

Período Hiporresponsivo ao Estresse

A principal característica da fase de desenvolvimento pós-natal do sistema de estresse é o chamado período hiporresponsivo ao estresse. Esta fase é caracterizada pela baixa concentração de corticosterona ou cortisol basal e pela inabilidade de responder à estressores com um aumento na secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e de corticosterona (MARTIN et al., 1977; SUCHECKI et al., 1993). Conforme Levine (2001), a administração de glicocorticóides em neonatos promove efeitos permanentes no crescimento e na diferenciação de vários sistemas, inclusive o sistema nervoso central (SNC). Assim, a manutenção de uma baixa concentração de corticosterona ou cortisol durante o desenvolvimento é essencial para sua maturação normal.

Algumas hipóteses têm sido propostas como causas do período hiporresponsivo ao estresse. Essas hipóteses incluem um impedimento da síntese, secreção e transporte de hormônio liberador de corticotrofina (CRH_ (GRINO et al., 1989) e a inabilidade da maioria dos estressores para superar um mecanismo de retroalimentação negativa aumentada (SCHMIDT et al., 2005; WALKER et al., 1986). Entretanto, muitos estudos têm demonstrado que fatores maternos são críticos para a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) no filhote e para a manutenção do período hiporresponsivo ao estresse (LEVINE, 2001 e 2002; SUCHECKI et al., 1993; SUCHEKI et al., 1995).

Conforme Levine (2001) o comportamento materno é responsável por inibir as respostas endócrinas ao estresse de filhotes após o nascimento. Segundo este estudo, durante o desenvolvimento, os sistemas periférico e central, que são responsivos ao estresse, tornam-se capazes de serem ativados. De fato, após vinte e quatro horas de separação materna, ratos neonatos mostram elevadas concentrações basais de corticosterona no plasma e apresentam uma resposta aumentada da corticosterona e do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ao estresse. A expressão do RNA mensageiro para c-fos no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) também é aumentada em filhotes que foram separados da mãe. Dent et al. (2001) demonstraram que o sistema noradrenérgico central, através de neurônios do locus coeruleus (LC), uma região do tronco encefálico, também participa na modulação da resposta neuroendócrina ao estresse em ratos privados do contato com a mãe durante o período de desenvolvimento. Em condições normais de interação entre a mãe e os filhotes, essas respostas ao estresse no neonato são suprimidas (LEVINE, 2002). Conforme Schmidt et al. (2004), a privação materna promove mudanças dinâmicas em todos os componentes do eixo HPA do neonato. Assim, diferentes aspectos do eixo HPA do filhote parecem responder à separação materna em diferentes tempos.

Segundo Levine (2001 e 2002), dentre os comportamentos realizados pela mãe que contribuem para a regulação do eixo HPA durante o desenvolvimento, a estimulação tátil parece ser capaz de prevenir a maior parte das alterações no SNC que ocorrem após a privação materna. Já a amamentação é essencial para a manutenção da não-responsividade da glândula adrenal e reduz a sensibilidade desta ao ACTH, e o contato passivo com a ninhada suprime a resposta ao estresse.

Durante o período hiporresponsivo ao estresse, tanto estimulações aparentemente inofensivas como a manipulação neonatal, quanto os estímulos estressores como o frio e choque elétrico, induzem alterações comportamentais e endócrinas na vida adulta (LEVINE, 1994). Assim, intervenções realizadas durante as duas primeiras semanas de vida pós-natal podem modificar o padrão comportamental do animal adulto e, portanto, os mecanismos responsáveis pela regulação deste.

Referências Bibliográficas

- DENT, G.W.; SMITH, M.A. & LEVINE S. Stress-induced alterations in locus coeruleus gene expression during ontogeny. *Brain Research Developmental Brain Research* 127: 23-30, 2001.
- GRINO, M.; YOUNG, W.S. & BURGUNDER, J.M. Ontogeny of expression of the corticotropin-releasing factor gene in the hypothalamic paraventricular nucleus and of the proopiomelanocortin gene in the rat. *Endocrinology* 124: 60-68, 1989.
- MARTIN, C. A.; CAKE, M. H.; HOLBROOK, N. J. Relationship between fetal corticosteroids, maternal progesterone and parturition in the rat. *Acta Endocrinology* 84: 167-176, 1977.
- LEVINE, S. The ontogeny of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. The influence of maternal factors. *Annals of the New York Academy of Sciences* 746: 275-293, 1994.
- LEVINE, S. Primary social relationships influence the development of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Physiology & Behavior* 73: 255-260, 2001.
- LEVINE, S. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the neonatal rat: the role of maternal behavior. *Neurotoxicity Research* 4: 557-564, 2002.
- SCHMIDT, M.; ENTHOVEN, L.; van WOEZIK, J.H.G.; LEVINE, S.; de KLOET, E.R. & OITZL, S. The dynamics of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis during maternal deprivation. *Journal of Neuroendocrinology* 16: 52-57, 2004.
- SCHMIDT, M.; LEVINE, S. OITZL, M.S.; van der MARK; MÜLLER, M.B.; HOLSBOER, F. & de KLOET, E.R. Glucocorticoid receptor blockade disinhibits pituitary-adrenal activity during the stress hyporesponsive period of the mouse. *Endocrinology* 146: 1458-1464, 2005.
- SUCHECKI, D.; MOZAFFARIAN, D.; GROSS, G.; ROSENFELD, P. & LEVINE, S. Effects of maternal deprivation on the ACTH stress response in the infant rat. *Neuroendocrinology* 57: 204-212, 1993.
- SUCHECKI, D.; NELSON, D.Y.; van OERS, H. & LEVINE, S. Activation and inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the neonatal rat: effects of maternal deprivation. *Psychoneuroendocrinology* 20: 169-183, 1995.
- WALKER, C. D.; PERRIN, M.; VALE, W. & RIVER, C. Ontogeny of the stress response in the rat: Role of the pituitary and the hypothalamus. *Endocrinology* 118: 1445-1451, 1986.