ENCICLOPÉDIA
sobre o Desenvolvimento
na Primeira Infância

CÉREBRO

Trauma de infância e responsividade de adultos ao estresse

Christine Heim, PhD

Emory University, EUA

Junho 2009

Introdução

As últimas décadas testemunharam um aumento na conscientização da sociedade sobre maus-tratos na infância, como abusos e negligência, que hoje são considerados um problema de saúde pública de dimensões endêmicas.[1] Além disso, um grande número de crianças vivencia a perda de um dos pais ou vive com pai ou mãe mentalmente doente, que provavelmente não é capaz de prover cuidados parentais contínuos ou adequados. Evidências irrefutáveis sugerem que o trauma sofrido na infância é um importante fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios de humor e de ansiedade, assim como de determinadas patologias – entre as quais cardiopatias e distúrbios como síndromes crônicas de fadiga e de dor.[2] Na idade adulta, esses distúrbios geralmente manifestam-se ou agravam-se na presença de estresse agudo ou crônico da vida cotidiana. É importante observar que pessoas com histórico de estresse na infância parecem sensíveis aos efeitos adversos de estressores subsequentes sobre a saúde.[3-4] Aparentemente, experiências adversas durante o desenvolvimento induzem à vulnerabilidade aos efeitos do estresse ao longo da vida e, portanto, predispõem a riscos de desenvolver distúrbios relacionados

©2009-2026 ABILIO | CÉREBRO

ao estresse.

Do que se trata

Investigações intensas realizadas em pesquisas em neurociência concentraram-se no mecanismo preciso por meio do qual adversidades precoces influenciam a vulnerabilidade ao estresse e o risco de doenças ao longo da vida. Estudos realizados com roedores e primatas não humanos focalizaram os efeitos de experiências precoces sobre a estrutura e o funcionamento do cérebro, inclusive efeitos relativos ao genoma, que podem resultar em respostas alteradas ao estresse. Os resultados sugerem que experiências adversas, como separação da mãe ou cuidados maternos inadequados, produzem mudanças persistentes nos circuitos neurais envolvidos na integração de processos cognitivos e emocionais, controlando o eixo hormonal do estresse e o sistema nervoso autônomo, e regulando estimulação e vigilância. Essas alterações intensificam as respostas fisiológicas a estressores subsequentes, assim como comportamentos semelhantes à depressão, ansiedade, deficiência cognitiva, sensibilidade à dor e alterações do sono.[5-6] É concebível que experiências adversas no início da vida tenham uma ligação causal com o desenvolvimento de diversos distúrbios emocionais e físicos, principalmente em resposta a um desafio.

Problema

Pouco se sabe sobre a possibilidade de constatações dos efeitos neurobiológicos do estresse precoce observado em modelos animais serem traduzidas para seres humanos, e em que medida esses efeitos podem contribuir para o desenvolvimento de distúrbios associados ao estresse precoce em estudos epidemiológicos.

Questão-chave de pesquisa

Uma questão-chave para pesquisas clínicas é saber se experiências adversas na infância estão associadas com alterações neurobiológicas semelhantes àquelas observadas em modelos animais, e se essas alterações estão relacionadas com distúrbios como uma depressão importante.

Contexto de pesquisa

Estudos clínicos realizados recentemente tentaram identificar mecanismos que vinculem traumas na infância ao risco de patologias na idade adulta. Um primeiro objeto de pesquisa na investigação desse vínculo foi o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) – o principal sistema

©2009-2026 ABILIO | CÉREBRO

hormonal que regula a resposta do organismo ao estresse. No nível do cérebro, um hormônio denominado hormônio liberador de corticotrofina (CRH) estimula o eixo HPA. O produto final do eixo HPA liberado pela glândula adrenal é o cortisol – ou seja, o hormônio do estresse. O cortisol exerce múltiplos efeitos sobre o metabolismo, o comportamento e o sistema imunológico, o que ajuda o organismo a adaptar-se ao desafio. Diversas regiões do cérebro modulam o eixo HPA. As regiões do cérebro que inibem o eixo HPA são o hipocampo e o córtex pré-frontal (CPF). A amígdala e as fibras noradrenérgicas do tronco cerebral ativam a resposta ao estresse. O cortisol, por sua vez, fecha o eixo HPA em diversas áreas do cérebro. A exposição sustentada ou aumentada de glucocorticoide (GC) pode causar efeitos adversos sobre o hipocampo, resultando na redução de sinapses e da produção de novos neurônios. Uma superexposição ao cortisol também afeta negativamente o córtex pré-frontal. Esse dano pode reduzir progressivamente o controle do eixo HPA e aumentar as respostas ao estresse.[7-8]

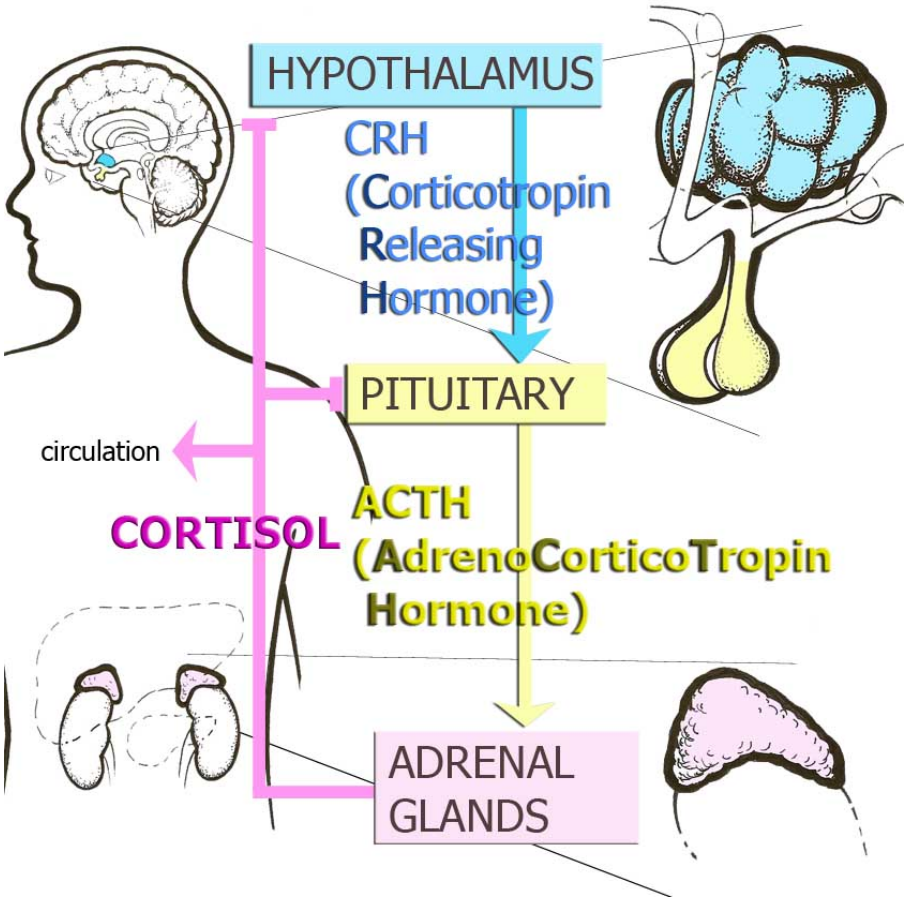


Figura 1: Eixo hipotálamo-pituitário adrenal (HPA) ou eixo hormonal do estresse

: LegendaHIPOTÁLAMO (*HYPOTHALAMUS*); Hormônio Liberador de Corticotropina (CRH – *Corticotropin Releasing Hormone*); PITUITÁRIA (*PITUITARY*); circulação (*circulation*); Hormônio Adrenocorticotropina (ACTH –

AdrenoCorticoTropin Hormone); CORTISOL; GLÂNDULAS ADRENAIS (*ADRENAL GLANDS*)

Os neurônios CRH também integram as informações relevantes ao estresse em diversas áreas do cérebro fora do hipotálamo. A administração direta de CRH no cérebro de animais produz uma reação endócrina, autonômica e comportamental que corresponde aos sinais de estresse, depressão e ansiedade. O CRH e outro neurotransmissor – a norepinefrina – interagem em um circuito que conecta a amígdala e o hipotálamo com a área no tronco cerebral denominada locus coeruleus, para regular insônia, ansiedade e medo, e para integrar respostas endócrinas e autônomas.[9-10]

Qualquer ruptura nesses sistemas, como consequência de estresse precoce, certamente pode levar a uma modificação da reatividade ao estresse e a mudanças emocionais, cognitivas e físicas características de distúrbios relacionados ao estresse.

Resultados de pesquisa

Os principais resultados de estudos clínicos retrospectivos em adultos humanos com histórico de trauma na infância são os seguintes:

a. Em comparação com mulheres do grupo de controle, mulheres que foram vítimas de abusos quando crianças apresentam aumento significativo de hormônio do estresse e do ritmo cardíaco em resposta a estresse psicossocial em laboratório, que consiste em falar em público e efetuar cálculos aritméticos mentalmente. Esse aumento é mais pronunciado em mulheres vítimas de abuso e que naquele momento estão deprimidas.[11] Resultados semelhantes foram relatados por adultos que perderam os pais precocemente,[12] o que sugere que os resultados podem ser aplicados a outras formas de estresse precoce.

b. Algumas mulheres vítimas de abuso, principalmente aquelas que não apresentam depressão, mostram uma redução relativa na produção do cortisol em condições de repouso,[13] embora os achados não sejam uniformemente consistentes. Sob uma nova situação de estresse, a falta de disponibilidade de cortisol pode favorecer a ativação de sistemas de estresse no cérebro, resultando em reação aumentada ao estresse e em mudanças de comportamento.

c. A resistência relativa de regiões do cérebro ao cortisol pode igualmente contribuir para a ausência de efeitos reguladores do cortisol. O cortisol exerce seus efeitos por meio de receptores especiais, que podem diminuir em número ou tornar-se insensíveis. Para aferir essa hipótese, pode ser utilizado um teste de dexametasona/CRH. A dexametasona é um glucocorticoide sintético que suprime a ação do eixo HPA. Uma injeção subsequente de CRH provoca uma elevação do cortisol que, em algumas pessoas, anula o efeito supressor. Esse fenômeno é denominado escape, e constitui o marcador mais sensível da hiperatividade do eixo HPA em casos de depressão. Recentemente, o trauma de infância vem sendo associado com o escape acentuado da supressão da dexametasona em homens adultos, principalmente naqueles em estado depressivo, o que sugere uma redução da sensibilidade a ações de feedback do cortisol sob condições de estimulação.[14]

d. Maior reatividade autônoma ao estresse, associada à sensibilidade insuficiente ao cortisol, pode aumentar a ativação imunológica após um trauma na infância. Portanto, homens que sofrem de depressão e que sofreram traumas graves quando crianças mostram maior ativação imunológica em respostas a estresse psicossocial, de acordo com medidas obtidas por meio de marcadores inflamatórios.[15] Em um recente estudo prospectivo de coortes, marcadores inflamatórios aumentados também foram associados a adversidades na infância.16 Mensageiros no sistema imunológico – como as citocinas – podem estimular ainda mais os sistemas centrais de CRH, e contribuir para aumentar o risco de diversas patologias – por exemplo, doença cardiovascular e fadiga crônica.

e. As constatações mencionadas acima são consistentes com o aumento da atividade central de CRH. Assim sendo, foi constatado que os níveis de CRH no fluido que circunda o cérebro estão associados com ocorrências percebidas de estresse e de abuso na infância.[2,17]

f. Conforme mencionado acima, o hipocampo é uma das regiões mais plásticas do cérebro, e está criticamente envolvido no controle do eixo HPA, da memória explícita e do condicionamento ao contexto. A separação da mãe e as injeções de CRH durante o desenvolvimento alteram a estrutura e a plasticidade do hipocampo em animais de laboratório. Um hipocampo menor que o normal é uma característica fundamental da depressão. Em diversos estudos, os traumas da infância foram associados com hipocampos de pequena dimensão.[18-20] Além disso, hipocampos pequenos em pacientes com depressão

©2009-2026 ABILIO | CÉREBRO

foram associados a traumas na infância.[21] Surtos repetidos de CRH durante o desenvolvimento e/ou reatividade aumentada ao cortisol ao longo do tempo podem contribuir para o tamanho reduzido do hipocampo após traumas sofridos na infância, levando a maior sensibilidade de respostas ao estresse.

g. Nem todos os indivíduos expostos a traumas na infância desenvolvem um distúrbio, mesmo enfrentando outros desafios. Para compreender a relação entre risco e resiliência, pode-se considerar as interações entre estresse precoce e fatores de disposição, tais como variações genéticas nos sistemas neurobiológicos de resposta ao estresse. Por exemplo, foram demonstrados efeitos moderadores para variações de genes em diversos sistemas cerebrais, inclusive a serotonina e o sistema CRH.22-25 Tais interações genes-ambiente provavelmente refletem moderação genética da resposta funcional do cérebro ao estresse.

Lacunas de pesquisa

Futuras pesquisas devem elucidar a base neural e molecular do aumento do risco após traumas de infância, e integrar esses mecanismos aos achados sobre hormônios e aos sintomas clínicos. São necessários estudos utilizando imagens funcionais para desenvolver modelos de sistemas neurais relativos a não adaptação ao estresse como consequência de adversidades da infância. Devem ser analisadas as interações entre disposições genéticas, gênero e fatores ambientais na indução de modificações no cérebro. Deve ser dada ênfase particular ao estudo do impacto diferencial de diversos tipos de traumas em etapas distintas do desenvolvimento, com o objetivo de identificar fontes de variabilidade de resultados. Essas pesquisas podem identificar marcadores biológicos de risco e gerar alvos precisos, assim como determinar momentos propícios (janelas de oportunidades) para a prevenção de resultados adversos. São necessários estudos longitudinais para atingir esse objetivo e descrever trajetórias de desenvolvimento de resultados adversos, em oposição à resiliência.

Conclusões e implicações

Em conclusão, os resultados de estudos clínicos sugerem que o estresse precoce em humanos está associado a mudanças neurobiológicas de longo prazo, que são comparáveis àquelas descritas em estudos com animais, e sugerem sensibilização ao estresse. Variações genéticas nos sistemas de resposta ao estresse moderam a associação entre trauma de infância e resultados adversos. É importante observar que, nos estudos mencionados acima, as modificações nos

©2009-2026 ABILIO | CÉREBRO

sistemas de resposta ao estresse foram observadas apenas nos casos de trauma na infância e depressão, mas não em pacientes depressivos sem estresse precoce significativo. Em conjunto, esses resultados sugerem que muitas das características clássicas da depressão podem derivar de um estresse precoce, o que reflete a predisposição à depressão e, provavelmente, a outros distúrbios em resposta a desafios. Sugerem também que pode haver subtipos biologicamente distintos de depressão e de outras doenças decorrentes de traumas vividos na infância. Essa noção também é apoiada por achados de responsividade diferencial a tratamento com psicoterapia *versus* farmacoterapia em pacientes com depressão crônica relacionada a trauma na infância[26] e em pacientes com síndrome do cólon irritável.[27] Assim sendo, considerações sobre os fatores de desenvolvimento podem ser úteis para melhorar a classificação diagnóstica de distúrbios somáticos mentais e funcionais e podem, em última instância, orientar decisões sobre tratamento diferencial.

Referências

1. Margolin G, Gordis EB. The effects of family and community violence on children. *Annual Review of Psychology* 2000; 51:445-479.
2. Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, Walker JD, Whitfield C, Perry BD, Dube SR, Giles WH. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood. A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2006:256(3):174-186.
3. Dougherty LR, Klein DN, Davila J. A growth curve analysis of the course of dysthymic disorder: the effects of chronic stress and moderation by adverse parent-child relationships and family history. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2004; 72(6):1012-1021.
4. Kendler KS, Kuhn JW, Prescott CA. Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychological Medicine* 2004; 34:1475-1482.
5. Ladd CO, Huot RL, Thrivikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Progress in Brain Research* 2000;122:81-103.
6. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2005;7(2):103-123.
7. Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, Nemeroff CB. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *Journal of Endocrinology* 1999;160(1):1-12.
8. Fuchs E, Gould E. Mini-review: in vivo neurogenesis in the adult brain: regulation and functional implications. *European Journal of Neuroscience* 2000;12(7):2211-2214.
9. Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacological Review* 1991;43(4):425-473.
10. Koob GF. Corticotropin-releasing factor, norepinephrine, and stress. *Biological Psychiatry* 1999;46(9):1167-1180.
11. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *JAMA – Journal of the American Medical*

©2009-2026 ABILIO | CÉREBRO

Association 2000;284(5): 592-597.

12. Luecken LJ. Childhood attachment and loss experiences affect adult cardiovascular and cortisol function. *Psychosomatic Medicine* 1998;60(6):765-772

13. Heim C, Newport DJ, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB. Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry* 2001;158(4):575-581.

14. Heim C, Mletzko T, Purselle D, Musselman DL, Nemeroff CB. The dexamethasone/corticotropin-releasing factor test in men with major depression: role of childhood trauma. *Biological Psychiatry* 2008;63(4):398-405.

15. Pace TWW, Mletzko T, Alagbe O, Musselman DL, Nemeroff CB, Miller AH, Heim C. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients with major depression and increased early life stress. *American Journal of Psychiatry* 2006;163(9):1630-1633.

16. Danese A., Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104(4):1319-1324.

17. Carpenter LL, Tyrka AR, McDougle CJ, Malison RT, Owens MJ, Nemeroff CB, Price LH. Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor and perceived early-life stress in depressed patients and healthy control subjects. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(4):777-784.

18. Bremner JD, Randall P, Vermetten E, Staib L, Bronen RA, Mazure C, Capelli S, McCarthy G, Innis RB, Charney DS. Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse--a preliminary report. *Biological Psychiatry* 1997;41(1): 23-32.

19. Stein MB, Koverola C, Hanna C, Torchia MG, McClarty B, Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. *Psychological Medicine* 1997; 27(4):951-959.

20. Driessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, Osterheider M, Petersen D. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57(12):1115-1122.

21. Vythilingam M, Heim C, Newport DJ, Miller,AH, Vermetten E, Anderson E, Bronen R, Staib L, Charney DS, Nemeroff CB, Bremner JD. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal of Psychiatry* 2002;159(12):2072-2080.

22. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386-389.

23. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Archives of General Psychiatry* 2005. 62(5):529-535.

24. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Houshyar S, Lipschitz D, Krystal JH, Gelernter J. 2004. Social supports and serotonin transporter gene moderate depression in maltreated children. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2004;101(49):17316-1721.

25. Bradley RG, Binder EB, Epstein M, Tang Y, Nair H, Liu W, Gillespie CF, Berg T, Evces M, Heim CM, Nemeroff CB, Schwartz A, Cubells JF, Ressler KJ. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Archives of General Psychiatry* 2008; 65(2):190-200.

26. Nemeroff CB, Heim C, Thase ME, Rush AJ, Schatzberg AF, Ninan PT, Klein DN, McCullough JP, Weiss P, Dunner DL, Rothbaum BO, Kornstein S, Keitner G, Keller MB. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in the

©2009-2026 ABILIO | CÉREBRO

treatment of patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 2003. 100(24):14293-14296.

27. Creed F, Guthrie E, Ratcliffe J, Fernandes L, Rigby C, Tomenson B, Read N, Thompson DG. Reported sexual abuse predicts impaired functioning but a good response to psychological treatments in patients with severe irritable bowel syndrome. Psychosomatic Medicine 2005; 67:490-499.

©2009-2026 ABILIO | CÉREBRO