



INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE CIÊNCIAS DA VIDA E DA
NATUREZA (ILACVN)

ROBSON ZAZULA

Experiências adversas na infância, epigenética e resiliência

Pesquisador Proponente:

Prof. Dr. Robson Zazula (UNILA)

Pesquisadores:

Profa. Dra. Maria Leandra Terencio (UNILA, Brasil)

Profa. Dra. Maria Claudia Gross (UNILA, Brasil)

Profa. Dra. Marcia Cristian Caserta Gon (UEL, Brasil)

Prof. Dr. Jeffrey M Craig (Deakin University, Australia)

Estudante:

Grazielle Noro (UEL)

Foz do Iguaçu

2021

Introdução

Um número crescente de estudos (e.g. Kehdi, 2019; Champagne, 2016; Yang et al., 2013; Franklin et al., 2012; Muhammad, & Kolb, 2011) tem mostrado evidências consistentes de que certos eventos ambientais, especialmente aqueles que ocorrem durante os primeiros anos de vida, são consistentemente relacionados a alterações epigenéticas, e podem ser transmitidos para a próxima geração. Mecanismos epigenéticos foram definidos por Gusdnuk e Champagne (2011) como alterações moleculares no DNA em si e em proteínas às quais o DNA está estreitamente ligado, sendo que tais alterações podem ser produzidas por eventos ambientais. Abuso e negligência de cuidados no início da vida têm sido associados com a metilação do DNA e acetilação de histonas que produzem a base neurológica para a vulnerabilidade ao estresse e transtornos de ansiedade (Kundakovic and Champagne, 2015; Beery and Francis, 2011; Champagne, 2012; Darnaudéry and Maccari, 2008), enquanto experiências traumáticas têm sido associadas com um vasto número de mecanismos epigenéticos encontrados no transtorno do espectro autista (Millan, 2013), transtorno de personalidade borderline (Kaminsky et al., 2015), depressão maior (Liu et al., 2012), esquizofrenia e suicídio (Clive et al., 2016), dentre outros transtornos do neurodesenvolvimento.

Crianças submetidas a experiências de abuso e / ou negligência têm maior probabilidade de apresentarem vulnerabilidade ao estresse, enquanto aquelas que se desenvolvem em um ambiente estável e emocionalmente equilibrado têm maior probabilidade de apresentarem resiliência frente às dificuldades enfrentadas durante a vida. Não obstante, há crianças que são capazes de apresentar resiliência ainda que tenham vivido experiências traumáticas. Nesse sentido, é possível perceber que a resiliência é um conceito complexo e dinâmico que se desenvolve em uma combinação

de fatores genéticos e ambientais – os quais se associam com mecanismos epigenéticos, sendo que a primeira infância, em função do alto nível de neuroplasticidade que acomoda, é a fase mais significativa para seu desenvolvimento.

Para a condução desta investigação será inicialmente apresentado neste projeto o que são as Experiências Adversas na Infância (*Adverse Childhood Experiences – ACEs*); o que é e quais os tipos de estresse; como é a resposta neurofisiológica e comportamental ao estresse tóxico e a carga alostática; o que é Resiliência e sua neurobiologia; o que é Epigenética e sua relação com a Resiliência ou Vulnerabilidade ao Estresse e com as Experiências Adversas na Infância.

Experiências Adversas na Infância (Adverse Childhood Experiences – ACEs)

Segundo Kehdi (2019), *Experiências Adversas na Infância (ACEs)* são potenciais desencadeadores de estresse tóxico – resposta neurofisiológica em que há a liberação de cortisol em níveis tóxicos, o que pode levar a alterações na conectividade sináptica cerebral, limitando as capacidades do sistema neuroendócrino e límbico e afetando a plasticidade cerebral – ocorridos antes dos 18 anos de idade. Esses eventos alteram o mecanismo de alostase do organismo que englobam o sistema nervoso central, sistema endócrino e sistema imune em formação durante a gestação e os primeiros anos de vida. A criança submetida a estas experiências por tempo prolongado e contínuo pode apresentar alterações na arquitetura do cérebro com possíveis repercussões a longo, médio e curto prazo.

Um dos primeiros estudos a investigar os efeitos das experiências adversas na infância é conhecido *ACE Study*. O estudo permanece sendo conduzido, entretanto, a primeira investigação ocorreu na Kaiser Permanente – um dos maiores planos de saúde

dos EUA – em San Diego, CA, entre 1995 e 1997. Os resultados evidenciaram a correlação positiva entre experiências adversas na infância, especialmente quando os investigados relatavam quatro ou mais destas, e comportamentos de risco na fase adulta (e.g., alcoolismo, abuso de drogas ilícitas, depressão, relações com mais de 50 parceiros), condições estas que estão frequentemente associadas à morte precoce em adultos (e.g., doença isquêmica do coração, câncer, acidente vascular cerebral, bronquite crônica e enfisema e diabetes). A hipótese investigada pelo estudo mencionado é que experiências adversas na infância (*ACEs*) ocasionariam prejuízo social, emocional e cognitivo, levando à adoção de comportamentos de riscos, que ocasionariam doenças, incapacidades e problemas sociais, tendo como consequência final, a uma morte prematura (Felitti et al., 1998). No primeiro estudo, a avaliação foi feita a partir de sete eventos que foram considerados desencadeadores de respostas ao estresse tóxico. Posteriormente, na segunda onda do estudo, foram adicionados mais três eventos (Liming & Grube, 2018).

De acordo com o arcabouço teórico desenvolvido pelo *ACE Study*, há uma sequência de eventos relacionados às *ACEs* desde a concepção até a morte, geralmente prematura. Os eventos, ocorridos ao longo da vida, estão representados na Figura 1. Na base, encontram-se o trauma histórico e o contexto geracional antes da gestação; em seguida, as condições sociais e o contexto local pré e perinatal; logo após, as *ACEs*; então, as alterações no neurodesenvolvimento; os danos sociais, emocionais e cognitivos; a adoção de comportamentos de risco; os problemas sociais, doenças e incapacitações; e, finalmente, a morte prematura.

Abuso e negligência infantil podem resultar em dano, potencial para dano ou ameaça de dano à criança, sendo que os seis tipos mais comuns são: (1) *Abuso físico*, no qual há o uso intencional e força física, que resultam em ferimento físico. Alguns

exemplos incluem bater, chutar, sacudir, queimar, ou outras demonstrações de força contra a criança; (2) *Abuso sexual*, que envolve pressionar ou forçar a criança a envolver-se em atos sexuais. Inclui comportamentos como acariciar, penetrar, ou, expor a criança a outras atividades sexuais; (3) *Abuso emocional*, que refere-se a comportamentos que prejudicam o bem-estar emocional ou o sentido de autoestima da criança. Inclui o uso de nomes pejorativos, humilhação, rejeição, não demonstração de amor, ou ameaças; (4) *Negligência física*, que constitui na falha em providenciar à criança a entrega para suas necessidades físicas básicas. Isso inclui abrigo, alimentação, higiene, roupas, educação e acesso a atendimento de saúde; (5) *Negligência emocional*, que constitui na falha em providenciar à criança a entrega para suas necessidades emocionais básicas. Isso inclui não atender às solicitações de contato da criança, permitir que a mesma chore por tempo indeterminado, abandonar a criança quando a mesma claramente não tem recursos para resolver as situações a ela ocorridas; e (6) *Disfunção familiar*, tal como doença mental na família; pai ou mãe ou cuidador em sistema prisional; tratamento violento contra a mãe; abuso de substância por alguém da família; divórcio ou morte do pai, mãe ou cuidador.

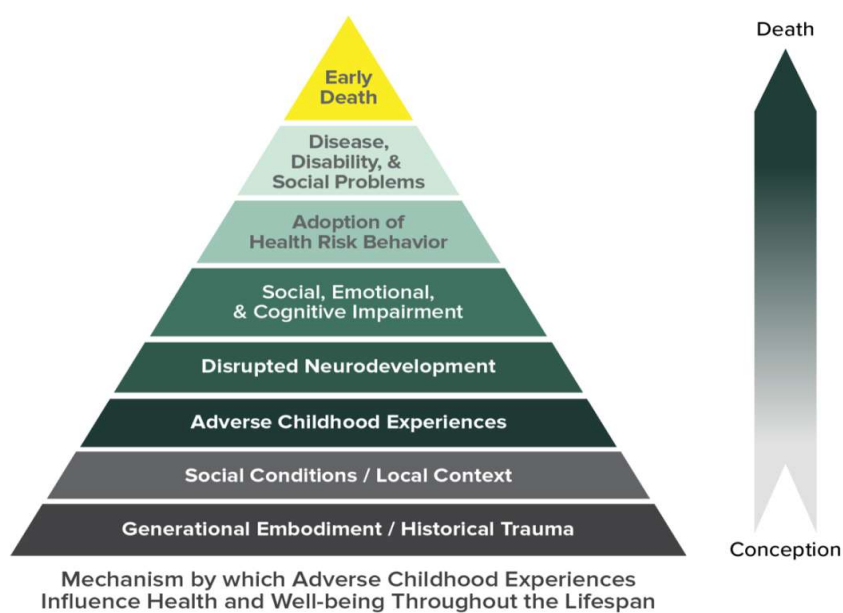


Figura 1. Mecanismo pelo qual as Experiências Adversas na Infância influenciam a saúde e bem-estar ao longo da vida. Fonte: *The ACE Pyramid* em <https://www.cdc.gov/violenceprevention/aces/about.html>.

Estresse

O termo *estresse agudo* refere-se a ocorrência pontual de um evento estressor e, especialmente, a resposta neurofisiológica da fase aguda e a resposta comportamental de luta-fuga. Já o *estresse crônico* tem sido utilizado para caracterizar tanto o período prolongado de duração de eventos estressantes quanto a resposta neurofisiológica e comportamental para o reestabelecimento da homeostase¹. Recentemente, as respostas a estressores na infância foram classificadas pelo Centro de Desenvolvimento da Criança da Universidade Harvard, nos Estados Unidos, em três tipos diferentes: *positiva, tolerável e tóxica*, dependendo do efeito que essa reação tem sobre o corpo.

Resposta de estresse positivo

Trata-se de uma parte normal e essencial do desenvolvimento saudável, caracterizada por breves aumentos nos batimentos cardíacos e elevações suaves nos níveis hormonais. Algumas situações que podem disparar o estresse positivo são o primeiro dia com um novo cuidador ou receber imunização injetável.

Resposta ao estresse tolerável

Esta resposta ativa os sistemas de alerta do organismo, elevando-os a um resultado mais severo e dificuldades mais duradouras como a perda de um ente querido, um desastre natural ou uma ferida assustadora. Se a ativação é delimitada em tempo e amortecida pelos relacionamentos com adultos que ajudam a criança a se adaptar, o cérebro e outros órgãos podem se recuperar do que era seriam efeitos deletérios.

¹ Homeostase foi o termo sugerido por Cannon (1939) para designar o esforço dos processos fisiológicos para manterem um estado de equilíbrio interno no organismo. A quebra deste equilíbrio deflagra respostas imediatas e também a longo prazo para promover sua recuperação. As respostas moleculares e comportamentais rápidas que ocorrem por meio de mudanças na função e expressão gênica neuronal constituem uma característica evolutiva importante para o ser humano uma vez que possibilitam o reestabelecimento da homeostasia quando alterações físicas ou ambientais desestruturam este equilíbrio (De Kloet, 2000).

Resposta ao estresse tóxico

A resposta ao estresse tóxico pode ocorrer quando uma criança passa por experiências de adversidade intensa, frequente, e / ou prolongada – como abuso emocional ou físico, negligência crônica, abuso de substância ou doença mental de um dos cuidadores, exposição à violência, e / ou as obrigações acumuladas das dificuldades econômicas da família – sem apoio adequado de um adulto. Esta ativação prolongada dos sistemas de resposta de estresse pode perturbar o desenvolvimento da arquitetura cerebral e outros sistemas de órgãos, aumentando o risco de doença relacionada ao estresse e dano cognitivo na vida adulta. Portanto, o tipo de evento estressor maléfico ao desenvolvimento e bem-estar infantil é aquele definido como tóxico e crônico.

A resposta neurofisiológica e comportamental ao estresse tóxico e a carga alostática

A quebra da homeostase do organismo é um processo que envolve o eixo neuroendócrino HPA (hipocampo-pituitária-adrenal) com a produção de hormônios e catecolaminas e pode ocorrer por meio de duas vias neuronais. A primeira, denominada via sistêmica, é estimulada na presença de agentes estressores que podem causar danos fisiológicos sem que haja a necessidade de discriminação deste estímulo como, por exemplo, hipóxia e estímulos cardiovasculares ou imunes. Neste caso, não há estimulação das estruturas centrais superiores (i.e., córtex sensorial, frontal, etc.), mas sim a estimulação direta do núcleo paraventricular do hipotálamo. A partir desse desencadeamento, o processo é o mesmo que ocorre pela via límbica.

A segunda via, conhecida como via límbica, quando estimulada prepara o organismo para a reação de luta e fuga frente a um estímulo estressor. Primeiramente, o

hipocampo é ativado por meio de neurotransmissores provenientes dos córtex sensoriais e frontal, na presença de um estímulo discriminativo aversivo (esta qualidade aversiva do estímulo é aprendida). O hipocampo ativado produz o hormônio corticotrofina (CRH) que estimula a glândula pituitária (hipófise) a produzir o hormônio adrenocorticotrófico. Esse último estimula a glândula adrenal (medula e córtex) a produzir as catecolaminas (epinefrina e noraefinefrina) e glicocorticoides (cortisol, corticosterona e cortisona; Levine, 2000). As catecolaminas atuam primariamente no Sistema Nervoso Autônomo (SNA) Simpático. Alterações como a dilatação das pupilas, aumento da frequência cardíaca e pressão arterial, dilatação dos brônquios, contração do baço e sudorese são respostas comportamentais que ocorrem para facilitar a reação de luta e fuga (Herman & Cullinan, 1997).

O que se conhece por *estresse crônico*, será definido neste trabalho como os eventos estressores que ocorrem repetidamente durante um determinado período de tempo e que são percebidos pelo indivíduo como incontroláveis. O organismo, por meio de vários neurotransmissores e hormônios, procura reestabelecer a homeostase do corpo após as tentativas de luta-fuga. Para esta função, os glicocorticóides são produzidos pela medula da glândula suprarrenal.

Os glicocorticóides atuam especialmente no SNA Parassimpático. Segundo Sapolski (2000), os glicocorticóides influenciam no metabolismo celular e geram uma mobilização de substratos energéticos necessários para a produção de respostas fisiológicas adaptativas à presença dos agentes estressores. Os GCs estimulam a síntese de proteínas e glicogênio (gliconeogênese), ativam a lipólise e exercem também várias funções sobre o SNC.

Eventos estressores, quando ocorrem repetidamente, também estão relacionados a mudança nos receptores pós-sinápticos normais de ácido gama-aminobutírico

(GABA) principal neurotransmissor inibidor do SNC, levando a superestimulação de neurônios e resultando em irritabilidade do sistema límbico. A presença de GABA diminui a excitabilidade elétrica dos neurônios ao permitir um fluxo maior de íons cloro. A perda de uma das sub-unidades-chave do receptor GABA prejudica sua capacidade de moderar a atividade neuronal.

Durante o período de estresse crônico, há grande utilização de energia na busca pelo equilíbrio, o que pode gerar uma sensação fisiológica de desgaste generalizado sem causa aparente. Caso o organismo consiga proceder a uma adaptação completa e resistir ao estressor adequadamente, o processo de estresse se interrompe sem sequelas. Entretanto, o uso completo das reservas de energias adaptativas leva a um aumento das estruturas linfáticas e exaustão física na forma de doenças (McEwen, 2000).

Os efeitos do estresse crônico citados na literatura são inúmeros. Entre eles, há as doenças cardiovasculares (i.e., aterosclerose, hipertensão arterial, arritmias cardíacas) (Newlin & Levenson, 1982), asma (Von, 2002), doenças dermatológicas (Fried, 2002), doenças bucais (Moraes, 2003), (Hugoson, Ljunquist & Brevik, 2002), redução da libido (Rabin *et al*, 1990), doenças gástricas (Brasio, 2000), influência como precipitantes de crises epiléticas (Souza, 1996), alterações das secreções de cortisol; supressão do sistema imune (Blalock, 1985), precipitante de crises do transtorno de personalidade bipolar (Frank, Hlastala & Ritenour, 1997), transtorno do pânico e do estresse pós-traumático (Carvajal, 1995), especialmente, o desamparo aprendido.

O conceito de “alostase” foi concebido por Peter Sterling, médico e fisiologista, e por Joseph Eyer, neurologista, em 1988. A alostase caracteriza os mecanismos e ferramentas que garantem o estabelecimento e a manutenção da homeostase. A carga alostática é um escore de risco composto por medidas biológicas que capta a desregulação de múltiplos sistemas fisiológicos em decorrência da exposição crônica ao

estresse (Eto, 2019). Também é definida como a quantidade de energia metabólica necessária para que determinado mecanismo fisiológico mantenha a homeostase. A descompensação da homeostase devido à sobrecarga alostática em alguma ferramenta de defesa do organismo pode causar diversos danos à saúde. Em outras palavras, quando o organismo gasta mais energia do que deveria para reverter o estímulo que rompeu seu equilíbrio, ocorre uma sobrecarga alostática, o que aumenta o risco de doenças.

Resiliência

Em linhas gerais, resiliência é um conceito associado à capacidade de superação frente a um evento adverso (Masten, 2018). Pode ser compreendida como um desfecho positivo em relação à adversidade, ao contrário dos desfechos deletérios à saúde mental citados anteriormente. Resiliência é, portanto, definida como a capacidade de alguns indivíduos para suportar longos períodos de adversidades sem desenvolver enfermidades psicológicas e psiquiátricas (Masten, 2018; Oliveira e Nakano, 2018).

Nos últimos anos, o conceito de resiliência tem sido estudado em diversas áreas do conhecimento como Psicologia, Ciências Sociais, Economia, Ciências Ambientais, Engenharia e Ecologia, admitindo-se uma série de significados dependendo da área em que é utilizado. A origem etimológica da palavra é do latim *resilio/resilire*, em que o prefixo *re* denota retrocesso ou pular de volta, enquanto *salio* denota saltar ou pular (Faria, 1994; Saraiva, 2000). Essa ideia está presente na física, cujo conceito é definido como a “[...] propriedade pela qual a energia armazenada em um corpo deformado é devolvida quando cessa a tensão causadora da deformação elástica” (Holanda-Ferreira, 1975, p. 1223). Por sua vez, a Psicologia entende o termo como a capacidade que algumas pessoas possuem de superar as adversidades da vida ou de adaptarem-se a

elas (Junqueira & Deslandes, 2003), ou ainda como a flexibilidade e retomada do equilíbrio emocional e das funções internas após um período de estresse excessivo (Achkar, Leme, Soares, & Yunes, 2017; Robinson, Larson, & Cahill, 2014).

Embora o conceito seja diversificado e possa sofrer variações dependendo do contexto da área do conhecimento em que é analisado, algumas características que embasam a definição de resiliência parecem relevantes para grande parte dos autores que tratam do assunto, com destaque para o caráter sistêmico da resiliência (Bonanno, Romero, & Klein, 2015). Dentre estas características destaca-se a influência do ambiente no estilo de vida e na composição genética para que o indivíduo volte mais rapidamente à homeostase ou se torne mais suscetível à vulnerabilidade ao estresse (Scheffer et al., 2018).

Ao investigar historicamente a construção o trajeto do conceito de resiliência na Psicologia, percebe-se que este acompanhou por muitos anos a tendência de estudá-lo com foco no estudo e enfrentamento das psicopatologias, em especial no seu enfrentamento, desconsiderando-se, na maioria dos estudos, o que poderia auxiliar na prevenção ou proteção contra os efeitos deletérios de situações de estresse, como a própria resiliência ou outros aspectos associados a ela. Tal fato gerou uma lacuna teórica a respeito do que poderia contribuir para o desenvolvimento da resiliência (Silva-Oliveira & Nakano, 2019). Os primeiros estudos da Psicologia acerca da resiliência começaram na década de 1970 com o professor e psicólogo Norman Garmezy que, inicialmente interessado em estudar filhos de mães com esquizofrenia, reconheceu a influência dos riscos genéticos e ambientais na criação de uma criança por uma mãe esquizofrênica (Rutter, 2012). A partir disso, focado em psicopatologias do desenvolvimento infantil, ele conduziu uma pesquisa com crianças consideradas em risco de tornarem-se vulneráveis, mas que, ao contrário, permaneciam resilientes e não

desenvolviam problemas comportamentais, instigando Garmezy e seus colegas na busca pela compreensão tal fenômeno em um contexto de vulnerabilidade e fatores de risco (Kolar, 2011). Em meados dos anos 1980, estabeleceram-se estudos tanto sobre os fatores e processos associados à resiliência em níveis individuais e culturais, quanto políticas de intervenção para promovê-la (Kolar, 2011), conforme observado em documento norteador a respeito do conceito de resiliência publicado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) (Junqueira & Deslandes, 2003).

Psiconeurobiologia da resiliência

Um repertório comportamental está associado a bases fisiológicas que permitam a emissão de respostas específicas. Assim, considerando-se a psiconeurobiologia da resiliência, um repertório comportamental resiliente está associado a uma capacidade diferenciada de retornar à homeostase - condição de relativa estabilidade necessária para que o organismo realize suas funções e reações químicas essenciais (Houaiss, 2001). Um conjunto de mediadores hormonais e neuroquímicos tem sido associado à resiliência ou vulnerabilidade ao estresse. São eles:

Mediadores hormonais

Cortisol. Produzido nas glândulas suprarrenais, o cortisol tem a função de mobilizar e repor os depósitos de energia e, assim, contribuir para o aumento da vigilância, motivação, atenção focada, formação de memória, inibição do crescimento e sistema reprodutivo e contenção da resposta imune. O equilíbrio de cortisol no organismo é feito por um elaborado sistema de *feedback* negativo conduzido por receptores de glicocorticoides e mineralocorticoides. Restaurar níveis normais de cortisol faz-se necessário, uma vez que sua constante produção e liberação em condições de estresse crônico está relacionada com hipertensão, osteoporose,

imunossupressão, resistência à insulina, dislipidemia, descoagulação, arterosclerose e doenças cardiovasculares (Karamangla, 2002).

Desidroepiandrosterona (DHEA). Outro hormônio da família dos corticosteróides, possui a função de produzir atividade anti-glicocorticoide e antiglutaminérgica. O DHEA tem uma correlação negativa com a produção de cortisol durante condições de estresse prolongado, agindo como um elemento neuroprotetor (Goodyer, Herbert, & Althan, 1998).

Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH). Sendo um dos principais mediadores da resposta de estresse, o CRH coordena respostas adaptativas comportamentais e fisiológicas que ocorrem durante condições de estresse. Sua liberação ocorre a partir do hipotálamo ativa o eixo HPA (hipotálamo-pituitária-adrenal), permitindo a liberação de adrenalina, cortisol e DHEA. Eventos adversos no início da vida estão relacionados com a ativação persistente do eixo HPA e com transtornos como o transtorno de estresse pós-traumático (PTSD) e depressão maior (Strome et al., 2002). A resiliência psicobiológica pode estar relacionada com a capacidade de conter a reação inicial de liberação do CRH (Charney, 2004).

Esteróides gonadais (Testosterona e Estrogênio). Estudos sobre testosterona têm demonstrado a associação deste hormônio com o comportamento agressivo. Altos níveis de estresse prolongado têm sido associado com baixos níveis de testosterona (Morgan et al, 2000), indicando que a resiliência psicobiológica esteja associada com níveis elevados de testosterona, uma vez que estes associam-se com comportamentos ativos de manejo do estresse e redução de sintomas associados à depressão. O estrogênio, por sua vez, quando se encontra em altos níveis, têm sido associados com a redução da atividade do eixo HPA e da produção de noradrenalina em situações de estresse por meio do aumento na função dos receptores de benzodiazepínicos e

diminuição da função dos receptores de serotonina. Os três mecanismos, atuando de forma conjunta, auxiliam em uma resposta equilibrada à situação de estresse, aumentando os mecanismos de funcionamento da psicobiologia da resiliência (Charney, 2004).

Mediadores neuroquímicos

Sistema noradrenérgico do lócus cerúleo. A ativação deste sistema ocorre como um alarme às ameaças intrínsecas e extrínsecas, aumento da motivação, da atenção, formação de memórias de medo por meio da ativação do eixo simpático e inibição do parassimpático. Níveis reduzidos de ativação do sistema noradrenérgico do lócus cerúleo estão associados com bons níveis de resiliência humana psicobiológica (Charney, 2004).

Dopamina. Altos níveis de dopamina no córtex pré-frontal e baixos níveis no núcleo *accumbens* foram associados com comportamentos anedônicos e de desamparo. O equilíbrio dos sistemas dopaminérgicos cortical e subcortical devem ser mantidos em níveis ótimos para que as vias da recompensa e extinção do medo tenham suas funções preservadas. Tais respostas comportamentais compõem um padrão de baixa proatividade comportamental, o que pode contribuir para a vulnerabilidade ao estresse (Charney, 2004).

Serotonina. Assim como a dopamina, a serotonina tem efeitos múltiplos. Entretanto, a alta atividade dos receptores pós-sinápticos de 5-HT_{1A} pode estar associada com a facilitação da recuperação da homeostase quando há altos níveis de cortisol (Charney, 2004).

Receptores benzodiazepínicos. Os benzodiazepínicos atuam como reguladores da resposta de estresse, contribuindo assim para a retomada da homeostase. Dessa forma, uma redução nos níveis de receptores de benzodiazepínicos está associada a uma

resposta ineficaz a situações de estresse. A exposição a estressores inescapáveis está relacionada à redução nos receptores de benzodiazepínicos no córtex e hipocampo (Charney, 2004; Nutt & Malizia, 2001; Weizman et al. 1978).

Neuropeptídeos

Neuropeptídeo Y. É um aminoácido cuja presença em várias áreas cerebrais está associada à diminuição da liberação de CRH pela amígdala assim como com a redução da ativação do locus cerúleo. Desta maneira, o aumento do neuropeptídeo Y está associado com a diminuição dos sintomas de ansiedade e depressão (Charney, 2004).

Galanina. Importante na composição da psicobiologia da resiliência humana, a galanina está presente no córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo, hipotálamo e locus cerúleo. O aumento adaptativo da galanina está associado com a redução das taxas de respostas de ansiedade e depressão.

Desenvolvimento psiconeurobiológico da resiliência

Avaliando-se o desenvolvimento psiconeurobiológico da resiliência, observam-se três mecanismos que interferem conjunta ou individualmente na construção do que compõe a psicobiologia da resiliência ou vulnerabilidade humana ao estresse: São eles: a genética; a *“inoculação do estresse”* (i.e., contato ambiental com experiências consideradas estressantes; Russo et al., 2012) – que, no caso de traumas infantis, pode ser investigada pelas ACEs; e, a Epigenética (i.e., regulação da expressão gênica que depende do contato com o ambiente e estimulação recebida pelo indivíduo). Assim, os três fatores, atuando em conjunto ou não, estão associados à produção ou regulação dos onze possíveis mediadores hormonais, neuroquímicos e neuropeptídeos citados anteriormente. Além dos neuroquímicos e neuropeptídeos citados, os mecanismos

neurais de recompensa, condicionamento Pavloviano do medo, esquiva inibitória (medo contextual), reconsolidação de memória e extinção também são apontados como parte integrante da construção da resiliência ou vulnerabilidade. (Charney, 2004).

Genética

Alguns genes têm sido associados à resiliência ou à vulnerabilidade ao estresse. Psicopatologias como depressão maior, transtorno bipolar, esquizofrenia dentre outros podem representar uma tendência para maior vulnerabilidade ao estresse e, por conseguinte, menor resiliência (Rutter, 2012). Entre os genes reportados, especialmente nos GWAS (*Genome Wide Association Studies*), encontram-se SLC15A5; SLC7A7; AC105343.2; AC104041.1; AC060809.1; SH3GL2; SOCS7; ANKRD55; ZNF626; OR11L1; GPRIN3; GRID1; SYNE1; PRTFDC1; BDNF; COMT; CRHR1; DCLK2; FKBP5; KLHL36; NPY; SLC6A4; OXTR; RGS2; 5-HTTLPR; receptor de dopamina D4; e, gene regulador da sinalização da proteína G. Entre estes, os últimos genes citados, em especial, são mais frequentemente citados na literatura por sua associação com resiliência.

“Inoculação do estresse”

O segundo mecanismo, denominado “*inoculação do estresse*”, é um exemplo de treinamento que possibilita por meio de experiências estressantes o desenvolvimento da resiliência, como observado em um estudo com camundongos que se apresentaram resilientes a estressores do ambiente (Ayash, Schmitt, Lyons, & Müller, 2020).

Epigenética

Por fim, o terceiro mecanismo é o das alterações epigenéticas – modificações químicas na estrutura do DNA ou em suas histonas que podem alterar a expressão gênica, sem que haja alteração na sequência de nucleotídeos (Champagne, 2008).

Alguns dos mecanismos epigenéticos são modificações químicas como a metilação, acetilação, fosforilação e entre outras que ocorrem nos nucleotídeos e histonas do DNA.

O DNA se encontra envolto por proteínas histonas responsáveis pela compactação do material genético. Para ativar o gene, é necessário que o DNA seja liberado dessa compactação e se torne acessível a outras enzimas para que a transcrição ocorra através da enzima RNA polimerase. O processo epigenético é influenciado então pela modificação das proteínas histonas, tornando-as mais ou menos atraídas pelo DNA, levando a expressão ou não de um determinado gene (Noro & Gon, 2015).

As modificações epigenéticas se localizam nas partes caudais de duas histonas interligadas, sendo estas modificações: (a) *metilação*: adição do grupo metil (-CH₃); (b) *acetilação*: adição do grupo acetil (-CH₃CO); (c) *fosforilação*: adição do grupo fosfato (-PO₄); (d) *desacetilação*: remoção do grupo acetil; e (e) *ubiquitinação*: marcação da histona por uma proteína chamada ubiquitina para que a proteína seja degradada. Na ocorrência da acetilação de histonas, por exemplo, o grupo acetil adicionado às proteínas histonas é capaz de relaxar a interação entre as histonas e o DNA, levando ao aumento do nível de transcrição gênica, cuja consequência é a expressão aumentada do gene em função dessa fraca interação. Por conseguinte, nota-se que o processo epigenético ocorre a partir da adição ou remoção de estruturas químicas das partes caudais das histonas, as quais por sua vez alteram sua interação com o DNA (Champagne, 2008).

Os mecanismos epigenéticos estão diretamente associados com eventos ambientais – especialmente porque têm a função de facilitar a adaptação do indivíduo ao seu meio. As experiências adversas na infância, como evento ambiental, têm sido associadas com diversas alterações epigenéticas na resposta neurofisiológica ao estresse tóxico. Um estudo mostrou que filhotes que recebiam baixas taxas de cuidados

maternais tinham no hipocampo níveis reduzidos de ácido glutâmico e descarboxilase, enzima sintetizadora de GABA (Hyman, 2009). As análises da região promotora do gene da descarboxilase sugerem que altas taxas de cuidado maternal induzem a redução na metilação do DNA e o aumento na acetilação de histonas da região (Noro & Gon, 2015). Uma relação da Epigenética com o comportamento também foi encontrada em uma pesquisa em vítimas de suicídio que apresentavam histórico de abuso infantil. Neste estudo foram encontradas ainda baixas taxas de mRNA nos receptores de glicocorticóides do hipocampo, assim como um aumento na metilação da citosina em um promotor de receptores de um determinado glicocorticóide (o NR3C1; McGowan et al., 2009).

Experiências Adversas da Infância (ACEs), Resiliência e Epigenética

Uma vez que as bases genéticas de um determinado repertório de respostas comportamentais estejam estabelecidas, é possível hipotetizar sobre alterações epigenéticas nos genes já identificados e associados a tal repertório. Este é o caso da resiliência humana – que pode ser compreendida como um desfecho positivo em relação à adversidade, ao contrário dos desfechos deletérios à saúde mental citados anteriormente. Resiliência é, portanto, definida como a capacidade de alguns indivíduos para suportar longos períodos de adversidades sem desenvolver enfermidades psicológicas e psiquiátricas (Masten, 2018; Oliveira e Nakano, 2018).

Como apresentado neste trabalho, alterações epigenéticas estão fortemente associadas às Experiências Adversas na Infância e às alterações na resposta ao estresse tóxico – base do repertório de resiliência e vulnerabilidade. Dessa maneira, hipotetiza-se que genes associados à resiliência podem ser silenciados ou ativados, por meio de

mecanismos epigenéticos, em crianças que experimentaram abuso ou negligência de cuidados por pais ou cuidadores.

Objetivo

Investigar a possível relação entre mecanismos epigenéticos, resiliência e variáveis ambientais de abuso e negligência de cuidados na infância.

Justificativa

O presente estudo se justifica devido à necessidade de se compreender o papel de aspectos genéticos associados a um problema – a vulnerabilidade ao estresse – encontrado em alta prevalência na população brasileira e latino-americana em geral. A exposição de crianças e adolescentes às experiências adversas na infância tem sido definida na literatura como um grave problema, especialmente em populações vulneráveis, tais quais as populações dos países latino-americanos em função dos altos índices de pobreza, violência contra a mulher, e, disfunções familiares. Além disso, conforme apontado na introdução da presente proposta de projeto, a temática da resiliência foi incluída nos últimos anos como necessária de ser abordada no contexto da saúde, por meio da identificação dos fatores e processos associados à resiliência em níveis individuais e culturais, bem como a importância da proposição de políticas de intervenção para promovê-las.

Não é possível negligenciar o papel dos aspectos epigenéticos no estudo da resiliência. Por esta razão, considera-se mister o estudo dessa temática do ponto de vista das ciências biológicas. Mas indo além disso, é importante também considerar que esta temática se caracteriza por ser tanto da área da saúde, quanto das ciências humanas e ciências sociais aplicadas, constituindo-se como um trabalho interdisciplinar, alinhado à proposta do presente edital. O estudo dessa temática com crianças deve-se à necessidade de se identificar precocemente à exposição desta população às experiências adversas, bem como a identificação dos efeitos destas em diferentes domínios: comportamental, psicológico, saúde, social e biológico.

O principal benefício associado ao presente estudo é identificar se experiências adversas na infância podem ou não estar associados ao silenciamento ou expressão de genes que são importantes no desenvolvimento humano emocional, cognitivo e social.

Os resultados desta pesquisa conferirão robustez à importância das variáveis ambientais nos anos iniciais da vida, o que poderá servir como conhecimento embasador para novas pesquisas e políticas públicas direcionadas à infância e adolescência, com o objetivo de compreender e promover o desenvolvimento da resiliência. Além disso, os resultados poderão auxiliar profissionais de saúde mental que atuam com crianças a aplicarem estratégias de intervenção mais diretas e focadas, de modo a diminuir o efeito de experiências adversas no desenvolvimento emocional, cognitivo e social posterior.

Por fim, é importante destacar que o papel da pandemia de COVID-19, ainda em curso, especialmente no Brasil que foi muito afetado pela doença. A pandemia, em si, pode ser considerada como um estressor de grandes proporções, desafiando a resiliência da população mundial. A resiliência e a vulnerabilidade ao estresse têm sido associadas ao quanto o indivíduo foi exposto a eventos estressores e é desenvolvida por meio da combinação de fatores genéticos, epigenéticos e aprendizagem. Dessa maneira, investigar resiliência e seu desenvolvimento tem sido um tema de pesquisa de relevância para a saúde mental, bem-estar social, bem como norte para o desenvolvimento de políticas públicas na infância e na adolescência.

Método

Delineamento do estudo

O presente estudo pode ser caracterizado como transversal, não intervencionista do tipo caso controle. Estudos do tipo caso-controle se caracterizam pela comparação entre um grupo de participantes expostos a uma determinada condição (no caso do presente estudo as Experiências Adversas na Infância) e um grupo com características semelhantes, mas não expostos à condição estudada. Em outras palavras, a seleção dos participantes controle deve ser independente da condição de exposição (Grimes & Schulz, 2002).

Participantes

A pesquisa contará com quarenta participantes – crianças de 8 a 12 anos de idade. O grupo experimental será composto por vinte participantes enviados à casa de acolhimento *Ministério de Missões e Adoração de Londrina*, localizada em Londrina, PR, Brasil. A pesquisa poderá ser expandida para outros municípios e localidades, a depender de aprovações específicas, particularmente o município de Foz do Iguaçu. No entanto, há a necessidade de entrar em contato com instituições de acolhimento locais, de modo a obter as autorizações necessárias.

O envio às casas de acolhimento deve ter sua ocorrência justificada por decisão judicial em função de sofrerem maus tratos em suas casas de origem. O grupo controle, por sua vez, será composto por vinte participantes estudantes nas mesmas escolas em que seus pares do grupo experimental, mas que vivem com suas famílias de origem e sem histórico conhecido de maus tratos.

Crítérios de inclusão e exclusão

O grupo experimental será composto por crianças que atendam os seguintes critérios: (a) Idade de oito a doze anos com desenvolvimento típico; (b) Acolhidas em na instituição *Ministério de Missões e Adoração de Londrina*, localizada em Londrina, PR; (c) Tenham sido acolhidas, em pelo menos um momento de sua infância, por decisão judicial em função de maus tratos (abuso e / ou negligência).

O grupo controle ser composto por crianças que atendam os seguintes critérios: (a) Idade de oito a doze anos com desenvolvimento típico; (b) Estudantes de qualquer uma das escolas frequentadas pelos participantes do grupo controle; (c) Residentes com membros de suas próprias famílias, sem histórico de envio a instituições de acolhimento ou denúncia por terem sofrido maus tratos (abuso e / ou negligência).

Serão excluídos da pesquisa: (a) Crianças com desenvolvimento atípico; (b) Crianças de zero a sete anos e 11 meses ou adolescentes acima de 12 anos e 11 meses; (c) Crianças que não atendam pelo menos um dos itens listados nos critérios de inclusão para o grupo experimental ou controle; (d) Crianças cujo resultado do Inventário de Estilos Parentais (IEP) for menor do que Percentil 50.

Instrumentos

Serão utilizados

1) *Questionário psicossocioeconômico*, contendo perguntas sobre as condições socioeconômicas da família e, ao final, as perguntas que se referem a possíveis disfunções familiares. As perguntas finais foram baseadas no Questionário Internacional de Experiências Adversas na Infância (EAI-QI) – *Adverse Childhood Experiences – International Questionnaire (ACE-IQ)* – proposto pela Organização Mundial da Saúde (OMS), e adaptado para uso em população brasileira por Pereira e Viana;

2) *Questionário “Inventário de Estilos Parentais”* (Gomide) 3ª edição – Editora Vozes, a ser aplicado à criança ou adolescente, aos pais e / ou cuidadores ou responsáveis legais de ambos os grupos experimental e controle;

3) Decisões judiciais (no caso dos participantes do grupo experimental), por meio do acesso aos processos e documentos disponíveis sobre a situação psicossocial e familiar das crianças;

4) *Teste “Marcadores de Resiliência Infantil” (MRI)* (Oliveira), composto por composto por 22 itens – estórias curtas que são vivenciadas por uma criança (Nina ou Nino) e que requer uma decisão do avaliado sobre como proceder. As estórias abordam seis fatores: vulnerabilidade, *coping*, inteligência emocional, bem-estar subjetivo, *locus* de controle, e, habilidade. O participante pode atingir um escore máximo de quarenta e quatro pontos e os resultados são avaliados no geral e para cada fator.

Materiais (coleta de dados biológicos)

- Kit para extração e amplificação do DNA
- Insumos para sequenciamento de DNA
- Reagentes de biologia molecular
- Agarose
- Plástico para coleta e armazenamento de amostras, extração de DNA, amplificação e sequenciamento de regiões de interesse.

Procedimento

Fase I – Composição dos grupos experimental e controle

Grupo experimental. Os seguintes passos serão seguidos:

1) *Aplicação do questionário psico-socio-econômico.* Será respondido pelo responsável legal na casa de acolhimento pelo responsável por cada participante do grupo experimental. A aplicação será realizada pela pesquisadora principal ou pesquisadores colaboradores em horário agendado com o responsável. Previamente à aplicação deste questionário, haverá o recebimento e assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e as devidas explicações verbais a respeito assim como seus pais e / ou cuidadores receberão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e as devidas explicações verbais a respeito.

2) *Coleta de informações das decisões judiciais de cada participante do grupo experimental.* Com o intuito de obter dados adicionais sobre a história pregressa e de exposição às experiências adversas no ambiente doméstico e familiar, todos os documentos associados ao processo e às decisões judiciais disponíveis serão analisadas pelos pesquisadores previamente à coleta de dados com o participante.

3) *Avaliação dos eventos ambientais.* partir dos dados coletados no questionário psicosocioeconômico e decisões judiciais, os eventos ambientais vivenciados pelo participante serão avaliados e categorizados em uma das classes de ACEs: abuso físico, abuso sexual, abuso emocional, negligência física, negligência emocional, e, disfunção familiar. Como forma de aumentar a fidedignidade da avaliação dos eventos ambientais, uma revisão de pares será realizada para a determinação do nível de concordância sobre a categorização das ACEs;

4) *Contato com as escolas dos participantes do grupo experimental.* Como forma de identificar crianças para o grupo controle, não expostas às experiências

adversas com características semelhantes às aquelas do grupo experimental, houvera a identificação e o contato com as escolas frequentadas pelos participantes do grupo experimental. Posteriormente, estas serão listadas e contatadas para a obtenção da autorização do contato com pais e/ou cuidadores com alunos para formação do grupo controle.

Grupo controle. Os seguintes passos serão seguidos:

- 1) *Identificação e pareamento dos participantes do grupo controle.* Os participantes do grupo controle serão pareados de acordo com o grupo experimental, levando em consideração idade, gênero e ano escolar, a partir do contato com as escolas dos participantes do grupo experimental (descrito anteriormente).
- 2) *Convite aos pais e/ou cuidadores dos participantes para o grupo controle.* Será realizado o contato com os pais e/ou cuidadores dos potenciais participantes para o grupo controle, descrevendo os objetivos do estudo, os procedimentos e a forma como a coleta de dados será realizada.
- 3) *Coleta de dados sociodemográficos dos participantes controle.* Será realizada a coleta de dados básicos dos participantes do grupo controle, por meio da aplicação de uma ficha contendo os seguintes dados: nome, idade, nomes dos pais, escola. Posteriormente haverá o recebimento e assinatura do Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e as devidas explicações verbais a respeito assim como seus pais e / ou cuidadores receberão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e as devidas explicações verbais a respeito.

4) *Aplicação do questionário psico-socio-econômico.* Será respondido pelo pai e/ou cuidador de cada participante do grupo controle. A aplicação será realizada pela pesquisadora principal ou pesquisadores colaboradores em horário agendado com o responsável.

5) Aplicação dos instrumentos psicossociais. Os pais e/ou cuidadores responderão o questionário psicossocioeconômico e ao inventário de Estilos Parentais (IEP). Caso o resultado do IEP seja percentil maior que 50, o candidato a participante fará parte do grupo controle.

Fase II – Coleta de dados e amostras

A coleta de dados ocorrerá de modo semelhante nos grupos controle e experimental, seguindo os seguintes passos: 1) Realização de uma atividade de *rapport* com os participantes; 2) Os participantes responderão ao MRI; 3) Os participantes terão seu material biológico coletado de acordo com as instruções descritas em anexo.

Fase II – Acondicionamento, transporte e estocagem de material biológico

Os tubos contendo as amostras biológicas serão acondicionados em racks e, então, em caixas de isopor mantidos a temperatura de 4 °C, podendo permanecer nestas condições por não mais do que 72 horas. Após acondicionamento, serão enviados ao Laboratório de Ciências Médicas da Universidade Federal da Latino Americana (UNILA), com sede em Foz do Iguaçu – PR. As amostras serão armazenadas no Laboratório até o momento de análise dos dados. As amostras serão descartadas, ao final do período de vigência do projeto.

Fase III – Extração de DNA

O DNA será extraído seguindo protocolo de 4 etapas: 1) *Lise das células*: Será realizada a lise (quebra) das células por meio da utilização de tampão; 2) *Retenção do DNA*: Por meio da introdução de membrana de sílica, o DNA será retido e concentrado; 3) *Lavagem do material*: lipídios e proteínas que formam a membrana da célula serão quebrados e emulsionados por meio da introdução de soluções detergentes e centrifugação. Dessa maneira, os resíduos contaminantes são removidos, restando apenas a membrana com o DNA; 3) *Eluição do material*: por fim ocorre a liberação dos ácidos nucleicos (DNA/ RNA) da membrana. Isto proporciona o DNA purificado pronto para ser utilizado em diferentes aplicações.

Fase V - Análise Epigenética

O DNA extraído será tratado com bissulfito para análise de metilação do DNA ou deacetilação de histonas em regiões específicas. Para tanto, as regiões de interesse serão amplificadas por PCR usando kits capazes de capturar estas regiões usando pares e *primers* específicos a serem desenhados e, então, o DNA das amostras do esfregaço bucal será submetido a sequenciamento na máquina *Thermofisher 3500 Series Genetic Analyser*. Com o uso dos *primers* específicos, haverá a evidenciação, se alguma, da existência de mecanismos epigenéticos específicos como metilação do DNA ou deacetilação de histonas.

Fase VI – Tabulação e classificação dos dados biológicos e comportamentais

Os dados biológicos, provenientes da análise epigenética, serão tabulados e classificados de acordo com o gene e o mecanismo epigenético (metilação do DNA ou deacetilação de histonas) encontrado, em caso positivo. Os dados comportamentais, provenientes do MRI, serão tabulados e classificados em escore total (máximo 44 pontos) como também nos fatores previstos no teste: vulnerabilidade, *coping*, inteligência emocional, bem-estar subjetivo, *locus* de controle, e, habilidade. O

participante pode atingir um escore máximo de quarenta e quatro pontos e os resultados são avaliados no geral e para cada fator.

Fase VII – Análise estatística e correlacional dos dados biológicos e comportamentais

As análises estatísticas serão realizadas para examinar a relação entre medidas variáveis epigenéticas e medidas comportamentais, sobretudo associadas à resiliência. Para a apresentação dos dados utilizar-se-á a média, desvio padrão e para as variáveis com distribuição gaussiana, a mediana para as variáveis com distribuição não gaussiana, frequência bruta e percentual. As variáveis contínuas serão testadas para a violação dos pressupostos de normalidade e homogeneidade. Posteriormente, os dados que apresentarem distribuição normal serão analisados por meio do Teste t, ao passo que os dados que não apresentarem distribuição não-normal serão analisados por meio do Teste Mann-Whitney. O tamanho de efeito de Cohen será reportado, sendo interpretado como pequeno (0,2-0,49), médio (0,5-0,79) ou alto ($\geq 0,8$). Variáveis dicotômicas e categóricas serão avaliadas por meio do teste de Qui-Quadrado ou Exato de Fisher. Posteriormente, para verificar a associação entre as variáveis epigenéticas e medidas comportamentais será realizada a correlação de Spearman, bem como modelos de regressão linear múltipla, com o objetivo de avaliar os efeitos das variáveis sociodemográficas e familiares no repertório de resiliência de modo separado para ambos os grupos. Eta squared parcial será reportado como medida de tamanho do efeito dos modelos de regressão múltipla, sendo interpretado como pequeno ($\leq 0,02$), médio (0,03-0,13) ou grande ($\geq 0,26$). Será adotado nível de significância estatística bicaudal de 0,05. A análise estatística será realizada por meio do SPSS, versão 23 (IBM CORP., 2015).

Referências bibliográficas

- Achkar, A. M. N. E., Leme, V. B. R., Soares, A. B., & Yunes, M. A. M. (2017). Risco e proteção de estudantes durante os anos finais do ensino fundamental. *Psicologia Escolar e Educacional*, 21, 417-426.
- Ayash, S., Schmitt, U., Lyons, D. M., & Müller, M. B. (2020). Stress inoculation in mice induces global resilience. *Translational psychiatry*, 10(1), 1-8. doi:10.1038/s41398-020-00889-0
- Beery, A. K., & Francis, D. D. (2011). Adaptive significance of natural variations in maternal care in rats: a translational perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 1552-1561.
- Blalock, J. E., Bost, K. L., & Smith, E. M. (1985). Neuroendocrine peptide hormones and their receptor in the immune system: Production, processing and action. *Journal of Neuroimmunology*, 10(1), 31-40.
- Bonanno, G. A., Romero, S. A., & Klein, S. I. (2015). The temporal elements of psychological resilience: An integrative framework for the study of individuals, families, and communities. *Psychological Inquiry*, 26(2), 139-169.
- Brasio, K. M. (2000). Eficácia do treino de controle de stress na retocoliteulcerative inespecífica (Tese de doutorado, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, SP, Brasil).
- Carvajal, A. C. (1995). Mecanismos psicogênicos y biológicos do stress agudo y crônico. *Revista Psiquiátrica Clínica de Santiago do Chile*, 32(12), 37-48.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29, 386-397. doi:10.1016/j.yfrne.2008.03.003
- Champagne, F. A. (2012). Interplay between social experiences and the genome: epigenetic consequences for behavior. *Advances in genetics*, 77, 33-57.
- Champagne, F. A. (2016). Epigenetic legacy of parental experiences: Dynamic and interactive pathways to inheritance. *Developmental Psychopathology*. Nov; 28(4pt2), 1219- 1228.
- Charney, D. S. (2004). Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability: implications for successful adaptation to extreme stress. *American journal of Psychiatry*, 161(2), 195-216.
- Clive, M. L., Boks, M. P., Vinkers, C. H., Osborne, L. M., Payne, J. L., Ressler, K. J., ... & Kaminsky, Z. (2016). Discovery and replication of a peripheral tissue DNA methylation biosignature to augment a suicide prediction model. *Clinical epigenetics*, 8(1), 1-14.
- Darnaudéry, M.; & Maccari, S. (2008). Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Research Reviews*, 57, 571- 585.
- de Souza Batista, A. A., Batista, E. E. V., & Lombardi, A. B. (2019). As adversidades na infância, a Teoria de Bronfenbrenner e a disciplina de Práticas na Comunidade II: um relato de experiência em que teoria e prática se completam.
- Eto, F. N. (2019). Carga alostática na população ELSA-Brasil: desafios metodológicos de mensuração e sua associação com a autoavaliação de saúde (Doctoral dissertation).
- FARIA, E. (1994). Dicionário escolar latino-português. 6 tir. Revisão de Ruth Junqueira de Faria. Rio de Janeiro: FAE.
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D., Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults: The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *American journal of preventive medicine*, 14(4), 245-258.

Ferreira, Aurélio Buarque de Holanda (1975). *Novo dicionário da língua portuguesa*. Rio de Janeiro: Nova Fronteira.

Frank, E., Hlastala, S., & Ritenour, A. (1997). Inducing lifestyle regularity in recovering bipolar disorder patients: Results from the maintenance therapies in bipolar disorder protocol. *Biological Psychiatric*, 42(12), 1165-1173.

Franklin, T. B., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron*, 75, 747-761.

Fried, R. G. (2002). Nonpharmacologic treatments in psychodermatology. *Dermatologic Clinics*, 20(1), 177-185.

Goodyer, I. M., Herbert, J., & Altham, P. M. E. (1998). Adrenal steroid secretion and major depression in 8-to 16-year-olds, III. Influence of cortisol/DHEA ratio at presentation on subsequent rates of disappointing life events and persistent major depression. *Psychological medicine*, 28(2), 265-273.

Gomide, P. I. C. (2006). *Inventário de estilos parentais: modelo teórico, manual de aplicação, apuração e interpretação*. Petrópolis: Editora Vozes.

Gudsnuk, K. M., & Champagne, F. A. (2011). Epigenetic effects of early developmental experiences. *Clinics in perinatology*, 38(4), 703-717.

Herman, J. P., & Cullinan, W. E. (1997). Neurocircuitry of stress: central control of the hypothalamo–pituitary–adrenocortical axis. *Trends in neurosciences*, 20(2), 78-84.

Houaiss, A. (2001). *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa*. Rio de Janeiro, RJ: Objetiva.

Hugoson, A., Ljunquist, B., & Brevik, T. (2002). The relationship of some negative events and psychological factors to periodontal disease in adult Swedish population 50 to 80 years of age. *Journal of Clinical Periodontology*, 29, 247-253.

Hyman, S. E. (2009). How adversity gets under the skin. *Nature neuroscience*, 12(3), 241-243.

IBM Corp. Released 2015. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0*. Armonk, NY: IBM Corp.

Junqueira, M. D. F. P. D. S., & Deslandes, S. F. (2003). Resilience and child abuse. *Cadernos de Saúde Pública*, 19(1), 227-235.

Kaminsky, Z., Wilcox, H. C., Eaton, W. W., Van Eck, K., Kilaru, V., Jovanovic, T., ... & Smith, A. K. (2015). Epigenetic and genetic variation at SKA2 predict suicidal behavior and post-traumatic stress disorder. *Translational psychiatry*, 5(8), e627-e627.

Karlmanngla, A. S., Singer, B. H., McEwen, B. S., Rowe, J. W., & Seeman, T. E. (2002). Allostatic load as a predictor of functional decline. *MacArthur studies of successful aging. Journal of clinical epidemiology*, 55(7), 696-710. doi:10.1016/s0895-4356(02)00399-2.

Kedhi, R. C. (2018). Experiências adversas na infância e saúde mental de crianças de 18 meses e cinco anos em instituição de assistência à primeira infância.

Kolar, K. (2011). Resilience: Revisiting the concept and its utility for social research. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 9(4), 421-433.

Kundakovic, M., & Champagne, F. A. (2015). Early-Life Experience, Epigenetics, and the Developing Brain. *Neuropsychopharmacology*, 1740-634X (Electronic)/r0893-133X (Linking). Doi: 10.1038/npp.2014.140.

- Levine, S. (2000). Influence of psychological variables on the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *European Journal of Pharmacology*, 405, 149-160.
- Liming, K. W., & Grube, W. A. (2018). Wellbeing outcomes for children exposed to multiple adverse experiences in early childhood: A systematic review. *Child and Adolescent Social Work Journal*, 35(4), 317-335.
- Masten, A. S. (2018). Resilience theory and research on children and families: Past, present, and promise. *Journal of Family Theory & Review*, 10(1), 12-31.
- McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain research*, 886(1-2), 172-189.
- McGowan, P. O., Sasaki, A., D'alessio, A. C., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., ... & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature neuroscience*, 12(3), 342-348. doi:10.1038/nn.2270
- Millan, M. J. (2013). An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: from pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology*, 68, 2-82.
- Morgan Iii, C. A., Wang, S., Rasmusson, A., Hazlett, G., Anderson, G., & Charney, D. S. (2001). Relationship among plasma cortisol, catecholamines, neuropeptide Y, and human performance during exposure to uncontrollable stress. *Psychosomatic medicine*, 63(3), 412-422.
- Muhammad, A.; Kolb, B. (2011) Maternal separation altered behavior and neuronal spine density. *Behavioral Brain Research*, 223, 7-16.
- Newlin, D. B., & Levenson, R. W. (1982). Cardiovascular responses of individuals with type A behavior pattern and parental coronary heart disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 26(4), 393-402.
- Noro, G., & Gon, M. C. C. (2015). Epigenética, cuidados maternos e vulnerabilidade ao estresse: conceitos básicos e aplicabilidade. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 28(4), 829-839. doi: 10.1590/1678-7153.201528422
- Nutt, D. J., & Malizia, A. L. (2001). New insights into the role of the GABAA-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 179(5), 390-396.
- Oliveira, K. D. S. (2019). Marcadores de Resiliência Infantil: Construção de Instrumento e Investigação de suas Qualidades Psicométricas.
- Oliveira, K. S., & Nakano, T. C. (2018). Avaliação da resiliência em psicologia: revisão do cenário científico brasileiro. *Psicologia em Pesquisa*, 12(1), 1-11. <http://dx.doi.org/10.5327/Z1982-1247201500020003>
- Oliveira, K. D. S., Nakano, T. D. C., & SILVA, G. M. D. (2019). Children's Resilience Markers: Criterion-based validity evidences. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 36.
- Pereira, F. G., & Viana, M. C. (2021). Instrumentos mais utilizados na avaliação da exposição a Experiências Adversas na Infância: uma revisão da literatura. *Saúde em Debate*, 45, 501-513.
- QUICHERAT, L., & SARAIVA, F. D. S. (2000). Novíssimo dicionário latinoportuguês: etimológico, prosódico, histórico, geográfico, mitológico, biográfico, etc.... *Rio de Janeiro/Belo Horizonte: Livraria Garnier*.
- Rabin, D. S., Schmidt, P. J., Campbell, G., Gold, P. W., Jensvold, M., & Rubinow, D. R. (1990). Hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with the premenstrual syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 71, 1158-1162.

- Robinson, J. S., Larson, C. L., & Cahill, S. P. (2014). Relations between resilience, positive and negative emotionality, and symptoms of anxiety and depression. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 6(S1), S92.
- Russo, S. J., Murrough, J. W., Han, M. H., Charney, D. S., & Nestler, E. J. (2012). Neurobiology of resilience. *Nature neuroscience*, 15(11), 1475-1484.
- Rutter, M. (2012). Resilience as a dynamic concept. *Development and psychopathology*, 24(2), 335-344.
- Sapolsky, R. M. (2000). Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. *Archives of general psychiatry*, 57(10), 925-935.
- Scheffer, M., Bolhuis, J. E., Borsboom, D., Buchman, T. G., Gijzel, S. M., Goulson, D., ... & Rikkert, M. G. O. (2018). Quantifying resilience of humans and other animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(47), 11883-11890.
- Schulz, K. F., & Grimes, D. A. (2002). Case-control studies: research in reverse. *The lancet*, 359(9304), 431-434.
- Souza, E. A. P. (1996). Incidência de stress no período pré-menstrual em mulheres com epilepsia. In M. Lipp (Ed.), *Pesquisas sobre stress no Brasil* (pp. 109-128). Campinas, SP: Papyrus.
- Strome, E. M., Wheler, G. T., Higley, J. D., Loriaux, D. L., Suomi, S. J., & Doudet, D. J. (2002). Intracerebroventricular corticotropin-releasing factor increases limbic glucose metabolism and has social context-dependent behavioral effects in nonhuman primates. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(24), 15749-15754.
- Von, H. L. C. (2002). Maternal stress and T-cell differentiation of the developing immune system implications for the development of asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 109(6), 923-928.
- Weizman, R., Weizman, A., Kook, K. A., Vocci, F. R. A. N. K., Deutsch, S. I., & Paul, S. M. (1989). Repeated swim stress alters brain benzodiazepine receptors measured in vivo. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 249(3), 701-707.
- Yang, B.; Zhang, H.; Ge, W.; Weder, N.; Douglas-Palumberi, H.; Perepletchikova, F.; Gelernter, J.; Kaufman, J. (2013). Child Abuse and Epigenetic Mechanisms of Disease Risk. *American Journal of Preventive Medicine*, 0749-379. Doi: 10.1016/j.amepre.2012.10.01.