Estresse pré-natal e desenvolvimento da prole em primatas não humanos

Mary L. Schneider, PhD, OTR, Colleen F. Moore, PhD

University of Wisconsin-Madison, EUA

Abril 2003

Introdução

O estresse psicossocial durante a gravidez tem sido relacionado a resultados adversos no desenvolvimento da criança, tais como baixo peso ao nascer, gestação mais curta, redução da atenção e da habituação aos estímulos, e maior risco de Transtorno de *Deficit* de Atenção e Hiperatividade, esquizofrenia, dificuldades da fala e distúrbios em habilidades sociais.[1-6] Estudos experimentais com primatas, em condições controladas em laboratório, forneceram a possibilidade de deduzir uma ligação entre estudos com roedores e estudos epidemiológicos com seres humanos.

Do que se trata

O aumento do estresse e da violência na vida cotidiana resulta em uma preocupação cada vez maior em relação aos efeitos do estresse materno sobre o desenvolvimento da criança. Essa inquietação manifesta-se principalmente em meio aos grupos economicamente menos favorecidos da sociedade, nos quais os indivíduos são mais expostos às pressões do cotidiano e a fatores estressantes mais graves, tais como problemas de moradia ou desemprego. Uma vez que

as mulheres que sofrem de estresse têm maior tendência a fumar, consumir álcool e adotar outros comportamentos ligados ao estresse, é frequente a ocorrência de uma combinação de eventos negativos, que podem compor os efeitos adversos sobre o desenvolvimento.

Problemas

Em estudos sobre seres humanos, é difícil estabelecer uma relação causal entre o estresse pré-natal e as consequências para o desenvolvimento, devido ao viés de seleção e a possíveis variáveis desorientadoras. Ainda que sejam aplicadas as correções estatísticas, é impossível certificar-se de que as variáveis mais importantes foram eliminadas, ou de que o método de ajustamento de fato removeu as variáveis. Nos estudos sobre primatas, é possível utilizar experimentos aleatórios, inferindo conexões causais entre o estresse pré-natal e o comportamento e o desenvolvimento da prole.

Pesquisas sobre primatas não humanos são um excelente modelo para o estudo do estresse pré-natal, uma vez que a estrutura do cérebro e os processos biológicos nas reações de estresse são similares entre primatas não humanos e seres humanos. Outros fatores incluem a riqueza da organização social dos primatas não humanos e suas habilidades cognitivas complexas; a possibilidade de isolar o estresse pré-natal de outros fatores e empregar um tratamento padrão para o estresse; e a capacidade de analisar uma eventual base biológica.[7-9] Os inconvenientes dos estudos sobre os primatas não humanos decorrem da necessidade de utilizar amostras pequenas, do alto custo em comparação com estudos sobre roedores, e da necessidade de generalização para aplicar as conclusões aos seres humanos. Apesar disso, as diferenças inferenciais são menores entre seres humanos e primatas não humanos do que entre seres humanos e roedores.

Contexto de pesquisa

Eventos estressantes estimulam a liberação de hormônios do estresse, que podem atravessar a placenta do primata (pelo menos em pequena quantidade) e influenciar o desenvolvimento fetal. Estudos com roedores e com primatas não humanos revelaram que tanto a injeção de barreiras com o hormônio do estresse (hormônio liberador de corticotropina – CRH) como a injeção de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) em fêmeas reso (*rhesus*) grávidas provocavam na prole efeitos similares àqueles observados na prole que havia sofrido estresse pré-natal.[10,11]

Questões-chave de pesquisa

Durante nossa pesquisa, recorremos diariamente ao uso do som de três explosões curtas (som de 15dB a um metro, 1300Hz) como fator estressante pré-natal, para responder às seguintes questões:

a. O estresse psicológico cotidiano e imprevisível durante a gravidez tem efeito adverso sobre o peso ao nascer, a duração da gestação, o comportamento neuronal neonatal e/ou sobre a reatividade ao estresse?

b. Existe um período ou um momento sensível em que a vulnerabilidade aos efeitos do estresse pré-natal é maior?

c. Os hormônios maternos do estresse são uma parte importante do mecanismo dos efeitos do estresse pré-natal sobre a prole?

d. O estresse pré-natal interage com outros eventos potencialmente negativos, tais como a exposição fetal ao álcool?

e. Existe continuidade entre os efeitos observados na primeira infância e as funções cognitivas no futuro?

Resultados de pesquisas recentes

a. O estresse pré-natal reduziu significativamente o peso ao nascer, mas não afetou a duração da gestação; no entanto, o peso ao nascer de toda a prole encontrava-se em uma faixa considerada normal para macacos reso (*rhesus*).[12] O estresse pré-natal também foi associado a um perfil neurocomportamental que inclui redução da atenção neonatal, da maturidade motora e da atividade motora.[13-15,10] Quando expostos a eventos estressantes, macacos que sofreram estresse pré-natal apresentaram comportamento mais agitado e níveis mais altos de hormônios do estresse do que macacos do grupo de controle.[16-18,12]

b. Os efeitos do estresse pré-natal sobre o peso ao nascer e o comportamento neuronal parecem atingir um pico no começo da gestação e diminuir progressivamente entre o meio e o fim da gestação.[14]

c. A ativação endócrina da mãe foi apontada como um dos mecanismos subjacentes dos efeitos, uma vez que a administração de hormônio adrenocorticotrópico ou hormônio da pituitária (ACTH) a fêmeas grávidas resultou em efeitos similares àqueles observados nos macacos que sofreram estresse pré-natal.[10]

d. Os efeitos mais negativos sobre o peso ao nascer e sobre o comportamento foram observados quando ocorreu uma combinação de estresse pré-natal e exposição fetal ao álcool; constatou-se também alteração da inervação dopaminérgica no corpo estriado, em comparação com o grupo de controle.[19-21]

e. Observou-se uma associação significativa entre atenção neonatal reduzida e *deficits* de aprendizagem na adolescência no protocolo NMS[a], o que demonstra certa continuidade entre *deficits* na primeira infância e resultados futuros.[20]

Conclusões

Os estudos sobre primatas não humanos, conduzidos em condições de laboratório cuidadosamente controladas, são um elo importante entre a pesquisa sobre roedores e os estudos sobre seres humanos. Os estudos sobre primatas indicam que o estresse pré-natal induz baixo peso ao nascer, redução da atenção e da maturidade motora, lentidão na aprendizagem e prejuízos na regulação das emoções na prole. O começo da gestação parece ser o período mais vulnerável, ainda que os efeitos do estresse crônico também sejam observados no período entre o meio e o fim da gestação. São necessárias mais pesquisas para estudar a gravidade do estresse, o estresse crônico *versus* episódios isolados de estresse, o momento em que surgem os eventos estressantes e os efeitos da acumulação de eventos negativos. Nos seres humanos, as estratégias para lidar com o estresse são importantes para a diminuição do seu impacto, e essas não podem ser estudadas nos animais. A pesquisa atual apoia a conclusão experimental de que existe uma relação causal entre o estresse pré-natal e os resultados no desenvolvimento dos seres humanos e dos primatas não humanos.

Implicações

Visto que o desenvolvimento é o resultado de um processo complexo que envolve a interação de fatores biológicos e ambientais,[22] parece sensato adicionar o estresse pré-natal à lista dos fatores de risco que podem ter impacto adverso sobre o desenvolvimento, principalmente quando combinado a outros fatores de risco. Questões relevantes para políticas públicas nessa área de pesquisa incluem a identificação e a redução dos fatores de risco existentes e a melhoria dos fatores de proteção disponíveis para mulheres grávidas. O público deve ser informado sobre os fatores de risco durante a gravidez, inclusive o estresse pré-natal e a acumulação de eventos negativos. A capacitação profissional dos prestadores de serviço de saúde deve incluir

informações pertinentes sobre fatores de risco tais como o estresse e seus possíveis efeitos sobre a prole.

Referências

1. Huttunen MO, Niskanen P. Prenatal loss of father and psychiatric disorders. *Archives of General Psychiatry* 1978;35(4):429-431.
2. Lobel M. Conceptualizations, measurement, and effects of prenatal maternal stress on birth outcomes. *Journal of Behavioral Medicine* 1994;17(3):225-272.
3. McIntosh DE, Mulkins RS, Dean RS. Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. *International Journal of Neuroscience* 1995;81(1-2):35-46.
4. Meijer A. Child psychiatric sequelae of maternal war stress. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1985;72(6):505-511.
5. Oyemade UJ, Cole OJ, Johnson AA, Knight EM, Westney OE, Laryea H, Hill G, Cannon E, Formufod A, Westney LS, Jones S, Edwards CH. Prenatal predictors of performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale. *Journal of Nutrition* 1994;124(suppl 6):1000S-1005S.
6. Wadhwa PD. Prenatal stress and life-span development. In: Friedman HS, ed. *Encyclopedia of Mental Health.* Vol. 3. San Diego, CA: Academic Press; 1998:265-280.
7. Goldman-Rakic PS, Brown RM. Postnatal development of monoamine content and synthesis in the cerebral cortex of rhesus monkeys. *Developmental Brain Research* 1982;4(3):339-349.
8. Newell-Morris L, Fahrenbruch CE. Practical and evolutionary considerations for use of the nonhuman primate model in prenatal research. In: Watts ES, ed. *Nonhuman primate models for human growth and development.* New York, NY: A.R. Liss; 1985:9-40.
9. Suomi SJ, Higley JD. Rationale and methodologies for developing nonhuman primate models of prenatal drug exposure. In: Kilby MM, Ashgar K, eds. *Methodological issues in controlled studies on effects of prenatal exposure to drug abuse.* Rockville, Md: National Instituteof Drug Abuse; 1991:291-302. *NIDA Research Monograph*; vol. 114.
10. Schneider ML, Coe CL, Lubach GR. Endocrine activation mimics the adverse effects of prenatal stress on the neuromotor development of the infant primate. *Developmental Psychobiology* 1992;25(6):427-439.
11. Williams MT, Hennessy MB, Davis HN. CRF administered to pregnant rats alters offspring behavior and morphology. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior* 1995;52(1):161-167.
12. Schneider ML, Moore CF. Effect of prenatal stress on development: A nonhuman primate model. In: Nelson CA, ed. *Minnesota Symposium on Child Psychology.* Vol. 31: Effects of early adversity on neurobehavioral development. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc; 2000:201-244.
13. Schneider ML. The effect of mild stress during pregnancy on birthweight and neuromotor maturation in rhesus monkey infants (Macaca mulatta). *Infant Behavior and Development* 1992;15(4):389-403.
14. Schneider ML, Roughton EC, Koehler AJ, Lubach GR. Growth and development following prenatal stress exposure in primates: An examination of ontogenetic vulnerability. *Child Development* 1999;70(2):263-274.
15. Schneider ML, Coe CL. Repeated social stress during pregnancy impairs neuromotor development of the primate infant. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 1993;14(2):81-87.
16. Clarke AS, Schneider ML. Prenatal stress has long-term effects on behavioral responses to stress in juvenile rhesus monkeys. *Developmental Psychobiology* 1993;26(5):293-304.

17. Clarke AS, Schneider ML. Effects of prenatal stress on behavior in adolescent rhesus monkeys. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1997;807:490-491.

18. Schneider ML. Prenatal stress exposure alters postnatal behavioral expression under conditions of novelty challenge in rhesus monkey infants. *Developmental Psychobiology* 1992;25(7):529-540.

19. Schneider ML, Roughton EC, Lubach GR. Moderate alcohol consumption and psychological stress during pregnancy induce attention and neuromotor impairments in primate infants. *Child Development* 1997;68(5):747-759.

20. Schneider ML, Moore CF, Kraemer GW. Moderate alcohol during pregnancy: Learning and behavior in adolescent rhesus monkeys. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2001;25(9):1383-1392.

21. Roberts AD, De Jesus OT, Schneider ML, Schueller MJ, Shelton SE, Nickles RJ. Dopamine system characterization of rhesus monkeys exposed to moderate dose alcohol in utero. Society of Nuclear Medicine 46th annual Meeting, Los Angeles, CA. *Journal of Nuclear Medicine* 1999;40(5):108.

22. Sameroff AJ. Developmental systems and psychopathology. *Development and Psychopathology* 2000;12(3):297-312

Nota

[a]NT: Protocolo NMS: protocolo nonmatch-to-sample de testagem animal de reconhecimento de objeto.