

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

por JOEL RENNÓ JR¹, JULIANA PIRES CAVALSAN²,
RENATA DEMARQUE², HEWDY RIBEIRO LOBO³,
AMAURY CANTILINO⁴, RENAN ROCHA⁵, JERÔNIMO DE
ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁶, GISLENE VALADARES⁷,
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA⁸

ARTIGO

A INFLUÊNCIA DO ESTRESSE NA GESTAÇÃO THE INFLUENCE OF STRESS ON PREGNANCY

Resumo

Muitos estudos têm abordado a influência do estresse materno no desenvolvimento fetal e o risco aumentado para o surgimento de doenças na infância e na fase adulta. Esse processo, conhecido como programação fetal, ainda não está bem determinado e esclarecido. No entanto, já está estabelecido que o estresse materno causa alterações hormonais significativas, principalmente no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, maior chance de parto prematuro, de bebês com baixo peso ao nascer, maior risco de desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e de alterações nutricionais.

Palavras-chave: Estresse, gravidez, transtornos psiquiátricos, programação fetal.

Abstract

Many studies have addressed the influence of maternal stress on fetal development and the increased risk for the emerging of disease in childhood and adulthood. This process, known as programming fetal, is not well determined and clarified. However, it is well established that maternal stress cause significant hormonal changes, especially in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, higher risk of preterm labor, low weight birth and higher risk of psychiatric diseases and nutritional changes.

Keywords: Stress, pregnancy, psychiatric disorders, programming fetal.

Introdução

Desde o surgimento da vida na Terra, os organismos precisam se ajustar e se adaptar às condições ambientais para manter sua existência. Para lidar com as constantes alterações físicas, químicas e biológicas, os organismos dependem de um alto nível de plasticidade para terem respostas hormonais, neuronais e imunológicas adequadas¹.

Parece claro como as influências ambientais determinam a capacidade de adaptação dos indivíduos, no entanto ainda pouco se sabe sobre a capacidade adaptativa que os fetos possuem em um ambiente uterino adverso.

O estresse acontece quando qualquer demanda externa excede a capacidade adaptativa do organismo, gerando respostas comportamentais, emocionais, cognitivas e biológicas com inúmeros efeitos colaterais para a saúde mental e física do indivíduo².

Durante a gestação, cada mulher responderá de uma maneira particular às mudanças físicas e emocionais características deste período. Essas respostas desencadearão alterações fisiológicas e metabólicas no organismo materno que influenciarão o bem-estar fetal.

O estresse materno ocorre por várias razões, como baixos recursos materiais, estresse ocupacional, altas responsabilidades domésticas, relações maritais conflituosas e complicações obstétricas³.

A exposição a um ambiente uterino desfavorável está associado a aumento significativo de doenças na idade infantil e adulta, fenômeno denominado como programação fetal⁴.

Efeito do estresse na gestação

Os principais hormônios envolvidos no estresse são os glicocorticóides suprarrenais.

Durante a gestação, o cortisol é liberado exponencialmente pela



JOEL RENNÓ JR¹, JULIANA PIRES CAVALSAN², RENATA DEMARQUE², HEWDY RIBEIRO LOBO³

¹Médico Psiquiatra. Diretor do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. ²Médico Psiquiatra. Colaborador do Programa de Atenção à Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. ³Psiquiatra Forense, Psicogeriatra e Psicoterapeuta pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Psiquiatra do ProMulher do Instituto & Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

placenta através do hormônio liberador de corticoide (CRH), assim seu nível estará máximo no parto. Esse peptídeo tem papel fundamental para a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) fetal⁵.

Durante a gestação, existe um *feedback* positivo entre o nível de cortisol secretado pela adrenal materna e pela placenta. Para que o feto não receba todo o cortisol materno, a enzima 11beta-hidroxiesteróide desidrogenase 2 (11 β HSD2), presente na placenta, transforma o cortisol materno em uma forma inativa de cortisona. No entanto, não impede totalmente a passagem hormonal. Os níveis dessa enzima diminuem no último trimestre da gestação 5.

A desnutrição, a baixa ingestão de proteína e o estresse materno diminuem a expressão ou a atividade da enzima 11 β HSD2^{6,7,8}.

No final da gestação, a exposição ao cortisol é fundamental para a maturação fisiológica fetal e dos sistemas cardiovasculares, pulmonares e renais⁵.

No entanto, a exposição fetal precoce ao cortisol causa maturação mais rápida dos sistemas e chance maior de parto prematuro⁵.

Durante o estresse, a ativação do sistema adrenérgico materno aumenta os níveis de noradrenalina que aumenta a resistência da artéria uterina, diminuindo assim o fluxo sanguíneo para o feto, causando baixo crescimento fetal e induzindo o trabalho de parto prematuro⁹.

O estresse também altera a função imunológica e aumenta a suscetibilidade a inflamações e infecções, responsável pela maior parte dos casos de parto prematuro².

Quais as consequências?

As principais consequências do estresse na gestação é maior chance de parto prematuro, baixo peso ao nascer e no desenvolvimento fetal¹⁰.

O aumento do cortisol e das citocinas inflamatórias durante o desenvolvimento fetal causa impacto na estrutura e função cerebral prejudicando as funções metabólicas, o balanço energético corporal e favorecendo a obesidade tanto na infância quanto na fase adulta¹¹, maior índice de massa corporal (IMC), de taxa de gordura corporal e resistência à insulina¹².

Vários estudos mostram relações entre o estresse no período perinatal com alterações comportamentais nas crianças, maiores dificuldades de aprendizagem, maiores chances de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade¹³, além de transtornos psiquiátricos como uso de substâncias, depressão, ansiedade e esquizofrenia¹⁴.

Os fetos do gênero feminino são mais suscetíveis aos altos níveis de cortisol provavelmente pela variabilidade genética¹³.

Na comparação entre gêneros, os meninos apresentaram maiores índices de hiperatividade e atenção, já as meninas tiveram mais problemas emocionais¹⁵.

Pouco ainda se sabe se há um período específico da gestação com maior vulnerabilidade aos eventos estressores, representando assim maior risco para a gestação e para o desenvolvimento fetal/infantil. Kleinhaus et al¹⁶ selecionou indivíduos nascidos de mulheres que estavam gestantes durante a Guerra dos Seis Dias em Jerusalém, analisou a prevalência de transtornos afetivos e comparou com o período gestacional que suas mães estavam durante o conflito. Seus resultados revelaram que o primeiro trimestre é o período de maior vulnerabilidade, com risco relativo de 2.44 para transtorno bipolar, em comparação com o segundo e terceiro trimestre (0.46 e 0.45 respectivamente).

A maior vulnerabilidade de transtornos do humor se dá por duas razões. A primeira é que é no primeiro trimestre gestacional que os neuroblastos estão se diferenciando em células mais específicas, como neurônios ou micróglia¹⁷, e os neurônios que são fontes dos receptores GABAérgicos estão migrando para regiões cerebrais que formarão o córtex cerebral e tálamo¹⁸. Além disso, é no terceiro mês de gestação que se formam regiões cerebrais diretamente relacionadas com os transtornos afetivos¹⁹.

Lederman et al²⁰ avaliou 300 mulheres que estavam grávidas, em 2001, durante o ataque terrorista ao World Trade Center e concluiu que as que se encontravam no primeiro trimestre gestacional tiveram mais partos prematuros em comparação com as que estavam no segundo e terceiro trimestre.

Não somente os eventos catastróficos causam prejuízos, mas também o estresse crônico, como racismo, condições ruins de trabalho e relações maritais conflituosas².

Os dados ainda são conflituosos, já que outros estudos revelaram que o período de maior vulnerabilidade é o segundo e terceiro trimestre, principalmente nos casos em que a gestante foi exposta a carências nutricionais importantes¹⁶.

O estresse materno também causa alterações na diferenciação sexual, principalmente entre a terceira e décima segunda semana de gestação¹.

Em ratos, filhotes machos de mães submetidas ao estresse, apresentaram menor tamanho genital e testicular comparados aos controles²¹. Além disso, a descida dos testículos ocorre em menor proporção em comparação com os controles (14% contra 64%), tiveram menor capacidade copulatória e prejuízos na ejaculação. Nos filhotes fêmeas, observaram prejuízos na fertilidade e fecundi-

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

por JOEL RENNÓ JR¹, JULIANA PIRES CAVALSAN², RENATA DEMARQUE², HEWDY RIBEIRO LOBO³, AMAURY CANTILINO⁴, RENAN ROCHA⁵, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁶, GISLENE VALADARES⁷, ANTÔNIO GERALDO DA SILVA⁸

ARTIGO

dade, como alterações ovarianas e uterinas, mais abortos espontâneos e maior sangramento vaginal¹.

Assim como o HHA, o sistema simpático adrenal também é influenciado pelo estresse gestacional, o que causa alterações cardiovasculares importantes predispondo os indivíduos a doenças cardíacas¹.

O sistema imunológico construído, progressivamente, durante a embriogênese e o desenvolvimento fetal, também sofre modificações, pois está intimamente ligado com o sistema simpático e o eixo HHA para modular suas respostas frente a situações adversas. Essa comunicação inadequada entre os sistemas, parece ser a fisiopatologia de doenças autoimunes e da síndrome da fadiga crônica^{22,23}.

Comportamentos maternos durante o início da vida fetal podem determinar mudanças no DNA fetal⁴. Meaney et al²⁴ e Weaver et al²⁵ constaram que filhotes de ratos de mães mais amorosas e cuidadosas com a sua prole, apresentaram aumento da expressão do receptor da proteína de glicocorticoide e de RNA mensageiro no hipocampo e diminuição do fator liberador de corticotrofina no hipotálamo e da resposta ao estresse pelo eixo HHA.

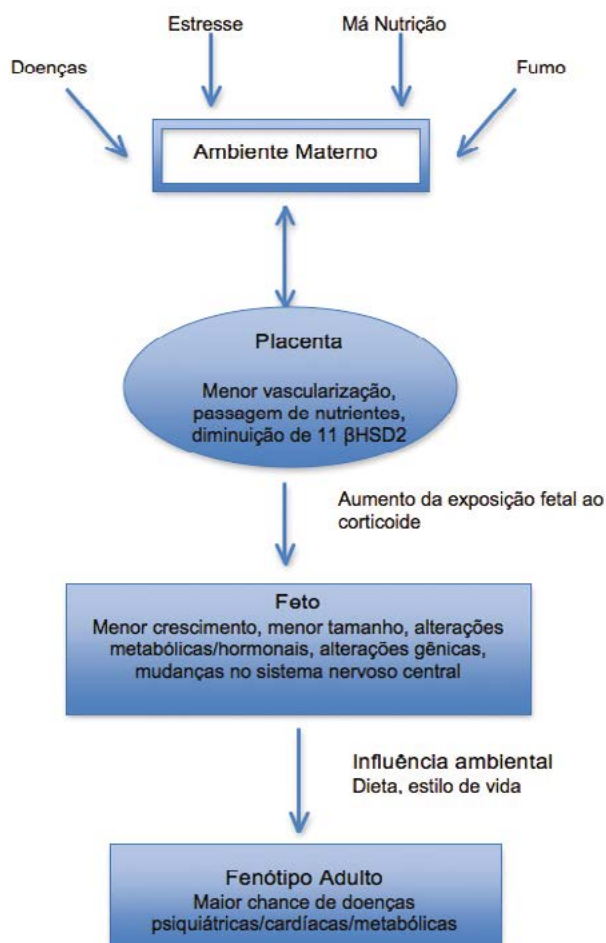
Na tentativa de avaliar se o estresse é realmente responsável pelas alterações hormonais, O'Connor et al analisaram que a ansiedade relatada por gestantes, que participaram de um longo estudo britânico (Avon Longitudinal Study of Parents and Children), estava associada com o aumento dos níveis de cortisol salivar em crianças.²⁶

Considerações Finais

Muitos estudos têm se dedicado a entender esse complexo fenômeno da programação fetal e as consequências na vida adulta e para outras gerações. No entanto, pouco ainda se conhece.

A certeza de que as inúmeras adaptações que o nosso organismo é capaz de fazer é um claro sinal de evolução, contudo também nos mostra que não estamos livres das consequências, muitas vezes, prejudiciais para a nossa espécie.

Figura 1. Panorama da programação fetal.



Esquema baseado no artigo de Cottrell et al¹⁰.



AMAURY CANTILINO⁴, RENAN ROCHA⁵, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁶

⁴Diretor do Programa de Saúde Mental da Mulher da UFPE. Professor Adjunto do Depto. de Neuropsiquiatria da UFPE. ⁵Coordenador do Serviço de Saúde Mental da Mulher das Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC). ⁶Médico Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Pesquisador do Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

Referências

- 1. Viltart O., Vanbesien-Mailliot CCA. Impact of prenatal stress on neuroendocrine programming. *TheScientificWorldJournal*. 2007;7:1493–1537.
- 2. Schetter CD. Stress processes in pregnancy and preterm birth. *Current Directions in Psychological Science*. 2009;18(4):205-209.
- 3. Schetter CD, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25:141–148.
- 4. Capra C., Tezza G., Mazzei F., Boner AL. The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. *Ital J Pediatr*. 2013;39:7. doi: 10.1186/1824-7288-39-7.
- 5. Ellman LM., Schetter CD., Hobel CJ., Chicz-DeMet A., Glynn LM., Sandman CA. Timing of fetal exposure to stress hormones: Effects on newborn physical and neuromuscular maturation. *Dev Psychobiol*. 2008;50(3): 232–241.
- 6. Lesage, J., Blondeau, B., Grino, M., Breant, B., and Dupouy, JP. Maternal undernutrition during late gestation induces fetal overexposure to gluco- corticoids and intrauterine growth retardation, and disturbs the hypothalamo–pituitary adrenal axis in the newborn rat. *Endocrinology*. 2001;142:1692–1702.
- 7. Mairesse, J., Lesage, J., Breton, C., Breant, B., Hahn, T., Darnaudery, M., Dickson, S. L., Seckl, J., Blondeau, B., Vieau, D., Maccari, S., Viltart, O. Maternal stress alters endo- crine function of the fetoplacental unit in rats. *Am. J. Physiol*. 2007;292:E1526–E1533.
- 8. Stocker, C., O’Dowd, J., Morton, N. M., Wargent, E., Sennitt, M. V., Hislop, D., Glund, S., Seckl, J. R., Arch, J. R., Cawthorne, M. A. Modulation of susceptibility to weight gain and insulin resistance in low birthweight rats by treatment of their mothers with leptin during pregnancy and lactation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2004; 28:129–136.
- 9. Martini J., Knappe S., Beesdom-Baum K., Lieb R., Wittchen HU. Anxiety disorder before birth and self perceived distress during pregnancy: Associations with

Correspondência:

Dr Joel Rennó Jr

Rua Teodoro Sampaio, 352 – conj 127 – Pinheiros

São Paulo - SP

CEP 05406-000

e-mail: renjojr@terra.com.br

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

por JOEL RENNÓ JR¹, JULIANA PIRES CAVALSAN²,
RENATA DEMARQUE², HEWDY RIBEIRO LOBO³,
AMAURY CANTILINO⁴, RENAN ROCHA⁵, JERÔNIMO DE
ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁶, GISLENE VALADARES⁷,
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA⁸

ARTIGO

maternal depression and obstetric, neonatal and early childhood outcomes. *Early Human Development*. 2010;86:305–310.

- 10. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci*. 2009;3:19. doi: 10.3389
- 11. Entringer S. Impact of stress and stress physiology during pregnancy on child metabolic function and obesity risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013;16(3):320-327.
- 12. Entringer S, Buss C, Wadhwa PD. Prenatal stress and developmental programming of human health and disease risk: concepts and integration of empirical findings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*.

2010;17(6): 507–516.

- 13. Li J, Robinson M, Malacova E, Jacoby P, Foster J, Van Eekelen A. Maternal life stress events in pregnancy link to children school achievement at age 10 years. *J Pediatr*. 2013;162:483-489.
- 14. Lodge DJ, Grace AA. Developmental pathology, dopamine, stress and schizophrenia. *Int J Dev Neurosci*. 2011; 29(3):207–213.
- 15. O'Connor, T.G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, J., Adams, D., and Glover, V. Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol. Psychiatry*. 2005;58:211–217.
- 16. Kleinhaus K, Harlap S, Perrin M, Manor O, Margalit-Calderon R, Opler M, Friedlander Y, Malaspina D.

Prevenção - Tratamento - Ensino - Pesquisa



10.000m² de área verde

**CLÍNICA
JORGE
JABER**

www.clinicajorgejaber.com



Atendimentos

INTERNAÇÃO
HOSPITAL - DIA
INDIVIDUAL
GRUPO
PROGRAMA FAMILIAR
AMBULATORIAL
DOMICILIAR

Tratamentos

PSIQUIÁTRICO
DEPENDÊNCIA QUÍMICA
PSICOLÓGICO
TABAGISMO
TRANSTORNO ALIMENTAR

Convênios

AMAFRERJ
AMIL
BNDES
BRADESCO SAÚDE
CABERJ
CAMARJ
CEPEL
CNEN
ELETROBRÁS
ELETRONUCLEAR
EMBRATEL
FIO PREV
FURNAS
GAMA SAÚDE
GOLDEN CROSS
INB
IRB
MEDSERVICE
MÚTUA MAGISTRADOS
NOTREDAME
PETROBRÁS
REAL GRANDEZA
SULAMÉRICA
UNAFISCO
UNIMED
VALE DO RIO DOCE

CENTRO DE RECUPERAÇÃO
Vargem Pequena - Rio de Janeiro - RJ
Rua Elisio de Araújo, 263
Telefax: (0xx21) 2442-2230 / 2442-2583 / 2442- 4354
CEP: 22783 - 360

CONSULTÓRIOS
Leblon - Rio de Janeiro - RJ
Av. Ataíde de Paiva, 1079/1105
Telefax: (0xx21) 2529-8585 / 2540 - 9091 / 2540 - 9056
CEP: 22440-034
e-mail: jjaber@clinicajorgejaber.com.br

Resp. Técnico - CRM 5234556-0/RJ



⁷Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Mestre em Farmacologia e Bioquímica Molecular. Membro fundador do Serviço de Saúde Mental da Mulher do HC-UFMG, do Ambulatório de Acolhimento e Tratamento de Famílias Incestuosas (AMEFI, HC-UFMG), da Seção de Saúde Mental da Mulher da WPA e da International Association of Women's Mental Health.

⁸Professor da Residência Médica em Psiquiatria do HUCF – UNIMONTES – MG. Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria. Doutorado pela Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (Portugal) em convênio com o Conselho Federal de Medicina.

Prenatal stress and affective disorders in a population birth cohort. *Bipolar Disord.* 2013;15: 92–99.

- 17. Tau GZ, Peterson BS. Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 147–168.
- 18. Lloyd KG, Zivkovic B, Scatton B, Morselli PL, Bartholini G. The gabaergic hypothesis of depression. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry.* 1989;13: 341–351.
- 19. Van den Bergh BR, Mulder EJ, Mennes M, Glover V. Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioral development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29: 237–258.
- 20. Lederman, S.A., Rauh, V., Weiss, L., Stein, J.L., Hopner, L.A., Becker, M. The effects of the World Trade Center event on birth outcomes among term deliveries at three lower Manhattan hospitals. *Environmental Health Perspectives.* 2004;112:1772–1778.
- 21. Mairesse, J., Lesage, J., Breton, C., Breant, B., Hahn, T., Darnaudery, M., Dickson, S.L., Seckl, J., Blondeau, B., Vieau, D., Maccari S., Viltart O. Maternal stress alters endocrine function of the fetoplacental unit in rats. *Am. J. Physiol Endocrinol. Metab.* 2007;292(6):E1526–533.
- 22. Jara, L.J., Navarro, C., Medina, G., Vera-Lastra, O., Blanco F. Immune-neuroendocrine interactions and autoimmune diseases. *Clin. Dev. Immunol.* 2006;13:109–123.
- 23. Kavelaars, A., Kuis, W., Knook, L., Sinnema, G., Heijnen C.J. Disturbed neuroendocrine-immune interactions in chronic fatigue syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85: 692–696.
- 24. Meaney MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci.* 2005;28:456–463.
- 25. Weaver ICG, Cervoni N, Champagne FA, D'Alessio AC, Sharma S, Seckl JR, Dymov S, Szyf M, Meaney JM. Epigenetic programming by maternal behavior. *Nat Neurosci.* 2004;7:847–854.
- 26. O'Connor, T.G., Ben-Shlomo, Y., Heron, J., Golding, J., Adams, D., Glover V. (2005). Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol. Psychiatry.* 2005;58:211–217. 2010; 34:257–58.