



Trabalho de Conclusão de Curso

PUC-RS

LEILA MATOS DA SILVA JACOB
ISABELA MATOS AUGUSTO JACOB

**TRAUMAS NA INFÂNCIA E NA ADOLESCÊNCIA: IMPACTOS PROFUNDOS NO
DESENVOLVIMENTO AO LONGO DA VIDA - UMA REVISÃO DA LITERATURA SOBRE O TEPT
NA PERSPECTIVA EPIGENÉTICA**

***TRAUMA IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE: PROFOUND IMPACTS ON
DEVELOPMENT THROUGHOUT LIFE - A REVIEW OF THE LITERATURE ON PTSD FROM AN
EPIGENETIC PERSPECTIVE***

***TRAUMA EN LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA: IMPACTOS PROFUNDOS EN EL
DESARROLLO A LO LARGO DE LA VIDA - UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA SOBRE EL
TEPT DESDE UNA PERSPECTIVA EPIGENÉTICA***

PUBLICADO: 08/2024

<https://doi.org/10.47820/recima21.v5i1.5593>

**PORTO VELHO-RO
2021**

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	5
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3. RESULTADOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
4. RELEVÂNCIA E IMPACTO SOCIAL.....	15
REFERÊNCIAS.....	16

RESUMO

Este artigo aborda a importância crítica da infância e adolescência no desenvolvimento humano, destacando como esses períodos influenciam a maturação cerebral e o crescimento emocional. As transformações intensas nessa fase, tanto estruturais quanto funcionais do cérebro, são moldadas por interações complexas entre fatores genéticos e ambientais. É evidente que eventos traumáticos durante a infância, como maus-tratos, podem deixar marcas profundas no desenvolvimento neurológico e psicológico, aumentando o risco de transtornos mentais, incluindo o Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT). Esses traumas não só afetam o bem-estar emocional imediato, mas também podem alterar a expressão gênica por meio de mecanismos epigenéticos, como a metilação do DNA. A epigenética emergiu como um campo crucial para entender como experiências adversas na infância podem impactar a saúde ao longo da vida. Mudanças na metilação do DNA e outros processos epigenéticos têm sido associados a diferenças na regulação gênica relacionada ao estresse e à resposta emocional. Esses *insights* não apenas elucidam os mecanismos biológicos subjacentes aos transtornos psiquiátricos, mas também fornecem bases para estratégias preventivas e terapêuticas mais eficazes, visando mitigar os efeitos adversos de traumas na infância. Compreender essas interações entre experiências precoces, epigenética e saúde é essencial para desenvolver abordagens holísticas que promovam o bem-estar emocional e neurológico desde a infância até a idade adulta, destacando a necessidade de intervenções sensíveis ao contexto e ao estágio de desenvolvimento do indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Perspectiva Epigenética. Traumas da infância. Adolescência.

ABSTRACT

This article addresses the critical importance of childhood and adolescence in human development, highlighting how these periods influence brain maturation and emotional growth. The intense transformations in this phase, both structural and functional in the brain, are shaped by complex interactions between genetic and environmental factors. It is evident that traumatic events during childhood, such as maltreatment, can leave deep marks on neurological and psychological development, increasing the risk of mental disorders, including Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). These traumas not only affect immediate emotional well-being but can also alter gene expression through epigenetic mechanisms such as DNA methylation. Epigenetics has emerged as a crucial field for understanding how adverse childhood experiences can impact health across the lifespan. Changes in DNA methylation and other epigenetic processes have been linked to differences in gene regulation related to stress and emotional response. These insights not only elucidate the biological mechanisms underlying psychiatric disorders, but also provide the basis for more effective preventive and therapeutic strategies aimed at mitigating the adverse effects of childhood trauma. Understanding these interactions between early experiences, epigenetics, and health is essential to developing holistic approaches that promote emotional and neurological well-being from childhood to adulthood, highlighting the need for interventions that are sensitive to the individual's context and developmental stage.

KEYWORDS: Epigenetic Perspective. Childhood traumas. Adolescence.

RESUMEN

Este artículo aborda la importancia crítica de la infancia y la adolescencia en el desarrollo humano, destacando cómo estos períodos influyen en la maduración del cerebro y el crecimiento emocional. Las intensas transformaciones en esta fase, tanto estructurales como funcionales en el cerebro, están determinadas por complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales. Es evidente que los eventos traumáticos durante la infancia, como el maltrato, pueden dejar marcas profundas en el desarrollo neurológico y psicológico, aumentando el riesgo de trastornos mentales, incluido el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Estos traumas no solo afectan el bienestar emocional inmediato, sino que también pueden alterar la expresión génica a través de mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN. La epigenética se ha convertido en un campo crucial para comprender cómo las experiencias adversas de la infancia pueden afectar la salud a lo largo de la vida. Los cambios en la metilación del ADN y otros procesos epigenéticos se han relacionado con diferencias en la regulación génica relacionada con el estrés y la respuesta emocional. Estos conocimientos no solo dilucidan los mecanismos biológicos que subyacen a los trastornos psiquiátricos, sino que también proporcionan la base para estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas destinadas a mitigar los efectos adversos del trauma infantil.

PALABRAS CLAVE: Perspectiva epigenética. Traumas de la infancia. Adolescencia.

1 - INTRODUÇÃO

A infância e a adolescência são os estágios iniciais da existência, cobrindo desde o nascimento até aos 20-25 anos de idade, aproximadamente, quando ocorre a completa maturação cerebral e vários outros aspectos do crescimento e do desenvolvimento do ser humano (Arain *et al.*, 2013). Esse intervalo é consideravelmente breve em comparação à expectativa média de 75 anos de vida, de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE) de 2022.

Durante esse período, o indivíduo passa por uma notável transformação, saindo de um estado total de dependência para se tornar alguém capaz de gerenciar sua vida, tomar decisões, formar laços familiares e construir uma trajetória profissional, contribuindo para o progresso da sociedade. Durante esse curto espaço de tempo, a pessoa adquire experiências e habilidades essenciais para se adaptar às mudanças ambientais, dentre elas a linguagem e a escrita, garantindo a sobrevivência e a perpetuação da espécie (Boarati; Pantano; Scivoletto, 2016).

Nos primeiros anos de vida, o desenvolvimento cerebral é intenso, com mudanças na estrutura, sinapses, mielinização e ativação de áreas específicas, influenciadas por fatores intrínsecos genéticos, extrínsecos e ambientais. Cada etapa desse desenvolvimento é marcada por impactos de ambos os aspectos (Barbirato, 2009).

Nos últimos 50 anos, o avanço nos estudos das neurociências evidenciou a importância de se compreender os processos de desenvolvimento cerebral na infância e na adolescência, haja vista que essas são fase complexas da vida humana; portanto, é fundamental conhecer e compreender esses processos, a fim de proporcionar um acompanhamento atento, para que o indivíduo possa desenvolver plenamente seu potencial e aptidões, adquirindo diversas capacidades ao longo da evolução (Boarati; Pantano; Scivoletto, 2016).

Segundo Boarati, Pantano; Scivoletto (2016), o crescimento da criança/adolescente culmina na realização de um adulto autônomo, capaz de moldar sua vida conforme seus desejos. Contudo, falhas ocorridas por diversas razões podem resultar em dificuldades, limitações e prejuízos. Nesse cenário, os transtornos mentais emergem e, assim, compreender a saúde mental de crianças e adolescentes requer conhecer, em profundidade, o processo normal de desenvolvimento nessas faixas etárias.

Crianças e adolescentes são altamente influenciados pelo ambiente em que vivem, o que pode impactar positiva ou negativamente o seu comportamento, identidade e desenvolvimento interno. No entanto, é importante ressaltar que nem todos os comportamentos são moldados apenas pelo ambiente externo, pois os indivíduos possuem características intrínsecas, que são inatas e estão presentes desde antes do nascimento, determinadas pelos genes. Mesmo experiências únicas durante o período intrauterino ou no momento do parto podem influenciar o desenvolvimento cerebral e, conseqüentemente, afetar o surgimento de transtornos emocionais ou psiquiátricos (Boarati; Pantano; Scivoletto, 2016).

Os transtornos mentais representam um ônus econômico significativo e têm impacto negativo na produtividade e na qualidade de vida (Wittchen *et al.*, 2010). Dentre esses transtornos, aqueles relacionados ao estresse são comuns em várias sociedades e podem surgir após a exposição a estressores ambientais. O trauma pode ser definido como uma resposta a um evento profundamente angustiante ou perturbador, que sobrecarrega a capacidade de enfrentamento de um indivíduo (Giller, 1999). Nesse sentido, o estresse traumático está associado a eventos chocantes e emocionalmente avassaladores, como ameaça à vida ou lesões graves.

O Transtorno do Estresse Pós-Traumático (TEPT) é um forte componente de ansiedade, que se desenvolve após a exposição do indivíduo a um ou mais eventos extremamente ameaçadores e traumáticos, como estupro, sequestro, assalto, homicídio, catástrofes naturais, guerra entre outros. Caracteriza-se por lembranças ou recordações vívidas que invadem a consciência da pessoa em forma de *flashbacks* ou de pesadelos, acompanhados de emoções fortes e profundas, como ansiedade, medo e/ou horror e sensações físicas marcantes de forma recorrente (Dalgarrondo, 2019).

No nível clínico, o TEPT apresenta uma variedade de sintomas e/ou alterações comportamentais, como intrusões, evitação/anestesia, hiperativação, sensibilização a estressores e alterações negativas nas cognições e no humor (Bryant, 2019).

Nesse cenário, os traumas na infância representam um importante influenciador no desenvolvimento e na saúde ao longo da existência, haja vista que podem deixar uma impressão duradoura no funcionamento biológico, emocional e cognitivo, afetando a saúde a saúde em diferentes estágios da vida. Recentemente, avanços na epigenética têm ressaltado a significância das interações entre o ambiente e o genoma na regulação da expressão gênica (Papalia; Feldman, 2013).

A epigenética é o estudo das mudanças na expressão gênica ou fenótipo que ocorrem sem alterações na sequência de Ácido Desoxirribonucleico (DNA), ou seja, modificações na atividade dos genes que não alteram a sequência do DNA em si. Essas mudanças, podem ser influenciadas por diversos fatores, como ambiente, estilo de vida, dieta e exposição a substâncias químicas, e podem impactar significativamente o desenvolvimento e a saúde de um organismo. Os principais mecanismos epigenéticos incluem a metilação do DNA, modificações de histonas e Ácidos Ribonucleicos (RNA) não codificadores (Goldberg: Allis: Bernstein, 2007).

A epigenética é um campo fascinante da biologia, marcado por contribuições de diversos pesquisadores pioneiros. Um marco fundamental foi estabelecido por Conrad Hal Waddington, um dos primeiros a cunhar o termo "epigenética" e a propor a ideia de que o desenvolvimento de um organismo é influenciado por interações complexas entre seus genes e o ambiente (Bellini, 2016).

Outro marco importante veio em 1980, com os trabalhos de Arthur D. Riggs (City of Hope, 2022) e Beatrice Mintz (Zayon, 2018), demonstrando que mudanças como a metilação do DNA desempenham um papel crucial na diferenciação celular e no desenvolvimento de organismos, abrindo caminho para a compreensão mais profunda dos mecanismos epigenéticos.

Além disso, esforços de outros pesquisadores - como Adrian Bird, Rudolf Jaenisch, Howard Cedar e Eric H. Davidson - foram fundamentais para elucidar os detalhes intrincados da epigenética. Hoje, o legado desses cientistas continua a inspirar e guiar pesquisas nesse campo em constante evolução.

Esta revisão da literatura, tem como objetivo explorar e examinar os efeitos dos traumas na infância e na adolescência e das mudanças epigenéticas associadas ao desenvolvimento e à saúde. Para tanto, foram consultadas publicações de experimentos laboratoriais sobre como esses traumas podem afetar não apenas o bem-estar emocional e psicológico, mas também a saúde física em estágios posteriores. Além disso, foram considerados os mecanismos pelos quais essas experiências podem influenciar a expressão gênica, afetando a saúde e o funcionamento do organismo, bem como técnicas experimentais adotadas em cada pesquisa.

Ao entender melhor as conexões entre traumas na infância, epigenética e saúde, é possível identificar áreas críticas para intervenção e prevenção, com o objetivo de melhorar o desenvolvimento e o bem-estar de indivíduos que enfrentam/enfrentaram esse tipo de experiência. Essa compreensão ressalta a importância de abordagens abrangentes e de longo prazo, reconhecendo que os efeitos dos traumas podem persistir por muitos anos e impactar a vida de uma pessoa em várias áreas.

Nesse intuito, realizou-se busca de artigos na base de dados *Medline*, da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se os seguintes descritores: “Post traumatic stress disorder” and “epigenetic”. Inicialmente, foram identificados 371 estudos. Esses resultados foram filtrados por assunto, incluindo maus tratos infantis, psicologia da criança, epigênese e epigenética, além de se restringir a data de publicação aos últimos cinco anos; desse modo, reduziu-se para um total de dez trabalhos, que foram lidos na íntegra e mencionados ao longo deste texto, conforme sua relevância para o tema proposto.

O Quadro 1 apresenta informações sobre cada artigo selecionado, incluindo título, fonte, ano de publicação, autor(es) e assuntos abordados.

Quadro 1 - Lista de publicações dos últimos cinco anos filtradas por assunto

Título	Fonte	Ano	Autores	Assuntos
<i>Cumulative stress, PTSD, and emotion dysregulation during pregnancy and epigenetic age acceleration in Hispanic mothers and their newborn infants</i>	<i>Epigenetics</i> 18(1): 2231722, 2023 12.	2023	KATRINLI, S.; SMITH, A. K; DRURY, S. S.; COVAULT, J.; FORD, J. D.; SINGH, V.; REESE, B. O; JOHNSON, A.; SCRANTON, V.; FALL, P.;	Envelhecimento; Metilação de DNA; Epigênese Genética; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos; Feminino; Humanos; Recém-Nascido; Gravidez; Aceleração; Emoções; Hispânico ou Latino/genética; Hispânico ou Latino/psicologia; Mães; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/genética

			BRIGGS-GOWAN, M.; GRASSO, D. J.	
<i>Post-Traumatic Stress Disorder/Developmental Trauma Disorder/Complex Post-Traumatic Stress Disorder and Complementary and Integrative Medicine/Functional Medicine</i>	<i>Child Adolesc Psychiatr Clin N Am</i> ; 32(2): 317-365, 2023 04.	2023	SIMKIN, D. R.	Maus-Tratos Infantis; Medicina Integrativa; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos; Criança; Humanos; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/diagnóstico; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/terapia; Maus-Tratos Infantis/terapia
<i>Genetic and Epigenetic Association of Hepatocyte Nuclear Factor-1α with Glycosylation in Post-Traumatic Stress Disorder</i>	<i>Genes (Basel)</i> 13(6)2022 06 14.	2022	TUDOR, L.; KONJEVOD, M.; NEDIC ERJAVEC, G; NIKOLAC PERKOVIC, M.; UZUN, S.; KOZUMPLIK, O.; ZOLDOS, V.; LAUC, G.; SVOB STRAC, D.; PIVAC, N.	Epigênese Genética; Subunidade alfa do Fator 1 induzível por Hipóxia; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos; Glicosilação; Humanos; Subunidade alfa do Fator 1 Induzível por Hipóxia/genética; Polissacarídeos; RNA Antissenso/metabolismo; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/genética
<i>Epigenetic Age Acceleration and Risk for Posttraumatic Stress Disorder following Exposure to Substantiated Child Maltreatment</i>	<i>J Clin Child Adolesc Psychol</i> 51(5): 651-661, 2022.	2022	SHENK, C. E; O'DONNELL, K. J; POKHVISNEVA, I.; KOBOR, M. S; MEANEY, M. J.; BENSMAN, H. E.; ALLEN, E. K.; OLSON, A. E.	Maus-Tratos Infantis; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos; Aceleração; Adolescente; Criança; Maus-Tratos Infantis/psicologia; Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais; Epigênese Genética; Feminino; Humanos; Lactente; Masculino; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/psicologia

Continua...

Quadro 1 - Lista de publicações dos últimos cinco anos filtradas por assunto

Título	Fonte	Ano	Autores	Assuntos
<i>The Molecular Biology of Susceptibility to Post-Traumatic Stress Disorder: Highlights of</i>	<i>Int J Mol Sci</i> 22(19)2021 Oct 04.	2021	AL JOWF, G. I.; SNIJDERS, C.; RUTTEN, B. P. F;	Epigênese Genética; Epigenômica; Interação Gene-Ambiente; Predisposição Genética para Doença; Transtornos de Estresse Pós-

<i>Epigenetics and Epigenomics</i>			DE NIJS, L.; EIJSEN, L. M. T	Traumáticos/genética; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/patologia; Humanos; Fatores de Risco
<i>Intergenerational effects of maternal post-traumatic stress disorder on offspring epigenetic patterns and cortisol levels</i>	<i>Epigenomics</i> 13(12): 967-980, 2021 06.	2021	HJORT, L.; RUSHITI, F.; WANG, S-J.; FRANSQUET, P.; KRASNIQI, P.; SEBAHATE, I. ÇARKAXHIU, S.; ARIFAJ, D.; XHEMAI, V. D.; SALIHU, MI.; ALEKU, N.; RYAN, J.	Epigênese Genética; Regulação da Expressão Gênica; Hidrocortisona/metabolismo; Exposição Materna/efeitos adversos; Efeitos Tardios da Exposição Pré-Natal; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/genética; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/metabolismo; Adulto; Biomarcadores; Biologia computacional/métodos; Metilação de DNA; Suscetibilidade a Doenças; Epigenômica/métodos; Feminino; Perfilação da Expressão Gênica; Humanos; Pessoa de Meia-Idade; Gravidez
<i>Association between childhood maltreatment, psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: Evidence from a study in Borderline Personality Disorder</i>	<i>PLoS One</i> 16(3): e0248514, 2021.	2021	FLASBECK, V.; BRÜNE, M.	Transtorno da Personalidade Borderline; Maus-Tratos Infantis; Metilação de DNA; Regiões Promotoras Genéticas; Receptores de Glucocorticoides; Estresse Psicológico; Proteínas de Ligação a Tacrolimo; Adolescente; Adulto; Transtorno da Personalidade Borderline/genética; Transtorno da Personalidade Borderline/metabolismo; Transtorno da Personalidade Borderline/psicologia; Feminino; Humanos; Pessoa de Meia-Idade; Receptores de Glucocorticoides/genética; Receptores de Glucocorticoides/metabolismo; Estresse Psicológico/genética; Estresse Psicológico/metabolismo; Estresse Psicológico/psicologia; Proteínas de Ligação a Tacrolimo/genética; Proteínas de Ligação a Tacrolimo/metabolismo

Continua...

Quadro 1 - Lista de publicações dos últimos cinco anos filtradas por assunto

Título	Fonte	Ano	Autores	Assuntos
<i>Epigenetic landscape of stress surfeit disorders: Key role for DNA methylation dynamics</i>	<i>Int Rev Neurobiol</i> 156: 127-183, 2021.	2021	GATTA, E.; SAUDAGAR, V. M.; AUTA, J.; GRAYSON, D. R.; GUIDOTTI, A.	Metilação de DNA; Epigênese Genética; Estresse Psicológico; Humanos; Estresse Psicológico/genética; Estresse Psicológico/metabolismo
<i>Gene-based mediation analysis in epigenetic studies</i>	<i>Brief Bioinform</i> 22(3)2021 05 20.	2021	FANG, R.; YANG, H.; GAO, Y.; CAO, H.; GOODE, E. L.; CUI, Y.	Simulação por Computador; Metilação de DNA; Epigênese Genética; Modelos Genéticos; Adulto; Consumo de Bebidas Alcoólicas/genética; Pré-Escolar; Depressão/genética; Feminino; Humanos; Masculino; Análise de Mediação; Neoplasias Ovarianas/genética; Transtornos de Estresse Pós-Traumáticos/genética
<i>Epigenetic Blockade of Hippocampal SOD2 Via DNMT3b-Mediated DNA Methylation: Implications in Mild Traumatic Brain Injury-Induced Persistent Oxidative Damage</i>	<i>Mol Neurobiol</i> 58(3): 1162-1184, 2021 Mar.	2021	BALASUBRAMANIAN, N.; SAGARKAR, S.; CHOUDHARY, A.G; KOKARE, D. M; SAKHARKAR, A. J.	Lesões Encefálicas Traumáticas/genética; Lesões Encefálicas Traumáticas/patologia; DNA (Citosina-5)-Metiltransferases/metabolismo; Metilação de DNA/genética; Epigênese Genética; Hipocampo/enzimologia; Estresse Oxidativo/genética; Superóxido Dismutase/metabolismo; Animais; Azacitidina/farmacologia; DNA (Citosina-5)-Metiltransferases/antagonistas & inibidores; Regulação para Baixo; Inativação Gênica; Masculino; Modelos Biológicos; Degeneração Neural/complicações; Degeneração Neural/patologia; Células PC12; Regiões Promotoras Genéticas/genética; Ratos; Ratos Wistar

Fonte: Elaborado pela autora (2024). Dados da pesquisa.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

No *Boletim nº 7*, referente aos meses de outubro e novembro de 2022, intitulado *Notícias da primeira infância - prevenção da violência na infância*, a Organização de Estados Ibero-Americanos (OEIA) traz informações sobre esse tema, envolvendo crianças e adolescentes, que é um dos principais impedimentos para o desenvolvimento saudável; a incidência global é alarmante e a cada ano, afeta aproximadamente uma em cada duas pessoas entre dois e 17 anos de idade.

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) (2016), cerca de 300 milhões de crianças são vítimas de castigos físicos por parte dos seus cuidadores; a violência emocional atinge uma em cada três, enquanto uma em cada quatro crianças vive com uma mãe violentada pelo parceiro. A OMS define os maus-tratos infantis como:

[...] o abuso e a negligência de crianças menores de 18 anos, incluindo todos os tipos de maus-tratos físicos ou psicológicos, abuso sexual, abandono, negligência e exploração comercial ou outra que cause ou possa causar danos à saúde, desenvolvimento ou dignidade da criança, ou colocar em perigo sua sobrevivência, no contexto de uma relação de responsabilidade, confiança ou poder. Em algumas ocasiões, a exposição à violência do parceiro íntimo também é incluída entre as formas de maus-tratos a crianças (OMS, 2016).

Os maus-tratos infantis representam um dos preditores mais significativos do TEPT (McLaughlin *et al.*, 2017), uma condição psiquiátrica debilitante, que afeta entre 4,7% e 5,0% da população pediátrica em geral (McLaughlin *et al.*, 2013; Merikangas *et al.*, 2010), sendo que até 14,2% a 37,5% estão expostos a maus-tratos (Alisic *et al.*, 2014; Widom, 1999).

Essa alta prevalência é significativa para a saúde pública, já que o TEPT pode ter um curso grave e crônico (Green *et al.*, 2010; Santiago *et al.*, 2013), resultando em custos médicos substancialmente mais elevados (Bonomi *et al.*, 2008), mesmo em comparação com distúrbios psiquiátricos mais comuns (Ivanova *et al.*, 2011; Marciniak *et al.*, 2005).

Convém observar que muitas crianças expostas a maus-tratos não desenvolvem TEPT, de acordo com os critérios diagnósticos (Copeland *et al.*, 2007); isso sugere que, por si só, os maus-tratos não são suficientes para explicar completamente o aumento do risco desse transtorno. Nesse contexto, teorias conceituais que exploram como a adversidade na primeira infância é biologicamente internalizada indicam que os efeitos dos maus-tratos podem afetar a regulação genômica de longo prazo de diversas habilidades mentais, como atenção, humor, memória e sensibilidade à ameaça (Juster *et al.*, 2011), possivelmente contribuindo para o aumento do risco de TEPT e prolongando sua manifestação ao longo das diferentes fases do desenvolvimento.

Modificações epigenéticas - como a metilação do DNA, que envolve a adição de grupos metil em citosinas, geralmente encontrados em dinucleotídeos Citosina-fosfato-guanina (CpG) (Adams, 1995; Aristizabal *et al.*, 2019) - são consideradas mecanismos candidatos para explicar como um ambiente adverso, a exemplo dos maus-tratos infantis, pode afetar a expressão gênica. Essas modificações têm o potencial de alterar a forma

como os genes são ativados ou desativados, interferindo no funcionamento celular e nos processos biológicos.

De acordo com McGowan e Roth (2015) e Szyf e Bick (2013), as alterações epigenéticas podem ter efeitos *downstream*, ou seja, desencadear uma cascata de eventos que resulta em mudanças nos fenótipos psiquiátricos, como o TEPT. Em suma, tais alterações oferecem um mecanismo plausível através do qual os maus-tratos infantis podem deixar uma marca duradoura no genoma, favorecendo o surgimento de problemas psiquiátricos. Estudos sobre em modelos animais sugerem que essas experiências têm um impacto duradouro na função genômica. Observou-se que, ao longo do tempo, ocorrem mudanças na metilação do DNA e na expressão gênica (Liu *et al.*, 1997; Roth *et al.*, 2009; Weaver *et al.*, 2004).

Pesquisas translacionais em humanos estão começando a surgir, demonstrando também que o histórico de maus-tratos está associado a uma maior variação na metilação do DNA em diversos locais relacionados ao estresse, como SLC6A4 (Beach *et al.*, 2011; Vijayendran *et al.*, 2012), NR3C1 (McGowan *et al.*, 2009; Romens *et al.*, 2015; Turecki; Meaney, 2016) e FKBP5 (Mehta *et al.*, 2013). Esses achados sugerem que os maus-tratos infantis podem provocar alterações sustentadas na regulação da expressão gênica, especialmente em regiões relacionadas ao TEPT (Mehta *et al.*, 2011; Yehuda *et al.*, 2009).

A idade epigenética - biomarcador sensível ao estresse derivado da metilação do DNA em 353 locais CpG em todo o genoma (Horvath, 2013) - tem surgido como um índice único e abrangente do envelhecimento celular. Este biomarcador oferece poder explicativo adicional além da idade cronológica, ao avaliar o risco para diversos domínios de morbidade e mortalidade (Chen *et al.*, 2016; Horvath *et al.*, 2012; Marioni *et al.*, 2015).

Nos últimos cinco anos, um grupo de pesquisadores contribuiu significativamente para o avanço do conhecimento sobre a epigenética e sua relação com o TEPT, trazendo *insights* importantes sobre como os mecanismos epigenéticos podem influenciar a vulnerabilidade a esse transtorno e sua manifestação clínica. Os estudos mencionados a seguir, destacam a importância de se entender a complexa interação entre fatores genéticos e ambientais na etiologia e no curso dessa condição psiquiátrica, abrindo caminho para estratégias de intervenção mais personalizadas e eficazes.

Shenk *et al.* (2022), em sua pesquisa *Epigenetic age acceleration and risk for posttraumatic stress disorder following exposure to substantiated child maltreatment*, utilizaram o biomarcador sensível ao estresse (Horvath, 2013) e examinaram se acelerações na idade epigenética após a exposição a maus-tratos infantis explicam a variação naqueles que atualmente atendem aos critérios diagnósticos de TEPT. Os testes de genotipagem e quantificação do envelhecimento epigenético foram conduzidos a partir da coleta de amostra de células epiteliais da bochecha de indivíduos de oito a 15 anos de idade, expostos a maus-tratos substanciados nos 12 meses anteriores ao ingresso na pesquisa.

Os autores concluíram que o envelhecimento epigenético acelerado está relacionado ao *status* atual de TEPT, após exposição recente a maus-tratos. Seus achados sugerem que mudanças biológicas decorrentes de maus-tratos na infância

podem influenciar o risco de desenvolver TEPT. Além disso, observou-se que o aumento da idade epigenética estava associado à gravidade dos sintomas de agitação do TEPT. Com esses resultados, os pesquisadores esperam oferecer *insights* importantes sobre como os sistemas biológicos respondem ao estresse precoce e podem orientar futuras intervenções para prevenir ou tratar o TEPT na população infantil vítima de maus-tratos.

Al Jowf *et al.* (2021), na pesquisa intitulada *The molecular biology of susceptibility to post-traumatic stress disorder: highlights of epigenetics and epigenomics*, apresentam uma visão geral do conhecimento atual em relação a certos aspectos importantes e destaques nos campos da neurobiologia, epigenética e epigenômica em relação ao TEPT e concluem que a compreensão de transtorno deve considerar não apenas os aspectos psicológicos, mas também os complexos mecanismos moleculares e epigenéticos envolvidos na fisiopatologia da doença.

Os autores pontuam que os avanços na pesquisa têm revelado *insights* importantes sobre esses mecanismos, incluindo mudanças estruturais e funcionais no cérebro e alterações epigenéticas associadas ao TEPT, bem como a importância de, no futuro, para prevenção, diagnóstico e tratamento, considerar uma abordagem complexa das alterações moleculares e epigenéticas para a compreensão mais completa e eficaz do transtorno.

Katrinli *et al.* (2023), na pesquisa denominada *Cumulative stress, PTSD, and emotion dysregulation during pregnancy and epigenetic age acceleration in Hispanic mothers and their newborn infants*, buscaram avaliar as associações entre sintomas de TEPT, envelhecimento epigenético materno e gestacional em 89 díades mãe-recém-nascido, uma vez que o TEPT materno está associado ao envelhecimento epigenético gestacional acelerado em recém-nascidos, implicando o pré-natal como um período de desenvolvimento para a transmissão de efeitos ao longo das gerações. Esses pesquisadores procederam as experiências observando trauma e sintomas de TEPT nas mães, no terceiro trimestre da gravidez e utilizaram a matriz EPIC para gerar dados de metilação do DNA a partir de amostras de saliva materna e neonatal coletadas dentro de 24 horas de nascimento do bebê.

Os resultados mostraram que a exposição da mãe a eventos estressantes estava associada ao envelhecimento acelerado de *GrimAge* e *PhenoAge*, enquanto os sintomas de TEPT e a desregulação emocional estavam ligados apenas ao envelhecimento acelerado de *GrimAge*. Também, foi observado que os sintomas maternos de TEPT estavam relacionados a uma menor aceleração da idade epigenética gestacional nos neonatos. Esses achados, sugerem que o estresse pode afetar o envelhecimento celular e a saúde neonatal por meio de mecanismos epigenéticos.

O estudo de Katrinli *et al.* (2023) reforçou descobertas anteriores sobre a associação entre envelhecimento acelerado de *GrimAge*, trauma e TEPT. Além disso, destacou a utilidade da *GrimAge* em amostras de saliva para monitorar o envelhecimento e o risco de saúde. Foi observada, também, uma diferença de sexo na aceleração da idade epigenética gestacional, com fêmeas neonatais apresentando maior aceleração. No

entanto, o estudo traz limitações, como o tamanho da amostra e a homogeneidade racial dos participantes.

Hjort *et al.* (2021), na pesquisa *Intergenerational effects of maternal post-traumatic stress disorder on offspring epigenetic patterns and cortisol levels*, destacam a associação entre o TEPT materno durante a gravidez, os padrões de metilação do DNA e os níveis de cortisol na prole. 72% das mulheres estudadas apresentaram sintomas de TEPT durante a gestação. Além disso, seus filhos demonstraram níveis mais elevados de cortisol e apresentaram diferenças na metilação do DNA em genes candidatos, como NR3C1, HTR3A e BDNF. Embora, nenhuma diferença na metilação tenha alcançado níveis de significância corrigidos em todo o epigenoma, esses achados ressaltam a importância de se compreender os processos biológicos subjacentes à transmissão intergeracional dos efeitos do trauma.

Os autores pontuam, também, a importância de identificar grupos de alto risco, o que é crucial para interromper a transmissão e mitigar os efeitos dos transtornos mentais ao longo das gerações. Os resultados contribuem significativamente para o conhecimento sobre os impactos do TEPT materno na saúde da prole e destacam a necessidade de intervenções preventivas e terapêuticas direcionadas a essas populações de alto risco.

Flasbeck e Brüne (2021), em sua pesquisa *Association between childhood maltreatment, psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: Evidence from a study in borderline personality disorder*, investigaram os padrões de metilação de genes em pacientes com Transtorno de Personalidade Borderline (TBP), comparando com controles saudáveis, examinando correlações com maus-tratos na infância, sintomas psicopatológicos e habilidades empáticas.

Descobriu-se uma menor metilação do NR3C1 em pacientes com TBP, correlacionada ao trauma na infância. Embora não tenha sido encontrada associação com maus-tratos na infância, a metilação do FKBP5 foi associada à gravidade dos sintomas e à empatia. Apesar de diferenças mínimas de metilação entre grupos, destacou-se a complexidade das respostas epigenéticas ao estresse.

Essas descobertas contribuem para uma compreensão mais ampla das bases biológicas das perturbações psicológicas e indicam direções promissoras para pesquisas futuras, incluindo investigações mais aprofundadas sobre variação genética e efeitos do tratamento psicoterapêutico na metilação do DNA, o que pode contribuir para intervenções terapêuticas mais eficazes.

O estudo de Flasbeck e Brüne (2021), embora não aborde o tema desta revisão, que se trata do público infante-juvenil, corrobora as informações de interação ambiente e indivíduo e o desenvolvimento do TEPT, na perspectiva da epigenética.

O estudo conduzido por Gatta *et al.* (2021), intitulado *Epigenetic landscape of stress surfeit disorders: key role for DNA methylation dynamics*, investigou os perfis de metilação do DNA em larga escala em pacientes com TEPT, bem como sua associação com a fisiopatologia da doença. Utilizando abordagens de sequenciamento de alta resolução, os pesquisadores examinaram padrões de metilação do DNA em diferentes regiões do genoma em pacientes com TEPT e indivíduos saudáveis.

Os resultados evidenciaram alterações significativas nos padrões de metilação do DNA em pacientes com TEPT, especialmente em genes relacionados ao eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA) e às vias de resposta ao estresse. Essas descobertas oferecem novos *insights* sobre os mecanismos subjacentes ao TEPT e apontam para potenciais alvos terapêuticos baseados na modificação epigenética para essa condição mental.

3 – RESULTADOS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos revisados fornecem uma visão abrangente dos mecanismos epigenéticos envolvidos no TEPT, revelando associações entre exposição ao estresse, sintomas do transtorno e alterações na metilação do DNA. Os trabalhos analisados destacam a complexidade da interação entre fatores genéticos, ambientais e epigenéticos na etiologia e no curso do TEPT, enfatizando a importância de abordagens integrativas para a compreensão e tratamento dessa condição, uma vez que crianças e adolescentes se encontram em vulnerabilidade, vivenciando traumas que podem afetar não apenas o bem-estar emocional e psicológico, mas também a saúde física em estágios posteriores, trazendo impactos profundos no seu desenvolvimento.

Os estudos de Shenk *et al.* (2022) e Katrinli *et al.* (2023), por exemplo, encontraram evidências de que o envelhecimento epigenético acelerado está associado à exposição a maus-tratos infantis e sintomas de TEPT, tanto em crianças quanto em adultos. Da mesma forma, Hjort *et al.* (2021) destacaram a associação entre TEPT materno durante a gravidez e alterações epigenéticas na prole, ressaltando os efeitos intergeracionais do trauma. Além disso, Flasbeck e Brüne (2021) e Gatta *et al.* (2021) identificaram padrões específicos de metilação do DNA em pacientes com TEPT, sugerindo potenciais alvos terapêuticos para essa condição.

4 – RELEVÂNCIA E IMPACTO SOCIAL

As pesquisas neste campo podem oferecer melhorias no diagnóstico e no tratamento, uma vez que o entendimento dos mecanismos epigenéticos do TEPT pode levar ao desenvolvimento de biomarcadores precoces e terapias mais direcionadas.

A prevenção de traumas futuros também é outro aspecto relevante, permitindo a identificação de grupos de alto risco, com base em fatores epigenéticos. Isso pode ajudar na implementação de medidas preventivas para reduzir a incidência de TEPT em populações vulneráveis, como crianças expostas a maus-tratos.

Outro ponto importante, consiste na intervenção intergeracional. Uma vez compreendidos os efeitos intergeracionais do TEPT, pode-se direcionar intervenções para interromper a transmissão do trauma ao longo das gerações, protegendo a saúde mental de futuras famílias.

Por fim, essas descobertas podem orientar políticas de saúde mental, provendo recursos para pesquisa e intervenções que abordem não apenas os aspectos psicológicos, mas também os mecanismos biológicos do TEPT, promovendo o bem-estar da sociedade como um todo.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, R. L. Eukaryotic DNA methyltransferases--Structure and function. **Bioessays**, v. 17, n. 2, p. 139-145, 1995. DOI: 10.1002/bies.95017020.
- AL JOWF, G. I. *et al.* The molecular biology of susceptibility to Post-Traumatic Stress Disorder: highlights of epigenetics and epigenomics. **Int J Mol Sci.**, v. 22, n. 19, p. 10743, 4 oct. 2021. DOI: 10.3390/ijms221910743.
- ALISIC, E. *et al.* Rates of post-traumatic stress disorder in trauma-exposed children and adolescents: meta-analysis. **Br J Psychiatry**, v. 204, p. 335-340, 2014. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.131227.
- ARAIN, M. *et al.* Maturation of the adolescent brain. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 9, p. 449-461, 2013.
- ARISTIZBAL, M. J. *et al.* Biological embedding of experience: a primer on epigenetics. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, USA, 2019. DOI:10.1073/pnas.1820838116.
- BALASUBRAMANIAN, N. *et al.* Epigenetic Blockade of Hippocampal SOD2 Via DNMT3b-Mediated DNA Methylation: Implications in Mild Traumatic Brain Injury-Induced Persistent Oxidative Damage. **Mol Neurobiol**, v. 58, n. 3, p. 1162-1184, mar. 2021.
- BARBIRATO, F. D. G. **A mente de seu filho**: como estimular as crianças e identificar os distúrbios psicológicos na infância. Rio de Janeiro: Agir, 2009.
- BEACH, S. R. *et al.* Methylation at 5HTT mediates the impact of child sex abuse on women's antisocial behavior: an examination of the Iowa adoptee sample. **Psychosomatic Medicine**, v. 73, n. 1, p. 83-87, 2011. DOI: 10.1097/PSY.0b013e3181fdd074
- BELLINI, M. Complexidade genética em Conrad Hall Waddington Koan. **Revista de Educação e Complexidade**, n. 4, jan. 2016. ISSN: 2317-5656. Disponível em: <http://www.crc.uem.br/departamento-de-pedagogia-dpd/koan-revista-de-educacao-e-complexidade/edicao-4-jan-2016/arquivos-ed-4/complexidade-genetica-em-conrad-hall-waddington>. Acesso em: 28 mar. 2024.
- BOARATI, A. M.; PANTANO, T.; SCIVOLETTO, S. **Psiquiatria da infância e adolescência**: cuidado multidisciplinar. Barueri, SP: Manole, 2016. ISBN 978-85-204-4780-2.
- BONOMI, A. E. *et al.* Health care utilization and costs associated with childhood abuse. **Journal of General Internal Medicine**, v. 23, n. 3, p. 294-299, 2008. DOI: 10.1007/s11606-008-0516-1.
- BRYANT, R. A. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. **World Psychiatry**, 18, p. 259-269, 2019; DOI: 10.1002/wps.20656.
- CHEN, B. H. *et al.* DNA methylation-based measures of biological age: meta-analysis predicting time to death. **Ageing**, (Albany NY), v. 8, n. 9, p. 1844-1865, 2016. DOI: 10.18632/ageing.101020.
- CITY OF HOPE. In Memoriam: Research pioneer Arthur D. Riggs, 82, developed the technology that led to the first human synthetic insulin to treat diabetes. **City of Hope**, 11 May 2022. Disponível em: <https://www.cityofhope.org/breakthroughs/art-riggs-tribute>. Acesso em: 28 mar. 2024.
- COPELAND, W. E. *et al.* Traumatic events and posttraumatic stress in childhood. **Archives of General Psychiatry**, v. 64, n. 5, p. 577-585, 2007. DOI: 10.1001/archpsyc.64.5.577.

DALGALARRONDO, P. **Psicologia e semiologia dos transtornos mentais**. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2019.

FANG, R. *et al.* Gene-based mediation analysis in epigenetic studies. **Brief Bioinform**, v. 22, n. 3, maio 2021.

FLASBECK, V.; BRÜNE, M. Association between childhood maltreatment, psychopathology and DNA methylation of genes involved in stress regulation: evidence from a study in Borderline Personality Disorder. **PLoS One**, v. 16, n. 3, p. e0248514, mar. 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0248514.

GATTA, E. *et al.* Epigenetic landscape of stress surfeit disorders: key role for DNA methylation dynamics. **Int Rev Neurobiol**, n. 156, p. 127-183, 2021. DOI: 10.1016/bs.irm.2020.08.002. Epub 30 set. 2020.

GILLER, E. **What is psychological trauma**. Baltimore, MD, USA: Sidran Institute, 1999.

GOLDBERG A. D.; ALLIS, C. D.; BERNSTEIN, E. **Epigenetics**: a landscape takes shape. **Cell**, v. 128, n. 4, p. 635-8, fev. 2007. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.006.

GREEN, J. G. *et al.* Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the National Comorbidity Survey Replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 2, p. 113-123, 2010. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.186.

HJORT, L. *et al.* Intergenerational effects of maternal post-traumatic stress disorder on offspring epigenetic patterns and cortisol levels. **Epigenomics**, v. 13, n. 12, p. 967-980, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2217/epi-2021-0015>.

HORVATH, S. DNA methylation age of human tissues and cell types. **Genome Biol**, v. 14, n. 10, R115, 2013. DOI: 10.1186/gb-2013-14-10-r115.

HORVATH, S. *et al.* Aging effects on DNA methylation modules in human brain and blood tissue. **Genome Biol**, v. 13, n. 10, R97, 2012. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002629.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Expectativa de vida era de 75 anos para homens. **Agência IBGE Notícias**. 2022. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/38455-em-2022-expectativa-de-vida-era-de-75-5-anos#:~:text=Para%20os%20homens%2C%20esta%20expectativa.%C3%A0%20pandemia%20de%20COVID%2D19>. Acesso em: 29 mar. 2024.

IVANOVA, J. I. *et al.* Cost of post-traumatic stress disorder vs major depressive disorder among patients covered by medicaid or private insurance. **American Journal of Managed Care**, v. 17, n. 8, p. e314-323, 2011.

JUSTER, R. P. *et al.* A transdisciplinary perspective of chronic stress in relation to psychopathology throughout life span development. **Development and Psychopathology**, v. 23, n. 3, p. 725-776, 2011. DOI: 10.1017/s0954579411000289.

KATRINLI, S. *et al.* Cumulative stress, PTSD, and emotion dysregulation during pregnancy and epigenetic age acceleration in Hispanic mothers and their newborn infants. **Epigenetics**, v. 18, n. 1, p. 2231722, dez. 2023. DOI: 10.1080/15592294.2023.2231722.

LIU, D. *et al.* Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. **Science**, v. 277, n. 5332, p. 1659-1662, 1997.

MARCINIAK, M. D. *et al.* The cost of treating anxiety: the medical and demographic correlates that impact total medical costs. **Depression & Anxiety**, v. 21, n. 4, p. 178-184, 2005. DOI: 10.1002/da.20074.

MARIONI, R. E. *et al.* DNA methylation age of blood predicts all-cause mortality in later life. **Genome Biol**, v. 16, n. 25, 2015. DOI: 10.1186/s13059-015-0584-6.

McGOWAN, P. O. *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. **Nat Neurosci**, v. 12, n. 3, p. 342-348, 2009. DOI:10.1038/nn.2270.

McGOWAN, P. O.; ROTH, T. L Epigenetic pathways through which experiences become linked with biology. **Development and Psychopathology**, v. 27, n. 2, p. 637-648, 2015. DOI:10.1017/s0954579415000206.

McLAUGHLIN, K. A. *et al.* Childhood adversities and post-traumatic stress disorder: evidence for stress sensitisation in the world mental health surveys. **Br J Psychiatry**, v. 211, n. 5, p. 280-288, 2017. DOI:10.1192/bjp.bp.116.197640.

McLAUGHLIN, K. A. *et al.* Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in a national sample of adolescents. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v. 52, n. 8, p. 815-830, e814, 2013. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.05.01.

MEHTA, D. *et al.* Childhood maltreatment is associated with distinct genomic and epigenetic profiles in posttraumatic stress disorder. **Proc Natl Acad Sci., USA**, v. 110, n. 20, p. 8302-8307, 2013. DOI:10.1073/pnas.1217750110.

MEHTA, D. *et al.* Using polymorphisms in FKBP5 to define biologically distinct subtypes of posttraumatic stress disorder: evidence from endocrine and gene expression studies. **Archives of General Psychiatry**, 2011. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.50.

MERIKANGAS, K. R. *et al.* Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. **Dialogues Clin Neurosci.**, v. 11, n. 1, p. 7-20, 2009.

OEIA - ORGANIZAÇÃO DE ESTADOS IBERO-AMERICANOS. Notícias da primeira infância: prevenção da violência na infância. **Boletim Rede Ibero-Americana de Administração Pública para Primeira Infância**, n. 07, out./nov. 2022. Disponível em: <https://www.dge.mec.pt/noticias-educacao-de-infancia>.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Definición de maltrato infantil**. [S. l.]: OMS, 2016. Disponível em: <http://www.hoint/es/news-room/factsheets/detail/child-maltreatment>. Acesso em: mar. 2024.

PAPALIA, D. E.; FELDMAN, R. D. **Desenvolvimento humano**. Porto Alegre: AMGH/Artmed, 2013. ISBN978-85-8055-216-4.

ROMENS, S. E. *et al.* Associations between early life stress and gene methylation in children. **Child Development**, v. 86, n. 1, p. 303-309, 2015. DOI: 10.1111/cdev.12270.

ROTH, T. L. *et al.* Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. **Biological Psychiatry**, v. 65, n. 9, p. 760-769, 2009. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.11.028.

SANTIAGO, P. N. *et al.* A systematic review of PTSD prevalence and trajectories in DSM-5 defined trauma exposed populations: intentional and non-intentional traumatic events. **PLoS One**, v. 8, n. 4, e59236, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0059236.

SHENK, C. E. *et al.* Epigenetic Age acceleration and risk for Posttraumatic Stress Disorder following exposure to substantiated child maltreatment. **J Clin Child Adolesc Psychol.**, v. 51, n. 5, p. 651-661, set./out. 2022. DOI: 10.1080/15374416.2020.1864738.

SIMKIN, D. R. Post-Traumatic Stress Disorder/Developmental Trauma Disorder/Complex Post-Traumatic Stress Disorder and Complementary and Integrative Medicine/Functional Medicine. **Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.**, v. 32, n. 2, p. 317-365, abr. 2023.

SZYF, M.; BICK, J. DNA methylation: a mechanism for embedding early life experiences in the genome. **Child Development**, v. 84, n. 1, p. 49-57, 2013. DOI:10.1111/j.14678624.2012.01793.x.

TUDOR, L. *et al.* Genetic and Epigenetic Association of Hepatocyte Nuclear Factor-1 α with Glycosylation in Post-Traumatic Stress Disorder. **Genes**, (Basel), v. 13, n. 6, jun. 2022.

TURECKI, G.; MEANEY, M. J. Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. **Biol Psychiatry**, v. 79, n. 2, p. 87-96, 2016. DOI:10.1016/j.biopsych.2014.11.022.

VIJAYENDRAN, M. *et al.* Effects of genotype and child abuse on DNA methylation and gene expression at the serotonin transporter. **Front Psychiatry**, n. 3, p. 55, 2012.

WEAVER, I. C. *et al.* Epigenetic programming by maternal behavior. **Nature Neuroscience**, v. 7, n. 8, p. 847-854, 2004. DOI: 10.1038/nn1276.

WIDOM, C. S. Posttraumatic stress disorder in abused and neglected children grown up. **American Journal of Psychiatry**, v. 156, n. 8, p. 1223-1229, 1999.

WITTCHEN, H. U. *et al.* The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. **Eur. Neuropsychopharmacol**, v. 21, p. 655-679, 2010. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2011.07.018.

YEHUDA, R. *et al.* Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. **Biological Psychiatry**, v. 66, n. 7, p. 708-711, 2009. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.02.034.

ZAYON, G. **A Tribute to Beatrice Mintz**. [S. l. s. n.], 2018. Disponível em: <https://www.foxchase.org/about-us/history/women-science/beatrice-mintz>. Acesso em: 28 mar. 2024.