling: Lessons from the ‘stressed’ adrenal medulla. In: **Vitamins and Hormones**. [S. I.]: Academic Press, 2024. v. 124.

HARDY, S. G. P.; HOLMES, D. E. Prefrontal stimulus-produced hypotension in rat. **Experimental Brain Research**, [S. I.], v. 73, n. 2, p. 249–255, 1988.

HARDY, S. G. P.; MACK, S. M. Brainstem mediation of prefrontal stimulus-produced hypotension. **Experimental Brain Research**, [S. I.], v. 79, n. 2, p. 393–399, 1990.

HARE, D. L. *et al.* Depression and cardiovascular disease: A clinical review. **European Heart Journal**, [S. I.], v. 35, n. 21, p. 1365–1372, 2014.

HAUGER, R. *et al.* Corticotropin Releasing Factor (CRF) Receptor Signaling in the Central Nervous System: New Molecular Targets. **CNS & Neurological Disorders - Drug Targets**, [S. I.], v. 5, n. 4, 2008.

HAUGER, R. L. *et al.* International Union of Pharmacology. XXXVI. Current status of the nomenclature for receptors for corticotropin-releasing factor and their ligands. **Pharmacological Reviews**, [S. I.], v. 55, 2003.

HAUGER, R. L. *et al.* Role of CRF receptor signaling in stress vulnerability, anxiety, and depression. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. I.], p. 120–143, 2009.

HEINRICHS, S. C. *et al.* Anti-stress action of a corticotropin-releasing factor antagonist on behavioral reactivity to stressors of varying type and intensity. **Neuropsychopharmacology**, [S. I.], v. 11, n. 3, 1994.

HEINRICHS, S. C. *et al.* Corticotropin-releasing factor antagonist reduces emotionality in socially defeated rats via direct neurotropic action. **Brain Research**, [S. I.], v. 581, n. 2, 1992.

HENCKENS, M. J. A. G.; DEUSSING, J. M.; CHEN, A. Region-specific roles of the corticotropin-releasing factor-urocortin system in stress. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. I.], v. 17, n. 10, p. 636–651, 2016.

HERMAN, J. P. *et al.* Central mechanisms of stress integration: Hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. **Frontiers in Neuroendocrinology**, [S. I.], v. 24, n. 3, 2003.

HERMAN, J. P. *et al.* Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical stress response. **Comprehensive Physiology**, [S. I.], v. 6, n. 2, 2016.

HERMAN, J. P. Neural control of chronic stress adaptation. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [S. I.], n. May, 2013.

HIYOSHI, K.; MATSUSHITA, D.; WATABE, A. M. Modulation of social valence by insular cortex activity during acute social isolation in mice. **Molecular Brain**, [S. I.], v. 18, n. 1, p. 62, 2025.

HODGE, R. D. *et al.* Conserved cell types with divergent features in human versus mouse cortex. **Nature**, [S. I.], v. 573, n. 7772, 2019.

HU, P. *et al.* SIRT1 in the BNST modulates chronic stress-induced anxiety of male mice via FKBP5 and corticotropin-releasing factor signaling. **Molecular Psychiatry**, [S. I.], v. 28, n. 12, 2023.

HUBER, A. *et al.* Brain activation and heart rate variability as markers of autonomic function under stress. **Scientific Reports**, [S. I.], v. 15, n. 1, 2025.

- IBRAHIM, L. A. *et al.* Mining the jewels of the cortex's crowning mystery. **Current Opinion in Neurobiology**, [S. I.], v. 63, 2020.
- IEZZI, D. *et al.* Sexual differences in neuronal and synaptic properties across subregions of the mouse insular cortex. **Biology of Sex Differences**, [S. I.], v. 15, n. 1, 2024.
- IMBE, H. *et al.* Repeated forced swim stress enhances CFA-evoked thermal hyperalgesia and affects the expressions of pCREB and c-Fos in the insular cortex. **Neuroscience**, [S. I.], v. 259, p. 1–11, 2014.
- JAHN, O. *et al.* Three-amino acid motifs of urocortin II and III determine their CRF receptor subtype selectivity. **Neuropharmacology**, [S. I.], v. 47, n. 2, 2004.
- JOËLS, M.; BARAM, T. Z. The neuro-symphony of stress. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. I.], v. 10, n. 6, p. 459–466, 2009.
- JONES, E. G. Neurotransmitters in the cerebral cortex. **Journal of Neurosurgery**, [S. I.], v. 65, n. 2, 1986.
- JU, A. *et al.* Expression of serotonin 1A and 2A receptors in molecular- and projection-defined neurons of the mouse insular cortex. **Molecular Brain**, [S. I.], v. 13, n. 1, 2020.
- KANG, E. K.; LEE, K. S.; LEE, S. H. Reduced cortical thickness in the temporal pole, insula, and pars triangularis in patients with panic disorder. **Yonsei Medical Journal**, [S. I.], v. 58, n. 5, 2017.
- KAWAGUCHI, A. *et al.* Insular volume reduction in patients with social anxiety disorder. **Frontiers in Psychiatry**, [S. I.], v. 7, n. Jan, 2016.
- KITTLESON, A. R. *et al.* The insula: Leveraging cellular and systems-level research to better understand its roles in health and schizophrenia. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. I.], v. 160, 2024.
- KOOB, G. F. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. **Biological Psychiatry**, [S. I.], v. 46, n. 9, p. 1167–1180, 1999.
- KURTH, F. *et al.* A link between the systems: functional differentiation and integration within the human insula revealed by meta-analysis. **Brain Structure & Function**, [S. I.], v. 214, n. 5–6, 2010.
- LAMOTTE, G.; SHOUMAN, K.; BENARROCH, E. E. Stress and central autonomic network. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, [S. I.], v. 235, 2021.
- LAZARUS, R. S.; FOLKMAN, S. **Stress, appraisal, and coping**. [S. I.]: Springer Publishing Company, 1984.
- LI, Z. *et al.* Global, Regional, and National Death, and Disability-Adjusted Life-Years (DALYs) for Cardiovascular Disease in 2017 and Trends and Risk Analysis From 1990 to 2017 Using the Global Burden of Disease Study and Implications for Prevention. **Frontiers in Public Health**, [S. I.], v. 9, 2021.

LIU, X. *et al.* Thirty-year trends of anxiety disorders among adolescents based on the 2019 Global Burden of Disease Study. **General Psychiatry**, [S. l.], v. 37, n. 2, 2024.

LOPES, L. M. *et al.* Pharmacological Manipulation of Corticotropin-Releasing Factor Receptors in the Anterior and Posterior Subregions of the Insular Cortex Differently Affects Anxiety-Like Behaviors in the Elevated Plus Maze in Rats. **BioMed Research International**, [S. l.], v. 2024, p. 1–9, 2024.

LOVENBERG, T. W. *et al.* Crf2 α and crf2 β ta receptor mRNAs are differentially distributed between the rat central nervous system and peripheral tissues. **Endocrinology**, [S. l.], v. 136, n. 9, 1995.

LU, S.; WEI, F.; LI, G. The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. **Cell Stress**, [S. l.], v. 5, n. 6, 2021.

LUCHSINGER, J. R. *et al.* Delineation of an insula-BNST circuit engaged by struggling behavior that regulates avoidance in mice. **Nature Communications**, [S. l.], v. 12, n. 1, 2021.

LUO, Y. *et al.* Chronic unpredictable mild stress-induced anxiety is linked to inflammatory responses and disruptions in tryptophan metabolism in male C57BL/6N mice. **Behavioural Brain Research**, [S. l.], v. 484, 2025.

MAITA, I.; ROEPKE, T. A.; SAMUELS, B. A. Chronic stress-induced synaptic changes to corticotropin-releasing factor-signaling in the bed nucleus of the stria terminalis. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, [S. l.], v. 16, 2022.

MANO-OTAGIRI, A. *et al.* Corticotropin-releasing factor type 1 receptors in the rat nodose ganglion are involved in the transduction of stress-induced visceral sensory signals to the brain. **Journal of Neuroendocrinology**, [S. l.], v. 37, n. 11, 2025.

MAO, X.; STAIGER, J. F. Multimodal cortical neuronal cell type classification. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, [S. l.], v. 476, n. 5, 2024.

MARIN, M. T.; CRUZ, F. C.; PLANETA, C. S. Cocaine-induced behavioral sensitization in adolescent rats endures until adulthood: Lack of association with GluR1 and NR1 glutamate receptor subunits and tyrosine hydroxylase. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [S. l.], v. 91, n. 1, p. 109–114, 2008.

MARINS, F. R. *et al.* Alamandine but not angiotensin-(1–7) produces cardiovascular effects at the rostral insular cortex. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [S. l.], v. 321, n. 3, p. R513–R521, 2021.

MARINS, F. R. *et al.* Functional topography of cardiovascular regulation along the rostrocaudal axis of the rat posterior insular cortex. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, [S. l.], v. 43, n. 4, p. 484–493, 2016.

- MARTINS, A. P.; MARRAS, R. A.; GUIMARÃES, F. S. Anxiolytic effect of a CRH receptor antagonist in the dorsal periaqueductal gray. **Depression and Anxiety**, [S. I.], v. 12, n. 2, 2000.
- MATHIASSEN, M. L.; AGGLETON, J. P.; WITTER, M. P. Projections of the insular cortex to orbitofrontal and medial prefrontal cortex: A tracing study in the rat. **Frontiers in Neuroanatomy**, [S. I.], v. 17, 2023.
- MCCARTY, R. Learning about stress: neural, endocrine and behavioral adaptations. **Stress**, [S. I.], v. 19, n. 5, p. 449–475, 2016.
- MCEWEN, B. S. *et al.* Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. **Neuropharmacology**, [S. I.], v. 62, n. 1, p. 3–12, 2012.
- MCEWEN, B. S. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: Central role of the brain. **Physiological Reviews**, [S. I.], v. 87, n. 3, p. 873–904, 2007.
- MCEWEN, B. S. Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. **New England Journal of Medicine**, [S. I.], v. 338, n. 3, 1998.
- MCEWEN, B. S. The good side of “stress”. **Stress**, [S. I.], v. 22, n. 5, 2019.
- MCEWEN, B. S.; AKIL, H. Revisiting the stress concept: Implications for affective disorders. **Journal of Neuroscience**, [S. I.], v. 40, n. 1, 2020.
- MCGREGOR, M. S.; LALUMIERE, R. T. Still a “hidden island”? The rodent insular cortex in drug seeking, reward, and risk. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. I.], v. 153, p. 105334, 2023.
- MÉNDEZ-RUETTE, M. *et al.* The role of the rodent insula in anxiety. **Frontiers in Physiology**, [S. I.], v. 10, n. Mar, 2019.
- MENON, V. *et al.* Microstructural organization of human insula is linked to its macrofunctional circuitry and predicts cognitive control. **eLife**, [S. I.], v. 9, 2020.
- MENSAH, G. A.; ROTH, G. A.; FUSTER, V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and Beyond. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. I.], v. 74, n. 20, 2019.
- MENZAGHI, F. *et al.* Characterization of a novel and potent corticotropin-releasing factor antagonist in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [S. I.], v. 269, n. 2, 1994.
- MICHALEC, O. M. *et al.* Corticotropin-Releasing Factor: An Ancient Peptide Family Related to the Secretin Peptide Superfamily. **Frontiers in Endocrinology**, [S. I.], v. 11, 2020.
- MOLNAR-SZAKACS, I.; UDDIN, L. Q. Anterior insula as a gatekeeper of executive control. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. I.], v. 139, 2022.
- MOON, C. M.; KIM, G. W.; JEONG, G. W. Whole-brain gray matter volume abnormalities in patients with generalized anxiety disorder: Voxel-based morphometry. **NeuroReport**, [S. I.], v. 25, n. 3, 2014.

MORENO-PERAL, P. *et al.* Risk factors for the onset of panic and generalised anxiety disorders in the general adult population: A systematic review of cohort studies. **Journal of Affective Disorders**, [S. I.], v. 168, 2014.

MORGAN, J. I.; CURRAN, T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: Involvement of the inducible proto-oncogenes fos and jun. **Annual Review of Neuroscience**, [S. I.], v. 14, 1991.

MORIMOTO, A. *et al.* The central role of corticotrophin-releasing factor (CRF-41) in psychological stress in rats. **The Journal of Physiology**, [S. I.], 1993.

MOTIEJUNAITE, J.; AMAR, L.; VIDAL-PETIOT, E. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines. **Annales d'Endocrinologie**, [S. I.], v. 82, n. 3–4, 2021.

MUNSHI, S. *et al.* Repeated stress induces a pro-inflammatory state, increases amygdala neuronal and microglial activation, and causes anxiety in adult male rats. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S. I.], v. 84, 2020.

MYERS, B. Corticolimbic regulation of cardiovascular responses to stress. **Physiology and Behavior**, [S. I.], v. 172, p. 49–59, 2017.

NAGAI, M.; KISHI, K.; KATO, S. Insular cortex and neuropsychiatric disorders: A review of recent literature. **European Psychiatry**, [S. I.], v. 22, n. 6, 2007.

NAKAMORI, T.; MORIMOTO, A.; MURAKAMI, N. Effect of a central CRF antagonist on cardiovascular and thermoregulatory responses induced by stress or IL-1 β . **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, [S. I.], 1993.

NAMKUNG, H.; KIM, S. H.; SAWA, A. The Insula: An Underestimated Brain Area in Clinical Neuroscience, Psychiatry, and Neurology. **Trends in Neurosciences**, [S. I.], v. 40, n. 4, p. 200–207, 2017.

NGUYEN, T. T. *et al.* The pivotal role of PACAP/PAC1R signaling from the anterior insular cortex to the locus coeruleus on anxiety-related behaviors of mice. **Neurochemistry International**, [S. I.], v. 180, p. 105879, 2024.

NICOLAS, C. *et al.* Linking emotional valence and anxiety in a mouse insula-amygdala circuit. **Nature Communications**, [S. I.], v. 14, n. 1, 2023.

NIEUWENHUYIS, R. The insular cortex. A review. **Progress in Brain Research**, [S. I.], v. 195, p. 123–163, 2012.

NIJSEN, M. J. M. A. *et al.* CRH signalling in the bed nucleus of the stria terminalis is involved in stress-induced cardiac vagal activation in conscious rats. **Neuropsychopharmacology**, [S. I.], v. 24, n. 1, p. 1–10, 2001.

NIJSEN, M. J. M. A. *et al.* Endogenous corticotropin-releasing hormone inhibits conditioned-fear-induced vagal activation in the rat. **European Journal of Pharmacology**, [S. I.], v. 389, n. 1, p. 89–98, 2000.

OLIVEIRA, L. A. *et al.* Both CRF1 and CRF2 receptors in the bed nucleus of stria terminalis are involved in baroreflex impairment evoked by chronic stress in rats. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. I.], v. 105, 2021.

- OLIVEIRA, L. A. *et al.* CRF1 and CRF2 receptors in the bed nucleus of the stria terminalis modulate the cardiovascular responses to acute restraint stress in rats. **Pharmacological Research**, [S. I.], v. 95–96, p. 53–62, 2015.
- OPPENHEIMER, S. M.; CECETTO, D. F. Cardiac chronotropic organization of the rat insular cortex. **Brain Research**, [S. I.], v. 533, n. 1, 1990.
- O'SHEA, M. J. *et al.* An Island of Reil excitation: Mapping glutamatergic (vGlut1+ and vGlut2+) connections in the medial insular cortex. **Biochemical Pharmacology**, [S. I.], v. 230, p. 116637, 2024.
- OSORIO-GÓMEZ, D.; BERMÚDEZ-RATTONI, F.; GUZMÁN-RAMOS, K. R. Cortical neurochemical signaling of gustatory stimuli and their visceral consequences during the acquisition and consolidation of taste aversion memory. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. I.], v. 181, 2021.
- OSORIO-GÓMEZ, D.; GUZMÁN-RAMOS, K.; BERMÚDEZ-RATTONI, F. Memory trace reactivation and behavioral response during retrieval are differentially modulated by amygdalar glutamate receptors activity: Interaction between amygdala and insular cortex. **Learning and Memory**, [S. I.], v. 24, n. 1, 2017.
- PARK, S.; CHO, J.; HUH, Y. Role of the anterior insular cortex in restraint-stress induced fear behaviors. **Scientific Reports**, [S. I.], v. 12, n. 1, 2022.
- PAUL, E. D.; CHEN, A. Neural Circuitry of Stress, Fear, and Anxiety: Focus on Extended Amygdala Corticotropin-Releasing Factor Systems. In: **Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology**. [S. I.]: Academic Press, 2017. v. 2.
- PAXINOS, G.; WATSON, C. **The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates**. Sidney, Australia: Academic Press, 1997. v. 1.
- PÊGO, J. M. *et al.* Stress and the neuroendocrinology of anxiety disorders. **Current Topics in Behavioral Neurosciences**, [S. I.], v. 2, 2010.
- PELLOW, S. *et al.* Validation of open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. **Journal of Neuroscience Methods**, [S. I.], v. 14, p. 149–167, 1985.
- PENG, B. *et al.* Anxiety disorder and cardiovascular disease: a two-sample Mendelian randomization study. **ESC Heart Failure**, [S. I.], v. 11, n. 2, 2024.
- PERRIN, M. H.; VALE, W. W. Corticotropin Releasing Factor Receptors and Their Ligand Family. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. I.], v. 885, n. 1, p. 312–328, 2006.
- PETO, C. A. *et al.* Ultrastructural localization of the corticotropin-releasing factor-binding protein in rat brain and pituitary. **Journal of Comparative Neurology**, [S. I.], v. 413, n. 2, 1999.
- PHLIX, C. F.; PAULL, W. K. Demonstration of distinct corticotropin releasing factor-containing neuron populations in the bed nucleus of the stria terminalis. A light and electron microscopic immunocytochemical study in the rat. **Histochemistry**, [S. I.], v. 94, n. 4, p. 345–364, 1990.

POTTER, E. *et al.* Distribution of corticotropin-releasing factor receptor mRNA expression in the rat brain and pituitary. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. I.], v. 91, n. 19, p. 8777–8781, 1994.

RAUCH, S. L. *et al.* The functional neuroanatomy of anxiety: A study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation. **Biological Psychiatry**, [S. I.], v. 42, n. 6, 1997.

REEP, R. L.; WINANS, S. S. Efferent connections of dorsal and ventral agranular insular cortex in the hamster, *Mesocricetus auratus*. **Neuroscience**, [S. I.], v. 7, n. 11, p. 2609–2635, 1982.

REGIER, D. A.; KUHL, E. A.; KUPFER, D. J. The DSM-5: Classification and criteria changes. **World Psychiatry**, [S. I.], v. 12, n. 2, 2013.

REUL, J. M. H. M.; HOLSBOER, F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression. **Current Opinion in Pharmacology**, [S. I.], v. 2, n. 1, p. 23–33, 2002.

RIEGER, N. S. *et al.* Insular cortex corticotropin-releasing factor integrates stress signaling with social affective behavior. **Neuropsychopharmacology**, [S. I.], v. 47, n. 6, p. 1156–1168, 2022.

RINKER, J. A. *et al.* Extended Amygdala to Ventral Tegmental Area Corticotropin-Releasing Factor Circuit Controls Binge Ethanol Intake. **Biological Psychiatry**, [S. I.], v. 81, n. 11, 2017.

ROBINSON, A. M. Let's talk about stress: History of stress research. **Review of General Psychology**, [S. I.], v. 22, n. 3, 2018.

RODRÍGUEZ-DURÁN, L. F. *et al.* Synergistic photoactivation of VTA-catecholaminergic and BLA-glutamatergic projections induces long-term potentiation in the insular cortex. **Neurobiology of Learning and Memory**, [S. I.], v. 205, 2023.

ROTH, G. A. *et al.* Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. **Journal of the American College of Cardiology**, [S. I.], v. 76, n. 25, 2020.

ROZANSKI, A.; BLUMENTHAL, J. A.; KAPLAN, J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. **Circulation**, [S. I.], v. 99, n. 16, p. 2192–2217, 1999.

RUGGIERO, D. A. *et al.* A role of insular cortex in cardiovascular function. **Journal of Comparative Neurology**, [S. I.], v. 257, n. 2, p. 189–207, 1987.

RUIZ, J. R. L. *et al.* Stress related network activity in the intact adrenal medulla. [S. I.]: [s. n.], 2021.

SANTOS, A. *et al.* Functional topography of glutamatergic and GABAergic neurotransmissions along the rostrocaudal axis of the posterior insular cortex regulating cardiovascular/autonomic responses to stress in rats. **Cerebral Cortex**, [S. I.], v. 35, n. 11, 2025.

- SCARANO, A. *et al.* The phobic brain: Morphometric features correctly classify individuals with small animal phobia. **Psychophysiology**, [S. l.], v. 62, n. 1, 2025.
- SCHAEUBLE, D.; MYERS, B. Cortical–Hypothalamic Integration of Autonomic and Endocrine Stress Responses. **Frontiers in Physiology**, [S. l.], v. 13, 2022.
- SCHEICH, B. *et al.* Chronic stress-induced mechanical hyperalgesia is controlled by capsaicin-sensitive neurones in the mouse. **European Journal of Pain**, [S. l.], v. 21, n. 8, p. 1417–1431, 2017.
- SCHULKIN, J.; MORGAN, M. A.; ROSEN, J. B. A neuroendocrine mechanism for sustaining fear. **Trends in Neurosciences**, [S. l.], v. 28, n. 12, p. 629–635, 2005.
- SELYE, H. **The stress of life**. [S. l.]: McGraw-Hill, 1984.
- SELYE, H. Thymus and Adrenals in the Response of the Organism To Injuries and Intoxications. **British Journal of Experimental Pathology**, [S. l.], v. 17, n. 3, 1936.
- SGOIFO, A.; CARNEVALI, L.; GRIPPO, A. J. The socially stressed heart. Insights from studies in rodents. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 39, p. 51–60, 2014.
- SHENG, Z. *et al.* Activation of Corticotropin-Releasing Hormone Neurons in the Central Nucleus of Amygdala is required for Chronic Stress-Induced Hypertension. **The FASEB Journal**, [S. l.], v. 35, n. S1, 2021.
- SHI, T. *et al.* Role of the anterior agranular insular cortex in the modulation of fear and anxiety. **Brain Research Bulletin**, [S. l.], v. 155, 2020.
- SLATER, P. G. *et al.* CRF binding protein facilitates the presence of CRF type 2 α receptor on the cell surface. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 113, n. 15, 2016.
- SMAGIN, G. N.; HARRIS, R. B. S.; RYAN, D. H. Corticotropin-releasing factor receptor antagonist infused into the locus coeruleus attenuates immobilization stress-induced defensive withdrawal in rats. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 220, n. 3, 1996.
- SMITH, M. A. *et al.* Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. **Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 15, n. 3, 1995.
- SOUZA, E. B. Corticotropin-releasing factor receptors: Physiology, pharmacology, biochemistry and role in central nervous system and immune disorders. **Psychoneuroendocrinology**, [S. l.], v. 20, n. 8, 1995.
- STENGEL, A.; TACHÉ, Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. **Experimental Biology and Medicine**, [S. l.], v. 235, n. 10, p. 1168–1178, 2010.
- STERLING, P. Allostasis: A model of predictive regulation. **Physiology and Behavior**, [S. l.], v. 106, n. 1, p. 5–15, 2012.

STIEDL, O. Corticotropin-Releasing Factor Receptor 1 and Central Heart Rate Regulation in Mice during Expression of Conditioned Fear. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [S. I.], v. 312, n. 3, p. 905–916, 2005.

STORER, B. *et al.* Global Prevalence of Anxiety in Adult Cardiology Outpatients: A Systematic Review and Meta-analysis. **Current Problems in Cardiology**, [S. I.], v. 48, n. 11, 2023.

SUN, H. *et al.* Role of 5-HT_{1A} receptor in insular cortex mediating stress-induced visceral sensory dysfunction. **Neurogastroenterology and Motility**, [S. I.], v. 28, n. 7, p. 1104–1113, 2016.

SUN, M. K. Medullospinal vasomotor neurones mediate hypotension from stimulation of prefrontal cortex. **Journal of the Autonomic Nervous System**, [S. I.], v. 38, n. 3, p. 209–217, 1992.

SUTHERLAND, J. E. *et al.* The effect of restraint stress on prepulse inhibition and on corticotropin-releasing factor (CRF) and CRF receptor gene expression in Wistar-Kyoto and Brown Norway rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, [S. I.], v. 97, n. 2, p. 227–238, 2010.

SWANSON, L. W. *et al.* Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain: An immunohistochemical study. **Neuroendocrinology**, [S. I.], v. 36, n. 3, p. 156–186, 1983.

THURSTON, R. C.; REWAK, M.; KUBZANSKY, L. D. An Anxious Heart: Anxiety and the onset of cardiovascular diseases. **Progress in Cardiovascular Diseases**, [S. I.], v. 55, n. 6, 2013.

TOMEIO, R. A. *et al.* Site-Specific Regulation of Stress Responses Along the Rostrocaudal Axis of the Insular Cortex in Rats. **Frontiers in Neuroscience**, [S. I.], v. 16, 2022.

TRAN, L.; SCHULKIN, J.; GREENWOOD-VAN MEERVELD, B. Importance of CRF receptor-mediated mechanisms of the bed nucleus of the stria terminalis in the processing of anxiety and pain. **Neuropsychopharmacology**, [S. I.], v. 39, n. 11, p. 2633–2645, 2014.

UDDIN, L. Q. *et al.* Beyond the tripartite cognition-emotion-interoception model of the human insular cortex. **Journal of Cognitive Neuroscience**, [S. I.], v. 26, n. 1, 2014.

UDDIN, L. Q. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. I.], v. 16, n. 1, p. 55–61, 2015.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nature Reviews Neuroscience**, [S. I.], v. 10, n. 6, p. 397–409, 2009.

VALE, W. *et al.* Characterization of a 41-residue ovine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and β -endorphin. **Science**, [S. I.], 1981.

VALE, W.; VAUGHAN, J.; PERRIN, M. Corticotropin-releasing factor (CRF) family of ligands and their receptors. **Endocrinologist**, [S. I.], v. 7, n. 1 SUPPL., 1997.

VAN LAEKEN, N. *et al.* Regional alterations of cerebral [18F]FDG metabolism in the chronic unpredictable mild stress- and the repeated corticosterone depression model in rats. **Journal of Neural Transmission**, [S. l.], v. 125, n. 9, p. 1381–1393, 2018.

VAN PETT, K. *et al.* Distribution of mRNAs encoding CRF receptors in brain and pituitary of rat and mouse. **Journal of Comparative Neurology**, [S. l.], 2000.

VASCONCELOS, M. *et al.* Corticotropin-releasing factor receptor signaling and modulation: Implications for stress response and resilience. **Trends in Psychiatry and Psychotherapy**, [S. l.], v. 42, n. 2, p. 195–206, 2020.

VAVŘÍNOVÁ, A. *et al.* More efficient adaptation of cardiovascular response to repeated restraint in spontaneously hypertensive rats: the role of autonomic nervous system. **Hypertension Research**, [S. l.], v. 47, n. 9, 2024.

VERBERNE, A. J. M.; OWENS, N. C. Cortical modulation of the cardiovascular system. **Progress in Neurobiology**, [S. l.], v. 54, n. 2, p. 149–168, 1998.

VIANNA, D. M. L.; CARRIVE, P. Changes in cutaneous and body temperature during and after conditioned fear to context in the rat. **European Journal of Neuroscience**, [S. l.], v. 21, n. 9, p. 2505–2512, 2005.

VICTOR, G. *et al.* The Global Burden of Cardiovascular Disease in Adults: A Mapping Review. **Journal of Cardiovascular Nursing**, [S. l.], 2025.

VIEIRA, J. O. *et al.* Sex differences in cardiovascular, neuroendocrine and behavioral changes evoked by chronic stressors in rats. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, [S. l.], v. 81, 2018.

VITORIO, A. S. *et al.* Evaluation of the posterior insular cortex involvement in anxiogenic response to emotional stress in male rats: Functional topography along the rostrocaudal axis. **Physiology and Behavior**, [S. l.], v. 258, 2023.

WATERS, R. P. *et al.* Evidence for the role of corticotropin-releasing factor in major depressive disorder. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S. l.], v. 58, p. 63–78, 2015.

WEI, K. *et al.* Changes of the brain activities after chronic restraint stress in rats: A study based on 18F-FDG PET. **Neuroscience Letters**, [S. l.], v. 665, p. 104–109, 2018.

WILFRID JÄNIG. Impulse transmission through autonomic ganglia. In: **Integrative Action of the Autonomic Nervous System**. [S. l.]: Cambridge University Press, 2006. p. 211–250.

WOOD, S. K. Cardiac autonomic imbalance by social stress in rodents: Understanding putative biomarkers. **Frontiers in Psychology**, [S. l.], v. 5, n. Aug, 2014.

XIONG, P. *et al.* Trends in the incidence and DALYs of anxiety disorders at the global, regional, and national levels: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. **Journal of Affective Disorders**, [S. l.], v. 297, 2022.

YANG, L. *et al.* The Effects of Psychological Stress on Depression. **Current Neuropharmacology**, [S. l.], v. 13, n. 4, p. 494–504, 2015.

YASUI, Y. *et al.* Autonomic responses and efferent pathways from the insular cortex in the rat. **Journal of Comparative Neurology**, [S. l.], v. 303, n. 3, p. 355–374, 1991.

YOKOYAMA, C.; SASAKI, K. Regional expressions of Fos-like immunoreactivity in rat cerebral cortex after stress; restraint and intraperitoneal lipopolysaccharide. **Brain Research**, [S. l.], v. 816, n. 2, p. 267–275, 1999.

ZHANG, P. A. *et al.* Neonatal Maternal Deprivation Enhances Presynaptic P2X7 Receptor Transmission in Insular Cortex in an Adult Rat Model of Visceral Hypersensitivity. **CNS Neuroscience and Therapeutics**, [S. l.], v. 23, n. 2, p. 145–154, 2017.

ZHANG, R.; DENG, H.; XIAO, X. The Insular Cortex: An Interface Between Sensation, Emotion and Cognition. **Neuroscience Bulletin**, [S. l.], v. 40, n. 11, 2024.

ZHAO, D. *et al.* The altered sensitivity of acute stress induced anxiety-related behaviors by modulating insular cortex-paraventricular thalamus-bed nucleus of the stria terminalis neural circuit. **Neurobiology of Disease**, [S. l.], v. 174, 2022.

ZHOU, J. *et al.* Global, Regional, and National Trends in the Burden of Anxiety Disorders From 1992 to 2021: An Age–Period–Cohort Analysis Based on the Global Burden of Disease Study 2021. **Depression and Anxiety**, [S. l.], v. 2025, n. 1, 2025.