

# Comportamento materno em ciência básica: pesquisa translacional e aplicabilidade clínica

Maternal behavior in basic science: translational research and clinical applicability

Gabriel Natan Pires<sup>1</sup>, Sergio Tufik<sup>1</sup>, Márcia Giovenardi<sup>2</sup>, Monica Levy Andersen<sup>1</sup>

## RESUMO

Os aspectos clínicos da relação materno-infantil e assuntos a eles associados são suficientemente bem estudados e conhecidos, e de grande importância à prática médica. Contudo, algumas abordagens de pesquisa, nesse contexto, não podem ser feitas em seres humanos de forma plausível, devido a implicações éticas e ao potencial dano à saúde, tanto da mãe quanto da criança. Os estudos sobre comportamento materno em animais apresentam importância evidente em áreas clínicas, como psiquiatria e psicologia, particularmente quando considerados temas como relação materno-infantil, depressão pós-parto, desenvolvimento cognitivo e comportamental infantil, entre outros. Portanto, este ensaio teórico chama atenção para a aplicabilidade clínica de estudos sobre comportamento materno feitos em animais de experimentação em psicobiologia, considerando uma perspectiva translacional.

**Descritores:** Comportamento materno; Pesquisa médica translacional; Relações mãe-filho; Comportamento paterno; Modelos animais

## ABSTRACT

Clinical aspects of the mother-infant relationship and related issues are well studied and very relevant to medical practice. Nevertheless, some approaches in this context cannot plausibly be investigated in humans due to their ethical implications and to the potential harm to the mother's and child's health. Studies on maternal behavior in animals have evident importance to some clinical fields, such as psychiatry and psychology, particularly considering topics, including mother-infant relationship, postpartum depression, cognitive and behavioral development of children, and associated issues. Hence, this theoretical article draws attention to the clinical applicability of studies about maternal behavior in animals to psychobiology, taking into account a translational perspective.

**Keywords:** Maternal behavior; Translational medical research; Mother-child relations; Paternal behavior; Models, animal

## INTRODUÇÃO

O parto representa um momento de transição especial na relação materno-infantil. A partir deste momento, as conexões anatômicas e funcionais entre mãe e filho experimentadas durante a gestação são substituídas por lactação e várias outras interações comportamentais e fisiológicas. Essas interações ocorrem para manter mãe e filho como uma díade de desenvolvimento no aleitamento, desmame e durante o início da infância<sup>(1)</sup>. As transições relacionadas ao parto são de interesse para diversas áreas clínicas, como obstetrícia, pediatria e endocrinologia. Além disso, aspectos comportamentais da relação materno-infantil e as formas com que esta pode ser alterada devido a eventos durante gestação são de interesse especial para a psiquiatria. No campo clínico, o período de amamentação e o vínculo maternal representam um tópico de amplo interesse. Comportamento materno, depressão pós-parto e perinatal, fadiga materna e relação materno-infantil são temas de pesquisa que se destacam<sup>(1-3)</sup>.

Alguns aspectos clínicos da relação materno-infantil e as questões afins estão bem documentadas. No entanto, algumas abordagens de pesquisa nessa área não podem ser empregadas em humanos, por implicações éticas e dano potencial à saúde da mãe e da criança. Desse modo, a pesquisa básica é uma forma eficaz e útil para dissecar essa relação. Nos itens seguintes, são discutidos os motivos para utilizar modelos animais para avaliar a relação materno-infantil em humanos, descrever os modelos mais usados e os principais achados de estudos que os aplicam, além de apresentar as limitações dessas técnicas.

<sup>1</sup> Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Autor correspondente: Monica Levy Andersen – Rua Napoleão de Barros, 925 – Vila Clementino – CEP: 04024-002 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2149-0155 – E-mail: ml.andersen12@gmail.com

Data de submissão: 24/10/2012 – Data de aceite: 31/3/2013

## Por que usar modelos animais para avaliar a relação materno-infantil em humanos?

A sequência lógica de gestação, parto, aleitamento e desmame, em humanos, é marcada por diversas mudanças fisiológicas e hormonais; algumas são abruptas, como o parto, e outras são graduais, como o desmame. Ademais, as alterações psicológicas ocorrem constantemente ao longo desse contínuo e estão muito envolvidas em diversas condições, como no início da depressão pós-parto, no desenvolvimento da unidade materno-infantil e no desenvolvimento cognitivo do filho<sup>(4)</sup>.

Várias questões relacionadas a essas alterações fisiológicas e psicológicas podem ser estudadas em humanos, mas muitas são mais bem demonstradas em animais, especialmente em roedores (ratos e camundongos), por meio de modelos de comportamento materno. Na verdade, a investigação do comportamento materno em animais se mostrou valiosa para entender a relação materno-infantil e alguns temas associados. O comportamento materno em roedores é bem descrito na literatura. Em resumo, esse comportamento é composto por quatro características principais: recolhimento dos filhotes, construção do ninho, amamentação, e lambidas e limpeza da ninhada<sup>(5)</sup>. Como esses padrões comportamentais são bem caracterizados, em geral o comportamento materno de uma mãe roedora pode ser quantificado em resposta a vários contextos ou tratamentos. Os modelos animais também têm vantagens inerentes para pesquisa genérica, incluindo baixo custo, controle rígido de variáveis e ciclo de vida curto.

O estudo de comportamento materno em animais permite manipular as variáveis que não podem ser investigadas em humanos. Esses fatores incluem a administração de drogas (por exemplo: haloperidol, clozapina<sup>(6)</sup>, amisulprida e aripiprazol<sup>(7)</sup>), a administração ou manipulação de hormônios ou neurotransmissores (por exemplo: oxitocina<sup>(8)</sup> e progesterona<sup>(9)</sup>) e o uso de técnicas que podem ser estressantes tanto para a fêmea lactante quanto para a ninhada (como, por exemplo, separação materna<sup>(10)</sup>, manipulação neonatal<sup>(11)</sup>, dor crônica<sup>(12)</sup> e hipóxia materna<sup>(13)</sup>). De forma coletiva, as características inerentes à pesquisa em animais, os padrões bem descritos de comportamento materno e a possibilidade de empregar abordagens que não são viáveis em humanos fazem do comportamento materno em roedores um modelo confiável e eficiente para o comportamento materno humano, na perspectiva da ciência translacional. Tais características oferecem a oportunidade de propiciar novos *insights* sobre a relação materno-infantil, em humanos. Vários achados no contexto do comportamento materno em ratos têm

realmente implicações para as ciências clínicas, como discutido nas seções abaixo.

## Modelos animais de comportamento materno

Modelos eficientes de comportamento materno foram desenvolvidos para uso em pesquisa básica. Esses modelos baseiam-se, em geral, nas quatro características principais de comportamento mencionadas acima e nos padrões de início e fim de cuidado materno. Tais protocolos incluem aqueles empregados por Lonstein e Stern<sup>(14)</sup>, baseado em latência, frequência e duração de diversos padrões comportamentais; por Felicio et al.<sup>(15)</sup>, a partir de latência de comportamentos específicos e da presença de comportamento materno completo; e por Myers et al.<sup>(16)</sup>, que permite classificar o comportamento materno considerando a frequência de lambidas nos filhotes. Recentemente, Carola et al.<sup>(17)</sup> apresentaram um modelo que difere dos já citados, ao empregar uma análise matemática distinta das abordagens estatísticas tradicionais para estudos comportamentais. Este método intitula-se “*Hidden Markov model analysis of maternal behavior patterns*” e descreve, em detalhes, o ordenamento, agrupamento e transições entre os vários padrões de comportamento, promovendo uma completa avaliação de todo o comportamento materno. Tal modelo é promissor, mas requer mais avaliação e replicação para se tornar uma ferramenta experimental útil.

Além disso, a agressão maternal, outro aspecto do comportamento materno em animais, pode ser investigada por protocolos específicos derivados do paradigma residente-intruso<sup>(11)</sup>. Por fim, Lucion e Almeida<sup>(18)</sup> propuseram um modelo misto, que permite analisar tanto o comportamento como a agressão materna no mesmo protocolo.

## Pesquisa básica e principais achados relacionados à aplicabilidade clínica

Vários estudos foram realizados por meio desses protocolos, com muitos resultados interessantes e aplicabilidade clínica em termos de ciência translacional.

É provável que o achado mais relevante clinicamente, em pesquisa básica sobre comportamento materno, refira-se à importância do meio ambiente para o fenótipo comportamental. O fenótipo do comportamento materno é definido como possível de ser herdado, não puramente por vias genéticas clássicas, mas por um modo comportamental não genômico de herança, baseado em fatores epigenéticos e ambientais<sup>(19)</sup>. Esse argumento foi reforçado por estudos relatando que, em

ratos, a ninhada adquire os mesmos padrões de comportamento materno mostrados pela mãe. Após esclarecer a relevância do meio ambiente para o comportamento materno, observou-se que as ninhadas de mães muito lambedoras (com comportamento materno mais proeminente), quando criadas e estimuladas por mães que lambem pouco os filhotes, crescem como mães que também como mães pouco lambedoras e mostram menos cuidado materno<sup>(20)</sup>. Além disso, o fenótipo do comportamento materno é também relacionado a outras questões, como ansiedade e cognição. Em geral, os filhotes das mães que lambem mais tendem a ser menos ansiosos quando adultos e mais eficientes nas tarefas de aprendizado, memória e reconhecimento de objetos<sup>(21)</sup>. Ao extrapolar esses achados para o contexto humano, pode-se levantar a hipótese da relevância do meio ambiente e, em particular, das características da relação materno-infantil para o comportamento posterior do filho. Assim, pode-se concluir que fenótipo comportamental de um indivíduo adulto é uma função do cuidado materno que recebeu de sua mãe durante a infância.

Esses dados são especialmente interessantes se considerarmos que algumas características das interações materno-infantil podem ser passadas de mães humanas para seus filhos<sup>(22)</sup>. Ogren e Lambroso<sup>(21)</sup> descreveram que o emprego de modelos animais de comportamento materno tornou-se muito importante para investigar as consequências das experiências iniciais de vida em saúde mental durante a vida adulta. Além disso, Miller relatou que os achados de pesquisa básica em animais, se estendidos para humanos, poderiam ter papel determinante ao explicar questões relevantes, como problemas de saúde com maior duração em indivíduos menos privilegiados em termos socioeconômicos, interrupção de abuso de drogas, e tendência de crianças abusadas crescerem e serem pais que abusam, como seus próprios progenitores<sup>(23)</sup>.

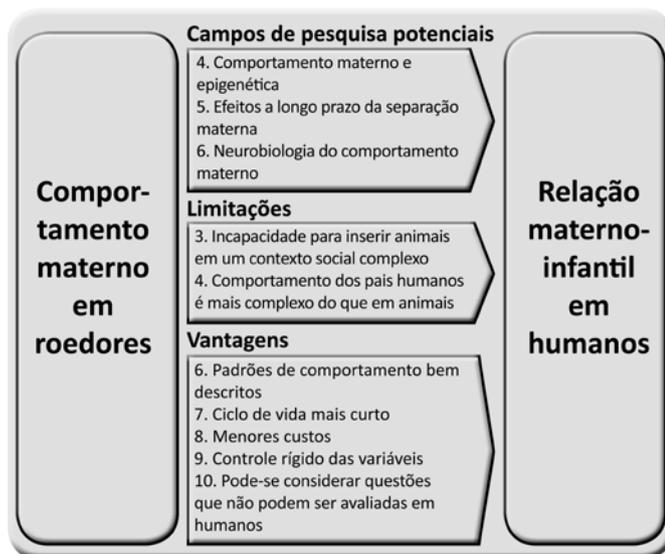
Diversos outros aspectos da relação entre cuidado materno e desenvolvimento cognitivo e comportamental dos filhos foram avaliados por meio de experimentos em animais. Por exemplo, estudos em roedores e primatas não humanos demonstraram consequências deletérias, em longo prazo, na cognição e no comportamento dos filhos, por privação de cuidado materno e separação da mãe. Tais consequências incluíam sensibilidade reduzida à dor, aumento da resposta de medo, padrões excessivamente agressivos, atraso no desenvolvimento cognitivo, sensibilidade alterada e padrão de uso de drogas<sup>(10,24-26)</sup>. Esses estudos também aumentam nossa compreensão sobre os possíveis mecanismos e a etiologia da depressão pós-parto em humanos. Recentemente,

Pawluski et al.<sup>(27)</sup> observaram uma clara relação entre contato com filhote e diminuição de comportamentos semelhantes à depressão na mãe. Esse resultado corrobora a hipótese de que o aleitamento seja o contato mais importante entre a mãe humana e a criança, e uma interrupção precoce da amamentação se relaciona com um maior risco de depressão pós-parto<sup>(28)</sup>. Nesse sentido, Smith et al.<sup>(29)</sup> observaram a indução de comportamento semelhante à depressão pós-parto em ratas submetidas a estresse durante a prenhez, ao passo que White et al.<sup>(2)</sup> relataram problemas na relação materno-infantil devido à fadiga maternal e ao estresse durante a gestação.

Vários aspectos das hipóteses relacionadas à neurobiologia do comportamento materno têm suas raízes nos experimentos com animais. Esse é o caso do modelo de aproximação-afastamento proposto por Rosenblatt e Mayer<sup>(30)</sup>, um modelo complexo focado na tendência das mães de se aproximarem de seus filhos ou evitá-los. Esse modelo tem fortes fundamentos de neuroanatomia, desenvolvidos por meio da experimentação básica<sup>(1)</sup>. Na realidade, a maior parte do conhecimento atual sobre neurobiologia, neuroquímica e circuitos neurais relacionados ao comportamento materno derivam de estudos em animais. Tal fenômeno é compreensível, dada a dificuldade de realizar essas avaliações em humanos.

Apesar da evidente relevância de experimentos em animais como um modelo de relação materno-infantil em humanos, sob uma perspectiva translacional, algumas questões devem ser levantadas para garantir a interpretação adequada desses estudos. Com certeza, o vínculo materno e o comportamento dos pais como um todo são bem mais complexos em humanos do que em animais. Mesmo com a importância atual da pesquisa translacional, em que os experimentos em animais são realizados visando à aplicabilidade clínica, deve-se ter cautela quando há uma base psiquiátrica ou psicológica. De fato, deve-se presumir que os animais não compartilham a mesma complexidade neural, cognitiva e comportamental dos humanos; eles também não dispõem de funções cognitivas e estados afetivos complexos que os levem a apresentar distúrbios psiquiátricos ou psicológicos específicos dos seres humanos. Ainda, esses animais não podem ser inseridos em um contexto social que influencia, por exemplo, o vínculo materno ou o início da depressão pós-parto. No entanto, é inegável a importância da pesquisa básica para o conhecimento da relação materno-infantil em humanos. Além disso, essa relevância pode ser extrapolada para outras áreas da investigação comportamental. Portanto, a pesquisa em animais, como um todo, e especificamente sobre a

relação materno-infantil e questões relacionadas é ainda uma grande ferramenta de investigação para entender os mecanismos subjacentes a esse comportamento e suas consequências. Há também algumas vantagens da pesquisa em animais, como baixo custo, ciclo de vida mais curto, padrões comportamentais bem descritos e capacidade para avaliar as circunstâncias que não podem ser manipuladas em humanos, o que torna esses estudos ainda mais relevantes. Um panorama geral das limitações e vantagens mais significativas do uso de animais para fins translacionais relacionados à relação materno-infantil, além dos mais relevantes campos de pesquisa nesse contexto, é mostrado na figura 1.



**Figura 1.** Principais conceitos relacionados à translação de achados básicos sobre comportamento materno para relação mãe-filho em humanos e questões afins

## CONCLUSÕES

A investigação de comportamento materno em animais tem importância evidente no contexto da ciência translacional para as áreas clínicas, incluindo psiquiatria e psicologia. Os modelos animais de comportamento materno são particularmente relevantes ao investigar alguns tópicos, como a relação materno-infantil, depressão pós-parto e questões afins. Por último, o artigo chama atenção para o significado do comportamento materno em animais para futuros achados sobre os tópicos abordados.

## REFERÊNCIAS

- Moore CL. Maternal behavior, infant development, and the question of developmental resources. *Dev Psychobiol.* 2007;49(1):45-53.
- White CP, White MB, Fox MA. Maternal fatigue and its relationship to the caregiving environment. *Fam Syst Health.* 2009;27(4):325-45.
- Poobalan AS, Aucutt LS, Ross L, Smith WC, Helms PJ, Williams JH. Effects of treating postnatal depression on mother-infant interaction and child development: systematic review. *Br J Psychiatry.* 2007;191:378-86. Review.
- Hayes MJ, Roberts S, Davare A. Transactional conflict between psychobiology and culture in the etiology of postpartum depression. *Med Hypotheses.* 2000;55(3):266-76.
- Numam M, R IT. *The neurobiology of parental behavior.* New York: Springer; 2003.
- Zhao C, Li M. c-Fos identification of neuroanatomical sites associated with haloperidol and clozapine disruption of maternal behavior in the rat. *Neuroscience.* 2010;166(4):1043-55.
- Li M, Budin R, Fleming AS, Kapur S. Effects of novel antipsychotics, amisulpiride and aripiprazole, on maternal behavior in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2005;181(3):600-10.
- Pedersen CA, Vadlamudi SV, Boccia ML, Amico JA. Maternal behavior deficits in nulliparous oxytocin knockout mice. *Genes Brain Behav.* 2006;5(3):274-81.
- de Sousa FL, Lazzari V, de Azevedo MS, de Almeida S, Sanvitto GL, Lucion AB, et al. Progesterone and maternal aggressive behavior in rats. *Behav Brain Res.* 2010;212(1):84-9.
- Weaver SA, Diorio J, Meaney MJ. Maternal separation leads to persistent reductions in pain sensitivity in female rats. *J Pain.* 2007;8(12):962-9.
- Giovenardi M, de Azevedo MS, da Silva SP, Hermel Edo E, Gomes CM, Lucion AB. Neonatal handling increases fear and aggression in lactating rats. *Physiol Behav.* 2005;86(1-2):209-17.
- Roizenblatt S, Andersen ML, Bignotto M, D'Almeida V, Martins PJ, Tufik S. Neonatal arthritis disturbs sleep and behaviour of adult rat offspring and their dams. *Eur J Pain.* 2010;14(10):985-91.
- Golan H, Kashtutsky I, Hallak M, Sorokin Y, Huleihel M. Maternal hypoxia during pregnancy delays the development of motor reflexes in newborn mice. *Dev Neurosci.* 2004;26(1):24-9.
- Lonstein JS, Stern JM. Effects of unilateral suckling on nursing behavior and c-fos activity in the caudal periaqueductal gray in rats. *Dev Psychobiol.* 1999;35(4):264-75.
- Felicio LF, Mann PE, Bridges RS. Intracerebroventricular cholecystokinin infusions block beta-endorphin-induced disruption of maternal behavior. *Pharmacol Biochem Behav.* 1991;39(1):201-4.
- Myers MM, Brunelli SA, Shair HN, Squire JM, Hofer MA. Relationships between maternal behavior of SHR and WKY dams and adult blood pressures of cross-fostered F1 pups. *Dev Psychobiol.* 1989;22(1):55-67.
- Carola V, Mirabeau O, Gross CT. Hidden Markov model analysis of maternal behavior patterns in inbred and reciprocal hybrid mice. *PLoS One.* 2011;6(3):e14753.
- Lucion AB, Almeida RMM. On the dual nature of maternal aggression in rats. *Aggres Behav.* 1996;22(5):365-73.
- Francis D, Diorio J, Liu D, Meaney MJ. Nongenomic transmission across generations of maternal behavior and stress responses in the rat. *Science.* 1999;286(5442):1155-8.
- Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for nongenomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res.* 2001;133:287-302.
- Ogren MP, Lombroso PJ. Epigenetics: behavioral influences on gene function, part I. Maternal behavior permanently affects adult behavior in offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2008;47(3):240-4.
- Benoit D, Parker KC. Stability and transmission of attachment across three generations. *Child Dev.* 1994;65(5):1444-56.
- Miller G. Epigenetics. The seductive allure of behavioral epigenetics. *Science.* 2010;329(5987):24-7.
- Trickett PK, McBride-Chang C. The developmental impact of different forms of child abuse and neglect. *Dev Rev.* 1995;15:26.
- Ladd CO, Huot RL, Thirivikraman KV, Nemeroff CB, Meaney MJ, Plotsky PM. Long-term behavioral and neuroendocrine adaptations to adverse early experience. *Prog Brain Res.* 2000;122:81-103.
- Moffett MC, Vicentic A, Kozel M, Plotsky P, Francis DD, Kuhar MJ. Maternal

- separation alters drug intake patterns in adulthood in rats. *Biochem Pharmacol.* 2007;73(3):321-30.
27. Pawluski JL, Lieblich SE, Galea LA. Offspring-exposure reduces depressive-like behaviour in the parturient female rat. *Behav Brain Res.* 2009;197(1):55-61.
  28. Gallup GG, Nathan Pipitone R, Carrone KJ, Leadholm KL. Bottle feeding simulates child loss: postpartum depression and evolutionary medicine. *Med Hypotheses.* 2010;74(1):174-6.
  29. Smith JW, Seckl JR, Evans AT, Costall B, Smythe JW. Gestational stress induces post-partum depression-like behaviour and alters maternal care in rats. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(2):227-44.
  30. Rosenblatt JS, Mayer AD. An analysis of approach/withdrawal processes in the initiation of maternal behavior in the laboratory rat. In: Hood KE, Greenberg G, Tobach E, editors. *Behavioral development.* New York: Garland Press; 1995.