

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Experiências adversas na infância - consequências psicopatológicas e importância de uma boa orientação

Ana Rita Gonçalves Pedrosa

M

2018



Dissertação de candidatura para conclusão de Mestrado Integrado em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

- Artigo de Revisão Bibliográfica

Título: Experiências adversas na infância – consequências psicopatológicas e importância de uma boa orientação

Autor: Ana Rita Gonçalves Pedrosa¹

Orientador: Dr. Manuel Pedro Soares Monteiro²

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar (ICBAS), Universidade do Porto.

¹Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 201305045
Endereço eletrónico: ritagpedrosa@gmail.com

²Docente de mobilidade externa, departamento de Pedopsiquiatria do Centro Hospitalar do Porto
Endereço eletrónico: pedrosmonteiro@gmail.com

Maio, 2018

A aluna:

Ana Rita Gonçalves Pedrosa

(Ana Rita Gonçalves Pedrosa)

O orientador:

Manuel Pedro Soares Monteiro

(Manuel Pedro Soares Monteiro)

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Pedro Monteiro, por ter aceitado orientar esta dissertação e pelas sugestões dadas ao longo da sua realização.

Agradeço, ainda, à minha faculdade, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, onde fui muito bem recebida e encontrei as condições necessárias para poder desempenhar um bom trabalho.

RESUMO

Introdução: A infância é um período crítico de desenvolvimento, sendo, por isso, fundamental avaliar a influência que as experiências vividas nesta idade podem ter na estrutura, organização e atividade cerebrais e no restante organismo.

Objetivos: O principal objetivo é sistematizar os conhecimentos atuais sobre os efeitos nefastos das adversidades vividas em idade precoce, tanto a curto como a longo prazo, bem como entender os mecanismos fisiopatológicos associados e a importância de uma boa orientação.

Metodologia: Foi realizada uma pesquisa na base de dados eletrónica *PubMed* e na plataforma *Center of the Developing Child* da *Harvard University*, tendo sido selecionados os artigos dos últimos 15 anos (desde 2003), que incluíam uma combinação das seguintes palavras-chave: “Adverse Childhood Experiences”, “mental disorders”, “physiopathology”, “brain”, “screening” e “prevention”.

Desenvolvimento: Diversos estudos têm constatado que as experiências vivenciadas em idade precoce influenciam a construção da identidade pessoal, sendo que quando adversas, tornam o indivíduo mais vulnerável à psicopatologia e podem, por isso, ter consequências nefastas na saúde física e mental. Por outro lado, tem também sido alvo de estudos a razão pela qual alguns indivíduos desenvolvem psicopatologia, enquanto que outros, ainda que submetidos a adversidades semelhantes, não o fazem. Um estudo muito importante que foi pioneiro e deu atenção a esta temática foi realizado pelo grupo de investigação conhecido como *Adverse Childhood Experiences (ACE)* – e abordou os efeitos na saúde das adversidades vivenciadas na infância. Para a realização deste estudo, o referido grupo de investigação desenvolveu, então, um questionário de autorrelato para adultos que pretende avaliar as experiências adversas que dada pessoa sofreu no decorrer da sua infância – *Family ACE Questionnaire*. Este questionário existe, atualmente, já numa versão portuguesa, o que demonstra que também em Portugal se começa a dar relevo a este assunto. Dado a prevalência e importância das adversidades numa idade precoce, torna-se relevante questionar os doentes e integrar a história do desenvolvimento pessoal na avaliação clínica, com o objetivo de definir estratégias de intervenção que atuem o mais precocemente possível.

Conclusão: Vivenciar adversidades numa idade precoce tem um elevado impacto na saúde dos indivíduos, sendo fulcral o desenvolvimento de estratégias para a sua prevenção primária e secundária. Programas de apoio que se focam na relação entre a criança e a figura parental parecem ser dos mais efectivos.

Palavras-chave: Abuso infantil, *stress*, perturbações mentais, cérebro, prevenção primária, resiliência

ABSTRACT

Introduction: Childhood is a critical period of development, therefore it is essential to assess the influence that experiences lived at this age can have on the structure, organization and activity on the brain and rest of the organism.

Objective: The main objective is to systematize the current knowledge about the deleterious effects of adversities lived at an early age, at both short and long-term, as well as to understand the pathophysiological mechanisms and the importance of a good guidance.

Methodology: The search was conducted in the PubMed electronic database and in Harvard University's *Centre of the Developing Child* platform, having acquired articles from the last 15 years (since 2003) and that included the combination of the following keywords: "Adverse Childhood Experiences", "mental disorders", "physiopathology", "brain", "screening" and "prevention".

Development: Several studies have found that experiences lived at an early age influence the construction of personal identity and, when adverse, make the individual more vulnerable to psychopathology. Therefore, these experiences can have harmful consequences on physical and mental health. On the other hand, studies have also investigated why some individuals develop psychopathology and others don't, even when faced with similar adversities. A very important study that pioneered and brought attention to this issue was conducted by the research group known as *Adverse Childhood Experiences (ACE)* and addressed the health effects of adversities experienced at an early age. In order to carry out this study, the above-mentioned research group developed a self-report questionnaire for adults that evaluates the adverse experiences that a particular person has suffered during their childhood - *Family ACE Questionnaire*. This questionnaire has currently a Portuguese version, which shows that Portugal is also beginning to highlight this issue. Given the prevalence and importance of ACE, it is relevant to question the patients and to integrate their history of personal development in the clinical evaluation, in order to define intervention strategies that can be used as early as possible.

Conclusion: Experiencing adversity at an early age has a high impact on the health of individuals and the development of strategies that involve the primary and secondary

prevention is crucial. Support programs that focus on the relationship between child and the parental figure seem to be the most effective.

Key words: Child Abuse, *stress*, mental disorders, brain, primary prevention, resilience

ABREVIATURAS

ACE Study - *Adverse Childhood Experiences Study*

ACTH - Corticotrofina

ADN - Ácido desoxirribonucleico

CRF - *Corticotropin-releasing factor*

CRH – *Corticotropin-releasing hormone*

DPOC - Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

EAI – Experiências adversas na infância

HHSR - Hipotálamo-hipófise-supra-renal

HSV – *Herpes Simplex vírus*

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	- 1 -
OBJETIVOS	- 2 -
METODOLOGIA.....	- 3 -
DESENVOLVIMENTO	- 4 -
Epidemiologia.....	- 4 -
Impacto.....	- 5 -
Adverse Childhood Experiences Study e suas descobertas	- 6 -
Adaptação do indivíduo ao <i>stress</i>	- 7 -
Consequências das EAI na criança.....	- 9 -
Consequências das EAI no adulto.....	- 11 -
Mecanismo fisiopatológico na associação entre as EAI e a saúde.....	- 12 -
Importância de uma boa orientação	- 15 -
CONCLUSÃO	- 18 -
BIBLIOGRAFIA	- 19 -

INTRODUÇÃO

Apesar de a medicina estar em constante evolução, acredita-se, atualmente, num sistema de saúde focado na pessoa e no seu bem-estar e que enquadre as experiências vividas durante a infância como um importante fator a ter em conta no desenvolvimento do indivíduo.^{1,2}

O desenvolvimento é um processo contínuo que se inicia a nível pré-natal e que envolve a interação de vários fatores internos, como a genética, e externos, como os fatores ambientais. Eventos adversos vivenciados durante a infância podem enquadrar-se, então, na componente ambiental e têm sido associados a perturbações na saúde do indivíduo.¹

O termo “experiências adversas na infância” (EAI) tem sido largamente utilizado em estudos com o intuito de compreender as suas implicações na saúde pública e refere-se a eventos traumáticos ou passíveis de causar *stress* durante os primeiros 18 anos de vida.³ Pode incluir, sem ser um conceito limitante, situações como o abuso (emocional, físico ou sexual), a negligência (emocional ou física), o crescimento em contacto com situações de violência doméstica, de abuso de substâncias como álcool ou droga por um adulto cuidador, pai/mãe com doença mental e, ainda, eventos como o divórcio, a separação ou a prisão do pai ou da mãe.⁴ Em 2009, a Organização Mundial de Saúde e o *National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion* reuniram-se para avaliar as consequências a nível da saúde pública das EAI e recomendaram a expansão do conceito, devendo este, passar a incluir o casamento forçado, o testemunho de um crime ou de violência na comunidade, o *bullying* e a violência física ou emocional entre irmãos.⁵ Apesar disso, as EAI são um conceito difícil de definir, visto que dependem de questões de ordem cultural e dependem da interpretação que o indivíduo tem sobre as várias situações aqui contempladas. Para além disso, termos como “maus-tratos infantis” e “*stress* tóxico” são, muitas vezes, usados como sinónimos, realçando a falta de consenso na delimitação do conceito. Ainda assim, o termo EAI tem abrangido cada vez mais experiências consideradas como adversas, sendo mais abrangente que o de maus-tratos, que parece estar associado mais especificamente a situações de abuso e negligência.⁶

OBJETIVOS

Esta dissertação tem como objetivo a sistematização dos conhecimentos atuais sobre as EAI e os seus efeitos nefastos, quer a curto quer a longo prazo, bem como fazer uma revisão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta associação e da importância da deteção precoce e de uma correta orientação.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa na base de dados eletrônica *PubMed* e na plataforma *Center of the Developing Child* da *Harvard University*, tendo-se adquirido as versões integrais dos artigos mais importantes. Recorreu-se, igualmente, à lista de referências dos artigos referidos, de modo a obter artigos adicionais que pudessem ser pertinentes para a dissertação. Foram utilizados artigos nos seguintes idiomas: inglês, português e espanhol, tendo sido selecionados os artigos dos últimos 15 anos (desde 2003), que incluíam uma combinação das seguintes palavras-chave: “Adverse Childhood Experiences”, “mental disorders”, “physiopathology”, “brain”, “screening” e “prevention”. Foi, ainda, utilizado um artigo de 1998 que se mostrou pertinente, embora fora do período referido.

DESENVOLVIMENTO

Epidemiologia

Segundo dados obtidos do *National Survey of Children's Health*, realizado em 2011-2012, 48% das crianças americanas sofreram pelo menos uma das nove adversidades avaliadas e 22,6% registraram duas ou mais.⁷ Outra análise, também realizada em 2011, que incluía outros parâmetros como *bullying*, demonstrou que cerca de 57,7% das crianças e jovens com menos de 18 anos vivenciam, pelo menos, uma EAI por ano. A mesma análise, também, defende que a exposição a uma EAI aumenta a probabilidade da criança ou jovem ter tido, igualmente, exposição a outras.⁸

Estudos semelhantes na Europa são escassos e focam-se, maioritariamente, no abuso sexual ou físico.⁹ A prevalência estimada dos maus-tratos infantis na Europa é de 22,9% para o abuso físico, 29,1% para o abuso emocional, 9,6% para o abuso sexual (13,4% em raparigas e 5,7% em rapazes), 16,3% para a negligência física e 18,4% para a negligência emocional.¹⁰

Relativamente à realidade nacional, Portugal foi classificado como um dos países com piores resultados a nível da proteção infantil. Dos fatores de risco identificados potenciadores desta situação encontram-se a pobreza e o baixo nível educacional.¹⁰

A prevalência oficial dos maus-tratos em Portugal é realizada por agências de proteção infantil, como a Comissão Nacional de Proteção das Crianças e Jovens em Risco. Sendo assim, em 2012, foram seguidos 69007 casos de possíveis maus tratos infantis em Portugal, dos quais 33379 foram arquivados. Das 69007 crianças acompanhadas foram identificadas 990 (1,4% do total) em “situação de deficiência” pelas Comissões de Proteção de Crianças e Jovens. No entanto, estes valores parecem subestimar o verdadeiro problema. Um estudo posterior em adultos portugueses, realizado com o recurso ao *Childhood Trauma Questionnaire-Short Form*, demonstrou que 14,7% dos indivíduos tinham sido expostos a maus-tratos moderados a severos durante a infância e que 67% deles tinha sofrido mais do que uma adversidade. A negligência e o abuso emocionais foram, dentro das variáveis analisadas, as que obtiveram valores mais significativos, contrariamente ao abuso sexual, que foi a que obteve menos. Estes valores foram inferiores aos registados nos Estados Unidos e na Alemanha.¹⁰ Assim, a prevalência oficial dos maus-tratos em Portugal obtida pelas agências portuguesas (1,4%), quando comparada com estes valores obtidos posteriormente, é baixa. No entanto, este resultado vai de encontro à opinião de outros autores, que revelam existir altas percentagens de casos não revelados pelas agências de proteção de menores.^{9,10} Embora os questionários

pareçam dar números mais fidedignos, tem-se demonstrado que o abuso emocional é difícil de detetar, passando despercebido por vários anos e com sérias consequências. Apesar de ser frequente a recorrência a estudos retrospectivos para obter valores de prevalência, estes valores podem estar, igualmente, falseados, visto que muitos doentes não se recordam corretamente do ocorrido, correndo o risco de subestimar ou sobrestimar a frequência e intensidade dos acontecimentos. Poderão, ainda, negar esses acontecimentos, para proteção de terceiros.¹¹

As percentagens mais baixas em Portugal relativamente aos Estados Unidos podem ser justificadas pela complexidade da definição de EAI, sendo que as variáveis analisadas poderão ser diferentes de acordo com os vários estudos realizados. Um exemplo disso é a inclusão do parâmetro *bullying* num dos estudos referidos anteriormente nos EUA. Para além disso, muitos dos indivíduos analisados no estudo português são adultos que cresceram no decorrer de uma época em Portugal onde vigorava um regime político mais autoritário, que influenciava outras áreas, como a familiar, sendo frequente a existência de uma dinâmica familiar mais rígida e austera. É, portanto, provável, embora este facto não tenha sido especificamente investigado, que face à época em que crescerem, existam adultos de maior idade que tenham uma ideia cultural diferente sobre algumas das variáveis analisadas, considerando-as legítimas e não as vendo como potenciais causadoras de dano. Estes indivíduos podem, assim, não relatar situações, que noutras perspetivas podem ser consideradas de abuso físico, contribuindo para uma subestimação dos valores referidos.^{10,12}

Assim, apesar dos avanços no estudo deste tema, a verdadeira dimensão do problema é ainda desconhecida e são poucos os países com bons sistemas de deteção e vigilância, sendo que mesmo aqueles que os têm, continuam a apresentar uma alta percentagem de crianças que sofrem maus-tratos e que permanecem sem ser detetadas.^{11,13}

Impacto

Numerosos estudos têm avaliado a adversidade durante a infância, tanto pela sua prevalência como pelo forte impacto no desenvolvimento e saúde do indivíduo. Assim, estudos neurobiológicos têm demonstrado que determinados níveis de *stress*, vivenciados durante a infância, têm efeitos deletérios no cérebro e noutros sistemas fisiológicos.¹⁴⁻¹⁶

Sendo assim, quando aos sistemas biológicos se associam experiências de infância positivas, estes sistemas fortificam-se e as crianças têm uma maior tendência a crescer de

forma saudável.¹⁷ Por outro lado, um mau ajuste a traumas vividos na infância está associado a consequências psicopatológicas e disfunções fisiológicas tanto no decorrer da infância como na idade adulta. Estas alterações podem refletir-se na aprendizagem, no comportamento (respostas mal adaptativas perante adversidades futuras) e a nível fisiológico (uma “hiperresposta” ou uma resposta cronicamente ativa ao *stress*). As adversidades na infância são, assim, consideradas determinantes major do desenvolvimento de patologias na idade adulta.^{7,18-20} Para além do impacto na saúde, também o impacto económico se revela significativo.²¹

É fundamental referir que, frequentemente, as crianças nestas situações não passam, apenas, por uma adversidade mas por várias e, frequentemente, de forma repetida. Assim, só abordando-as como um todo é que é possível chegar a uma avaliação da relação gradual entre a exposição a EAI e os resultados decorrentes destas a nível social e na saúde.^{10,14,22} Apesar disso, a maioria dos estudos realizados sobre esta temática tem-se limitado a investigar as EAI individualmente e independentemente, não tendo em conta o efeito cumulativo.²³

A noção de que uma doença que surge no adulto pode ter início numa idade tão precoce tem enormes implicações na saúde pública e na prevenção. É desta premissa que advém o crescente interesse nos mecanismos biológicos que estão por trás deste fenómeno.¹⁹

Adverse Childhood Experiences Study e suas descobertas

Um estudo pioneiro realizado por investigadores norte-americanos, chamado de *Adverse Childhood Experiences Study* (*ACE Study*), é uma das maiores investigações sobre a temática das EAI. Este grupo de investigadores tem realizado estudos muito relevantes no âmbito das consequências das adversidades, no sentido de perceber como é que estas se relacionam com a morbimortalidade e como é que se refletem no bem-estar geral, no comportamento social e de risco para a saúde, nas doenças e nos custos económicos associados à saúde. Assim, o “*ACE Study*” avaliou 17000 adultos de meia-idade e identificou uma correlação significativamente positiva entre as experiências adversas durante a infância e o estado de saúde dos adultos décadas depois. Para serem avaliadas as várias EAI, os autores do estudo elaboraram um questionário que envolvia três tipos de abuso (emocional, físico ou sexual) e cinco tipos de disfunção do ambiente familiar. Os participantes deveriam assinalar cada uma das adversidades que tivessem vivenciado até aos seus 18 anos e o resultado era calculado usando o número total de EAI

que um indivíduo tivesse experienciado. Assim, o estudo revelou que várias experiências traumáticas contribuem para o desenvolvimento, anos mais tarde, de inúmeras doenças, nomeadamente a doença cardíaca, a hipertensão arterial, a doença pulmonar crónica, perturbações depressivas, perturbações de ansiedade, tentativa de suicídio, fraturas, doença hepática, cancro e morte precoce. Por exemplo, adultos que tenham experienciado quatro ou mais EAI apresentam um risco duas vezes superior de desenvolver um Acidente Vascular Cerebral, quando comparados a adultos que vivenciaram três EAI. Isto indica um efeito dose-resposta, visto que cada EAI adicional aumenta exponencialmente o risco de um maior impacto físico e mental no adulto. Estes estudos têm sido realizados com um número significativo de participantes, o que confere bastante relevância aos resultados.^{3,5,6}

A associação entre adversidades vividas na infância e estilos de vida pouco saudáveis no adulto está bem documentada. Assim, verifica-se uma associação entre as EAI e múltiplos comportamentos de risco, como o hábito de fumar, o alcoolismo, o abuso de substâncias ilícitas, o sedentarismo, e decorrente deste último, uma maior incidência de obesidade. O que estes autores sugerem é que estes comportamentos de risco funcionam como mecanismos de *coping* para a adversidade. Isto justifica, por exemplo, o porquê de adolescentes que vivenciaram experiências adversas na infância terem maior tendência a iniciar o consumo de álcool mais cedo, contribuindo, desta forma, para um maior risco de disfunção física e psicológica.⁶

Para além desta associação entre o *stress* crónico e certos comportamentos de risco, é importante referir que parece existir, igualmente, uma associação entre o *stress* crónico e alterações fisiológicas que persistem na idade adulta, sendo estas um fator relevante para o desenvolvimento de doenças, mesmo na ausência de comportamentos de risco.¹

Adaptação do indivíduo ao *stress*

Várias doenças têm, portanto, as EAI como contribuinte importante para a sua etiologia, independentemente de se tratar de um caso de abuso físico ou sexual, ou de negligência emocional, por exemplo. No entanto, é o contínuo vivenciar destas experiências indutoras de *stress* que funciona como um desarranjo no desenvolvimento da criança. Este conceito de *stress* é difícil de definir e de quantificar. Refere-se a uma ameaça real ou imaginária que pode comprometer a integridade psicológica ou física do indivíduo, e caso o faça, torna-se tóxico. Apesar disso, nem todo o *stress* deve ser visto de forma negativa, sendo, em determinadas circunstâncias, benéfico.²⁴

Assim, o *National Scientific Council on the Developing Child* propôs três tipos de resposta ao *stress* em crianças:

- O *stress* positivo, que é de curta duração e de intensidade leve a moderada, onde há a presença de um adulto responsável e cuidador que ajuda a criança a lidar com a situação adversa. Ocorre quando a criança tem de lidar com ligeiras frustrações como por exemplo na toma de uma vacina. No entanto, quando existe um ambiente estável e de suporte, o adulto tem um efeito protetor e facilita o retorno ao normal dos sistemas fisiológicos de resposta ao *stress*. Assim, este tipo de *stress* é benéfico para o crescimento e desenvolvimento normal da criança.
- O *stress* tolerável está associado a experiências de maior gravidade, como a morte de um familiar, uma doença grave, o divórcio dos pais, um desastre natural ou o vivenciar de um ato de terrorismo. No entanto, quando a criança tem a ajuda de um adulto que lhe dê o suporte e apoio necessários, o risco destas experiências evoluírem para consequências negativas a longo prazo é inferior.
- O *stress* tóxico é, então, a mais perigosa forma de *stress*, e resulta de uma intensa ativação, frequente ou prolongada, dos sistemas de resposta ao *stress* na ausência de uma relação protetora de um adulto cuidador. As situações avaliadas no estudo “*ACE Study*”, já descritas anteriormente, e que incluem adversidades como o abuso sexual, a negligência, o abuso de substâncias por parte parental e a depressão de um dos pais são exemplos de situações que podem originar este tipo de *stress*.²⁴⁻²⁷

Apesar de se acreditar que a resiliência pode mitigar o impacto das EAI, existe relativamente pouca informação que examine a extensão no qual este efeito ocorre.²⁸ A adaptação do organismo ao *stress* vai depender de inúmeros fatores, condicionando a capacidade de certos indivíduos conseguirem ultrapassar situações adversas, como EAI, e evitar o impacto negativo destas mais facilmente que outros. A esta característica, mais presente em certos indivíduos que em outros, dá-se o nome de resiliência, que é a capacidade de transformar o *stress* tóxico num *stress* tolerável e, conseqüentemente, reduzir o impacto negativo, fisiológico e psicológico, provocado por esse *stress*. Embora seja necessário uma maior investigação, vários fatores parecem contribuir para o indivíduo ser resiliente, estando, por exemplo, entre eles, uma melhor capacidade de auto-controlo.²⁹

Outro modelo que aborda esta diferente resposta dos indivíduos face às mesmas adversidades é a teoria da suscetibilidade diferencial, proposta por *Belsky*. Esta teoria defende que os indivíduos apresentam diferentes suscetibilidades à influência do

ambiente, existindo, portanto, pessoas que são mais fortemente afetadas pelo ambiente, quer positivamente quer negativamente, que outras. Por outras palavras, o desenvolvimento do indivíduo varia consoante este é mais ou menos suscetível às experiências que o ambiente lhe proporciona, sendo que quando este é influenciado em grande proporção por experiências negativas, tem, igualmente, mais tendência a que, quando sujeito a influências ambientais positivas, estas surtam um maior efeito. Trata-se, assim, de uma influência para “o melhor e para o pior” e pensa-se estar associada a características individuais como a genética e a personalidade.³⁰⁻³⁴

É da opinião de certos investigadores que este modelo de suscetibilidade diferencial pode explicar as características que tornam um indivíduo resiliente. Eles acreditam que a resiliência poderá ser explicada pela simples particularidade destes indivíduos, considerados resilientes, não serem tão maleáveis. Assim, se por um lado, estes indivíduos têm a capacidade de ser menos influenciados pelas situações negativas do meio, por outro, quando necessitam, tiram menor benefício de ambientes de suporte e de apoio positivos.^{33,35} Embora ainda não esteja esclarecido, acredita-se que indivíduos menos suscetíveis possam, simplesmente, necessitar de intervenções positivas de maior intensidade para obter resultados similares àqueles obtidos por indivíduos susceptíveis.³³

Embora a resposta ao *stress* varie consoante as características do indivíduo, o tipo e a duração do *stress*, o suporte social recebido, o ambiente familiar e as relações protetoras existentes vão, também, condicionar esta resposta. O *timing* em que a exposição à adversidade ocorre é crítico. A plasticidade cerebral durante a infância faz com que este período seja especialmente sensível à influência de hormonas associadas à resposta ao *stress*, que podem induzir alterações no desenvolvimento cerebral, incluindo a capacidade de adaptação a adversidades futuras, ou seja, a resiliência que o indivíduo vai demonstrar numa idade mais tardia.²⁴

Ainda assim, é necessária uma melhor compreensão dos mecanismos por trás da resiliência ou da diferente suscetibilidade ao ambiente, na medida em que poderá ser de grande ajuda para identificar as melhores estratégias para ajudar estas crianças e prevenir possíveis consequências negativas das EAI.²⁶

Consequências das EAI na criança

Apesar das inúmeras pesquisas que associam as EAI a doenças no adulto, pesquisas que se focam no impacto na infância são limitadas.³⁶

Estudos realizados parecem demonstrar uma maior associação entre indivíduos expostos a EAI e a realização de atos de violência, quando comparados a outros indivíduos sem historial de adversidades na infância.³⁷ Também parece haver uma associação significativa entre as EAI e o desenvolvimento de comportamentos violentos e, conseqüente, aumento da criminalidade na adolescência.³⁸

Para além disso, diversos estudos verificaram, ainda, uma maior associação com o desenvolvimento de comportamento antissocial, de mau controlo de impulsos, de má tolerância ao *stress* e de dificuldade em confiar e socializar.^{29,39} Assim, estas crianças têm uma maior dificuldade em se aproximarem de outras pessoas. Podem, ainda, formar imagens negativas dos próprios, desenvolver baixa autoestima e sentimentos de incompetência, que podem persistir na idade adulta.^{3,40,41}

Outra relação importante já evidenciada em diversos estudos é a presença de mau desempenho escolar e o desenvolvimento de comportamentos de risco para a saúde, como o hábito de fumar, o consumo exagerado de álcool e o consumo de drogas, que, por sua vez, são fatores de risco para a deterioração da saúde mental na idade adulta. Por outro lado, os investigadores associam o desenvolvimento destes comportamentos a uma forma de adaptação à situação vivenciada.^{3,6,41-43} Relativamente ao desempenho escolar, alterações neurológicas associadas ao *stress* crónico podem ter um impacto negativo nas funções cognitivas, que incluem a aprendizagem, a memória, a atenção visual e o desempenho escolar, sendo que crianças com exposição a duas ou mais EAI são 2,67 vezes mais propensas a ter de repetir o ano, quando comparadas com crianças sem essa exposição.^{7,20,44}

Particularmente, o abuso sexual parece ter um grande impacto e ter efeitos particularmente prejudiciais no desenvolvimento emocional dos indivíduos, estando ligado a sentimentos de vergonha, culpa, impotência e dificuldades em formar e manter relações mais íntimas.^{41,45}

Relativamente a outras patologias da saúde mental, há, também, associação com: perturbação de conduta, perturbação de hiperatividade com défice de atenção e perturbação de oposição e desafio.^{46,47}

Este efeito na saúde mental, que inclui a dificuldade em confiar e em se aproximar de outras pessoas, pode ser intergeracional ao contribuir para a formação de um ciclo, em que indivíduos que crescem em condições de adversidade têm menor probabilidade de promover um ambiente adequado e ótimo para o crescimento dos seus filhos, sendo que, a ausência desta relação estável e de suporte pode funcionar como um fator de risco e potenciar, então, uma maior exposição a EAI ou uma maior dificuldade no desenvolvimento de resiliência na geração seguinte.⁴⁶

Face ao referido anteriormente, seria útil o desenvolvimento de uma forma de rastreio que possa ser realizada por aqueles que estão em contato com as crianças, como médicos, enfermeiros, educadores e professores com o objetivo de identificar crianças que vivenciaram EAI e estão em risco, de modo a intervir com programas terapêuticos adequados e prevenir resultados indesejáveis.^{2,37,48} Para além disso, as pesquisas sugerem que a presença contínua de um adulto de confiança, que dê suporte à criança, reduz dramaticamente o impacto das EAI na saúde mental e a adoção de comportamentos de risco, estando esta relação presente em todos os estratos económicos.^{2,29}

Consequências das EAI no adulto

Evidências das neurociências, biologia molecular, genética e epigenética parecem indicar que a influência das experiências vividas em criança se estendem ao longo do tempo, afetando o indivíduo já na idade adulta ao influenciarem a aprendizagem, o comportamento e a saúde física e mental.^{15,16}

Inúmeras pesquisas do impacto a longo-termo das EAI têm-se focado na sua relação com a doença mental. Assim, são vários os estudos que têm evidenciado uma associação entre a presença de EAI e um risco aumentado de patologias como as perturbações depressivas, as perturbações de ansiedade (perturbação de ansiedade generalizada, fobias específicas e perturbação de pânico), a perturbação de *stress* pós-traumático, a disfunção sexual, a perturbação de personalidade e a perturbação dissociativa.^{3,46,47,49} Já relativamente aos distúrbios psicóticos, a associação é controversa. Apesar disso, são cada vez mais as evidências que reforçam esta associação e apontam para uma relação dose-resposta.⁵⁰ Outros estudos também demonstraram uma associação entre as EAI e vários distúrbios de sono.⁵¹

Consequências como o risco aumentado de suicídio ou o abuso de substâncias também são mais frequentes em indivíduos expostos a adversidades durante a infância, sendo o abuso emocional um dos principais fatores associados.⁵²

Estudos têm mostrado, ainda, uma associação entre desordens somatoformes e EAI. As evidências parecem demonstrar que crianças vítimas de maus-tratos têm mais tendência a expressar emoções através de sintomas físicos.^{14,53} Uma associação semelhante tem sido feita em pessoas com hipocondria. Verificou-se que estes doentes têm um maior historial de adversidades na infância, sobretudo o de pais com abuso de drogas ou álcool.¹⁴

Também se verificou uma associação mais significativa entre os maus tratos a nível emocional e sequelas a nível psiquiátrico relativamente aos maus tratos físicos.⁵⁴

As EAI estão, também, associadas a patologias de outros sistemas do organismo. Assim, estudos demonstraram associação com doença autoimune, sendo que traumas durante a infância aumentam a probabilidade de hospitalizações com este diagnóstico.⁵⁵ Outras associações foram feitas com doença cardíaca isquémica^{6,18,56}, cefaleias frequentes⁵⁷, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)^{6,56,58}, doença hepática^{6,56,59}, cancro^{6,60}, hipertensão arterial⁵⁶, fraturas^{6,56}, e até morte precoce⁵⁶.

De acordo com o “ACE Study” situações como o abuso e a negligência infantil estão fortemente associadas com muitos fatores de risco de cardiopatia isquémica, como o tabaco, a obesidade, o sedentarismo e a depressão.^{6,61} No entanto, o desenvolvimento de um comportamento de risco não parece ser o único mecanismo envolvido para a presença de patologia. Este mecanismo referido não está, ainda, completamente estabelecido, mas pensa-se que as EAI sejam responsáveis por alterações no neurodesenvolvimento e por alterações imunológicas e endócrinas que poderão estar associadas ao desenvolvimento de patologias.^{15,40,41,62}

Mecanismo fisiopatológico na associação entre as EAI e a saúde

A associação entre as EAI e comportamentos de risco para a saúde está bem documentada e explica, em parte, as consequências a nível físico e mental. No entanto, os mecanismos envolvidos ainda não estão devidamente esclarecidos. Estes mecanismos envolvem alterações fisiológicas que persistem na idade adulta e predispõem a certas doenças, mesmo na ausência de estilos de vida prejudiciais, e incluem alterações do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal (HHSR), alterações no sistema imunológico e mecanismos epigenéticos e neurológicos.^{15,40,41,62,63}

Evidências crescentes têm associado experiências adversas precoces a alterações na atividade do sistema imunológico. Tanto níveis aumentados, como diminuídos de citocinas inflamatórias têm sido associados com exposição crónica a elevados níveis de *stress*, estando, mais frequentemente, associados a um estado pró-inflamatório. Um estudo, realizado com o intuito de tentar perceber esta associação, comparou níveis de anticorpos contra o vírus *Herpes simplex* (HSV) tipo 1 em dois grupos distintos. Num constavam crianças expostas a algum tipo de adversidade no passado, noutra, crianças que negavam qualquer tipo de EAI, sendo este último considerado o grupo controlo.

Verificou-se que o grupo das crianças que já tinham vivenciado alguma EAI, mesmo tendo sido avaliadas anos após o evento stressante, apresentavam níveis aumentados de anticorpo contra o HSV, quando comparadas ao grupo controlo, algo surpreendente tendo em conta que as taxas de infeção eram semelhantes entre os dois grupos.⁶⁴ Assim, é possível que situações indutoras de *stress* tóxico vivenciadas, nomeadamente, no decorrer da infância possam influenciar a resposta imune. Noutro estudo, verificou-se um nível elevado de marcadores inflamatórios, nomeadamente, da proteína C reativa, do fibrinogénio e de leucócitos em medição realizada a adultos que foram expostos a maus-tratos durante a sua primeira década de vida, sugerindo que, realmente, é possível que a inflamação possa ter um papel importante no impacto que as EAI têm ao longo da vida. Outra informação que corrobora esta hipótese é o facto de serem vários os estudos que associam as EAI a várias patologias com componente inflamatória, sendo a doença cardiovascular e a doença pulmonar crónica, exemplos disso.⁶⁵ Assim, as EAI poderão estar na origem de patologias que surgem no adulto, sendo a inflamação e as alterações ao nível do sistema imune possíveis mecanismos desencadeadores.^{40,64,65}

A influência do *stress* crónico no eixo HHSR tem sido documentada em vários estudos. Em condições normais, um evento desencadeador de *stress* vai provocar um aumento na produção e secreção da hormona de libertação de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo. Por sua vez, a CRH estimula a libertação da corticotrofina (ACTH) pela hipófise anterior que vai, por fim, provocar a libertação de cortisol pela supra-renal. A libertação de cortisol, por feedback negativo inibe o hipotálamo e a hipófise. Em situações de *stress* crónico, parece existir uma desregulação do eixo HHSR, sugerindo que adversidades vivenciadas em idade precoce poderão alterar, de forma persistente, a capacidade de resposta a eventos stressantes no adulto, podendo daí advir um aumento na susceptibilidade a certas patologias ao longo da vida de um indivíduo, nomeadamente na área psicopatológica. Assim, como exemplo, na depressão verifica-se, geralmente, uma hiperatividade do eixo HHSR, enquanto que na perturbação de *stress* pós-traumático há uma hipoativação deste sistema. A razão pela qual estas duas doenças apresentam níveis contrários de ativação do eixo HHSR ainda não está bem esclarecida, sendo uma alteração ao nível do recetor glucocorticoide, uma hipótese justificativa.^{3,66}

Outro processo que tem sido muito estudado é a epigenética, que investiga mecanismos biomoleculares que afetam a expressão genética sem alterarem a sequência de ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta área de investigação demonstra como a influência ambiental e as experiências em idade precoce podem influenciar quando, como e até que grau determinados genes são ativados e, a partir daí, explicar o mecanismo pelo qual a interação gene-ambiente pode afetar o comportamento, o desenvolvimento e a saúde ao longo da vida.⁶⁷ Estudos têm feito uma associação entre adversidades em idade

precoce e alterações epigenéticas que persistem na idade adulta, nomeadamente a hipermetilação e a desmetilação de locais específicos em genes associados ao *stress* biológico. Um exemplo disso é a alteração na resposta dos recetores glucocorticoides de vários locais do organismo, que poderá ser explicada por mudanças na sua expressão genética. Estes efeitos poderão persistir na idade adulta e influenciar a vulnerabilidade dos indivíduos para o desenvolvimento de psicopatologia.^{19,68}

Estes mecanismos vão condicionar, igualmente, o desenvolvimento cerebral.⁶³ Assim, o cérebro humano inicia o seu desenvolvimento aproximadamente duas semanas após a conceção e atinge a maturidade na terceira década de vida. Durante o desenvolvimento pós-natal e sob controlo genético, ocorre uma produção aumentada de sinapses, seguindo-se, posteriormente, um período de supressão das sinapses menos usadas, e, que são, portanto, consideradas inúteis. Esta supressão é influenciada pela experiência e permite que o cérebro se desenvolva de forma mais organizada e eficiente.⁶⁹ Durante esta fase de desenvolvimento existem períodos limitados no tempo em que determinadas vias neuronais são excecionalmente maleáveis. Consequentemente, durante estes períodos, chamados de períodos sensíveis, o indivíduo é muito mais sensível às influências do ambiente. Tais períodos não ocorrem simultaneamente para todas as zonas cerebrais e, além disso, têm duração variável. Assim, existem períodos específicos em que o ambiente tem uma ação mais relevante no desenvolvimento cerebral do indivíduo. O período pré-natal é predominantemente influenciado pela genética, embora influências ambientais, como agentes teratogénicos, deficiências nutricionais ou doenças possam influenciar de forma crítica o desenvolvimento cerebral. Pelo contrário, na fase pós-natal, o ambiente tem grande impacto, condicionando a forma como a genética é expressa e o desenvolvimento das várias áreas cerebrais.⁷⁰

A desregulação do sistema imunológico, com a ativação aumentada de citocinas e a desregulação do eixo HHSR, que ocorrem mediante a exposição a adversidades em idade precoce condicionam uma cascata de hormonas e neurotransmissores que vão levar, então, à criação de várias sinapses e supressão de outras, durante períodos sensíveis em indivíduos geneticamente suscetíveis, condicionando o desenvolvimento de áreas cerebrais que são, por si, mais vulneráveis.⁶³ Estas áreas, como a amígdala, o hipocampo e o córtex pré-frontal, são consideradas mais vulneráveis por um de três fatores: (1) têm um desenvolvimento pós-natal prolongado, (2) têm uma maior densidade de recetores glucocorticoides, ou (3) são uma zona onde ocorre algum grau de neurogénese pósnatal.⁷¹

Sendo assim, vários estudos em crianças sujeitas a adversidades na infância demonstram uma redução do volume cerebral, com alterações nas regiões do lobo temporal, frontal, parietal e occipital e no volume da substância cinzenta e branca, sendo que o *timing* e a cronicidade dos abusos condicionam a magnitude das alterações.⁷² Dado

ser uma das zonas mais vulneráveis e a sua elevada importância no processamento de emoções, regulação do *stress*, aprendizagem e memória, tem sido feito um esforço substancial para entender o impacto dos maus-tratos no sistema límbico.⁷⁰ Assim, embora não seja consensual entre os diversos estudos, um elevado número destes aponta para uma diminuição do volume da amígdala e do hipocampo em crianças e adolescentes que sofreram abuso e negligência.^{70,73} Para além disso, outra área muito afetada é o córtex pré-frontal⁷⁰, que também tem sido alvo de vários estudos, tal como o cerebelo.⁷⁴

Importância de uma boa orientação

A identificação precoce de problemas psicossociais é um importante passo para prevenir consequências futuras e pode melhorar o prognóstico da criança.⁴⁸ É por isso que as EAI são, atualmente, consideradas um foco central na prevenção de patologias e promoção do bem-estar.⁴

É, assim, extremamente importante a nível dos cuidados de saúde primários, que o médico de família ou até o pediatra, aprendam a reconhecer sinais precoces de *stress* tóxico de forma a identificá-lo atempadamente, podendo, assim, prevenir e mitigar os seus efeitos a curto e a longo prazo. Prevenir o *stress* tóxico requer uma abordagem multifacetada que se foque na criança, nos cuidadores e no ambiente envolvente.²⁴

Desta forma, o rastreio assume um papel essencial e atendendo a que a maioria das crianças visita o médico de família ou o pediatra regularmente, a consulta surge como uma boa oportunidade para identificar este tipo de problemas. É necessário, portanto, treinar médicos e enfermeiros no sentido destes adquirirem conhecimento desta relação entre as EAI e a saúde, tanto da criança como do adulto, para que a saibam identificar e reencaminhar, caso necessário.^{2,29,75} Existem, no entanto, evidências que demonstram que apesar do conhecimento por parte dos pediatras do efeito nefasto das EAI na criança e no adulto, a maioria continua a não realizar o rastreio para identificar estes problemas.² De referir que este rastreio não tem de ser unicamente realizado no contacto com um médico mas, pode, igualmente, ser feito por outros profissionais de saúde e por pessoal escolar.³⁷

Os autores do “*Ace Study*” desenvolveram, na altura, um questionário, o *Family ACE Questionnaire*, que foi o primeiro a surgir dentro da temática e visava identificar adultos que tivessem enfrentado determinadas adversidades no decorrer da infância.^{6,76} Este questionário foi traduzido para português por *Silva e Maia*.⁷⁷ Assim, tem-se procurado o desenvolvimento de ferramentas de rastreio que possam ser, igualmente, utilizadas na

criança numa tentativa de as referenciar e ajudar o mais precocemente possível.^{4,76} Para isso a versão original não poderia ser usada, visto que corresponde a um questionário retrospectivo. Para além disso, surge a dificuldade do questionário poder não ser apropriado para usar em pais que têm de responder pelos filhos mais novos. Não faria sentido, por exemplo, o pediatra perguntar diretamente a um pai se este estaria a cometer algum tipo de abuso no próprio filho.⁷⁸

Deste modo, ao longo do tempo foram surgindo outras versões do questionário, com função, igualmente, de rastreio mas englobando um maior número de adversidades não abordadas no original e que tentaram ser direcionadas para crianças ou adequados de forma a serem respondidos pelos pais. Um exemplo é o *Family Map Inventories* que foi validado para uso em programas de visita a casa, onde um profissional de saúde visita os casais que foram recentemente pais, para identificar alguma situação de risco e ao mesmo tempo encaminhá-los na aprendizagem sobre o desenvolvimento do filho.⁷⁸

Outros autores têm uma opinião divergente, questionando se não será mais vantajoso detetar estas situações apenas quando provoquem sintomatologia ou patologia, em que há já, atualmente, um tratamento estabelecido, visto que frequentemente se faz o tratamento contra as sequelas, não havendo um tratamento específico para a adversidade em si. Estes mesmos autores são da opinião que é, então, necessária uma maior investigação para entender se é vantajosa a existência de um rastreio sistemático e de rotina a toda a população e definir o que deve ser rastreado, isto é, se são os sintomas, as adversidades, os pais ou as crianças. A dúvida prende-se, igualmente, com o facto de o rastreio acarretar esforço e prática, custos monetários e o risco de se estar a cometer sobretreamento.⁷⁹

Apesar disso, a maioria dos autores acredita que face ao elevado impacto das EAI e ao elevado custo-benefício da sua prevenção se justifica um aumento do investimento na prevenção destas.⁴⁹ No entanto, apesar da difusão de várias medidas de intervenção nas últimas décadas, só uma pequena parte delas parece ser eficaz.⁴³

É necessário identificar os pontos ao longo do desenvolvimento da criança no qual intervenções para prevenir EAI são fundamentais. É também importante ter noção que as intervenções realizadas não vão obter os mesmos resultados nos vários participantes e vão depender do quão suscetível é o indivíduo ao ambiente, como foi referido na teoria da suscetibilidade diferencial, e do tipo de intervenção realizada.³³

Ainda assim, a erradicação das EAI permanece um desafio difícil de concretizar e, conseqüentemente, torna-se fundamental desenvolver resiliência numa tentativa de mitigar o impacto das adversidades. Resultados parecem defender que a presença de um adulto de confiança estável, e que forneça o apoio necessário à criança, ajude a reduzir o risco de comportamentos prejudiciais à saúde em mais de metade dos indivíduos expostos a

EAI e a transformar o *stress* tóxico em tolerável, reduzindo os seus efeitos nefastos ao longo da vida. Chega-se portanto à conclusão, que uma boa relação com um adulto, por exemplo, um pai, é fundamental para o bem-estar da criança e para a sua saúde, tanto no momento, como futuramente, sendo este o foco de várias terapias realizadas.^{2,37} Portanto, programas de apoio que visem melhorar e fortalecer a relação entre a criança e uma figura parental são de extrema importância, sendo considerados a componente mais forte no desenvolvimento da resiliência.^{29,37} Outros fatores podem ser úteis para atenuar o risco de *stress* tóxico, incluindo certas alterações na dinâmica familiar, um ambiente escolar adequado, um bom acesso a cuidados de saúde e serviços sociais e a realização de atividades extracurriculares.^{2,80}

Por outro lado é importante investir em intervenções focadas nos pais ou na figura parental e que mostrem bons resultados, visto estes poderem estar a lidar com situações que possam potenciar ou até provocar o *stress* tóxico tanto no indivíduo em questão, como na criança. Dentro destas situações enquadram-se a doença mental, a pobreza ou a sua própria história de EAI.⁴² Num estudo realizado, mães que experienciaram abuso sexual em crianças descreveram a parentalidade como um contínuo processo de “reabrir feridas passadas”.⁸¹ Assim, este tipo de intervenção é fundamental para quebrar ciclos de adversidade e incentivar boas práticas que possam ser transmitidas ao longo das gerações.⁴²

Apesar dos programas focadas na família serem eficazes, existem várias barreiras que diminuem a sua eficácia. Um exemplo disso são os *workshops* parentais, que visam ensinar aos pais boas práticas que possam melhorar o ambiente familiar. No entanto, muitos pais sentem-se “diminuídos” por frequentarem este tipo de programas. Uma solução para este problema seria a realização destes *workshops* num contexto de cuidados primários, que permitiria diminuir o estigma associado e aumentar o número de pais participantes.²

Vários programas surgiram na vertente escolar, com o objetivo de tornar as escolas num ambiente mais saudável e enriquecedor para as crianças. Estes programas visam promover competências socioemocionais, reduzindo, ao mesmo tempo, problemas comportamentais e melhorando os resultados académicos. As crianças são ensinadas a trabalhar em grupo, o que facilita o desenvolvimento de novas amizades e a aceitação e confiança interpessoal.²

Desta forma, é necessário uma intervenção a vários níveis, sendo fundamental a atenção do médico, no sentido de melhorar a prevenção e o rastreio precoces destas situações.²

CONCLUSÃO

As experiências adversas na infância são, cada vez mais vistas, como um problema de saúde pública, extremamente prevalente e atual, e com uma enorme repercussão na saúde dos indivíduos, tanto a curto como a longo prazo. Na criança, verifica-se uma maior tendência para a criminalidade, um pior desempenho escolar e uma maior incidência de sentimentos de incompetência e de baixa autoestima. No adulto, há uma associação com várias patologias do foro psiquiátrico, como as perturbações de ansiedade, a perturbação de *stress* pós-traumático e a perturbação de personalidade, entre outras. Para além disso, existem evidências que demonstram uma associação significativa com outro tipo de patologias. São exemplo a doença cardíaca isquémica, o cancro e a presença de cefaleias frequentes, entre outras.

O mecanismo por trás desta associação ainda não está bem estabelecido. No entanto, parece envolver sistemas como o eixo HHSR, o sistema imunológico e alterações epigenéticas e neurológicas. A nível do desenvolvimento cerebral, estas alterações parecem causar uma diminuição do volume cerebral e afetar sobretudo o sistema límbico.

Dado o potencial prejudicial das EAI torna-se importante identificar estas situações o mais precocemente possível, sendo essencial transmitir estes conhecimentos aos cuidados primários e ao pediatra, que ao terem a possibilidade de lidar com o doente numa primeira fase, poderão rastrear e, desta forma, prevenir ou mitigar as consequências que advêm da exposição a adversidades numa idade mais precoce.

Vários estudos têm sido realizados numa tentativa de encontrar as melhores estratégias, quer para prevenir o desenvolvimento de EAI, quer para combater os seus efeitos nefastos a curto e a longo prazo. Os programas de apoio que se focam na relação entre a criança e a figura parental parecem ser dos mais efetivos ao contribuírem para o desenvolvimento de resiliência. É, igualmente, fundamental o apoio a nível escolar.

O efeito das EAI na saúde a curto e a longo prazo está bem caracterizado e a sua prevenção poderá ajudar a reduzir a incidência de várias patologias, o gasto económico associado e contribuir para uma sociedade onde vigore o bem-estar.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuehn BM. AAP: Toxic stress threatens kids' long-term health. In: *Jama*. Vol 312. United States 2014:585-586.
2. Biglan A, Van Ryzin MJ, Hawkins JD. Evolving a More Nurturing Society to Prevent Adverse Childhood Experiences. *Acad Pediatr*. 2017;17(7s):S150-s157.
3. Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006;256(3):174-186.
4. Vega-Arce M, Nunez-Ulloa G. [Screening of adverse childhood experiences in preschoolers: scoping review]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017;74(6):385-396.
5. Anda RF, Butchart A, Felitti VJ, Brown DW. Building a framework for global surveillance of the public health implications of adverse childhood experiences. *Am J Prev Med*. 2010;39(1):93-98.
6. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med*. 1998;14(4):245-258.
7. Bethell CD, Newacheck P, Hawes E, Halfon N. Adverse childhood experiences: assessing the impact on health and school engagement and the mitigating role of resilience. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(12):2106-2115.
8. Finkelhor D, Turner HA, Shattuck A, Hamby SL. Violence, crime, and abuse exposure in a national sample of children and youth: an update. *JAMA Pediatr*. 2013;167(7):614-621.
9. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet*. 2009;373(9657):68-81.
10. Dias A, Sales L, Hessen DJ, Kleber RJ. Child maltreatment and psychological symptoms in a Portuguese adult community sample: the harmful effects of emotional abuse. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(7):767-778.
11. Hardt J, Rutter M. Validity of adult retrospective reports of adverse childhood experiences: review of the evidence. *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(2):260-273.
12. Machado C, Goncalves M, Matos M, Dias AR. Child and partner abuse: self-reported prevalence and attitudes in the north of Portugal. *Child Abuse Negl*. 2007;31(6):657-670.
13. Glaser D. How to deal with emotional abuse and neglect: further development of a conceptual framework (FRAMEA). *Child Abuse Negl*. 2011;35(10):866-875.
14. Reiser SJ, McMillan KA, Wright KD, Asmundson GJ. Adverse childhood experiences and health anxiety in adulthood. *Child Abuse Negl*. 2014;38(3):407-413.
15. Shonkoff JP. Leveraging the biology of adversity to address the roots of disparities in health and development. In: *Proc Natl Acad Sci U S A*. Vol 109 Suppl 2. United States 2012:17302-17307.
16. Fox SE, Levitt P, Nelson CA, 3rd. How the timing and quality of early experiences influence the development of brain architecture. *Child Dev*. 2010;81(1):28-40.
17. Center on the Developing Child (2010). *The Foundations of Lifelong Health* (InBrief). Retrieved from www.developingchild.harvard.edu . In.
18. Dong M, Giles WH, Felitti VJ, et al. Insights into causal pathways for ischemic heart disease: adverse childhood experiences study. *Circulation*. 2004;110(13):1761-1766.
19. Bick J, Naumova O, Hunter S, et al. Childhood adversity and DNA methylation of genes involved in the hypothalamus–pituitary–adrenal axis and immune system: Whole-genome and candidate-gene associations. *Development and psychopathology*. 2012;24(4):1417-1425.

20. Spratt EG, Friedenbergl SL, Swenson CC, et al. The Effects of Early Neglect on Cognitive, Language, and Behavioral Functioning in Childhood. *Psychology (Irvine, Calif)*. 2012;3(2):175-182.
21. Florence C, Brown DS, Fang X, Thompson HF. Health care costs associated with child maltreatment: impact on medicaid. *Pediatrics*. 2013;132(2):312-318.
22. Maia Â, Guimarães C, Carvalho C, Capitaio L, Carvalho S, Capela S. *Maus-tratos na infância, psicopatologia e satisfação com a vida: um estudo com jovens portugueses*. 2006.
23. Dong M, Anda RF, Felitti VJ, et al. The interrelatedness of multiple forms of childhood abuse, neglect, and household dysfunction. *Child Abuse Negl*. 2004;28(7):771-784.
24. Franke HA. Toxic Stress: Effects, Prevention and Treatment. *Children (Basel)*. 2014;1(3):390-402.
25. Shonkoff JP, Boyce WT, McEwen BS. Neuroscience, molecular biology, and the childhood roots of health disparities: building a new framework for health promotion and disease prevention. *Jama*. 2009;301(21):2252-2259.
26. Murray JS. Toxic stress and child refugees. *J Spec Pediatr Nurs*. 2018;23(1).
27. Center on the Developing Child (2007). *The Impact of Early Adversity on Child Development* (InBrief). Retrieved from www.developingchild.harvard.edu . In.
28. Zolkoski SM, Bullock LM. Resilience in children and youth: A review. *Children and Youth Services Review*. 2012;34(12):2295-2303.
29. Bellis MA, Hardcastle K, Ford K, et al. Does continuous trusted adult support in childhood impart life-course resilience against adverse childhood experiences - a retrospective study on adult health-harming behaviours and mental well-being. *BMC Psychiatry*. 2017;17:110.
30. Belsky J. Differential Susceptibility to Environmental Influences. *International Journal of Child Care and Education Policy*. 2013;7(2):15-31.
31. Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychological bulletin*. 2009;135(6):885.
32. Belsky J, Pluess M. Beyond risk, resilience, and dysregulation: Phenotypic plasticity and human development. *Development and Psychopathology*. 2013;25(4pt2):1243-1261.
33. Ellis BJ, Boyce WT, Belsky J, Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH. Differential susceptibility to the environment: An evolutionary–neurodevelopmental theory. *Development and psychopathology*. 2011;23(1):7-28.
34. Center on the Developing Child (2015). *The Science of Resilience* (InBrief). Retrieved from www.developingchild.harvard.edu . In.
35. Belsky J, Pluess M. The Nature (and Nurture?) of Plasticity in Early Human Development. *Perspect Psychol Sci*. 2009;4(4):345-351.
36. Burke NJ, Hellman JL, Scott BG, Weems CF, Carrion VG. The impact of adverse childhood experiences on an urban pediatric population. *Child Abuse Negl*. 2011;35(6):408-413.
37. Fox BH, Perez N, Cass E, Baglivio MT, Epps N. Trauma changes everything: examining the relationship between adverse childhood experiences and serious, violent and chronic juvenile offenders. *Child Abuse Negl*. 2015;46:163-173.
38. Pinto RJ, Fernandes AI, Mesquita C, Maia AC. Childhood Adversity Among Institutionalized Male Juvenile Offenders and Other High-Risk Groups Without Offense Records in Portugal. *Violence Vict*. 2015;30(4):600-614.
39. Duke NN, Pettingell SL, McMorris BJ, Borowsky IW. Adolescent violence perpetration: associations with multiple types of adverse childhood experiences. *Pediatrics*. 2010;125(4):e778-786.
40. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav*. 2012;106(1):29-39.
41. Hughes K, Lowey H, Quigg Z, Bellis MA. Relationships between adverse childhood experiences and adult mental well-being: results from an English national household survey. *BMC Public Health*. 2016;16:222.

42. Bellis MA, Hughes K, Leckenby N, Perkins C, Lowey H. National household survey of adverse childhood experiences and their relationship with resilience to health-harming behaviors in England. *BMC Medicine*. 2014;12(1):72.
43. Topitzes J, Mersky JP, Dezen KA, Reynolds AJ. Adult Resilience among Maltreated Children: A Prospective Investigation of Main Effect and Mediating Models. *Children and youth services review*. 2013;35(6):937-949.
44. Pechtel P, Pizzagalli DA. Effects of early life stress on cognitive and affective function: an integrated review of human literature. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214(1):55-70.
45. Lalor K, McElvaney R. Child sexual abuse, links to later sexual exploitation/high-risk sexual behavior, and prevention/treatment programs. *Trauma Violence Abuse*. 2010;11(4):159-177.
46. Read J, Bentall RP. Negative childhood experiences and mental health: theoretical, clinical and primary prevention implications. In: *Br J Psychiatry*. Vol 200. England 2012:89-91.
47. Kessler RC, McLaughlin KA, Green JG, et al. Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry*. 2010;197(5):378-385.
48. Crone MR, Zeijl E, Reijneveld SA. When do parents and child health professionals agree on child's psychosocial problems? Cross-sectional study on parent-child health professional dyads. *BMC Psychiatry*. 2016;16:151.
49. Bellis MA, Hughes K, Leckenby N, et al. Adverse childhood experiences and associations with health-harming behaviours in young adults: surveys in eight eastern European countries. *Bull World Health Organ*. 2014;92(9):641-655.
50. Read J, Bentall RP, Fosse R. Time to abandon the bio-bio-bio model of psychosis: Exploring the epigenetic and psychological mechanisms by which adverse life events lead to psychotic symptoms. *Epidemiol Psychiatr Soc*. 2009;18(4):299-310.
51. Kajeepeta S, Gelaye B, Jackson CL, Williams MA. Adverse childhood experiences are associated with adult sleep disorders: a systematic review. *Sleep Med*. 2015;16(3):320-330.
52. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The long-term health consequences of child physical abuse, emotional abuse, and neglect: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2012;9(11):e1001349.
53. Haugaard JJ. Recognizing and treating uncommon behavioral and emotional disorders in children and adolescents who have been severely maltreated: introduction. *Child Maltreat*. 2004;9(2):123-130.
54. Bifulco A, Kwon J, Jacobs C, Moran PM, Bunn A, Beer N. Adult attachment style as mediator between childhood neglect/abuse and adult depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2006;41(10):796-805.
55. Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF, Croft JB. Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosom Med*. 2009;71(2):243-250.
56. Flaherty EG, Thompson R, Dubowitz H, et al. Adverse childhood experiences and child health in early adolescence. *JAMA Pediatr*. 2013;167(7):622-629.
57. Anda R, Tietjen G, Schulman E, Felitti V, Croft J. Adverse childhood experiences and frequent headaches in adults. *Headache*. 2010;50(9):1473-1481.
58. Anda RF, Brown DW, Dube SR, Bremner JD, Felitti VJ, Giles WH. Adverse childhood experiences and chronic obstructive pulmonary disease in adults. *Am J Prev Med*. 2008;34(5):396-403.
59. Dong M, Dube SR, Felitti VJ, Giles WH, Anda RF. Adverse childhood experiences and self-reported liver disease: new insights into the causal pathway. *Arch Intern Med*. 2003;163(16):1949-1956.
60. Brown MJ, Thacker LR, Cohen SA. Association between adverse childhood experiences and diagnosis of cancer. *PLoS One*. 2013;8(6):e65524.
61. Anda RF, Croft JB, Felitti VJ, et al. Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *Jama*. 1999;282(17):1652-1658.

62. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. 2017;2(8):e356-e366.
63. Teicher MH, Samson JA. Annual Research Review: Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 2016;57(3):241-266.
64. Shirtcliff EA, Coe CL, Pollak SD. Early childhood stress is associated with elevated antibody levels to herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(8):2963-2967.
65. Danese A, Pariante CM, Caspi A, Taylor A, Poulton R. Childhood maltreatment predicts adult inflammation in a life-course study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(4):1319-1324.
66. Ehler U. Enduring psychobiological effects of childhood adversity. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38(9):1850-1857.
67. Meaney MJ, Szyf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci*. 2005;7(2):103-123.
68. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*. 2009;12(3):342-348.
69. Center on the Developing Child (2007). *The Science of Early Childhood Development* (InBrief). Retrieved from www.developingchild.harvard.edu . In.
70. Bick J, Nelson CA. Early Adverse Experiences and the Developing Brain. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):177-196.
71. Teicher MH, Andersen SL, Polcari A, Anderson CM, Navalta CP, Kim DM. The neurobiological consequences of early stress and childhood maltreatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003;27(1-2):33-44.
72. De Brito SA, Viding E, Sebastian CL, et al. Reduced orbitofrontal and temporal grey matter in a community sample of maltreated children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(1):105-112.
73. Hanson JL, Nacewicz BM, Sutterer MJ, et al. Behavioral problems after early life stress: contributions of the hippocampus and amygdala. *Biol Psychiatry*. 2015;77(4):314-323.
74. Bauer PM, Hanson JL, Pierson RK, Davidson RJ, Pollak SD. Cerebellar volume and cognitive functioning in children who experienced early deprivation. *Biol Psychiatry*. 2009;66(12):1100-1106.
75. Edwards VJ, Dube SR, Felitti VJ, Anda RF. It's ok to ask about past abuse. *Am Psychol*. 2007;62(4):327-328; discussion 330-322.
76. Finkelhor D, Shattuck A, Turner H, Hamby S. Improving the adverse childhood experiences study scale. *JAMA Pediatr*. 2013;167(1):70-75.
77. Sofia P. Silva S, Maia A. *Versão portuguesa do Family ACE Questionnaire (Questionário da História de Adversidade na Infância)*. 2008.
78. McKelvey LM, Whiteside-Mansell L, Connors-Burrow NA, Swindle T, Fitzgerald S. Assessing adverse experiences from infancy through early childhood in home visiting programs. *Child Abuse Negl*. 2016;51:295-302.
79. Finkelhor D. Screening for adverse childhood experiences (ACEs): Cautions and suggestions. *Child Abuse Negl*. 2017.
80. Flaherty EG, Stirling J, Jr. Clinical report-the pediatrician's role in child maltreatment prevention. *Pediatrics*. 2010;126(4):833-841.
81. O'Dougherty Wright M, Fopma-Loy J, Oberle K. In their own words: the experience of mothering as a survivor of childhood sexual abuse. *Dev Psychopathol*. 2012;24(2):537-552.