

## 9

### Conclusão

#### 9.1

##### **Pesquisa experimental em suma**

O levantamento bibliográfico apresentou-se bastante consistente na descrição de correlação entre a ocorrência de experiências infantis negativas e o desenvolvimento de doenças mentais, em especial a depressão, os transtornos de ansiedade e personalidade. Com a descrição dos modelos neurobiológicos das diferentes psicopatologias, fica claro que estas apresentam efetivas alterações funcionais ou anatômicas em regiões específicas do SNC. Analisando o impacto neurobiológico que as experiências negativas precoces têm no tecido cerebral, é possível compreender como esta correlação se dá.

Muitos estudos pré-clínicos são pensados e aplicados no intuito de melhor entender como todo este processo ocorre nos níveis comportamental e neural. Estes trabalhos têm certamente contribuído enormemente para o desenvolvimento do conhecimento principalmente sobre os mecanismos neurobiológicos e neuropsicológicos envolvidos. Alguns destes trabalhos se concentraram nas relações entre experiências precoces e emocionalidade, e foram aqui aproveitados.

Mesmo que haja vários trabalhos apontando os efeitos comportamentais, emocionais e cognitivos das manipulações realizadas durante as primeiras fases do desenvolvimento, ainda não há informação suficiente sobre como esses efeitos podem interagir com diferentes períodos do desenvolvimento (Rocinho e

Ladeira-Fernandez, 2010). Isso motivou o desenho experimental desta pesquisa com os animais, buscando-se investigar esta interação com a idade, ao menos nos primeiros 70 dias de vida.

As diversas análises efetuadas puderam mostrar diferenças comportamentais entre os animais de diferentes grupos, especialmente as referentes aos efeitos do *handling*. Já em relação à separação materna, os efeitos não foram observados.

O procedimento de *handling* mostrou-se como eficaz para promover alterações no comportamento emocional (Levine et al. 2002; Cirulli et al. 2010), representando um bom modelo para simular a influência das experiências precoces na emocionalidade e expressando como o SNC responde aos *inputs* ambientais (Diamond, 2001; Beane et al. 2002).

Já no que tange aos efeitos observados com o protocolo de separação materna, tem-se que são de grande importância para este estudo. A proeminência clínica da investigação sobre as sequelas das experiências infantis negativas (como o abuso, a negligência e a criação de vínculos inseguros) para a vida está em compreender *como* elas modificam a emocionalidade, levando ao desenvolvimento de psicopatologias. O protocolo de separação materna empregado neste estudo não mostrou grande validade na tentativa de construção de um modelo animal para simular a influência de experiências negativas no desempenho emocional. Os estudos sobre abuso e negligência e doença mental não foram passíveis de modelação pelo procedimento experimental aplicado nesta pesquisa, muito embora haja a possibilidade de que isto tenha se devido ao paradigma de avaliação comportamental utilizado ser sensível à ansiedade, e os trabalhos com separação materna apontarem efeitos mais consistentes em paradigmas de avaliação emocional correlatos à estados depressivos.

Em relação aos efeitos terem sido mais fortes nas idades iniciais (animais testados no LCE aos 21 dias de vida), considera-se esta informação de grande importância para este estudo, uma vez que sua proposta é justamente avaliar a aplicabilidade de um tipo de Modelagem Animal para estudar como as experiências infantis exercem influencia no comportamento emocional adulto.

Neste modelo animal aplicado os efeitos diminuíram ao longo do tempo, uma vez que as manipulações cessaram.

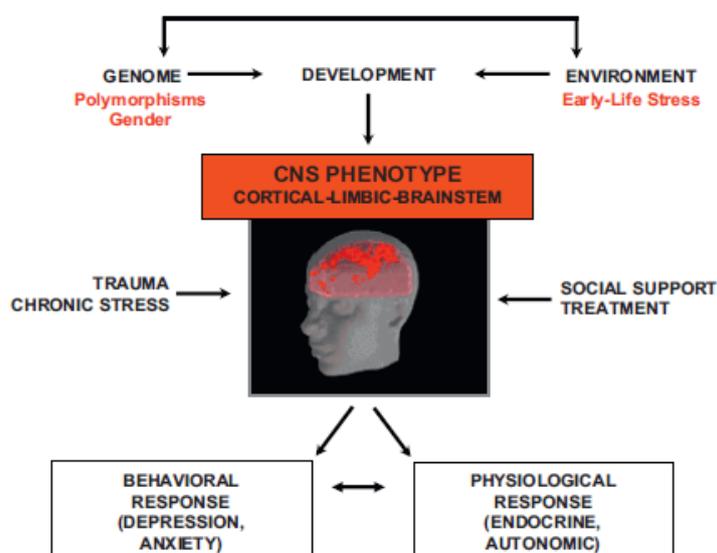
Neste ponto, pode ser pensado que, recorrendo a uma analogia, uma avaliação clínica com seres humanos irá apontar que as experiências emocionais, sejam elas positivas (como suporte social, estabelecimento de apego seguro, estimulação ambiental) ou negativas (abuso, negligência, entre outras) não cessam após o término da primeira infância. Se isto ocorrer, em raros casos se dá de forma estanque e repentina, como é o que acontece neste desenho experimental.

Os trabalhos citados nesta Dissertação apontam para uma expressiva influência das experiências iniciais na emotividade de seres humanos adultos. Esta influência de modo geral não pode ser tão amplamente percebida através dos dados deste trabalho com animais (roedores). Isto demonstra a grande complexidade do aparato cognitivo-emocional humano, que não pôde ser completamente modelado.

## 9.2

### **Perspectivas Futuras**

Muitos dos trabalhos encontrados na literatura apontados nesta Dissertação sugerem a existência de múltiplas interações entre estresse precoce e genótipo na determinação da vulnerabilidade ao estresse e doenças como a depressão (Kaufman et al. 2000; Heim et al. 2008; Gatt et al. 2010a) e os transtornos de ansiedade e de personalidade (Buccheim et al. 2008). As causas, desenvolvimento e sintomatologia dos transtornos psiquiátricos são determinados pela relação de fatores psicológicos, sociais e culturais com a bioquímica e a fisiologia. Bioquímica e fisiologia não estão desconectados nem são diferentes do resto de nossas experiências e eventos da vida (Soussumi 2006; Juruena et al. 2007). O esquema a seguir (Figura 18) reproduz um bom modelo operacional trazido pelas neurociências para a compreensão do relacionamento destas variáveis com o SNC.



**Figure 6** A working model. Genetic disposition and early-life stress interact in shaping a vulnerable phenotype with changes in cortical–limbic–brainstem circuits. Upon stress or trauma, maladaptation in these circuits leads to increased endocrine–autonomic and behavioral–emotional responses. Social support and successful treatments modify the stress responses system in different components.

Figura 18 – Modelo operacional de múltiplas influências – Heim et al. 2008, p. 704.

A tendência atual, com contribuições importantes das neurociências, defende que a circuitaria cerebral emerge e é modelada pela combinação de influências ambientais e genéticas. O debate antigo entre herdado e adquirido, como dicotômicos e até antagônicos, tem sido substituído pela investigação de como ambos interagem e contribuem para a construção da rede cerebral (Oliva et al. 2009).

Achados das neurociências apontam para a existência de janelas desenvolvimentais durante as quais a microcircuitaria geneticamente determinada de estruturas ligadas à emocionalidade no SNC está suscetível às influências do ambiente precoce. Essas influências modelam de forma poderosa a responsividade individual a fatores estressores psicossociais e também a resiliência ou vulnerabilidade a várias formas de psicopatologia na vida adulta (Mayes et al. 2005).

Desenhos experimentais que envolvam aspectos genéticos podem ser úteis para testar o quanto fatores hereditários contribuem para a associação entre fatores de risco do meio ambiente e fenótipos saudáveis (Dias et al. 2009; Rice et al. 2010). Um dos pontos a serem explorados é o conceito de epigenética (ou

transmissão epigenética) (Gartside et al. 2003; Holmes et al. 2005; Dias 2009; Neigh et al. 2009; Bale et al. 2010), uma forma de transmissão intergeracional de caracteres adquiridos, de forma diferente da genética mendeliana tradicional (Francis et al. 1999). Daí, o estudo destas interações no nível do SNC é uma importante área para estudos futuros.

A disposição genética pareada com estresse precoce em fases críticas do desenvolvimento pode resultar num fenótipo neurobiologicamente vulnerável ao estresse e assim aumentar o risco de desenvolver depressão ou ansiedade diante de uma futura exposição ao estresse (Heim e Nemeroff 1999, 2001). Este modelo fisiopatológico proporciona uma nova forma de pensar a prevenção e o tratamento de psicopatologias, de modo especial aquelas associadas à existência de estresse precoce.

A fim de avaliar o efeito das manipulações realizadas nesta pesquisa experimental, os procedimentos podem ser replicados em sujeitos com conhecida carga genética para ansiedade, como é o caso dos ratos Cariocas (CAC – Cariocas de Alto Congelamento), linhagem desenvolvida pelo grupo de pesquisa do Prof. J. Landeira-Fernandez na PUC-Rio (Gomes e Landeira-Fernandez, 2008), no intuito de verificar se os mesmos resultados seriam encontrados nestes ratos.

### *O debate Genética X Ambiente*

A contribuição relativa dos fatores Genética e Ambiente para o desenvolvimento de desordens psiquiátricas tem sido há muito debatido (Heim e Nemeroff 1999, 2001; Oliva et al. 2009). Dentro desta discussão, surge a indagação sobre a mediação dessas influências ambientais pelo fator genético (Gross e Hen 2004). Alguns estudos apontam que o estresse precoce será determinante para o desenvolvimento de doenças mentais se houver uma maior vulnerabilidade genética (Mello et al. 2007; Bradley et al. 2010; Lupien et al. 2009; Neigh et al. 2009; Ressler et al. 2009; Coplan et al. 2010; Gatt et al. 2010ab), como ilustrado pela Figura 19.

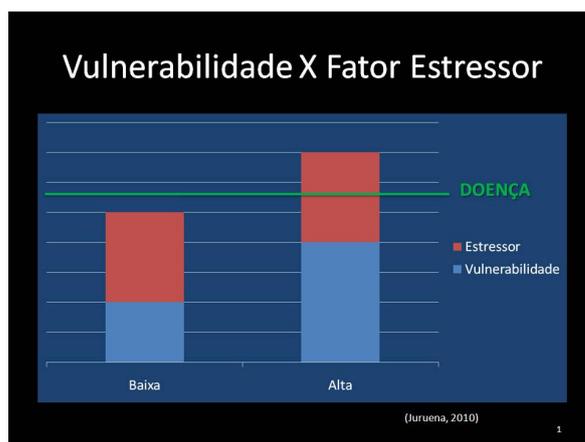


Figura 19 – Interação entre vulnerabilidade e estressores ambientais (adaptado de Jurueña 2009<sup>6</sup>).

As disposições genéticas são compreendidas como fatores de risco (Heim et al. 2008; Bradley et al. 2010) que, juntamente com o estresse ambiental, aumentam a vulnerabilidade para o desenvolvimento de doenças mentais; ao mesmo tempo, no entanto, podem servir como fator de proteção (Neigh et al. 2007; Gatt et al. 2010b).

Trabalhos recentes visam compreender melhor a interação entre aspectos genéticos e ambientais para a expressão de fenótipos psiquiátricos, como ansiosos e depressivos. Muito se tem evoluído neste campo, com o conhecimento atual sobre a necessária existência de determinados genes ou polimorfismos (Mello et al. 2007; Ressler et al. 2009; Bradley et al. 2010; Coplan et al. 2010) para o desenvolvimento de determinadas doenças, incluindo as psicológicas.

### *Cross-fostering*

Um dos modelos mais importantes e reconhecidamente válidos para este estudo é o procedimento de *cross-fostering* (adoção cruzada), realizado entre indivíduos de diferentes endogênótipos. É possível aplicar este procedimento na modelagem experimental, usando animais de diferentes linhagens: filhotes de uma linhagem são criados por mães pertencentes à outra linhagem (Landgraf e Wigger 2002; Uchida et al. 2010). Neste modelo, é possível isolar determinados fatores (como

<sup>6</sup> Apresentação durante Seminário na APERJ, Setembro de 2010.

herança genética e ambiente de criação, por exemplo) e estudar a interação entre eles (Bartolomucci et al. 2004; Holmes et al. 2005; Dias 2009).

Este modelo de estudo tem apontado interessantes interações entre genética e ambiente, e tem sido largamente aplicado para o estudo da emocionalidade (Francis et al. 1999; Landgraf e Wigger 2002; Dias 2009; Rice et al. 2010; Uchida et al. 2010): num dos estudos realizados com ratos *High/Low Anxiety Behavior* (HAB/LAB) (Landgraf e Wigger 2002), o paradigma de *cross-fostering* revelou que as diferenças comportamentais referentes a emocionalidade dos dois grupos é devida a fatores genéticos. Estes resultados foram compreendidos como um indício de que a ansiedade é um traço (e não um estado), onde faz sentido uma maior herdabilidade. Entretanto, estes autores frisam que os aspectos não-genéticos têm importância crucial para a clínica dos transtornos ansiosos; num outro estudo, os resultados encontrados apontaram tanto para a influência de fatores genéticos quanto para o ambiente (fatores maternos) na emocionalidade (Uchida et al. 2010), em especial na vulnerabilidade ao estresse; outro estudo apontou que o paradigma de *cross-fostering* para o estudo de comportamentos ansiosos demonstrou que o fator mais importante para este comportamento foi o ambiente de criação, especialmente para os ratos machos (Curley et al. 2010); de modo similar, Holmes et al. (2005) encontraram uma importante influência do ambiente social durante o período crítico do neurodesenvolvimento, e apontaram de que maneira os fatores genéticos determinam como as experiências iniciais podem moldar o SNC e o comportamento ao longo da vida.

Como pôde ser visto, um dos mais frequentes usos do procedimento de *cross-fostering* é o que visa determinar a contribuição relativa da genética e fatores ambientais iniciais na modelagem dos traços fenotípicos característicos (Bartolomucci et al. 2004). A pergunta-chave que este procedimento procura responder é se variações no comportamento materno e/ou outros elementos do ambiente inicial de desenvolvimento podem alterar o desenvolvimento das diferenças individuais comportamentais e fisiológicas na vida adulta (Bartolomucci et al. 2004; Holmes et al. 2005).

Uma extensão natural deste trabalho de Mestrado será a execução do procedimento de *cross-fostering* com os ratos Carioca CAC (Gomes e Landeira-

Fernandez, 2008; Dias, 2009; Dias et al. 2009). Esta continuidade se dará ainda na busca por um melhor entendimento de como fatores ambientais podem ser determinantes para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos.

### 9.3

#### **Reflexões sobre a aplicação deste conhecimento para a clínica psicológica**

Em Psicoterapia muito se têm trazido à discussão o papel das crenças e dos esquemas na etiologia e manutenção das psicopatologias (como depressão e transtornos de personalidade, entre outros). Importante pontuar que estas crenças são, em sua maioria, desenvolvidas na infância, nas relações com cuidadores e pares (Young, 2003, 2008). Experiências inseguras com um cuidador abusador ou negligente no início da vida podem levar os indivíduos a formar modelos internos de funcionamento (Rozenel 2006) de retração e ansiedade, que, embora sejam adaptativos na relação com o cuidador primário, podem interferir com outros relacionamentos (Bögels e Brechaman-Toussaint 2006).

As experiências de vinculação e convívio com adultos e pares significativos são capazes de formar as bases cognitivas (Rozenel 2006) e, como foi visto, neurobiológicas do comportamento emocional. Uma vez que a emocionalidade pode ser alterada por experiências emocionais negativas, o comportamento sintomático dos pacientes (como a diminuição da experimentação de prazer na depressão, a impulsividade no transtorno de personalidade *borderline*, a hipersensibilidade fisiológica nos transtornos de ansiedade, entre outras), que em última análise é o que caracteriza sua patologia, pode estar sendo, em muitos casos, determinado por estas alterações no SNC.

Como pôde ser visto, as emoções envolvem uma série de alterações morfofuncionais no sistema nervoso. Assim também é com a psicoterapia: ela exerce efeitos duradouros sobre o funcionamento do sistema neural (Kim e Hamann, 2007; Landeira-Fernandez e Cruz, 1998b). Se as relações sociais têm o poder de alterar o funcionamento neural, de acordo com sua importância biológica, então quanto mais forte for o significado biológico das intervenções em

psicoterapia, maior será a possibilidade de que esta atinja seus objetivos através de alterações neuronais e, assim, padrões de comunicações sinápticas (Landeira-Fernandez e Cruz, 1998a).

A psicoterapia funciona como fator de alívio, a partir do apoio social que estabelece (Fonagy 2000, 2003; Lyons-Ruth, 2008), para as sequelas negativas da interação entre a predisposição genética e experiências infantis negativas, interação esta que se traduziu no transtorno mental (Winograd et al., 2007; Young, 2008). Nesse ponto, uma vez que memórias emocionais são memórias implícitas (Lent, 2008, p. 260), os processos implícitos são importantes no trabalho de psicoterapia, pois muitas vezes são responsáveis por determinar a expressão de sintomas sem que haja qualquer processo consciente por parte do paciente (Landeira-Fernandez e Callegaro, 2007, p. 861 e 869). Os processos implícitos, não conscientes, são funções superaprendidas por repetição (Sternberg, 2010). Permitem que se respondam aos estímulos ambientais de modo automático e independente do processamento consciente dos mesmos. O paciente pode desempenhar-se de modo automático sem ter consciência tanto do estímulo que deflagrou sua reação quanto de seu próprio comportamento, neste caso, patológico.

Além disso, foram encontradas modificações no funcionamento cerebral de pacientes como efeitos da psicoterapia, exatamente em áreas límbicas (Fumark et al., 2002; Sakai et al. 2006; Schenell e Herpertz, 2007). Curiosamente, tem-se evidência de que a psicoterapia age usando exatamente as mesmas bases de construção dos problemas emocionais (LeDoux, 2001, p. 242), isto é, as novas aprendizagens, muitas delas implícitas, o que serviria para defender a posição de que se pratiquem diferentes modelos de psicoterapia, que pode (e, diante das evidências, deve) ser ampliada por intermédio de um trabalho mais voltado para os aspectos não racionais da cognição (Beck, 1995; Young, 2003, 2008; McMullin, 2005; Vasconcellos e Machado, 2006). Uma proposta seria a aplicação de técnicas experienciais, voltadas à experiência emocional (Beck, 1995).

O impacto das experiências negativas precoces não está apenas na etiologia das doenças, mas também em alterar os padrões de curso da doença e de responsividade ao tratamento. Pacientes com histórico de sofrimento infantil respondem de modo pior à terapia psicológica e medicamentosa (Nemeroff et al. 2003; Heim et al. 2004).

Uma melhor compreensão dos impactos das experiências emocionais iniciais na emocionalidade, investigando a participação das situações emocionais adversas nos períodos iniciais do desenvolvimento neurológico, parece poder contribuir para enriquecer o conhecimento acerca da formação de transtornos mentais, bem como da própria psicoterapia.

## 9.4

### Considerações finais

A relevância clínica da investigação das experiências infantis negativas (como o abuso, a negligência e o estabelecimento de vínculos inseguros) está em saber de que maneira elas alteram a emocionalidade, levando ao desenvolvimento de doenças mentais. Parece haver consenso entre os estudos em relação à desregulação do eixo HPA ser repetidamente documentada como uma consequência psicobiológica das experiências iniciais aversivas, tendo sido proposta como o potencial mediador dos efeitos de longo prazo das experiências emocionais negativas (Neigh et al. 2009).

Embora os estudos citados indiquem uma ligação forte entre eventos traumáticos e adoecimento psíquico, é importante lembrar que é necessária a interação entre fatores genéticos e experiências posteriores (ambiente) como co-ocorrentes tanto para a vulnerabilidade a transtornos psiquiátricos como para a reversão de quadros disfuncionais (Heim et al., 2008), corroborando a existência de um modelo explicativo multifatorial para o adoecimento mental, onde fatores de diferentes naturezas interagem entre si, desviando da ideia de que apenas a carga genética ou os acontecimentos ambientais, isoladamente, podem ser suficientes para o surgimento de uma psicopatologia.

É importante considerar que há a possibilidade de que seja o comportamento disruptivo de algumas crianças (possivelmente afetadas por alguma psicopatologia) o que de fato determina, ao incitar, uma atitude violenta, abusiva ou negligente por parte dos cuidadores ou pares, ou, por outro lado, é o ambiente violento que expõe as crianças ao adoecimento mental (Abramovitch 2008). Este é um ponto de discussão no qual ainda não se obteve um consenso. O

questionamento é “Será que as crianças adoecem porque estão em alto risco para desenvolver um grupo específico de doenças mentais [como transtornos afetivos ou de ansiedade] ou, por conta de já apresentarem de fato os diagnósticos, estão mais susceptíveis a abusos?” (Abramovitch 2008, p.163).

Indivíduos que experienciam estresse na vida precoce parecem ser mais propensos ao desenvolvimento de alterações patológicas no SNC que aumentam sua vulnerabilidade ao estresse em fases posteriores da vida, predispondo-os ao adoecimento físico e mental. Entretanto, uma vez que nem todas as crianças expostas a situações de abuso e negligência acabam por desenvolver doenças mentais quando adultas, é provável que aqueles indivíduos que adoecem possuam vulnerabilidade genética (preexistente) que, em interação com as experiências aversivas precoces, aumentam o risco de se desenvolverem patologias relacionadas ao estresse (Neigh et al. 2009).

Além disto, os efeitos deletérios das experiências emocionais aversivas como abuso e negligência podem reverberar através de gerações, através de efeitos adversos para o feto durante a gestação, efeitos sobre o comportamento materno e também efeitos epigenéticos (Neigh et al. 2009).

O tratamento para doenças físicas e mentais de pacientes que sobreviveram a situações negativas na infância deve ser diferenciado, respeitando as características distintas desta população, sobretudo no que tange a maior necessidade do estabelecimento de uma relação terapêutica forte e estável.

Dados os impactos imediatos ou em longo prazo para as vítimas – e gerações seguintes – serem negativos e ainda não se conhecerem curas, a prevenção do abuso é a melhor estratégia de ação. Informar aos pais, professores e profissionais de saúde e ao público geral sobre o possível impacto negativo das experiências infantis pode ajudar a reduzir a subestimação do impacto da negligência e abusos contra as crianças, e também levar a uma observação e diagnóstico mais acurados, contribuindo ainda para que se construam intervenções adequadas, no intuito de prevenir adoecimento em longo prazo.