

## O impacto do estresse na infância e doenças psiquiátricas na vida adulta: uma abordagem epigenética

### The impact of stress in childhood and psychiatric disorders in adults: an epigenetic approach

DOI:10.34119/bjhrv6n4-294

Recebimento dos originais: 17/07/2023

Aceitação para publicação: 16/08/2023

#### **Letícia Lemos**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL, CEP: 57051-160

E-mail: leticiamlemos21@gmail.com

#### **Bianca Gonçalves Batista**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL, CEP: 57051-160

E-mail: biabatistamed@gmail.com

#### **Ivonilda de Araújo Mendonça Maia**

Mestra em Pesquisa em Saúde

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL, CEP: 57051-160

E-mail: ivonildamaia@gmail.com

#### **Mariana Mendonça Maia Cavalcante**

Mestra em Biotecnologia pela Universidade Estadual do Ceará (UECE)

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL, CEP: 57051-160

E-mail: marianammaiacavalcante@gmail.com

#### **Laercio Pol Fachin**

Doutor em Biologia Celular e Molecular

Instituição: Centro Universitário Cesmac

Endereço: R. Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL, CEP: 57051-160

E-mail: laercio.fachin@cesmac.edu.br

#### **RESUMO**

Introdução: Doenças de origem psiquiátricas são responsáveis por 33% de todas as patologias não-infecciosas em todo o mundo. A exposição ao estresse tóxico durante a primeira infância tem o potencial de aumentar a susceptibilidade de um indivíduo a uma série de condições neuropsiquiátricas na fase adulta. Uma maneira pela qual o estresse pode levar a alterações neurobiológicas é através de modificações epigenéticas, alterando o padrão de metilação de genes do DNA, reconhecidamente biomarcadores para desordens psiquiátricas e de regulação comportamental. Objetivo: Reunir informações sobre os efeitos epigenéticos deletérios do estresse na primeira infância, e seu impacto futuro na saúde mental do adulto. Metodologia:

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura obtida nos bancos de dados PubMed, Scielo e LILACS, no português e inglês. Foram utilizados como descritores: Adverse Childhood Experiences, Epigenetics e Mental Disorders com o operador booleano AND, durante o período de junho de 2017 a junho de 2023. Foram selecionados 11 artigos para o presente estudo, de 71 encontrados, após análise do resumo e exclusão de artigos duplicados. Resultados: Há constatação que genes profundamente vinculados ao aumento do risco para distúrbios psiquiátricos, como o transportador de serotonina SLC6A4, são excessivamente metilados em seres humanos que foram submetidos a situações estressantes na primeira infância de acordo com o grau de severidade do estresse precoce. O estresse tóxico é a resposta mais grave do organismo, gerando um aumento significativo dos níveis de cortisol e norepinefrina, hipermetilação de genes do DNA, redução da neurogênese e mudanças no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal da criança, levando a um comprometimento cognitivo. Considerações finais: A associação entre as situações adversas na infância e mudanças no estado de metilação de numerosos genes, como o transportador de serotonina SLC6A4, pode ocasionar o aparecimento de distúrbios psiquiátricos. Dessa forma, a presente revisão expôs a necessidade do desenvolvimento de ações voltadas à prevenção e diagnóstico precoce de doenças psiquiátricas que possam ser incorporados nos programas de formação integral da criança e do adolescente para que estes contemplem e assegurem o pleno desenvolvimento das esferas física, afetiva e sócio emocional em consonância com pais e cuidadores para que fatores estressores geradores de estresse tóxico sejam mitigados.

**Palavras-chave:** estresse na infância, epigenética, doenças psiquiátricas.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Psychiatric disorders account for 33% of all non-infectious pathologies in the world. Exposure to stress during early childhood has the potential to increase a range of neuropsychiatric conditions in adulthood. Toxic stress can lead to neurobiological changes as epigenetic modifications, altering the methylation pattern of DNA genes, recognized biomarkers for psychiatric disorders and behavior regulation. **Objective:** Gather information about the deleterious epigenetic effects of stress in early childhood, and its future impact on adult mental health. **Methodology:** This is a systematic review obtained from the PubMed, Scielo and LILACS databases, in Portuguese and English. The following descriptors were used: Adverse Childhood Experiences, Epigenetics and Mental Disorders with the Boolean operator AND, during the period from June 2017 to June 2023. Eleven articles were selected for the present study, out of 71 found, after analysis of the abstract and exclusion of duplicate articles. **Results:** Toxic stress is the body's most serious response, generating a significant increase in cortisol and norepinephrine levels, reducing neurogenesis and causing changes in the child's brain development, leading to cognitive impairment. **Final Considerations:** The association among adverse situations during childhood and the changes in methylation status of numerous genes, such as the serotonin transporter SLC6A4, can lead to the onset of psychiatric disorders. The present review exposed the need for the development of actions. Prevention and early diagnosis of psychiatric illnesses that can be incorporated into programs for formation of children and adolescents so that they can ensure full development of the physical, affective spheres associated with parents and caregivers so the stressors can be mitigated.

**Keywords:** adverse childhood experiences, epigenetics, mental disorders.

## 1 INTRODUÇÃO

Doenças de origem psiquiátricas são responsáveis por 33% de todas as patologias não-infecciosas em todo o mundo e calcula-se que 700 milhões de pessoas no mundo sejam acometidas por transtornos mentais (SERAFINI, 2017). Indivíduos que experimentam traumas precoces, possuem uma probabilidade maior de desenvolver uma série de patologias, como distúrbios de humor e ansiedade, comportamentos suicidas e risco de dependência (JAWORSKA, 2019).

A exposição ao estresse tóxico durante a primeira infância, período delicado e significativo para o desenvolvimento na qual a plasticidade cerebral é a maior de toda a vida, tem o potencial de aumentar a susceptibilidade de um indivíduo a uma série de condições neuropsiquiátricas na fase adulta (SALMANZADEH, 2021). As consequências da resposta a fatores estressores no organismo podem ser divididas em três tipos: positiva, tolerável e tóxica sendo a última a mais prejudicial (BARBOSA, 2022). A alta concentração de hormônios relacionados ao estresse durante a primeira infância é tida como consequência relacionada a maus-tratos, abuso infantil, punições físicas e negligência frente a necessidades emocionais e físicas da criança (BLAZE, 2017). Adversidades enfrentadas pela família, como catástrofes, pobreza, guerras e padecimento de um dos progenitores também são importantes fatores fomentadores de estresse tóxico (BLAZE, 2017).

Uma maneira pela qual o estresse pode levar a alterações neurobiológicas é através de modificações epigenéticas, alterando o padrão de metilação de genes do DNA, reconhecidamente biomarcadores para desordens psiquiátricas e de regulação comportamental (BLAZE, 2017). Evidências epigenéticas recentes sugerem que essa alteração no padrão de metilação de genes reguladores do estresse, bem como modificações pós-traducionais de histonas e alterações na regulação por micro-RNA em indivíduos que foram submetidos a fatores estressores na primeira infância ocasionando desordens psiquiátricas (PARK, 2019).

Com isso, a presente revisão tem por objetivo reunir informações sobre os efeitos epigenéticos deletérios do estresse na primeira infância, e seu impacto futuro na saúde mental do adulto para orientar pais e cuidadores frente à importância do cuidado infantil e diagnóstico precoce para prevenção de desfechos desfavoráveis, bem como auxiliar no desenvolvimento de políticas públicas de apoio à primeira infância.

## 2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, a partir de artigos científicos, obtidos nos seguintes bancos de dados: PubMed, Scielo (Scientific Electronic Library Online) e LILACS

(Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), no idioma português e inglês. Foram utilizados como descritores: Adverse Childhood Experiences, Epigenetics e Mental Disorders com o operador booleano AND, durante o período de junho de 2017 a junho de 2023.

O critério de inclusão foram trabalhos que apresentam relação com o estresse na infância, alteração na epigenética e as consequências na fase adulta. Já os critérios de exclusão foram artigos que retratam estresse e traumas vivenciados exclusivamente na fase adulta. Foram selecionados 11 artigos para o presente estudo, de 71 encontrados, após análise do resumo e exclusão de artigos duplicados. O critério de inclusão foram trabalhos que apresentam relação com o estresse na infância, alteração na epigenética e as consequências na fase adulta. Já os critérios de exclusão foram artigos que retratam estresse e traumas vivenciados exclusivamente na fase adulta.

### 3 RESULTADOS

Mediante a busca de dados realizada no presente estudo foram captados 71 artigos nas seguintes plataformas: Pubmed (n=50), Scielo (n=1) e LILACS (n=20). Foram excluídos pelo título um total de 22 artigos. Após leitura na íntegra dos resumos para determinar sua relevância de acordo com os critérios pré estabelecidos de associação entre estresse na infância e a alteração no padrão de metilação do DNA e doenças psiquiátricas na fase adulta, resultou-se na eliminação de 30 artigos, além de 8 terem sido excluídos por duplicidade.

### 4 DISCUSSÃO

As consequências da resposta do estresse no organismo podem ser divididas em três tipos: positiva, tolerável e tóxica (SERAFINI, 2017; PARK, 2019; BARBOSA, 2022). A resposta positiva ao estresse é uma parte normal e essencial do desenvolvimento saudável, caracterizada por breves aumentos na frequência cardíaca e leve elevação nos níveis hormonais (PARK, 2019).

Diversas situações podem desencadear uma resposta positiva ao estresse, por exemplo, quando uma criança é introduzida a um novo ambiente ou novas experiências. Diferente do estresse positivo, o estresse tolerável ativa sistemas em maior proporção por ser em decorrência de dificuldades mais graves e duradouras como a perda de um ente querido (SERAFINI, 2017; BARBOSA, 2022). Entretanto, se o indivíduo recebe ajuda e apoio para se adaptar a situação adversa, as sinapses cerebrais e os sistemas se recuperam de forma favorável (PARK, 2019).

Já a resposta mais grave e menos desejável ao estresse é aquele considerado tóxico que ocorre quando uma criança experimenta adversidades frequentes ou prolongadas, abuso

emocional, negligência crônica, abuso de drogas ou doenças psiquiátricas dos pais ou responsáveis (SERAFINI, 2017; BARBOSA, 2022). As consequências desse estresse no desenvolvimento infantil geram um aumento significativo dos níveis de cortisol e norepinefrina, hipermetilação de genes do DNA, redução da neurogênese e mudanças no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal da criança, levando a um comprometimento cognitivo (JIANG, 2019).

Pesquisas epigenéticas apontam que nos últimos anos o padrão de metilação do DNA pode ser alterado por fatores como a qualidade do cuidado materno nos primeiros anos de vida ou a exposição a maus-tratos na infância, criando marcas epigenéticas que perduram ao longo da vida (BLAZE, 2017). Há constatação que genes profundamente vinculados ao aumento de risco para distúrbios psiquiátricos, como o transportador de serotonina SLC6A4, que são excessivamente metilados em seres humano submetidos a situações estressantes na primeira infância de acordo com o grau de severidade do estresse precoce (BLAZE, 2017). Esse gene (SLC6A4) apresenta consequências no desenvolvimento comportamental e sócio emocional, acarretando modificações na regulação transcricional pela via epigenética e é amplamente relacionado à exposição a adversidades no início da vida e adolescência (JAWORSKA, 2019).

A hipermetilação transcreve-se em reduzida quantidade de RNA mensageiro nos cérebros de indivíduos submetidos a fatores estressores durante a primeira infância, a qual tem como consequência uma quantidade reduzida de proteínas traduzidas a partir desses genes, o padrão foi encontrado em cérebros de vítimas de suicídio que sofreram abuso durante a infância (BLAZE, 2017). Em contrapartida, estudos envolvendo modelos animais demonstraram a importância do contato e cuidado materno para a correta metilação desses genes (JAWORSKA, 2019).

Em estudos demonstrados por Blaze (2017), existe a hipermetilação de 248 genes associados à neuroplasticidade em indivíduos com transtornos neuropsiquiátricos e que passaram por situações adversas na infância. Os fatores ambientais afetam como os genes são expressos e sob quais condições isso ocorre, as primeiras experiências da vida podem determinar como os genes são ligados e desligados e se alguns são expressos ou não (BARBOSA, 2022). Isso explica porque gêmeos geneticamente idênticos podem apresentar comportamentos diferentes, habilidades, saúde e realizações (BARBOSA, 2022).

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os transtornos psiquiátricos são resultado de uma interação complexa entre fatores ambientais e biológicos, os quais geram um fenótipo e podem determinar a sua gravidade.

Estudos em genética apontam o envolvimento de genes na determinação de alguns comportamentos patológicos. Explorar a genética molecular, os mecanismos hormonais e bioquímicos envolvidos na neurofisiologia moduladas por genes específicos podem contribuir significativamente para a prevenção de psicopatias.

A associação entre as situações adversas na infância e mudanças no estado de metilação de numerosos genes em todo o genoma, especialmente naqueles envolvidos no controle do estresse e regulação emocional a longo prazo do indivíduo, leva ao aparecimento de distúrbios psiquiátricos.

Apontando uma necessidade do desenvolvimento de ações voltadas à prevenção e diagnóstico de doenças psiquiátricas que possam ser incorporados nos programas de formação integral da criança e do adolescente para que estes contemplem e assegurem o pleno desenvolvimento das esferas física, afetiva e sócio emocional em consonância com pais e cuidadores para que fatores estressores geradores de estresse tóxico sejam mitigados.

Contudo, mais estudos são necessários para auxiliar uma compreensão completa das vias pelas quais os mecanismos epigenéticos ocorrem em diferentes níveis nos genes considerados relevantes para risco de distúrbios psiquiátricos.

## REFERÊNCIAS

- BARBOSA, M.C; BARBOSA, P.A; CUNHA, J.A. Toxic stress, epigenetics and child development. **Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Pediatria**. Vol. 98, n.1, p: 13-18, 2022.
- BLAZE, J.; ROTH, T.L. Caregiver maltreatment causes altered neuronal DNA methylation in female rodents. **Development and psychopathology**. v.29, n.2, p:477-489, 2017.
- HEMMINGSSON, E. Early Childhood Obesity Risk Factors: Socioeconomic Adversity, Family Dysfunction, Offspring Distress, and Junk Food Self-Medication. **Curr Obes Rep**. V.7, p:204-209, 2018.
- HOWIE, H.; RIJAL, C.M.; RESSLER, K.J. A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. **Dialogues Clin Neurosci**. v.21, n.4, p:417-428, Dec, 2019.
- JAWORSKA, A.P; RYBAKOWSKI, J.K. Childhood trauma in mood disorders: Neurobiological mechanisms and implications for treatment. **Pharmacol Rep**. Vol 71, n. 1, pág: 112-120. Out, 2019.
- JIANG, S; POSOTOVIT, L, *et al*. Epigenetic Modifications in Stress Response Genes Associated With Childhood Trauma. **Front. psychiatry**. Vol. 10, p:808. 2019.
- MISIAK, B.; *et al*. Adverse Childhood Experiences and Methylation of the *FKBP5* Gene in Patients with Psychotic Disorders. **J Clin Med**. v.9, n.12, p:3792, nov., 2020.
- PARK, C.; *et al*. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. **Neurosci Biobehav Rev**. v.102, p:139-152, Jul, 2019.
- SALMANZADEH, H.; AHMADI-SOLEIMANI, S.M.; AZADI, M.; HALLIWELL, L R.F.; AZIZI, H. Adolescent Substance Abuse, Transgenerational Consequences and Epigenetics. **Curr Neuropharmacol**. v.19, n.9, p: 1560-1569, 2021.
- SERAFINI, G; *et al*. The Relationship between Childhood Maltreatment and Non-Suicidal Self-Injury: A Systematic Review. **Frontiers in Psychiatry**. v.8, p:149, 2017.
- SUGLIA, S.F; KOENEN, K.C.; *et al*. Childhood and Adolescent Adversity and Cardiometabolic Outcomes: A Scientific Statement From the American Heart Association. **Circulation**. v.137, n.5, p:e15-e28, Jan, 2018.