

Revisitando a hipótese de Bowlby: teoria do apego, maturação neuroendócrina e predisposição para psicopatologias
Revisiting Bowlby's hypothesis: attachment theory, neuroendocrine maturation and predisposition to psychopathologies
Revisitando la hipótesis de Bowlby: teoría del apego, maduración neuroendocrina y predisposición a psicopatologías

Recebido: 05/11/2020 | Revisado: 07/11/2020 | Aceito: 13/11/2020 | Publicado: 17/11/2020

Adriano Junio Moreira de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0519-2748>

Faculdade Católica Dom Orione, Brasil

E-mail: junio.adriano@hotmail.com

Ana Izabella Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8442-9183>

Universidade Federal de Viçosa, Brasil

E-mail: anabellafr1987@yahoo.com.br

Filipe Bittencourt Machado de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6168-3835>

Centro Universitário Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Brasil

E-mail: bmsouza@yahoo.com.br

Elizabeth Giestal De Araujo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6583-6237>

Universidade Federal de Fluminense, Brasil

E-mail: egiestal@id.uff.br

Resumo

Objetivo: Revisar os impactos do estresse infantil na maturação neuroendócrina do sistema de resposta ao estresse e as relações entre sinalizadores de estresse e psicopatologias. *Métodos:* Trata-se de uma revisão narrativa de literatura realizada através de um levantamento bibliográfico em livros e na base de dados *Medline-Pubmed*. A pesquisa foi realizada sem limite de datas empregando as seguintes palavras-chave: *maternal deprivation, psychopathology, maternal care and HPA-axis*. *Revisão Bibliográfica:* Foram encontrados 292 trabalhos, destes, foram selecionados os trabalhos para compor esta revisão, classificados

como trabalhos relacionados aos temas: privação materna, apego e predisposição para psicopatologias. *Resultados:* Os estudos laboratoriais pioneiros sobre os efeitos da privação dos cuidados maternos datam da década de 50, após esse período, muitos estudos foram realizados para descrever as bases moleculares, neurobiológicas e comportamentais do apego. Esses estudos demonstram o envolvimento das citocinas e do eixo-HPA na modulação do apego. A pesquisa realizada evidencia que a interferência no sistema de apego entre mãe e filhotes leva a alterações desfavoráveis para a maturação do SNC. *Conclusão:* Conclui-se que a maturação do sistema de resposta ao estresse é fortemente modulada pela qualidade da experiência neonatal, sendo descritas relações estreitas entre o estresse precoce e predisposição para psicopatologias na vida adulta.

Palavras-chave: Estresse; Glicocorticoides; Hipocampo; Privação materna.

Abstract

Objective: To review the impacts of child stress on the neuroendocrine maturation of the stress response system and the relationships between stress indicators and psychopathologies.

Methods: This is a narrative review of literature carried out through a bibliographic survey in books and in the Medline-Pubmed database. The research was carried out without limit of dates using the following keywords: maternal deprivation, psychopathology, maternal care and HPA-axis. *Bibliographic Review:* With this research, 292 works were found, of these the works were selected to compose this review, classified as works related to the themes: maternal deprivation, attachment and predisposition to psychopathologies. *Results:* The pioneering laboratory studies on the effects of maternal care date back to the 50s, after that period, many studies were carried out to describe the molecular, neurobiological and behavioral bases of attachment. These studies demonstrate the involvement of cytokines and the HPA-axis in the modulation of attachment. The research carried out shows that the interference in the attachment system between mother and puppies leads to unfavorable changes for the CNS maturation. *Conclusion:* It is concluded that the maturation of the stress response system is strongly modulated by the quality of the neonatal experience, with close relationships between early stress and predisposition to psychopathologies in adulthood being described.

Keywords: Stress; Glucocorticoids; Hippocampus; Maternal deprivation.

Resumen

Objetivo: Revisar los impactos del estrés infantil en la maduración neuroendocrina del sistema de respuesta al estrés y las relaciones entre los indicadores de estrés y las psicopatologías. *Métodos:* Se trata de una revisión narrativa de la literatura realizada a través de un relevamiento bibliográfico en libros y en la base de datos Medline-Pubmed. La investigación se realizó sin límite de fechas utilizando las siguientes palabras clave: privación materna, psicopatología, atención materna y eje HPA. *Revisión Bibliográfica:* Con esta investigación se encontraron 292 artículos, de los cuales se seleccionaron los artículos para componer esta revisión, clasificados como artículos relacionados con el tema - privación materna, apego y predisposición a psicopatologías. *Resultados:* Los estudios de laboratorio pioneros sobre los efectos del cuidado materno se remontan a los años 50, luego de ese período se realizaron numerosos estudios para describir las bases moleculares, neurobiológicas y conductuales del apego. Estos estudios demuestran la participación de las citocinas y el eje HPA en la modulación de la unión. La investigación realizada muestra que la interferencia en el sistema de apego entre madre y cachorros conduce a cambios desfavorables para la maduración del SNC. *Conclusión:* Se concluye que la maduración del sistema de respuesta al estrés está fuertemente modulada por la calidad de la experiencia neonatal, describiéndose estrechas relaciones entre el estrés precoz y la predisposición a psicopatologías en la edad adulta.

Palabras clave: Estrés; Glucocorticoides; Hipocampo; Privación materna.

1. Introdução

O psiquiatra e psicanalista Edward John Mostyn Bowlby nasceu em Londres no ano de 1907 e viveu até 1990. Em seu trabalho se dedicou a investigar a etiologia dos distúrbios afetivos na infância (Van der Horst, 2011). Entre os anos de 1969 e 1980, Bowlby formulou a “Teoria do Apego” (Van der Horst, 2011). Com esta teoria, Bowlby buscou explicar como e porque as crianças formam vínculos com seus cuidadores, identificando as consequências da carência do contato maternal precoce para os processos de desenvolvimento. Suas conclusões partiram da teoria psicanalítica, que encontra a origem dos distúrbios psicológicos em traumas ocorridos durante a infância, somada a observações realizadas em orfanatos, berçários, observações clínicas, dados provenientes de experimentações e estudos sobre os efeitos da hospitalização em crianças (Van der Horst, 2011).

Inspirados pela concepção de apego delineada por Bowlby, diversos estudos

evidenciaram as consequências das experiências precoces de apego no processo de formação da personalidade e maturação do sistema nervoso central (SNC) (A. N. Schore, 2002; A. N. Schore & Newton, 2013; J. R. Schore & Schore, 2008). Estudos com roedores identificaram uma assinalada correlação entre a experiência precoce de apego e a maturação do sistema neuroendócrino de sinalização da resposta ao estresse em filhotes (Francis & Meaney, 1999; Liu et al., 1997). Foi evidenciado ser a privação do contato maternal a principal fonte de estresse natural para filhotes durante as primeiras semanas ou meses de vida (Biagini, Pich, Carani, Marrama, & Agnati, 1998). Sendo o estresse neonatal capaz de influenciar drasticamente o correto programa de maturação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenais (eixo-HPA) (Sapolsky & Meaney, 1986). Disfunções no eixo-HPA foram descritas como um fator crítico para o surgimento de diversos distúrbios psicopatológicos na vida adulta, com impactos nos âmbitos emocional, cognitivo e comportamental (Amini-Khoei et al., 2019; Ruiz et al., 2018).

Com base no exposto, o presente artigo tem como objetivo fazer uma revisão narrativa de literatura sobre os impactos da interferência precoce no sistema de apego sobre a maturação do sistema nervoso e do sistema de resposta ao estresse, considerando suas implicações para a predisposição ao surgimento de psicopatologias na vida adulta.

2. Metodologia

A revisão narrativa de literatura tem por objetivo descrever e discutir de forma ampla o desenvolvimento teórico e contextual do assunto de interesse (Pereira, Shitsuka, Parreira & Shitsuka, 2018; Rother, 2007). A presente revisão de literatura foi realizada através de um levantamento bibliográfico em livros e artigos indexados na base de dados *Medline-Pubmed*. A pesquisa (na base de dados *Medline-Pubmed*) foi realizada sem limite de datas com as seguintes palavras-chave: *maternal deprivation, psychopatology, maternal care and HPA-axis*. Com essa pesquisa foram encontrados 292 artigos, destes foram selecionados os trabalhos que compõem essa revisão, classificados como trabalhos relacionados ao tema: privação maternal, apego e predisposição para psicopatologias. A análise dos artigos selecionados foi realizada e considerada em relação à “teoria do apego” elaborada por John Bowlby.

3. Teoria do Apego

De acordo com Van der Horst (2011), foi entre os anos de 1958 e 1963 que John Bowlby formulou as bases da “teoria do apego”. Bowlby partiu de uma concepção psicanalítica sobre a relação mãe/bebê para uma abordagem etológica e evolutiva do fenômeno (Van der Horst, 2011). Com base nessa transição, Bowlby explicou o valor adaptativo do apego – descrevendo suas concepções em termos evolutivos e de sobrevivência. O sistema de apego delineado por Bowlby pode ser identificado pelas seguintes características: busca de proximidade para com a mãe/cuidador (a), base segura de apego e protesto contra a separação.

A busca de proximidade estimula os cuidados maternos ajudando a criança/prole na regulação de seus processos homeostáticos. Uma base segura de apego – durante os primeiros anos de vida – auxilia no desenvolvimento de comportamentos de exploração do ambiente e no desenvolvimento da curiosidade. O protesto contra a separação auxilia a criança a restabelecer o contato com o ambiente materno quando este é perdido.

A elaboração deste constructo deve ser atribuída também a Mary Ainsworth (Ainsworth e Bowlby, 1991). Segundo Ainsworth e Bowlby (1991), o tipo de apego é estabelecido pela responsividade da mãe aos sinais emitidos pela criança, sendo o apego uma base a partir da qual a criança interage com o ambiente. Bowlby se baseou ainda no trabalho desenvolvido pelo psicanalista infantil René Spitz (2013), que investigou o desenvolvimento das relações objetais em crianças privadas do afeto materno, assim como no trabalho desenvolvido pelo psicólogo norte-americano Harry Harlow (1958), que investigou os efeitos comportamentais da privação materna em primatas não humanos.

De acordo com a perspectiva apresentada por Bowlby, o vínculo que liga a criança à mãe é a variante humana do comportamento naturalmente observado em muitas outras espécies de animais. O desenvolvimento do comportamento de apego em bebês humanos é semelhante ao observado em mamíferos não humanos (Van der Horst, 2011). As funções também são semelhantes, pois envolvem a proteção seguida da socialização.

Quando a criança, durante seu desenvolvimento, experimenta a condição de um apego seguro, na qual confia em retomar ao contato materno quando sentir necessidade, tende a expressar comportamentos de exploração ambiental, o que foi descrito como um importante elemento de auxílio no desenvolvimento da curiosidade e da socialização (Ainsworth & Bowlby, 1991). Contudo, uma mãe pouco responsiva aos sinais da prole leva a criança a desenvolver o medo de perder o contato materno, o que é expresso com a redução de

comportamentos de exploração dos objetos e interações sociais. Por conseguinte, as consequências desse medo foram descritas em diversas ocasiões incompatíveis com perigo real (Van der Horst, 2011). Com suas observações, Bowlby possibilitou o aparecimento de novas linhas de pesquisa para o estudo das defesas e do desenvolvimento das relações objetais, contribuindo, assim, para o delineamento de um novo paradigma experimental de problemas psicopatológicos.

3.1 Spitz e as Crianças Privadas do Afeto Materno

Entre 1946 e 1951, Rene Spitz e seus colaboradores acompanharam dois grupos de crianças em duas instituições, uma denominada como “creche” e outra como “casa da criança abandonada”, a diferença básica entre as duas instituições estava nos cuidados maternos dedicados às crianças.

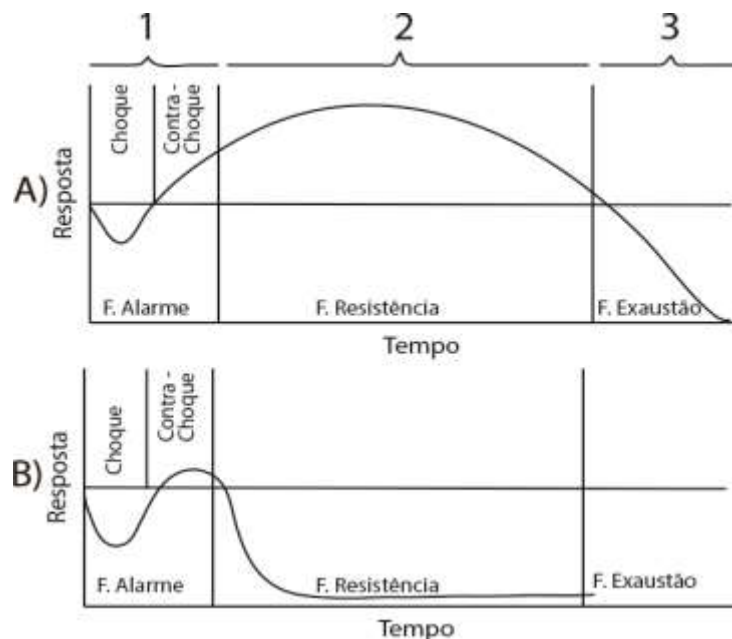
A “creche” foi descrita como uma instituição vinculada a um presídio feminino, por esse motivo, abrigava os filhos das mulheres encarceradas. O número de crianças abrigadas girava em torno de 40 a 60 por vez, sendo a instituição administrada por uma enfermeira-chefe com o apoio de assistentes. A função das assistentes se baseava em instruir as mães das crianças sobre como cuidar adequadamente de seus bebês. Assim, cada criança era cuidada e alimentada, durante um determinado período diário, por sua própria mãe. Nos casos em que a mãe, por algum motivo, não pudesse desempenhar a maternidade, as enfermeiras se encarregavam de encontrar outra mulher que demonstrasse afeição pela criança em questão, para cumprir esse papel. Dessa forma, as crianças abrigadas na creche eram cuidadas durante todo o período de permanência na instituição por suas mães biológicas ou uma mãe substituta afetuosa (Spitz, 2004).

Já a casa da criança abandonada era dirigida por uma enfermeira-chefe e cinco assistentes. Após o terceiro mês de vida, os bebês eram mantidos em cabines individuais onde partilhavam com outras crianças a atenção das enfermeiras. Cada enfermeira era incumbida de cuidar de sete crianças, contudo, como as enfermeiras desempenhavam outras funções, nessa instituição cada bebê recebia uma cota muito pequena do tempo de cada enfermeira, ou seja, do contato maternal.

Ao comparar os dois grupos de crianças, (Spitz, 2004) percebeu que muitas das crianças que viviam na “casa da criança abandonada”, apesar de receberem cuidados médicos, de higiene e alimentação adequados, apresentavam atrasos no desenvolvimento global, tendência ao desenvolvimento de transtornos afetivos e eram mais vulneráveis ao

aparecimento de doenças e/ou infecções. Ao acompanhar a evolução clínica dessas crianças, privadas do afeto materno, Spitz (1965/2004) observou uma correspondência “cronológica” entre os transtornos apresentados pelas crianças e a “síndrome de adaptação geral” descrita por Hans Selye em 1936, referentes às fases de adaptação do organismo ao estresse (Figura 1).

Figura 1. Representação esquemática das modificações da resistência específica ao estresse durante as três fases da Síndrome de Adaptação Geral. A Síndrome de Adaptação Geral constitui a soma de todas as reações sistêmicas, não específicas do organismo, em face do agente estressor. Em A é representada a sua forma clássica com três fases fundamentais: I – Fase de Alarme (choque e contrachoque); II – Fase de Resistência e III – Fase de Exaustão. A resistência específica ao agente estressor que atua sobre o organismo diminui durante a subfase de choque da Fase de Alarme e aumenta durante a subfase do contrachoque, atingindo o seu pico durante a fase de resistência; na Fase de Exaustão, o organismo adoece ou morre. A reação de alarme constitui a soma de todas as reações sistêmicas, não específicas, decorrentes da exposição do organismo a estímulos para os quais não se encontra qualitativa e quantitativamente adaptado. Pela continuidade do agente estressor, o organismo evolui para a fase de resistência que representa a soma de todas as reações não específicas decorrentes da ação prolongada de um estímulo ao qual o organismo se adaptou em virtude da continuidade de sua ação. Essa fase é caracterizada pelo aumento de resistência ao agente estressor particular. Em B é demonstrado que a adaptação a um determinado agente estressor reduz a resistência a outros tipos de agentes agravantes.



Fonte: Adaptado de Flosi, A. Z. (1947).

Spitz (1965/2004) descreveu nas crianças privadas das mães por até três meses contínuos - entre o sexto e oitavo mês de vida - um estado afetivo de depressão (o qual denominou como “*depressão anacrítica*”). Segundo suas observações, nos casos em que o contato maternal era retomado, havia remissão desses sintomas, contudo, Spitz (1965/2004) acreditava que o distúrbio poderia acarretar consequências para a vida adulta. Somado a isso, Spitz (1965/2004) descreveu em crianças privadas das mães por cinco meses contínuos (durante o primeiro ano de vida) uma síndrome com prognóstico desfavorável a qual denominou como “*hospitalismo*”. Nesses casos, foi descrita a perda da resistência ao estresse

gerado pela privação, sem remissão dos sintomas com o retorno da mãe, ou seja, perda da resiliência do organismo. Em alguns casos, Spitz R (1965/2004) descreveu que as crianças evoluíam para o óbito.

Spitz (1965/2004) foi um dos primeiros pesquisadores a observar que no período neonatal os recém-nascidos apresentam uma “barreira natural” a estímulos potencialmente estressores, e que a manutenção de um estado de quiescência é requerido para o desenvolvimento saudável. Considerando ainda a importante função do cuidado maternal para a manutenção desse estado. Quanto a isso, Spitz (1965/2004) escreveu que:

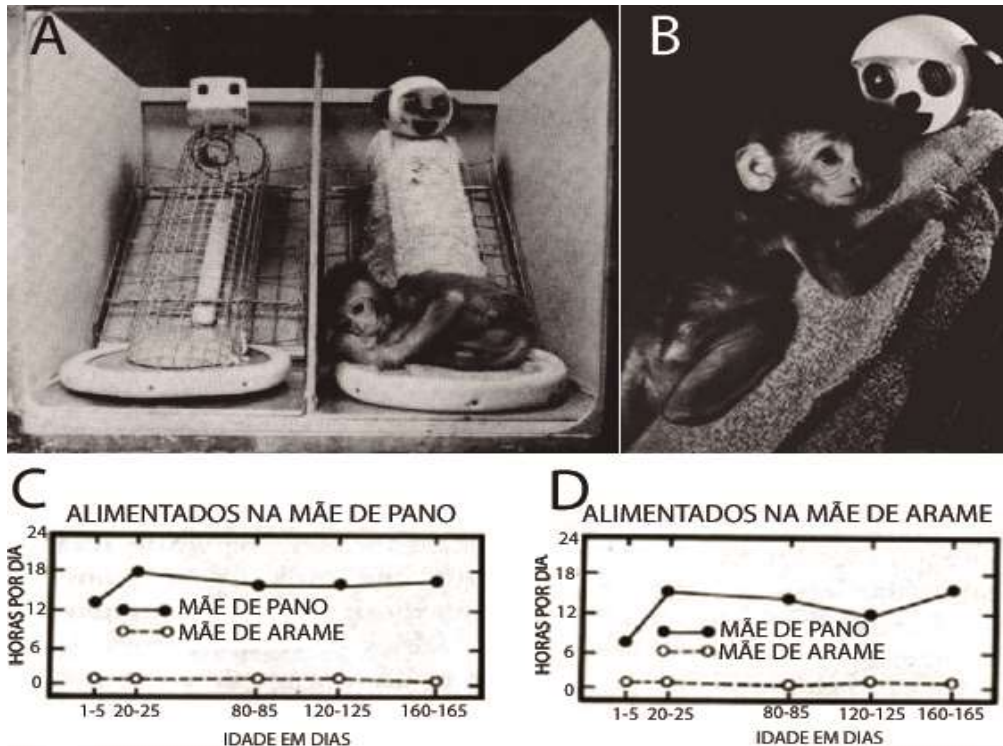
O aparelho perceptivo do recém-nascido é protegido do mundo exterior por uma barreira do estímulo extremamente alta. Essa barreira protege a criança, durante as primeiras semanas e meses de vida, da percepção dos estímulos ambientais. Consequentemente, parece-nos possível afirmar que certamente, durante os primeiros dias e por mais de um mês aproximadamente, em média decrescente, o mundo exterior praticamente inexistente para a criança. Nesse período, toda a percepção passa pelos sistemas interoceptivo e proprioceptivo; as reações da criança ocorrem a partir da percepção de necessidades comunicadas por esses sistemas. Os estímulos vindos de fora só são percebidos quando seu nível de intensidade excede o limiar da barreira de estímulo. Eles rompem então a barreira do estímulo, destruindo a quietude do recém-nascido, fazendo-o reagir violentamente ao desprazer (pp.36-37).

3.2 Harlow e o Modelo de Privação Maternal

Harlow (1958) foi o responsável por inserir no laboratório a investigação da experiência afetiva neonatal. Em seu trabalho, demonstrou de forma experimental que a privação materna precoce, com primatas não humanos, acarreta danos desenvolvimentais que persistem até a idade adulta (Harlow, 1958). Harlow (1958) descreveu em filhotes de macaco privados da mãe problemas no desenvolvimento de habilidades sociais e comportamentos estereotipados persistentes, como movimentos repetitivos e tendência ao isolamento social (Harlow, 1958; Harlow & Harlow, 1965). Uma observação importante realizada por Harlow (1958) foi que os filhotes privados apresentavam a tendência para se apegar a objetos macios, o que mostrava ser positivo para a regulação emocional do filhote. Essa observação o inspirou a realizar um experimento oferecendo aos filhotes duas mães, uma mãe de pano (que não oferecia alimento) e uma mãe de arame (que tinha acoplado a si uma mamadeira) (Figura 2). Durante seus experimentos, Harlow (1958) observou que os filhotes desenvolviam clara preferência pela mãe de pano (Figura 2), com a qual passavam a maior parte do tempo, só se aproximavam da mãe de arame para se alimentar. Em uma situação de perigo, os filhotes

buscavam proteção junto à mãe de pano.

Figura 2. Experimento de privação maternal realizado por Harlow (1958). Em A é apresentado um dos experimentos, no qual um filhote de macaco rhesus, privado de sua mãe biológica, era exposto a duas mães substitutas, uma mãe de arame sem revestimento e uma mãe com revestimento de pano. Em B é exibido o comportamento de preferência do filhote pela mãe de pano. Em C e D é mostrado o tempo de permanência dos filhotes com a mãe de pano (linha cheia) e com a mãe de arame (linha pontilhada). Os filhotes alimentados na mãe de pano (C) exibiram preferência por permanecer com essa mãe. Mesmo os filhotes alimentados na mãe de arame (D) se apegavam à mãe de pano, passando maior parte do tempo com essa mãe. Esse trabalho lançou luz sobre a importância do afeto (e não da saciação de necessidades como a fome) para a formação do apego.



Fonte: Harlow (1958).

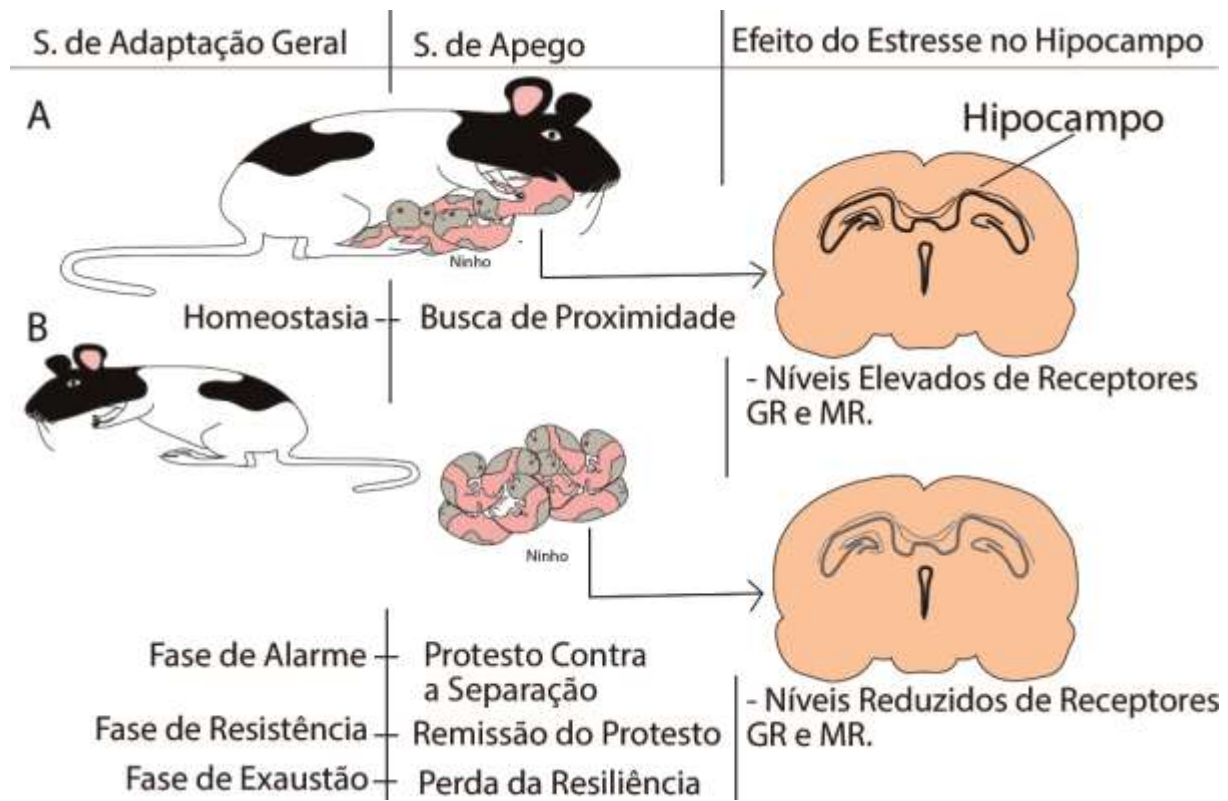
Harlow (1958) explicou que fornecer ao filhote uma mãe substituta, que pudesse desenvolver nele o apego minimizava os efeitos da privação, mas não o extinguiu. O desenvolvimento saudável só foi descrito por Harlow (1958) em filhotes cuidados por uma mãe biológica. Harlow (1958) identificou que os filhotes privados demonstravam índices elevados de ansiedade, com uma drástica redução em comportamentos de exploração ambiental e interações sociais (Harlow, 1958). Somado a isso, Harlow (1958,1965) demonstrou experimentalmente a importância da mãe como um objeto de apego a partir do qual o filhote explora o ambiente. O modelo experimental desenvolvido por Harlow (1958) se tornou amplamente empregado para estudar as bases moleculares, neurobiológicas e comportamentais do estresse neonatal e infantil. Esses estudos vêm demonstrando uma assinalada correlação entre o cuidado materno neonatal e pós-natal e a maturação neuroendócrina do sistema de resposta ao estresse.

4. Privação dos Cuidados Maternos e Maturação do Eixo-HPA

Estudos demonstraram que interferências no sistema de apego entre mãe e filhotes modulam a resposta ao estresse da prole com efeitos nos sistemas centrais de liberação de corticotrofina (CRH) (Francis & Meaney, 1999; Sapolsky & Meaney, 1986). Foi descrito em filhotes de ratos (avaliados durante as duas primeiras semanas de vida) uma concentração basal baixa de corticoides e uma resposta adrenocortical reduzida para o estresse. Esse período foi denominado como “período hiporresponsivo ao estresse” (Sapolsky & Meaney, 1986). O valor adaptativo do “período hiporresponsivo ao estresse” foi explicado em termos dos efeitos dos glicocorticoides no desenvolvimento do SNC: níveis excessivamente elevados ou baixos de corticoides foram associados ao desenvolvimento neural e comportamental anormal (Gard et al., 2017; Hulshof et al., 2011). Durante o período de hiporresponsividade, o cuidado maternal foi descrito por regular as concentrações basais de sinalizadores de estresse em filhotes.

No cérebro, os corticosteroides desempenham diversas funções através de dois tipos de receptores, o receptor de glicocorticoide (GR) e o receptor de mineralocorticoide (MR). Os efeitos da privação maternal precoce durante a ontogenia dos sistemas de GRs e MRs foram examinados em diversas regiões, incluindo o hipocampo e o hipotálamo (Sapolsky & Meaney, 1986; Sutanto, Rosenfeld, de Kloet, & Levine, 1996). A interação mãe-filhotes foi descrita por afetar o desenvolvimento de diferenças individuais nas respostas neuroendócrinas ao estresse em mamíferos, o que já foi descrito como um sistema de adaptação para a vida adulta. Assim, analisou-se como o padrão nos níveis de receptores para corticoides pode ser alterado em decorrência de variações do cuidado materno (Francis & Meaney, 1999). Foi observado que ratos recém-nascidos privados de contato materno por 24h, no dia 3 pós-natal apresentaram uma redução de GRs e MRs no dia pós-natal 48 (Sutanto et al., 1996), o que foi relacionado ao aumento da responsividade ao estresse psicológico na idade adulta (Biagini et al., 1998). Estudos com roedores demonstraram que a privação maternal impacta o sistema de apego, levando à redução dos cuidados maternos (Reis et al., 2014). A redução nos índices de cuidados maternos (como catar, aninhar e lamber os filhotes) foi relacionada aos efeitos adversos da privação maternal experimental (Kuhn & Schanberg, 1998). Corroborando com essa hipótese, foi demonstrado que a estimulação cutânea durante o período de privação maternal pode prevenir os danos da privação (Kuhn & Schanberg, 1998).

Figura 3. Cuidado maternal, síndrome de adaptação geral, sistema de apego e níveis de receptores de glicocorticoides (RG) e mineralocorticoides (MR) no hipocampo. Em A é representado o apego com uma mãe responsiva aos sinais dos filhotes. Nesse tipo de apego, são descritos níveis elevados de GR e MR em regiões como o hipocampo. A mãe ao ser responsiva “à busca de proximidade” por parte dos filhotes, mantém os filhotes na condição de homeostasia, com níveis basais normais de corticoides circulantes. Em B é representada uma condição de privação maternal, na qual os filhotes não têm seus sinais atendidos. Essa condição evolui de forma semelhante ao descrito na síndrome de adaptação geral – assim como observado por Spitz (2004) –, a ausência maternal leva os filhotes ao protesto contra a separação (Fase de Alarme) seguida de uma fase na qual o protesto cessa (Fase de Resistência) se a ausência da mãe se prolonga por tempo extenso, ocorre a perda da resiliência frente ao estresse (Fase de Exaustão). Na condição de estresse precoce se observa a redução dos níveis de GR e MR em regiões como o hipocampo.



Fonte: Autores.

4.1 Privação dos Cuidados Maternos e Maturação Monoaminérgica

Já foi demonstrado que quando adultos, filhotes de ratas mais responsivas aos sinais dos filhotes e que exibem índices mais elevados de lambidas durante os primeiros 10 dias de vida dos filhotes apresentam aumento da expressão do mRNA do receptor do glicocorticoides no hipocampo, aumento da sensibilidade do *feedback* aos glicocorticoides e diminuição dos níveis do mRNA do hormônio liberador de corticotrofina no hipotálamo (Liu et al., 1997). Esses dados indicam que o comportamento materno serve para “programar” as respostas hipotálamo-hipófise-adrenais ao estresse na prole.

Apesar disso, a relação direta entre privação maternal precoce e disfunções do eixo-HPA foi problematizada, considerando as evidências de que outros fenômenos possam estar

subjacentes a essas alterações neuroendócrinas e contribuindo para os déficits característicos do estresse infantil (Hulshof et al., 2011). A privação materna foi descrita por produzir alterações persistentes nos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico em diversas regiões do cérebro (Arborelius & Eklund, 2007). Corroborando com essa evidência, ratos deficientes em 5-HT apresentam redução significativa na expressão de mRNA do receptor de mineralocorticoides em regiões cerebrais (Sachs et al., 2015). Esses dados sugerem que alterações nos sistemas de monoaminas possam impactar na maturação de sistema de regulação da resposta de estresse (eixo HPA), e a privação materna pode afetar inicialmente esses sistemas.

4.2 Privação dos Cuidados Maternos e Atividade Glial

A privação materna diária - por 3 horas durante as 2 primeiras semanas de vida em ratos - foi descrita por afetar negativamente a neurogênese no giro dentado do hipocampo (Hulshof et al., 2011). Nesse mesmo período, a privação materna foi descrita por impactar a função dos astrócitos na programação cerebral de funções como a sinaptogênese e neurogênese (Abbink, van Deijk, Heine, Verheijen, & Korosi, 2019). Os astrócitos desempenham importantes funções na detecção de sinais sistêmicos incluindo alterações hormonais como os níveis de glicocorticoides. Esses sinais são especialmente importantes durante o desenvolvimento inicial do cérebro. Filhotes de rato privados 3h/dia entre o dia pós-natal 1 e o dia pós-natal 14 apresentaram micróglia mais ativada no hipocampo em relação a animais não privados. Essas respostas foram relacionadas à redução de neurogênese do hipocampo e alterações do eixo-HPA (Roque, Ochoa-Zarzosa, & Torner, 2016). A privação materna precoce foi descrita ainda por levar a uma redução significativa na densidade pós-sináptica no córtex frontal e no hipocampo, com uma diminuição de sinaptofisina na região frontal e de moléculas de adesão celular neural no hipocampo (Marco et al., 2013).

5. Adversidades Durante a Infância e Predisposição para Psicopatologias na Vida Adulta

Para Bowlby (1951/2006):

a saúde mental da criança depende que ela tenha: a vivência de uma relação calorosa, íntima e contínua com sua mãe (ou uma mãe substituta permanente, uma pessoa que desempenha, regular e constantemente, o papel de mãe para ela) na qual ambos encontrem satisfação e prazer (p. 13).

Na infância, o cérebro apresenta um desenvolvimento mais acelerado, sendo mais sensível a experiências externas, em especial a experiência de apego. A literatura demonstra que regiões cerebrais relacionadas ao apego infantil são correlatas com regiões que processam os vínculos sociais (Bartels & Zeki, 2004). Estudos evidenciam (Harlow, 1958; Harlow & Harlow, 1965) a importância dos vínculos sociais para a formação da personalidade e para a saúde psicológica na vida adulta.

5.1 Adversidades na Infância e Adaptação

De acordo com a “teoria da correspondência/incompatibilidade”, as experiências iniciais preparam o organismo para a vida adulta. Segundo essa perspectiva, o surgimento dos transtornos relacionados ao estresse infantil pode estar em parte, relacionado a um ambiente incompatível para com aquele que o organismo foi inicialmente adaptado (Chaby, Sheriff, Hirrlinger, & Braithwaite, 2015). Nesse sentido, Bowlby (2006), em um amplo estudo, identificou uma relação entre conduta antissocial e adversidades na infância. Estudos posteriores, com jovens vítimas de adversidades precoces, descreveram relações entre as adversidades iniciais e uma menor reatividade da amígdala mediante os sinais sociais de sofrimento, o que foi atrelado a um risco aumentado de comportamentos antissociais (Gard et al., 2017). Corroborando com essas evidências, déficits no desenvolvimento de regiões pré-frontais foram descritos em ratos privados da mãe no início da vida pós-natal (Mehta & Schmauss, 2011).

5.2 Adversidades na Infância e Predisposição para Transtornos de Humor

Diversos estudos descrevem a existência de uma relação entre adversidade no início da vida e predisposição para o surgimento de transtornos de humor na vida adulta (Cirulli et al., 2009; Duman & Monteggia, 2006; Miragaia et al., 2018). Dentre os transtornos descritos, a depressão aparece como o transtorno mais relacionado com o estresse infantil (Kennard & Birtchnell, 1982; Miragaia et al., 2018). Estudos com humanos e roedores indicam que interferências no sistema de apego podem desencadear uma resposta de estresse na prole (Kennard & Birtchnell, 1982), o que foi relacionado à baixa resiliência ao estresse na vida adulta.

Neste sentido, muitos dos efeitos descritos em decorrência da privação materno precoce são apontados como sexo-dependentes (Marco et al., 2013). Já foi descrito que as

fêmeas são mais vulneráveis que os machos aos déficits cognitivos derivados da privação maternal precoce (Kennard & Birtchnell, 1982; Marco et al., 2013). Corroborando com essas evidências, o transtorno depressivo maior, uma patologia longamente associada a uma baixa resistência ao estresse - e relacionada a traumas da infância - acomete principalmente mulheres (Bierut et al., 1999). Em acordo, ratas submetidas a 360 minutos de separação materna entre o dia pós-natal 1 e o dia pós-natal 21 e expostas na idade adulta a odores de gato - um segundo agente estressor - apresentam maiores concentrações de corticosterona fecal (Lundberg, Abelson, Nylander, & Roman, 2017) em relação a fêmeas não privadas. Esse resultado sugere uma resposta mais exacerbada ao estresse em fêmeas que sofreram privação. Outros trabalhos indicam que as fêmeas são relativamente resistentes aos efeitos estruturais de maus-tratos na infância, mas não à ansiedade e à psicopatologia relacionada ao humor para os quais os maus-tratos na infância são considerados um fator de risco (Loi et al., 2017).

Em um trabalho realizado com humanos, Kennard e Birtchnell (1982) investigaram a história de vida de mulheres para descobrir se a separação materna precoce estava relacionada a psicopatologias na idade adulta. Para a realização desse trabalho, 73 mulheres - com idades entre 40 e 49 anos - com histórico de privação materna superiores ao período de 1 ano foram entrevistadas sobre experiências de vida precoce e saúde mental, e submetidas a testes psicológicos. Segundo os autores, a separação materna está relacionada à psicopatologia na vida adulta quando em combinação com cuidados insatisfatórios de substituição. Isso sugere que uma mãe substituta responsiva e afetuosa, que possibilita a formação de um apego seguro, possa contrabalançar os efeitos da privação. Esses dados estão de acordo com o que foi observado por Harlow (1958), que uma mãe substituta aconchegante pode minimizar os efeitos da privação. Da mesma forma, estão de acordo com as descrições de Spitz (2004), segundo as quais uma mãe substituta afetuosa pode contribuir para o desenvolvimento saudável de crianças órfãs. Encontra apoio ainda nas descrições de que os cuidados que uma mãe naturalmente expressa em relação à prole tem um efeito profundo no processo de desenvolvimento dos sistemas que mais tarde na vida irão mediar sua adaptação ao mundo.

6. Considerações Finais

Segundo os dados analisados as experiências precoces de apego podem modular a maturação do sistema nervoso e endócrino. O estresse precoce pela privação materna pode levar a uma série de alterações no sistema nervoso, acarretando problemas na citoarquitetura de regiões cerebrais e nos sistemas de comunicação entre os neurônios e outros tipos

celulares. Esses efeitos foram relacionados com predisposição para psicopatologias na vida adulta. Contudo, já foi indicado que as adaptações fenotípicas resultantes de experiências de estresse infantil (e/ou durante o desenvolvimento) podem estar relacionadas com uma função adaptativa para ambientes ameaçadores na vida adulta. Essa contradição requer uma análise mais detalhada. Somado a essas evidências, a relação direta entre a privação materna precoce e maturação do eixo-HPA pode ser contrastada com as evidências de que alterações na sinalização por monoaminas possam ocorrer subjacentes às alterações neuroendócrinas. Em síntese, o estresse infantil é descrito por impactar o correto programa de maturação do sistema nervoso central, sendo a privação do contato materno descrita como o principal agente natural capaz de elevar os níveis de sinalizadores de estresse em neonatos. As consequências do estresse precoce são bastante diversas e as evidências indicam que estão relacionadas tanto com o período do desenvolvimento quanto com a intensidade e a duração da condição de estresse.

Referências

Abbink, M. R., van Deijk, A. L. F., Heine, V. M., Verheijen, M. H., & Korosi, A. (2019). The involvement of astrocytes in early-life adversity induced programming of the brain. *Glia*, 67(9), 1637-1653.

Ainsworth, M. S., & Bowlby, J. (1991). An ethological approach to personality development. *American psychologist*, 46(4), 333.

Amini-Khoei, H., Haghani-Samani, E., Beigi, M., Soltani, A., Mobini, G. R., Balali-Dehkordi, S. (2019). On the role of corticosterone in behavioral disorders, microbiota composition alteration and neuroimmune response in adult male mice subjected to maternal separation stress. *International Immunopharmacology*, 66, 242-250.

Arborelius, L., & Eklund, M. (2007). Both long and brief maternal separation produces persistent changes in tissue levels of brain monoamines in middle-aged female rats. *Neuroscience*, 145(2), 738-750.

Bartels, A., & Zeki, S. (2004). The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage*, 21(3), 1155-1166.

Biagini, G., Pich, E. M., Carani, C., Marrama, P., & Agnati, L. F. (1998). Postnatal maternal separation during the stress hyporesponsive period enhances the adrenocortical response to novelty in adult rats by affecting feedback regulation in the CA1 hippocampal field. *International journal of developmental neuroscience*, 16(3-4), 187-197.

Bierut, L. J., Heath, A. C., Bucholz, K. K., Dinwiddie, S. H., Madden, P. A., Statham, D. J. (1999). Major depressive disorder in a community-based twin sample: are there different genetic and environmental contributions for men and women? *Archives of general psychiatry*, 56(6), 557-563.

Chaby, L. E., Sheriff, M. J., Hirrlinger, A. M., & Braithwaite, V. A. (2015). Does early stress prepare individuals for a stressful future? Stress during adolescence improves foraging under threat. *Animal Behaviour*, 105, 37-45.

Cirulli, F., Francia, N., Berry, A., Aloe, L., Alleva, E., & Suomi, S. J. (2009). Early life stress as a risk factor for mental health: role of neurotrophins from rodents to non-human primates. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(4), 573-585.

Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological psychiatry*, 59(12), 1116-1127.

Francis, D. D., & Meaney, M. J. (1999). Maternal care and the development of stress responses. *Current opinion in neurobiology*, 9(1), 128-134.

Flosi, A. Z. (1947). Reação de alarme e o síndrome geral de adaptação: conceito de doenças de adaptação: importância clínica e cirúrgica. *Revista de Medicina*, 31(167-168), 321-352.

Gard, A. M., Waller, R., Shaw, D. S., Forbes, E. E., Hariri, A. R., & Hyde, L. W. (2017). The long reach of early adversity: Parenting, stress, and neural pathways to antisocial behavior in adulthood. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(7), 582-590.

Harlow, H. F. (1958). The nature of love. *American psychologist*, 13(12), 673.

Harlow, H. F., & Harlow, M. K. (1965). The affectional systems. *Behavior of nonhuman primates*, 2, 287-334.

Hulshof, H. J., Novati, A., Sgoifo, A., Luiten, P. G., den Boer, J. A., & Meerlo, P. (2011). Maternal separation decreases adult hippocampal cell proliferation and impairs cognitive performance but has little effect on stress sensitivity and anxiety in adult Wistar rats. *Behavioural brain research*, 216(2), 552-560.

Kennard, J., & Birtchnell, J. (1982). The mental health of early mother separated women. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 65(6), 388-402.

Kuhn, C. M., & Schanberg, S. M. (1998). Responses to maternal separation: mechanisms and mediators. *International journal of developmental neuroscience*, 16(3-4), 261-270.

Levine, S. (1957). Infantile experience and resistance to physiological stress. *Science*.

Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A. (1997). Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science*, 277(5332), 1659-1662.

Loi, M., Mossink, J., Meerhoff, G., Den Blaauwen, J., Lucassen, P., & Joëls, M. (2017). Effects of early-life stress on cognitive function and hippocampal structure in female rodents. *Neuroscience*, 342, 101-119.

Lundberg, S., Abelson, K. S., Nylander, I., & Roman, E. (2017). Few long-term consequences after prolonged maternal separation in female Wistar rats. *PloS one*, 12(12), e0190042.

Marco, E. M., Valero, M., de la Serna, O., Aisa, B., Borcel, E., Ramirez, M. J. (2013). Maternal deprivation effects on brain plasticity and recognition memory in adolescent male and female rats. *Neuropharmacology*, 68, 223-231.

Mehta, M., & Schmauss, C. (2011). Strain-specific cognitive deficits in adult mice exposed to early life stress. *Behavioral neuroscience*, 125(1), 29.

Miragaia, A. S., de Oliveira Wertheimer, G. S., Consoli, A. C., Cabbia, R., Longo, B. M., Girardi, C. E. (2018). Maternal deprivation increases anxiety-and depressive-like behaviors in an age-dependent fashion and reduces neuropeptide Y expression in the amygdala and hippocampus of male and female young adult rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 159.

Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica.

Reis, A., De Azevedo, M., De Souza, M., Lutz, M., Alves, M., Izquierdo, I. (2014). Neonatal handling alters the structure of maternal behavior and affects mother–pup bonding. *Behavioural brain research*, 265, 216-228.

Roque, A., Ochoa-Zarzosa, A., & Torner, L. (2016). Maternal separation activates microglial cells and induces an inflammatory response in the hippocampus of male rat pups, independently of hypothalamic and peripheral cytokine levels. *Brain, behavior, and immunity*, 55, 39-48.

Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paulista de enfermagem*, 20(2), v-vi.

Ruiz, R., Roque, A., Pineda, E., Licon-Limón, P., Valdéz-Alarcón, J. J., & Lajud, N. (2018). Early life stress accelerates age-induced effects on neurogenesis, depression, and metabolic risk. *Psychoneuroendocrinology*, 96, 203-211.

Sachs, B. D., Rodriguiz, R. M., Tran, H. L., Iyer, A., Wetsel, W. C., & Caron, M. G. (2015). Serotonin deficiency alters susceptibility to the long-term consequences of adverse early life experience. *Psychoneuroendocrinology*, 53, 69-81.

Santarelli, S., Zimmermann, C., Kalideris, G., Lesuis, S. L., Arloth, J., Uribe, A. (2017). An adverse early life environment can enhance stress resilience in adulthood. *Psychoneuroendocrinology*, 78, 213-221.

Sapolsky, R. M., & Meaney, M. J. (1986). Maturation of the adrenocortical stress response: neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain research reviews*, 11(1), 65-76.

Schore, A. N. (2002). Dysregulation of the right brain: a fundamental mechanism of traumatic attachment and the psychopathogenesis of posttraumatic stress disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 36(1), 9-30.

Schore, A. N., & Newton, R. P. (2013). Using modern attachment theory to guide clinical assessments of early attachment relationships *Attachment-based clinical work with children and adolescents* (pp. 61-96): Springer.

Schore, J. R., & Schore, A. N. (2008). Modern attachment theory: The central role of affect regulation in development and treatment. *Clinical social work journal*, 36(1), 9-20.

Spitz, R. (2004). O primeiro ano de vida. 3ª: São Paulo: Martins Fontes.

Sutanto, W., Rosenfeld, P., de Kloet, E. R., & Levine, S. (1996). Long-term effects of neonatal maternal deprivation and ACTH on hippocampal mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *Developmental Brain Research*, 92(2), 156-163.

Van der Horst, F. C. (2011). *John Bowlby-From psychoanalysis to ethology: Unravelling the roots of attachment theory*: John Wiley & Sons.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Adriano Junio Moreira de Souza – 30%

Ana Izabella Freire – 20%

Filipe Bittencourt Machado de Souza – 20%

Elizabeth Giestal De Araujo – 30%