

CÉREBRO

Estresse e desenvolvimento inicial do cérebro

Megan R. Gunnar, PhD, Adriana Herrera, MA, Camelia E. Hostinar, BS
University of Minnesota, EUA
Junho 2009

Introdução

O estresse é uma condição na qual o indivíduo vivencia desafios ao bem-estar físico ou emocional que superam sua capacidade de enfrentamento. Embora alguma experiência com tensões gerenciáveis seja importante para o desenvolvimento saudável, o estresse prolongado, ininterrupto e opressivo pode ter efeitos tóxicos. Frequentemente, esse tipo de estresse tóxico está associado a abuso e negligência na infância.

Durante seu rápido desenvolvimento ao longo dos primeiros anos de vida, o cérebro é particularmente sensível a influências ambientais. O estresse tóxico precoce (ETP) pode provocar hipersensibilidade persistente aos fatores estressantes, e sensibilização dos circuitos neurais e outros sistemas de neurotransmissores que processam informações de ameaças. Essas sequelas neurobiológicas do ETP podem favorecer o desenvolvimento de problemas comportamentais e emocionais de curto e longo prazos, que podem persistir na vida adulta, aumentando o risco de psicopatologias e distúrbios de saúde física.^{1,2}

Do que se trata

As pesquisas começaram a identificar circuitos neurais, estruturas cerebrais e sistemas endócrinos afetados por ETP, assim como seu papel no surgimento de psicopatologias e problemas clínicos. Pesquisas multidisciplinares nas áreas de risco e resiliência, psicopatologia do desenvolvimento, psiconeuroendocrinologia, neurociência e genética molecular e comportamental permitem elucidar os fatores que aumentam a vulnerabilidade a estressores, e aqueles que protegem a criança contra seus efeitos danosos. A compreensão dos mecanismos por meio dos quais o ETP "instala-se" no indivíduo deve ajudar na identificação dos objetivos de intervenção e prevenção e, portanto, tem amplas implicações para políticas e práticas.

Problemas

O sistema de resposta ao estresse compreende o sistema nervoso simpático, os diversos sistemas de neurotransmissores, o sistema imunológico e o eixo hipotálamo-pituitário adrenal^a (HPA).

O eixo HPA mantém a capacidade do organismo de responder a episódios de estresse agudo e prolongado, e é um dos principais focos da pesquisa sobre ETP, uma vez que o cérebro é o principal órgão visado pelos hormônios esteróides produzidos por esse sistema. Em resposta a um estressor, o eixo HPA é ativado, e o hipotálamo e outras regiões do cérebro segregam o hormônio liberador de corticotropina (CRH).

O CRH produzido na amígdala – uma estrutura que participa na orquestração de respostas emocionais – ativa respostas comportamentais ao estresse, tais como lutar/voar, aumento da vigilância, aprendizagem e memória relacionadas à defesa.³ O CRH produzido no hipotálamo – uma estrutura que participa da manutenção da homeostase – estimula a produção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela glândula pituitária (hipófise) que, a seguir, envia um sinal ao córtex das glândulas adrenais para que produzam e liberem cortisol (corticosterona em roedores). O cortisol facilita a adaptação e restabelece a homeostase por meio de mudanças nas dinâmicas internas.

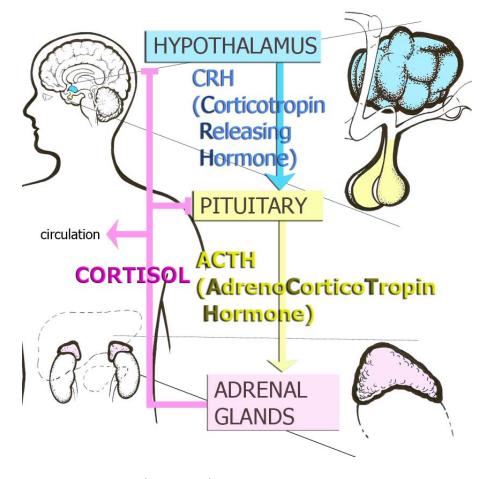


Figura 1: Eixo hipotálamo-pituitário adrenal (HPA) ou eixo hormonal do estresse

Legenda: HIPOTÁLAMO (*HYPOTHALAMUS*); Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH - *Corticotropin Releasing Hormone*); PITUITÁRIA (*PITUITARY*); circulação (*circulation*); Hormônio Adrenocorticotropina (ACTH - *AdrenoCorticoTropin Hormone*); CORTISOL; GLÂNDULAS ADRENAIS (*ADRENAL GLANDS*)

Um problema para pesquisadores do estresse em crianças é que, embora os efeitos crônicos do estresse sejam frequentemente revelados por medidas de ACTH e CRH,⁴ sua medição é invasiva e inviável com crianças.⁵ Portanto, a maioria dos pesquisadores baseia-se em amostras de cortisol obtidas na saliva, o que impõe determinados limites quanto a explicações da regulação e da desregulação do sistema. Além disso, os pesquisadores devem considerar que outros fatores podem afetar os níveis de cortisol – tais como o período do dia, a idade da criança, ciclos de sono/vigília, e o contexto social. No entanto, pesquisas sobre esse sistema neuroendócrino vêm florescendo graças à utilização de medidas de cortisol na saliva.

Outro desafio crítico é a natureza complexa e multifacetada do estresse na infância. Os pesquisadores devem considerar: (1) o(s) tipo(s) de estresse enfrentado(s) pela criança, sua

cronicidade e gravidade; (2) o ambiente familiar; (3) mecanismos psicológicos de enfrentamento e defesa; (4) diferenças individuais quanto à reatividade; (5) e o *status* de desenvolvimento. A trajetória do estresse para a psicopatologia e/ou problemas clínicos provavelmente envolve muitos fatores ambientais, que interagem ininterruptamente com o código genético singular do indivíduo para estimular o funcionamento do HPA e o desenvolvimento do cérebro.

Contexto de pesquisa

A análise da relação entre estresse e desenvolvimento do cérebro em humanos baseia-se em tecnologia que apenas recentemente tornou-se disponível, inclusive técnicas de imagem que permitem avaliar o desenvolvimento e a atividade do cérebro – por exemplo, RM estrutural e funcional, MEG (magnetoencefalografia) etc. –, as medidas eletrofisiológicas da atividade cerebral e outras técnicas avançadas e sofisticadas para medir o funcionamento do eixo HPA. Esses procedimentos vêm sendo utilizados principalmente em estudos sobre as consequências de ETP em adultos. Apenas recentemente os pesquisadores começaram a analisar os efeitos do ETP sobre o desenvolvimento da criança, e nessa área, a literatura científica não está atualizada. Felizmente, modelos animais desempenharam um papel fundamental para ajudar os pesquisadores a compreender fenômenos que ainda não haviam sido abordados, ou que não poderiam ser esclarecidos por estudos realizados com crianças. Resultados para primatas não humanos e roedores⁶⁻¹¹ forneceram um panorama para que pesquisadores possam formular teorias verificáveis sobre os impactos psicológicos e neurobiológicos do estresse em seres humanos.

Questões-chave de pesquisa

Quais são as fontes que favorecem as diferenças individuais na forma como crianças respondem a fatores estressantes?

Quais são os fatores genéticos e ambientais que protegem a criança contra os efeitos danosos do ETP, favorecendo, desse modo, a resiliência?

Quais são as consequências do ETP no longo prazo? São reversíveis?

Qual é o papel do ETP no desenvolvimento de psicopatologias e de problemas de saúde física?

Resultados de pesquisas recentes

Pesquisas com humanos sugerem cada vez mais que estressores graves e precoces – por exemplo, trauma, maus-tratos, negligência – podem resultar em redução do volume cerebral, desregulação do sistema neuroendócrino de resposta ao estresse, e disfunção límbica, envolvendo regiões como o hipocampo, o córtex pré-frontal medial e a amígdala. Consistente com essas constatações, estudos com animais submetidos a situações graves de ETP evidenciaram inibição de neurogênese, distúrbios da plasticidade neural, neurotoxicidade, e conectividade sináptica anormal. Os períodos sensíveis e as etapas de maior plasticidade do cérebro são particularmente vulneráveis aos efeitos de longo prazo causados por hormônios do estresse, e podem resultar em alteração das trajetórias normais e da organização do cérebro jovem. As pesquisas sugerem também que o ETP pode ter consequências de ordem mental e física que se prolongam até a idade adulta, inclusive maior risco de depressão, ansiedade, transtorno de estresse pós-traumático, síndrome metabólica e doenças cardiovasculares. As posquisas cardiovasculares.

Em especial, as pesquisas revelaram que o acesso da criança a cuidados que envolvem apoio, dedicação e sensibilidade por parte de adultos desempenha um papel destacado para equilibrar a atividade do sistema HPA, e para proteger o cérebro em desenvolvimento contra efeitos potencialmente danosos de fatores de estresse.^{2,22-24} Crianças que têm um relacionamento seguro com os pais aprendem que quando enfrentam um fator de estresse, podem ficar angustiadas, comunicar suas emoções negativas e conseguir ajuda de seus cuidadores. É provável que esse sentimento de segurança evite a ativação do eixo HPA e de outros sistemas essenciais de mediação de estresse.²²⁻²⁶

Uma pequena parte da literatura emergente sugere que os efeitos negativos do estresse nem sempre são irreversíveis. Intervenções que melhoram o apoio econômico e emocional à criança submetida a estresse importante mostraram-se capazes de melhorar a adaptação comportamental e emocional, assim como a regulação normativa do eixo HPA.²⁷ Pesquisas constataram também que terapia comportamental, assim como terapia medicamentosa podem resultar em modificações neurobiológicas em indivíduos que sofrem de efeitos psicológicos causados por estresse.²⁸ Além disso, há um número crescente de evidências de que algumas vivências com estressores ao longo da primeira infância, principalmente experiências que melhoram a capacidade da criança de gerenciar o estresse de forma eficaz, podem ter efeitos de *inoculação* do estresse. Em outras palavras, podem reduzir a reatividade dos sistemas neurobiológicos e neuroendócrino a eventos estressantes vivenciados mais tarde, ao longo da vida.^{29,30}

Lacunas da pesquisa

A maior parte das pesquisas sobre ETP realizadas com adultos está baseada em relatórios retrospectivos de experiências de ETP. São necessários estudos prospectivos para elucidar de que forma os tipos de estressores enfrentados pela criança em diferentes momentos de seu desenvolvimento causam impacto no desenvolvimento de respostas fisiológicas e comportamentais a desafios subsequentes. Além disso, pesquisas sobre estresse ainda devem elucidar os processos e mecanismos por meio dos quais o apoio social abranda os efeitos danosos do estresse. Não está claro também de que forma o estresse na infância, em associação com psicopatologias simultâneas, afeta diferencialmente a regulação do eixo HPA. Além disso, são necessários estudos neuroanatômicos e neurofisiológicos para explicar melhor os efeitos de ETP sobre estruturas e processos específicos do cérebro. Por fim, embora seja uma área de pesquisa ativa, ainda não há uma compreensão adequada sobre variações genéticas nas crianças que moderam a reatividade, a regulação e o impacto de respostas ao estresse.

Conclusão

À medida que crescem e se tornam adultos maduros, as crianças enfrentarão, inevitavelmente, muitos desafios previsíveis – por exemplo, o primeiro dia na escola – e imprevisíveis – por exemplo, a perda de um ente querido. Esses desafios dão à criança a oportunidade de aprender como gerenciar o estresse com eficácia, e como regular emoções e desenvolver recursos sociais, comportamentais e cognitivos de adaptação, necessários para superar esses obstáculos. A presença de cuidadores sensíveis e responsivos pode ajudar a criança a adquirir as ferramentas necessárias para lidar com o estresse de forma saudável.

Os primeiros anos de vida constituem um período particularmente sensível, durante o qual o estresse crônico pode levar à desregulação do sistema de estresse, e pode comprometer o desenvolvimento do cérebro. Nem todos os indivíduos estão igualmente em risco de desenvolver consequências neurobiológicas, comportamentais e de saúde relacionadas ao ETP. É provável que fatores genéticos, predisposições emocionais e comportamentais, histórico de estresse, apoio social, *status* de saúde mental, idade e gênero influenciem a reatividade ao estresse e sua regulação. Rastrear as trajetórias através das quais as adversidades ocorridas na primeira infância causam impacto no desenvolvimento subsequente é o principal desafio para a pesquisa do estresse desenvolvimental na próxima década.

Implicações

Embora ainda não tenhamos uma compreensão plena dos processos neurobiológicos e neuroendócrinos por meio dos quais o ETP afeta o desenvolvimento, o estado atual da ciência permite extrair implicações para políticas e práticas. Muitas dessas implicações são apresentadas em um documento de trabalho sobre estresse e arquitetura cerebral, produzido pelo National Scientific Council on the Developing Child (Conselho Científico Nacional sobre a Criança em Desenvolvimento), e disponível no site do Conselho. b31 Essas implicações incluem: (1) a necessidade de fortalecer uma série de serviços informais e formais em apoio a pais que lutam para atender às necessidades de seus filhos; (2) a necessidade de disponibilizar assistência especializada, a custo acessível, para pais e profissionais de atendimento à primeira infância, para que adquiram conhecimentos e habilidades que lhes permitam ajudar crianças com sintomas de reações anormais ao estresse, antes que tais problemas produzam uma patologia; (3) a necessidade de aumentar a disponibilidade de avaliações e tratamentos para crianças pequenas com problemas graves de saúde mental relacionados a estresse; (4) e uma vez que a convivência com pais que usam drogas e têm distúrbios mentais constitui um fator associado a maior risco de exposição de crianças pequenas a estresse tóxico, essas condições e as circunstâncias econômicas a elas relacionadas representam um problema importante de saúde pública que demanda atenção significativa.

Referências

- 1. Heim C, Nemeroff CB. The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry* 2001;49(2):1023-1039.
- 2. McEwen BS. Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism* 2008;57(Suppl 2):11-15.
- 3. Heim C, Owen MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of early adverse life events in the etiology of depression and posttraumatic stress disorder: Focus on corticotropin-releasing factor. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997; 821:194-207.
- 4. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsail R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Journal of the American Medical Association* 2000;284(5):592-597.
- 5. Gunnar MR, Talge NM. Neuroendocrine measures in developmental research. In: Schmidt LA, Segalowitz S, eds. Developmental Psychophysiology: Theory, Systems, and Methods. New York: Cambridge University Press; 2008: 343-366.
- 6. Francis D, Diorio J, Plotsky PM, Meaney MJ. Environmental enrichment reverses the effects of maternal separation on stress reactivity. *Journal of Neuroscience* 2002;22(18):7840-7843.

- 7. Levine S, Wiener SG. Psychoendocrine aspects of mother-infant relationships in nonhuman primates. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13(1-2):143-154.
- 8. Sanchez MM, Noble PM, Lyon CK, Plotsky Davis M, Nemeroff CB, Winslow JT. Alterations in diurnal cortisol rhythm and acoustic startle response in nonhuman primates with adverse rearing. *Biological Psychiatry* 2005;57(4):373-381.
- 9. Schneider ML, Moore CF. Effect of prenatal stress on development: A nonhuman primate model. In: Nelson CA, ed. Minnesota Symposium on Child Psychology. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Publishers; 2000: 201-244. Vol 31: Effects of early adversity on neurobehavioral development.
- 10. Smythe JW, McCormick CM, Rochford J, Meaney MJ. The interaction between prenatal stress and neonatal handling on nociceptive response latencies in male and female rats. *Physiology and Behavior* 1994;55(5):971-974.
- 11. Suchecki D, Mazzafarian D, Gross G, Rosenfeld P, Levine S. Effects of maternal deprivation on the ACTH stress response in the infant rat. *Neuroendocrinology* 1993;57(2):204-212.
- 12. Bremner J, Narayan M. The effects of stress on memory and the hippocampus throughout the life cycle: Implications for childhood development and aging. *Development and Psychopathology* 1998;10(4):871-885.
- 13. De Bellis MD, Baum AS, Birmaher B, Keshavan MS, Eccard CH, Boring AM, Jenkins FJ, Ryan ND. Developmental traumatology, Part 1: Biological stress systems. *Biological Psychiatry* 1999;45(10):1259-1270.
- 14. Glaser D. Child abuse and neglect and the brain—a review. Journal of Child Psychology and Psychiatry 2000;41(1):97-116.
- 15. Sapolsky, R. Why stress is bad for your brain. *Science* 1996;273(5276):749-750.
- 16. Teicher MH, Anderson SL, Dumont Y, Ito CA, Glod C, Vairuzis C, Giedd JN. Childhood neglect attenuates development of the corpus callosum. Paper presented at: The Annual Meeting of the Society for Neuroscience: November, 2000; New Orleans, LA.
- 17. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP. Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. *Psychiatric Clinics of North America*. 2002;25(2):397-426.
- 18. Tottenham NH, Hare TA, Quinn BT, McCarry TW, Nurse M, Galvan A, Davidson MC, Thomas KM, McEwen B, Gunnar M, Aronson J, Casey BJ. . Amygdala volume and sensitivity to emotional information following orphanage rearing. Journal of Child Psychology & Psychiatry. In press.
- 19. Bremner JD, Vythilingam N, Vermeetn E, Adil J, Khan S, Nazeer A, Afzal N, McGlashan T, Elzinga B, Anderson GM, Heniger G, Southwick SM, Charney DS.. Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology* 2003;28(6):733–750.
- 20. Heim C, Newport JD, Mletzko T, Miller AH, Nemeroff CB. The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans. *Psychoneuroendocrinology* 2008;33(6):693-710.
- 21. Yehuda R, Halligan SL, Grossman R. Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion. *Developmental Psychopathology*. 2001;13(3):733–753.
- 22. Gunnar MR. Quality of early care and buffering of neuroendocrine stress reactions: Potential effects on the developing human brain. *Preventive Medicine: An International Journal Devoted to Practice and Theory.* 1998;27(2):208-211.
- 23. Gunnar MR, Donzella B. Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 2002;27(1-2):199-220.
- 24. Gunnar MR, Larson M, Hertsgaard L, Harris M, Brodersen L. The stressfulness of separation among 9-month-old infants: effects of social context variables and infant temperament. *Child Development* 1992;63(2):290–303.

- 25. Ahnert L, Gunnar MR, Lamb M, Barthel M. Transition to child care: associations with infant-mother attachment, infant negative emotion and cortisol elevations. *Child Development* 2004;75(3):639–650.
- 26. Hertsgaard L, Gunnar MR, Erickson M, Nachmias M. Adrenocortical responses to the strange situation in infants with disorganized/disoriented attachment relationships. *Child Development* 1995;66(4):1100–1106.
- 27. Fisher PA, Gunnar MR, Chamberlain P, Reid JB. Preventive intervention for maltreated preschool children: Impact on children's behavior, neuroendocrine activity, and foster parent functioning. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2000;39(11):1356-1364.
- 28. Baxter L, Schwartz J, Bergman K, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 1992;49(9):681-689.
- 29. Ellis BJ, Jackson JJ, Boyce WT. The stress response systems: Universality and adaptive individual differences. *Developmental Review* 2006;26(2):175-212.
- 30. Lyons DM, Parker KJ. Stress inoculation-induced indications of resilience in monkeys. *Journal of Traumatic Stress* 2007;20(4):423-433.
- 31. National Scientific Council on the Developing Child. Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain. Working Paper No.3; 2005. Available at: http://www.developingchild.net/pubs/wp/Stress_Disrupts_Architecture_Developing_Brain.pdf Accessed December 18, 2008.

^aNT: Também denominado eixo hipotálamo-pituitário suprarrenal.

Notes

b: Consulte também as publicações do Conselho Científico Nacional sobre a Criança em Desenvolvimento disponíveis em: http://www.developingchild.net/pubs/wp.html Consultado em 13 de fevereiro de 2009.