



**UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR – UCSAL**

**CURSO DE PSICOLOGIA**

**LUANA VENTOLA DA FONSECA**

**ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS ASSOCIADAS A TRANSTORNO MENTAL  
DIANTE DA EXPOSIÇÃO A AMBIENTES VIOLENTOS**

**Salvador**

**2024**

LUANA VENTOLA DA FONSECA

**ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS ASSOCIADAS A TRANSTORNO MENTAL  
DIANTE DA EXPOSIÇÃO A AMBIENTES VIOLENTOS**

Projeto de pesquisa apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso, do Curso de Psicologia da Universidade Católica do Salvador, como requisito parcial para aprovação.

Orientador(a): Prof. Aruanã Maire Maia Fontes.

**SALVADOR**

**2024**

# ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS ASSOCIADAS A TRANSTORNO MENTAL DIANTE DA EXPOSIÇÃO A AMBIENTES VIOLENTOS

**Luana Ventola da Fonseca<sup>1</sup>**  
**Prof. Aruanã Maire Maia Fontes<sup>2</sup>**

## RESUMO

Apesar de ser uma preocupação global, a saúde mental dentro dos investimentos dos governos ainda é negligenciada. É necessário uma mudança para que se atinja um patamar no qual um serviço de atendimento psicológico de alta qualidade, apropriado culturalmente, aceitável e acessível para a comunidade esteja disponível. Diante desse cenário, é possível citar a violência como uma posição de risco para a saúde mental de um indivíduo, a qual pode potencialmente alterar o nível e o escopo da regulação epigenética, o que dificulta o tratamento psicológico. Dessa forma, o presente trabalho visa analisar a literatura científica internacional sobre alterações epigenéticas associadas à exposição a ambientes violentos. Trata-se de uma pesquisa de revisão sistemática de artigos em inglês selecionados entre os anos de 2014 e 2024, possibilitando a síntese das evidências encontradas acerca do tema investigado. Os dados indicam que os genes analisados possuem relação direta com respostas ao estresse e reforçam a relação da metilação do DNA com o aumento de sintomas psicopatológicos, constatando uma ligação molecular entre maus tratos na infância e maus resultados em saúde mental. Espera-se que a partir dessa revisão os profissionais implementem esta fundamentação em suas intervenções e que novos estudos sejam feitos de modo a aprofundar os achados dentro de uma perspectiva geracional e o impacto disso diante da ancestralidade dos indivíduos.

**Palavras-chave:** Ambientes violentos; Violência; Epigenética; Saúde mental; Transtorno mental.

---

<sup>1</sup> Graduanda em Psicologia pela UCSAL

<sup>2</sup> Docente do curso de Bacharelado em Psicologia da Universidade Católica do Salvador (UCSAL)

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2 MÉTODO.....</b>	<b>10</b>
2. 1 DELINEAMENTO.....	10
2. 2 COLETA DE DADOS.....	11
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>13</b>
3. 1 GENES RELEVANTES.....	13
3. 2 DADOS DO AMBIENTE.....	19
3. 3 EPIGENÉTICA.....	20
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>22</b>
<b>5 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>24</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS, 2022), em sua última revisão mundial sobre saúde mental, apontou a urgência de transformar as medidas tomadas em relação à saúde mental no mundo todo, juntamente com dados que comprovaram um aumento nos transtornos mentais no período pós-pandemia. Não obstante, foi destacada a forma como grande parte dos países lida com o manejo à saúde mental, havendo um desequilíbrio nas informações e pesquisa, nos recursos e serviços prestados pelos governos para as populações de seus países. Tal desequilíbrio deve-se ao fato de que, mundialmente, violações aos direitos humanos continuam permeando as instituições e comunidades, inclusive os serviços de saúde (OMS, 2022). Ademais, mesmo quando tais serviços tentam dirigir-se às condições de saúde mental, muitos negligenciam os impactos dessas condições na saúde física e necessidades sociais dos indivíduos. Outro aspecto importante apontado, é a necessidade de integrar os sistemas de saúde em uma lógica multidisciplinar, enquanto grande parte dos países e comunidades que apresentam avanços e inovações dentro desse ponto ainda são poucos em meio ao tanto de necessidades e negligências (OMS, 2022).

Esse desequilíbrio se dá principalmente devido a uma priorização das outras condições da saúde, de maneira que a área de saúde mental não receba um auxílio financeiro por parte dos governos federais que seja adequado e possua grande inconsistência no que concerne ao cuidado comunitário. Sob essa perspectiva, o relatório da OMS (2022) busca relatar porque uma mudança é necessária e como ela pode ser realizada, sendo um de seus pontos principais o investimento em pesquisa e busca de informações. A mudança visa atingir, principalmente, um patamar no qual um serviço de atendimento psicológico de alta qualidade, apropriado culturalmente, aceitável e acessível para a comunidade esteja disponível e que pessoas que vivam com transtornos associados à saúde mental, possam participar de todos os aspectos da sociedade livres de estigma, discriminação ou abuso (OMS, 2022). Além disso, novas demandas para saúde mental estão sendo adicionadas a todos esses problemas e saturando, ainda mais, os sistemas de saúde, interagindo com as desigualdades de forma que retirem o acesso à saúde mental, justamente para aqueles que mais necessitam, motivo pelo qual é necessário mudar as ações coletivas para promover e proteger a saúde mental e diminuir tais disparidades, para que todos tenham oportunidades de maneira equivalente (OMS, 2022).

Segundo o Relatório Mundial Sobre a Prevenção da Violência 2014, violência é o uso intencional de força física ou poder, real ou como ameaça contra si próprio, outra pessoa, um grupo ou uma comunidade, que resulte ou tenha grande probabilidade de resultar em ferimentos, morte, danos psicológicos, desenvolvimento prejudicado ou privação (OMS, 2014). Alguns tipos de violência que podem ser citados são:

Violência interpessoal – aquela que ocorre entre membros de uma família, parceiros íntimos, amigos, conhecidos e estranhos –, que inclui maus-tratos à criança, violência juvenil, violência praticada por parceiro íntimo, violência sexual e abuso de idosos. A violência interpessoal é um fator de risco para problemas sociais e de saúde que podem durar por toda a vida. É previsível e evitável e, claramente, a responsabilidade pelo combate cabe aos governos nacionais;

Violência autodirigida – aquela que as pessoas infligem a si mesmas, como comportamento suicida e automutilação;

Violência coletiva – refere-se à violência instrumental infligida por grupos mais amplos – como estados-nação, milícias e organizações terroristas – visando alcançar objetivos políticos, econômicos ou sociais;

Violência sexual – definida como qualquer ato sexual, tentativa de conseguir um ato sexual, comentários ou insinuações indesejáveis relativas a sexo, atos visando ao tráfico ou dirigidos diretamente à sexualidade de uma pessoa, praticados por meio de coerção, por qualquer indivíduo, independentemente de seu relacionamento com a vítima, em qualquer situação, inclusive em casa e no trabalho.

Dentro da literatura, diversos estudos têm apontado para os impactos da violência para a saúde mental de um indivíduo. De modo geral, a violência contra crianças e adolescentes é considerada um problema de saúde pública devido aos efeitos negativos para o desenvolvimento cognitivo, emocional, comportamental e físico das vítimas, bem como pelos altos índices de incidência em diferentes níveis socioculturais (Habigzang, Koller, 2011). Sobre as repercussões do abuso sexual, por exemplo, vivenciado na infância e adolescência para a vida das vítimas, encontra-se dentre as sintomatologias apresentadas pelos estudos baixa autoestima, depressão, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), dificuldade de dormir,

borderline, autolesão, comportamento suicida, transtorno psicótico e alucinações suicidas (Cruz, Campos, et al., 2021). Já acerca da agressão física, autores trazem como consequências distúrbios psicossomáticos gastrointestinais crônicos e remitentes, ou dores abdominais inespecíficas; repercussões psicoemocionais, como a ansiedade ou a depressão; dificuldade de relacionamento e comportamento manifestada por agressividade, timidez, isolamento social progressivo e distúrbios do sono e do apetite; ou ainda, problemas na esfera de atividades, como por exemplo a baixa performance social e intelectual (Reichenheim, Hasselmann, Moraes, 1999).

Nesse viés, ao apurar os dados sobre o cenário de violência no Brasil, destaca-se um contingente de 29,1 milhões de pessoas que sofreram violências física, psicológica ou sexual em 2019; a violência atingiu 19,4% das mulheres e 17,0% dos homens. Este total corresponde a 18,3% dos residentes no país. Dentro deste percentual, vítimas de violência psicológica correspondem a 95,0% das vítimas de pelo menos uma das três agressões. Em 2019, 17,4% da população - um total de 27,6 milhões de pessoas de 18 anos ou mais - sofreram violência psicológica (IBGE, 2021).

Para a política pública de saúde mental no Brasil, a violência aparece associada à produção do sofrimento psíquico, às barreiras de acesso ao tratamento, a contextos institucionais de mortificação das pessoas, à gênese e consequências da irrupção de recorrentes sintomas antissociais, ao complexo fenômeno das drogas, a formas mitigadas e, por vezes, invisíveis de dominação sobre minorias (Delgado, 2012). Nesse sentido, a violência ocupa uma posição de risco para a saúde mental de um indivíduo e está intimamente ligada a diversas problemáticas que dificultam o tratamento psicológico.

Além disso, muitas vezes, as consequências da violência atormentam a vida das pessoas por décadas, levando ao consumo inadequado de bebidas alcoólicas e de drogas, à depressão, ao suicídio, à evasão escolar, ao desemprego e a recorrentes dificuldades de relacionamento. Nos países que enfrentam situações de crise e conflitos, a violência pode prejudicar os esforços de recuperação e desenvolvimento, exacerbando divisões sociais, perpetuando o crime e, em alguns casos, levando à recorrência da guerra (OMS, 2014). Em outras palavras, um indivíduo exposto a ambientes de violência apresentará prejuízos em diversos âmbitos da sua vida potencializando comportamentos de risco para saúde, inclusive no que concerne ao desenvolvimento de transtornos mentais.

Um transtorno mental é uma síndrome caracterizada por perturbação clinicamente significativa na cognição, na regulação emocional ou no comportamento de um indivíduo que reflete uma disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento

subjacentes ao funcionamento mental. Transtornos mentais estão frequentemente associados a sofrimento ou incapacidade significativos que afetam atividades sociais, profissionais ou outras atividades importantes. Uma resposta esperada ou aprovada culturalmente a um estressor ou perda comum, como a morte de um ente querido, não constitui transtorno mental. Desvios sociais de comportamento (p. ex., de natureza política, religiosa ou sexual) e conflitos que são basicamente referentes ao indivíduo e à sociedade não são transtornos mentais a menos que o desvio, ou conflito, seja o resultado de uma disfunção no indivíduo, conforme descrito (DSM-5, 2014). Portanto, diante do apresentado e de possíveis inferências a serem realizadas conectando a questão da violência com a etiologia dos transtornos mentais, torna-se relevante analisar as questões que perpassam a exposição a esses ambientes violentos e as consequências geradas para o indivíduo, apresentadas do ponto de vista psicopatológico, sendo também um objeto de estudo relevante do ponto de vista de pesquisas e aprofundamento teórico.

Ao analisar as produções da psiquiatria contemporânea, identifica-se o destaque de determinadas formulações conceituais e a emergência de alguns temas de pesquisa, que parecem estar contribuindo para a formação de um novo modelo etiológico das patologias mentais. De maneira mais aprofundada, esse novo modelo buscaria uma explicação fundamentalmente biológica capaz de descrever a etiologia dos transtornos a partir do nível molecular. Em outras palavras, considera-se aspectos como a interação entre a herança genética do indivíduo e fatores ambientais e analisa-se esse processo como alterações intracelulares na expressão do material genético do organismo, que culminam na determinação das características exibidas pelo indivíduo (Freitas-Silva & Ortega, 2014).

Neste contexto, a introdução recente da noção de epigenética no campo psiquiátrico vem sendo considerada fundamental para explicar o funcionamento cerebral e, conseqüentemente, a etiologia dos transtornos (Freitas-Silva & Ortega, 2014). Compreende-se então a relevância de aprofundar-se neste tópico e buscar ampliar nossos conhecimentos acerca desses processos e de como esse entendimento poderia vir a tornar-se uma ferramenta para auxiliar no tratamento psicológico.

A epigenética pode ser definida como mudanças herdáveis na expressão gênica que, diferente de mutações, não atribuem mudanças na sequência do DNA. Um traço importante das alterações epigenéticas é que são herdadas entre células mães e células filhas (herança mitótica) e entre gerações (herança meiótica). A epigenética é uma das explicações de como células e organismos com DNA idêntico podem ter diferenças fenotípicas tão dramáticas. A exposição ao ambiente pode, potencialmente, alterar o nível e o escopo da regulação epigenética, de maneira que desenvolvimentos no estudo da epigenética possam explicar as correlações que os

pesquisadores encontraram entre o estilo de vida e o risco de doenças. Ademais, a regulação epigenética da expressão gênica emergiu como um caminho fundamental na patogênese de inúmeras doenças. Há uma crescente no número de evidências sugerindo que a exposição ao ambiente, desde cedo, tem um importante papel relacionado às doenças que adquirimos no decorrer da vida. Esta conexão entre ambos os fatores, exposição ao ambiente e o risco de doenças, é explicada justamente pela epigenética (Hamilton, 2011).

Diante do exposto, nota-se a importância da compreensão acerca da correlação entre o contexto ambiental em que um indivíduo encontra-se inserido e os impactos que este pode causar dentro da perspectiva biológica da epigenética para profissionais de saúde mental, auxiliando no entendimento de como os transtornos mentais desenvolvem-se e, conseqüentemente, na elaboração de estratégias de intervenção e no manejo dos indivíduos para o tratamento. Assim sendo, este trabalho tem por objetivo analisar a literatura científica internacional sobre alterações epigenéticas associadas a transtorno mental diante da exposição a ambientes violentos.

## **2. MÉTODO**

### **2.1 Delineamento**

Foi elaborada uma pesquisa qualitativa de revisão sistemática de literatura, a qual caracteriza-se pela utilização da literatura sobre determinado tema como fonte de dados. Este tipo de investigação disponibiliza um resumo das evidências relacionadas a uma estratégia de intervenção específica, mediante a aplicação de métodos explícitos e sistematizados de busca, apreciação crítica e síntese da informação selecionada. Portanto, possibilita a síntese das evidências disponíveis podendo auxiliar profissionais e pesquisadores em seu cotidiano de trabalho. (Sampaio, Mancini, 2007). Assim, as fontes utilizadas foram adquiridas na base PubMed. Como estratégia de busca, foram utilizados os descritores “epigenetic” OR “epigenome” OR “DNA methylation” AND “violence” OR “abuse” OR “aggression” OR “trauma” OR “maltreatment” AND disorder” OR “stress” OR “psychopathology”. Os termos de busca foram obtidos através de consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH).

Além disso, foram considerados estudos publicados entre os anos de 2014 e 2024 em inglês, com versão completa disponível em formato digital, de pesquisa empírica e que tenha resultados sobre a relação entre alterações epigenéticas e transtorno mental diante da exposição a ambientes violentos. Os seguintes critérios destas variáveis foram considerados para inclusão dos estudos:

Alterações epigenéticas: estudos que abordam mudanças herdáveis na expressão gênica que não são atribuídas a alterações na sequência do DNA. Podem ser herdadas entre células mães e células filhas e entre gerações, contendo como principais mecanismos a metilação do DNA, modificações na estrutura da cromatina, perda de *imprinting* e a não-codificação do RNA.

Transtorno mental: estudos que investigam o transtorno mental enquanto síndrome caracterizada por perturbação clinicamente significativa na cognição, na regulação emocional ou no comportamento de um indivíduo que reflete uma disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacentes ao funcionamento mental. Foram considerados quadros nosológicos associados a sofrimento ou incapacidade significativos que afetam atividades sociais, profissionais ou outras atividades importantes.

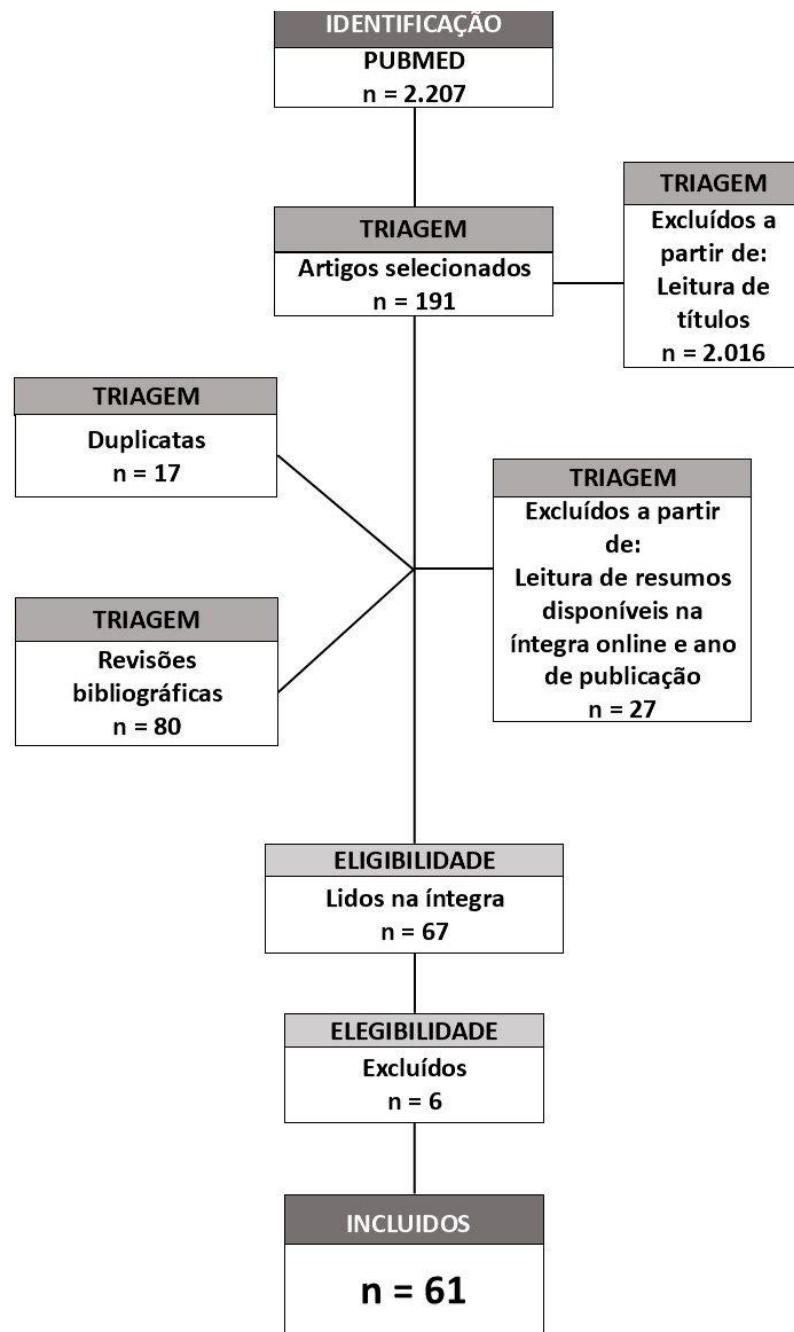
Ambientes violentos: estudos que incluem ambientes violentos enquanto fator associado ao adoecimento psíquico e que faça menção a termos que podem ser enquadrados na definição de violência enquanto uso intencional de força física ou poder, real ou como ameaça contra outra pessoa, um grupo ou uma comunidade, que resulte ou tenha grande probabilidade de resultar em ferimentos, morte, danos psicológicos, desenvolvimento prejudicado ou privação.

Na pré-análise, somente os resumos foram lidos para a seleção e, após a seleção dos artigos, seus dados foram fichados e os resultados foram analisados por eixos temáticos.

## **2.2 Coleta de dados**

O fluxograma a seguir (Figura 1) apresenta a sistematização da busca na base de dados. A partir dos descritores empregados foram identificados 2.207 estudos na base de dados, dos quais 191 foram selecionados com base nos títulos dos artigos. Em seguida, 27 foram eliminados por não corresponderem aos critérios de inclusão previamente definidos, quanto às variáveis estabelecidas para o estudo, bem como artigos com ano de publicação anterior a 2014. Além desses, ainda na fase de triagem, 17 foram removidos por estarem duplicados e 80 por se tratarem de revisões bibliográficas. Na etapa de elegibilidade, 67 estudos foram selecionados,

sendo incluídos um total de 61 para a revisão final. Os demais estudos (n=6) fugiam quanto ao critério da definição escolhida para as variáveis na pesquisa. Um quadro resumo (vide Quadro 1) contendo os dados básicos dos artigos selecionados foi elaborado para comparar e facilitar a análise e associação entre os achados e dados abordados.



**Figura 1.** Fluxograma de busca na base de dados.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na prevista revisão, foram selecionados 61 estudos que investigaram as relações entre a epigenética, a exposição a ambientes violentos e possíveis psicopatologias decorrentes dessa interação. Todos os artigos relacionados encontraram efeitos na metilação do DNA de genes específicos, comumente associados a respostas ao estresse e a correlações com diferentes transtornos mentais. Desta forma, cabe ressaltar alguns genes que se destacaram diante dos resultados obtidos.

#### **GENES RELEVANTES**

O NR3C1 é um gene receptor de glicocorticoide, responsável por codificar a proteína GR, a qual desempenha um papel fundamental na resposta ao estresse, e o gene mais frequente nas pesquisas selecionadas que avaliaram a metilação do DNA juntamente a maus tratos na infância (Martín-Blanco, Ferrer, et al., 2014). Os resultados dos estudos reforçaram sua associação à severidade clínica diante de uma série de transtornos (Quadro 1) bem como a sintomas internalizados e consequências negativas para as crianças como mais sintomas depressivos, comportamento externalizante, labilidade emocional negativa e outros (Cicchetti, Handley, 2017).

Além dele, outro gene muito frequente nas pesquisas foi o gene FBPK5, seu repressor. Estando também associado ao processo de resposta ao estresse, também reforçou a ideia de sua metilação diante a maus tratos na infância associada a maiores sintomas psicopatológicos (Flasbeck, Brüne, 2021). Não obstante, também foi possível observar sua recorrente aparição diante de estudos que tratavam de violência interpessoal (Serpeloni, Radtke, et al., 2019). Por outro lado, um item em comum entre ambos foi a conclusão de que estes genes apresentam a capacidade de acabar com respostas hormonais de estresse em crianças com estresse pré-natal (Serpeloni, Radtke, et al., 2019).



**Quadro 1. Resumo dos dados sobre transtorno mental, genes e variáveis ambientais.**

<b>Transtorno mental estudado</b>	<b>Genes investigados</b>	<b>Variável ambiental</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>
TEPT	NR3C1	Violência interpessoal	María I Cordero et al.	2022
	ADCYAP1, BDNF, CRHR1, DRD2, FKBP5, IGF2, LSD1, NR3C1, PRTFDC1, SLC6A4.	Violência contra a mulher	Andrea Piccinini et al.	2023
	BDNF, CLPX	Violência comunitária e doméstica	Fernanda Serpeloni et al.	2020
	ALCAM, RIPOR2, AFAP1, MOCOS.	Traumas na infância relacionados à guerra	Samuel Carleial et al.	2021
	FKBP5	Traumas na infância associados ao holocausto; Experiências adversas na infância e eventos de vida traumáticos	Linda M Bierer et al.; Damion J Grasso et al.	2020; 2020
	SIRT5, TRAPPC2L	Experiências adversas na infância	Perla Kaliman et al.	2022
	BDNF	Violência interpessoal e eventos de vida traumáticos	Dominik A Moser et al.	2015
	BDNF, NR3C1, MAN2C1, TLR8, SLC6A4, IL-18, SKA2.	Traumas na infância relacionados à guerra	Michael S Hossack et al.	2020
	HTR3A	Violência interpessoal	Daniel S Schechter et al.	2017
	HAP1, PSMA4, RANBP2, CARNS1	Traumas na infância	Zoya Marinova et al.	2017
	NFATC1	Eventos de vida traumáticos	James R Ocean et al.	2022
	AHRR	Maus tratos na infância	Kieran J O'Donnell et al.	2018
	PLA2G4A, ALOX15, PLA2G4B, JMJD7-PLA2G4B, PLA2G1B.	Experiências traumáticas e violentas associadas a guerra	Anselm Crombach et al.	2024
POMC	Abuso na infância	Tobias Hecker et al.	2016	

	NR4A2, AUTS2	Eventos de vida traumáticos	Khethelo R Xulu et al.	2021
	BRSK2, ADCYAP1	Exposição a estupro	Jani Nöthling et al.	2021
	GR-1F	Exposição a trauma devido à serviço militar	Remmelt Schür et al.	2017
	NR3C1, FKBP51	Violência interpessoal	Fernanda Serpeloni et al.	2019
Depressão	YME1L1, TIMM10, DOCK10, PON3, TENC1	Experiências adversas na infância	Pamela Scorza et al.	2023
	GRIN2B	Experiências adversas na infância	Elin Engdahl et al.	2021
	EAA	Maus tratos na infância	Zhenyu Z Zhang et al.	2023
	BDNF, CLPX	Violência comunitária e doméstica	Fernanda Serpeloni et al.	2020
	ALCAM, RIPOR2, AFAP1, MOCOS.	Traumas na infância relacionados à guerra	Samuel Carleial et al.	2021
	BDNF	Violência interpessoal e eventos de vida traumáticos	Dominik A Moser et al.	2015
	GABBR1, GRIN2D, CACNA2D4, PSEN2	Abuso e negligência na infância	Charlotte A M Cecil et al.	2016
	WDR82, PANK2	Traumas na infância	Sandra Van der Auwera et al.	2019
	AHRR	Maus tratos na infância	Kieran J O'Donnell et al.	2018
	MAOA	Abuso físico e sexual	David Checknita et al.	2018
	NR3C1, FKBP5	Abuso na infância; Violência interpessoal	Chloë Farrell et al.; Fernanda Serpeloni et al.	2018; 2019
	hGR	Maus tratos na infância	K M Radtke et al.	2015
	FAAH	Traumas na infância	Judit Lazary et al.	2016
	ID3, GRIN1, TPPP	Abuso na infância	Natalie Weder et al.	2014
FKBP5	Traumas na infância; Maus tratos na infância;	Nora L Großmann et al.; Leonardo Tozzi et al.;	2024; 2018;	

		Traumas na infância associados ao holocausto	Linda M Bierer et al.	2020
	NR3C1, POMC, CRH, AVP	Abuso na infância	Tobias Hecker et al.	2016
	OXTR	Abuso na infância	Erica L Smearman et al.	2016
	NR3C1	Experiências adversas na infância; Bullying na adolescência; Maus tratos na infância	A R Tyrka et al.; Paschalis Efstathopoulos et al.;	2016; 2018;
	GR-1F	Exposição a trauma devido à serviço militar	Remmelt Schür et al.	2017
	MECP2	Eventos de vida estressantes e traumáticos na infância	Livia Cosentino et al.	2022
	TPPP	Maus tratos na infância	Célia Maria de Araújo et al.	2020
	OTX2	Maus tratos na infância	Joan Kaufman et al.	2018
	FOXP3 TSDR; TNF $\alpha$	Discriminação	Femke Sluiter et al.	2020
	SLC6A4, DARPP32	Abuso na infância	Primavera A Spagnolo et al.	2023
Ansiedade	5-HTTLPR	Eventos de vida estressantes	M Wankerl et al.	2014
	NR3C1	Maus tratos na infância; Experiências adversas na infância	Ariane Wiegand et al.; A R Tyrka et al.	2021; 2016
	SLC6A4, DARPP32	Abuso na infância	Primavera A Spagnolo et al.	2023
	FOXP3 TSDR; TNF $\alpha$	Discriminação	Femke Sluiter et al.	2020
	FKBP5, NR3C1	Violência interpessoal	Fernanda Serpeloni et al.	2019
	TPPP	Maus tratos na infância	Célia Maria de Araújo et al.	2020
	MECP2	Eventos de vida estressantes e traumáticos na infância	Livia Cosentino et al.	2022
	GR-1F	Exposição a trauma devido à serviço militar	Remmelt Schür et al.	2017

	OXTR	Abuso na infância	Erica L Smearman et al.	2016
	FAAH	Traumas na infância	Judit Lazary et al	2016
	hGR	Maus tratos na infância	K M Radtke et al.	2015
	AHRR	Maus tratos na infância	Kieran J O'Donnell et al.	2018
	BDNF, CLPX	Violência comunitária e doméstica	Fernanda Serpeloni et al.	2020
	C2CD2L, MRPL28	Experiências adversas na infância	Ariane Wiegand et al.	2021
	EAA	Maus tratos na infância	Zhenyu Z Zhang et al.	2023
	GRIN2B	Experiências adversas na infância	Elin Engdahl et al.	2021
	YME1L1, TIMM10, DOCK10, PON3, TENC1	Experiências adversas na infância	Pamela Scorza et al.	2023
Esquizofrenia	NR3C1	Experiências adversas na infância	Blazej Misiak et al.	2021
	GABBR1, GRIN2D, CACNA2D4, PSEN2	Maus tratos na infância	Charlotte A M Cecil et al.	2016
	PANK1, SPEG, TBKBP1, TSNARE1, H2R	Abuso na infância	Luis Alameda et al.	2023
	NR3C1, BDNF, OXTR	Maus tratos na infância	V Barker et al.	2019
	COMT	Experiências adversas na infância	Melissa J Green et al.	2014
Borderline	NR3C1	Maus tratos na infância	Ana Martín-Blanco et al.	2014
	DRD2	Abuso na infância	Patricia Groleau et al.	2014
	NR3C1, FBPK5	Maus tratos na infância	Vera Flasbeck, Martin Brüne	2021
	BDNF	Abuso na infância	Lea Thaler et al.	2014
	5-HT3AR	Maus tratos na infância	Nader Perroud et al.	2016
Transtorno do	5-HTTLPR	Eventos de vida estressantes	Hyun-Ju Kim et al.	2023

Pânico	CCL3, CRP, CSF2, CXCL8, IFNG, IL12B, IL1A, IL-4, IL-6, TNF	Traumas na infância	Zhili Zou et al.	2020
	ANAPC16	Traumas na infância	Kazutaka Ohi et al.	2024
Transtorno Bipolar	GABBR1, GRIN2D, CACNA2D4, PSEN2	Maus tratos na infância	Charlotte A M Cecil et al.	2016
	5-HT3AR	Maus tratos na infância	Nader Perroud et al.	2016
	TANGO6	Traumas na infância	Solveig Lokhammer et al.	2022
	FBPK5	Abuso na infância	Taku Saito et al.	2020
	BDNF	Traumas na infância	Francesco Benedett et al.	2017

Outros genes para além dos dois igualmente demonstraram resultados relevantes para a pesquisa. Percebe-se nos estudos a influência da metilação do DRD2, gene receptor de dopamina, coincidentemente também principal receptor da maioria dos medicamentos antipsicóticos (Piccinini, Bailo, et al., 2023), associada a presença de borderline em mulheres (Groleau, Joobar, et al., 2014). Por sua vez, o BDNF apresenta papel fundamental na manutenção da plasticidade sináptica e na sobrevivência das células neuronais, o qual aparece com uma maior associação a abuso na infância (Thaler, Gauvin, et al., 2014).

Tendo esses genes identificados, abre-se um leque de possibilidades no que diz respeito ao tratamento que um indivíduo poderá vir a receber, conjectura-se que a terapia gênica, um procedimento relativamente novo, desenvolva técnicas que possam ser aplicadas naqueles que já vivenciaram os processos de alteração epigenética, uma vez que se tem a informação de quais genes sofrem modificações. Entende-se a terapia gênica como a capacidade do melhoramento genético por meio da correção de genes alterados (mutados) ou modificações sítio-específicas, que tenham como alvo o tratamento terapêutico (Gonçalves, Paiva, 2017). Logo, trata-se de uma técnica que associada à promoção de ambientes mais protetores, pensando na prevenção de processos como a metilação do DNA, pode vir a ser um grande diferencial no futuro da psicologia com o avanço da neurociência diante do tratamento de transtornos mentais.

## **DADOS DO AMBIENTE**

No que concerne aos dados do ambiente, os resultados encontrados enfatizam as consequências do abuso e maus tratos na infância em base molecular e comportamental demonstrando o quanto afetam negativamente as crianças mesmo quando se trata de um contexto culturalmente aceito (Hecker, Radtke, et al., 2016). Dentre os tipos de violência analisados, destaca-se o abuso sexual como um forte indicador da presença de transtornos (Checknita, Ekström, et al., 2018; McKenna, Knight, et al., 2023), de modo que os traumas adquiridos na infância estejam subjugados a uma baixa perspectiva de vida e alto sofrimento pessoal (Flasbeck, Brüne, 2021). Em suma, os estudos utilizados na pesquisa demonstraram um apoio à ligação molecular entre maus tratos e consequente maus resultados em saúde, mais especificamente durante a infância e em saúde mental (Cecil, Smith, et al., 2016).

Trazendo esses resultados para realidade, isso está de acordo com os dados acerca da violência sexual no Brasil, no qual a cada quatro casos, três das vítimas são crianças ou adolescentes (Abrinq, 2024). Ademais, no que se refere a localidade, em 68,7% dos casos o

abuso ocorreu em ambiente residencial. Os outros locais relevantes são a escola e as vias públicas, que figuraram 3,9% e 5,3% das notificações de 2022, respectivamente (Abrinq, 2024). Sob esse viés, entende-se como locais que deveriam ser considerados seguros se revelam um ambiente de risco, de forma que as crianças e adolescentes vítimas sofrerão com impactos diretamente em sua saúde tanto física quanto mental. Por outro lado, tal comprovação permite tanto novas perspectivas sobre a saúde, quanto novas inferências a serem feitas uma vez que se entenda como um novo fator a ser considerado como possível explicação para as consequências da interação meio-indivíduo.

## **EPIGENÉTICA**

A epigenética surge como uma forma de explicar as dúvidas que a genética por si só não dá conta de explicar. É agindo nessa base genética que uma série de alterações são feitas através de mudanças químicas que não alteram o sequenciamento do DNA, mas que podem vir a silenciar pedaços da molécula (Oliveira, Nobre, Padilha, 2022). Os resultados da pesquisa apontaram para uma assinatura epigenética comum, que associada a genes relacionados ao estresse podem estar ligadas a regiões do cérebro que regulam o estresse parental (Moser, Paoloni-Giacobino, et al., 2015). Não só isso, como para além de genes comumente associados ao estresse, percebeu-se que grande parte dos genes também apresentavam uma relação com a plasticidade cerebral (Piccinini, Bailo, et al., 2023), além de serem os que mais apresentaram metilação (Weder, Zhang, et al., 2014).

A plasticidade seria a capacidade do organismo em adaptar-se às mudanças ambientais externas e internas, graças à ação sinérgica de diferentes órgãos, coordenados pelo sistema nervoso central (Ferrari, Todoya, Faleiros, 2001), o que se pode entender como resiliência adaptativa em termos biológicos. Achados anteriores ressaltam a importância disso ao se caracterizar como um fenômeno fundamental na adaptabilidade e mudança diante de estímulos ambientais internos e externos, possuindo implicações consideráveis na prevenção e tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos, além da promoção da saúde cognitiva (Viana, 2023). Ou seja, trata-se de um dos principais mecanismos para que o indivíduo adapte-se a novas situações e experiências e possa vir a se reorganizar diante de adversidades, o que explica sua correlação com o impacto das variáveis ambientais abordadas na pesquisa. Ainda na literatura, é possível encontrar estudos que sugerem que glicocorticóides, liberados durante o estresse, têm um efeito importante sobre a plasticidade neuronal no hipocampo e, conseqüentemente, diminuem a conectividade cerebral (Alheira, Brasil, 2005), outra possível

explicação para a relação estabelecida entre os genes analisados e os fenômenos decorrentes das interações com as variáveis.

Em estudos que trataram da perspectiva de um tratamento psicológico aplicado a indivíduos que fossem condizentes às variáveis analisadas, foi demonstrada a modulação do metiloma do DNA em locais de relevância para transtornos mentais associados a experiências adversas (Kaliman, Cosín-Tomás, et al., 2022). Ou seja, o tratamento acabou demonstrando um impacto molecular em traumas advindos de violência (Bierer, Bader, et al., 2020). Não obstante, um número considerável de estudos aponta para a influência de alterações epigenéticas relacionadas ao eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) (Farrell, Doolin, et al., 2018; Hecker, Radtke, et al., 2016; Suh, Fiori, et al., 2021), principal responsável pela retroalimentação do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e, conseqüentemente, pela diminuição do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol no organismo, regulando os níveis de estresse (Bear, Connors, Paradiso, 2017). Portanto, compreende-se como seu mau funcionamento acarreta um acúmulo de hormônios que contribuem para o aumento do nível de estresse, fator comum entre todos os fenômenos analisados na presente pesquisa.

É essencial ressaltar que, analisando a amostra dos estudos em geral, obteve-se uma vasta variabilidade de etnias com a obtenção de dados diversos e possibilitando uma análise de resultados que não fosse limitada a determinados grupos. Os estudos selecionados levaram em consideração, por exemplo, pessoas pretas desde americanas (Ocean, Wani, et al., 2022) às africanas (Carleial, Nätt, et al., 2021), caucasianos (Wankerl, Miller, et al., 2014), asiáticos (Kim, Bang, Park, Lee, 2023), judeus (Bierer, Bader, et al., 2020), latinos (Serpeloni, Radtke, et al., 2019), outros. Uma questão relevante acerca desses grupos é como grande parte dessas populações selecionadas apresentavam uma forte tendência à conservação de sua identidade genética, como, por exemplo, no caso dos judeus que, dentro de suas crenças e rituais, costumam relacionar-se com pessoas de dentro de sua mesma religião, resultando, muitas vezes, em relacionamentos consanguíneos.

Diante do supracitado, é possível traçar uma associação entre esses dados e uma forte questão de ancestralidade e seu impacto na sociedade ao longo das gerações. Isso porque, a maior parte dos estudos foi capaz de comprovar a metilação materna do DNA como um reforçador da metilação do DNA da prole (Cordero, Stenz, et al., 2022). Em outras palavras, foi constatado como as crianças possuíam uma herança da assinatura epigenética de suas mães, a qual era manifestada diante da exposição a experiências adversas. Tal concepção leva a uma reflexão acerca da bagagem que um indivíduo carrega consigo de seus ancestrais e como as

experiências vividas poderão ser passadas para seus descendentes, principalmente ao tratar de determinados grupos historicamente marcados (condicionados a determinadas situações de pressão seletiva intermitente ao longo de gerações, como perseguição, violência étnica, opressão, exploração, vulnerabilidade). Levando em conta a variável ambiental como ambientes violentos, e analisando o cenário abordado em cada um dos estudos aqui abarcados, percebe-se como o contexto geral resume-se a grupos historicamente marginalizados e inferiorizados.

Trazendo essa perspectiva geracional, outro ponto importante a ser ressaltado é, justamente, o acúmulo dessas vivências a longo prazo diante das implicações aqui estudadas e o aumento do risco da manifestação delas diante de nossa sociedade atual, podendo explicar não só o comportamento e funcionalidade das gerações atuais, como também das gerações futuras. Um dos impactos analisados, é a questão da capacidade de adaptabilidade e reorganização diante das adversidades, que nos capacitam ao autocuidado e às relações sociais. Extrapolando esses resultados, é possível pensar como tais predisposições encontram-se em um cenário extremamente favorável para sua manifestação, uma vez que a sociedade atual caracteriza-se pela sociedade do cansaço, uma sociedade na qual as relações sociais de produção capitalista contemporânea pautam-se no desempenho do sujeito que explora a si próprio, movido por uma ideia de alta produtividade, imediatismo e competitividade, as quais resultam no esgotamento e uma forma moderna de exploração que produz um cenário velado de extrema violência (Corbanezi, 2018).

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Em conclusão, esta revisão enfatizou a relevância dos estudos sobre a epigenética e seu impacto para a melhor compreensão da psicologia na prática, assim como a interação destes fatores com ambientes estressores e, portanto, a vulnerabilidade de determinados grupos expostos a violência e ao desenvolvimento de transtornos mentais. A percepção dos profissionais acerca do funcionamento destas diferentes variáveis, partindo do pressuposto do indivíduo como um ser biopsicossocial, juntamente com quais fatores contribuem para o estresse e seus desdobramentos clínicos, contribuem para um aprimoramento da prática profissional e facilitam o trabalho a ser realizado diante de tais cenários comumente presentes em países emergentes como o Brasil, marcados pela desigualdade.

Esta revisão apresentou algumas limitações. Entre elas, o tempo limitado e conseqüentemente, a não utilização de outras bases de dados para além do PubMed. O fato de

serem incluídos apenas estudos em inglês constitui outra restrição desse trabalho. Não só isso, como os diferentes tipos de violência, genes e psicopatologias trazem uma pluralidade muito vasta para a análise. Para além de um viés biológico, a partir dos entendimentos da epigenética, buscou-se abordar, principalmente, um viés social, nas discussões dos resultados, buscando entender a realidade da sociedade atual e a importância de um senso crítico e político no exercício da prática da psicologia.

Dentre os aspectos abordados anteriormente, é possível inferir que determinados grupos, mesmo depois de muitos anos, carregam consigo marcas da exploração mais profundas do que se imaginava, sendo necessário novos estudos que aprofundem tais observações e sejam capazes de analisar tais impactos dentro do ponto de vista social.

Por fim, espera-se que os profissionais envolvidos no tratamento de pacientes com transtornos mentais e/ou histórico de violência, que tenham acesso a este estudo, possam implementar em suas intervenções, estratégias pautadas nesta nova perspectiva da epigenética, baseando seu cuidado em protocolos que abarquem a compreensão de como o indivíduo é afetado pelo meio, de maneira a extrapolar os limites da genética e carregar consigo informações que perpassem nossos ancestrais, tanto em sua história de vida como cultura, constituintes de sua identidade.

## 5 REFERÊNCIAS

- ALAMEDA, L. et al. Exploring the mediation of DNA methylation across the epigenome between childhood adversity and first episode of psychosis: findings from the EU-GEI study. *Molecular Psychiatry*, v. 28, n. 5, p. 2095-2106, 2023. DOI: 10.1038/s41380-023-02044-9. Acesso em: 21 out. 2024.
- ALHEIRA, F. V.; BRASIL, M. A. A. O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor: uma revisão. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, v. 27, n. 2, p. 177-186, maio 2005.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5*. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ARAÚJO, C. M. de et al. Tubulin Polymerization Promoting Protein (TPPP) gene methylation and corpus callosum measures in maltreated children. *Psychiatry Research Neuroimaging*, v. 298, p. 111058, 2020. DOI: 10.1016/j.psychresns.2020.111058. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111058>. Acesso em: 21 out. 2024.
- BARKER, V. et al. Methylation of glucocorticoid receptor (NR3C1), BDNF and oxytocin receptor genes in association with childhood maltreatment in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, v. 216, p. 529-531, 2020. DOI: 10.1016/j.schres.2019.11.050. Acesso em: 21 out. 2024.
- BENEDETTI, F. et al. The effect of childhood trauma on serum BDNF in bipolar depression is modulated by the serotonin promoter genotype. *Neuroscience Letters*, v. 656, p. 177-181, 2017. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.07.043. Acesso em: 21 out. 2024.
- BIERER, L. M. et al. Intergenerational effects of maternal Holocaust exposure on FKBP5 methylation. *American Journal of Psychiatry*, v. 177, n. 8, p. 744-753, 2020. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19060618. Acesso em: 21 out. 2024.
- CARLEIAL, S. et al. DNA methylation changes following narrative exposure therapy in a randomized controlled trial with female former child soldiers. *Scientific Reports*, v. 11, p. 18493, 2021. DOI: 10.1038/s41598-021-98067-9. Acesso em: 21 out. 2024.
- CECIL, C. A. et al. Epigenetic signatures of childhood abuse and neglect: Implications for psychiatric vulnerability. *Journal of Psychiatric Research*, v. 83, p. 184-194, 2016. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.09.010. Acesso em: 21 out. 2024.
- CHECKNITA, D. et al. Associations of monoamine oxidase A gene first exon methylation with sexual abuse and current depression in women. *Journal of Neural Transmission (Vienna)*, v. 125, n. 7, p. 1053-1064, 2018. DOI: 10.1007/s00702-018-1875-3.
- CICCHETTI, D.; HANDLEY, E. D. Methylation of the glucocorticoid receptor gene, nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (NR3C1), in maltreated and nonmaltreated children: Associations with behavioral undercontrol, emotional lability/negativity, and externalizing and internalizing symptoms. *Development and Psychopathology*, v. 29, n. 5, p. 1795-1806, 2017. DOI: 10.1017/S0954579417001407. Acesso em: 21 out. 2024.

CORBANEZI, E. Sociedade do cansaço. *Tempo Social*, v. 30, n. 3, p. 335-342, set. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ts/a/6vbqVgYtLDWCCSsvszXZVVp/>. Acesso em: 18 nov. 2024.

CORDERO, M. I. et al. The relationship of maternal and child methylation of the glucocorticoid receptor NR3C1 during early childhood and subsequent child psychopathology at school-age in the context of maternal interpersonal violence-related post-traumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*, v. 13, p. 919820, 2022. DOI: 10.3389/fpsy.2022.919820. Acesso em: 21 out. 2024.

COSENTINO, L. et al. Low levels of Methyl-CpG binding protein 2 are accompanied by an increased vulnerability to the negative outcomes of stress exposure during childhood in healthy women. *Translational Psychiatry*, v. 12, p. 506, 2022. DOI: 10.1038/s41398-022-02259-4. Acesso em: 21 out. 2024.

CROMBACH, A. et al. Differential methylation of linoleic acid pathway genes is associated with PTSD symptoms – a longitudinal study with Burundian soldiers returning from a war zone. *Translational Psychiatry*, v. 14, p. 32, 2024. DOI: 10.1038/s41398-024-02757-7. Acesso em: 21 out. 2024.

CRUZ, M. A. DA et al. Repercussões do abuso sexual vivenciado na infância e adolescência: revisão integrativa. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 26, n. 4, p. 1369-1380, abr. 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/y96pVLNpJBGzgY9Sd9kFJwJ/#>. Acesso em: 13 out. 2024.

EFSTATHOPOULOS, P. et al. NR3C1 hypermethylation in depressed and bullied adolescents. *Translational Psychiatry*, v. 8, p. 121, 2018. DOI: 10.1038/s41398-018-0169-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0169-8>. Acesso em: 21 out. 2024.

ENGDAHL, E. et al. Childhood adversity increases methylation in the GRIN2B gene. *Journal of Psychiatric Research*, v. 132, p. 38–43, 2021. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.09.022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.09.022>. Acesso em: 21 out. 2024.

FARRELL, C. et al. DNA methylation differences at the glucocorticoid receptor gene in depression are related to functional alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and to early life emotional abuse. *Psychiatry Research*, v. 265, p. 341–348, 2018. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.04.064. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.064>. Acesso em: 21 out. 2024.

FERRARI, E. A. de M. et al. Plasticidade neural: relações com o comportamento e abordagens experimentais. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, v. 17, n. 2, p. 187–194, maio 2001. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/ysvrdSJm8fSR5fTsdYjMFXM/>. Acesso em: 18 nov. 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, e0248514, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0248514. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248514>. Acesso em: 21 out. 2024.

FREITAS-SILVA, L. R.; ORTEGA, F. J. G. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, v. 24, n. 3, p. 765–786, jul. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/bmZjxdjLrmGWpdHJp6prK7N/?lang=pt>. Acesso em: 10 out. 2024.

FUNDACÃO ABRINQ. Cenário da violência sexual contra crianças e adolescentes no Brasil. 2024. Disponível em: <https://www.fadc.org.br/noticias/cenario-violencia-sexual>. Acesso em: 2 dez. 2024.

GONÇALVES, G. A. R.; PAIVA, R. DE M. A. Gene therapy: advances, challenges and perspectives. *Einstein (São Paulo)*, v. 15, n. 3, p. 369–375, jul. 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/cPw3g6fGY8srqk5hs83dDKR/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 23 out. 2024.

GRASSO, D. J.; DRURY, S.; BRIGGS-GOWAN, M.; JOHNSON, A.; FORD, J.; LAPIDUS, G.; SCRANTON, V.; ABREU, C.; COVAULT, J. Adverse childhood experiences, posttraumatic stress, and FKBP5 methylation patterns in postpartum women and their newborn infants. *Psychoneuroendocrinology*, v. 114, p. 104604, 2020. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104604. Acesso em: 21 out. 2024.

GROßMANN, N. L.; WEIHS, A.; KÜHN, L.; et al. Methylation patterns of the FKBP5 gene in association with childhood maltreatment and depressive disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 25, n. 3, p. 1485, 2024. DOI: 10.3390/ijms25031485. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25031485>. Acesso em: 21 out. 2024.

GROLEAU, P.; JOOBER, R.; ISRAEL, M.; et al. Methylation of the dopamine D2 receptor (DRD2) gene promoter in women with a bulimia-spectrum disorder: associations with borderline personality disorder and exposure to childhood abuse. *Journal of Psychiatric Research*, v. 48, n. 1, p. 121-127, 2014. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.10.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.10.003>. Acesso em: 21 out. 2024.

HAMILTON, J. P. Epigenetics: principles and practice. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, v. 29, n. 2, p. 130-135, 2011. DOI: 10.1159/000323874. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000323874>. Acesso em: 10 out. 2024.

HECKER, T.; RADTKE, K. M.; HERMENAU, K.; et al. Associations among child abuse, mental health, and epigenetic modifications in the proopiomelanocortin gene (POMC): A study with children in Tanzania. *Development and Psychopathology*, v. 28, n. 4, p. 1401-1412, 2016. DOI: 10.1017/S0954579415001248. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0954579415001248>. Acesso em: 21 out. 2024.

HOSSACK, M. R.; REID, M. W.; ADEN, J. K.; et al. Adverse childhood experience, genes, and PTSD risk in soldiers: A methylation study. *Military Medicine*, v. 185, n. 3-4, p. 377-384, 2020. DOI: 10.1093/milmed/usz292. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/milmed/usz292>. Acesso em: 21 out. 2024.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. *Violência atingiu 29,1 milhões de pessoas em 2019; mulheres, jovens e negros são as principais vítimas*. Agência de Notícias IBGE, 2020. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia->

[noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/30658-violencia-atingiu-29-1-milhoes-de-pessoas-em-2019-mulheres-jovens-e-negros-sao-as-principais-vitimas](https://doi.org/10.1038/s41598-022-21246-9). Acesso em: 24 nov. 2024.

KALIMAN, P.; COSÍN-TOMÁS, M.; MADRID, A.; et al. Epigenetic impact of a 1-week intensive multimodal group program for adolescents with multiple adverse childhood experiences. *Scientific Reports*, v. 12, p. 17177, 2022. DOI: 10.1038/s41598-022-21246-9. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21246-9>. Acesso em: 21 out. 2024.

KAUFMAN, J.; WYMBS, N. F.; MONTALVO-ORTIZ, J. L.; et al. Methylation in OTX2 and related genes, maltreatment, and depression in children. *Neuropsychopharmacology*, v. 43, n. 11, p. 2204-2211, 2018. DOI: 10.1038/s41386-018-0157-y. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0157-y>. Acesso em: 21 out. 2024.

OHI, K.; FUJIKANE, D.; TAKAI, K.; et al. Epigenetic signatures of social anxiety, panic disorders and stress experiences: Insights from genome-wide DNA methylation risk scores. *Psychiatry Research*, v. 337, 2024. DOI: 10.1016/j.psychres.2024.115984. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115984>. Acesso em: 21 out. 2024.

KIM, H. J.; BANG, M.; PARK, C. I.; et al. Altered DNA methylation of the serotonin transporter gene associated with early life stress and white matter microalterations in Korean patients with panic disorder. *Neuropsychobiology*, v. 82, n. 4, p. 210-219, 2023. DOI: 10.1159/000530313. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000530313>. Acesso em: 21 out. 2024.

KLINGER-KÖNIG, J.; HERTEL, J.; VAN DER AUWERA, S.; et al. Methylation of the FKBP5 gene in association with FKBP5 genotypes, childhood maltreatment and depression. *Neuropsychopharmacology*, v. 44, n. 5, p. 930-938, 2019. DOI: 10.1038/s41386-019-0319-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0319-6>. Acesso em: 21 out. 2024.

LAZARY, J.; ESZLARI, N.; JUHASZ, G.; BAGDY, G. Genetically reduced FAAH activity may be a risk for the development of anxiety and depression in persons with repetitive childhood trauma. *European Neuropsychopharmacology*, v. 26, n. 6, p. 1020-1028, 2016. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.03.003. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.003>. Acesso em: 21 out. 2024.

LØKHAMMER, S.; STAVRUM, A. K.; POLUSHINA, T. et al. An epigenetic association analysis of childhood trauma in psychosis reveals possible overlap with methylation changes associated with PTSD. *Translational Psychiatry*, v. 12, p. 177, 2022. DOI: 10.1038/s41398-022-01936-8. Acesso em: 21 out. 2024.

MARINOVA, Z.; MAERCKER, A.; GRÜNBLATT, E.; WOJDACZ, T. K.; WALITZA, S. A pilot investigation on DNA methylation modifications associated with complex posttraumatic symptoms in elderly traumatized in childhood. *BMC Research Notes*, v. 10, n. 1, p. 752, 2017. DOI: 10.1186/s13104-017-3082-y. Acesso em: 21 out. 2024.

MARTÍN-BLANCO, A.; FERRER, M.; SOLER, J.; SALAZAR, J.; VEGA, D.; ANDIÓN, O.; SANCHEZ-MORA, C.; ARRANZ, M. J.; RIBASES, M.; FELIU-SOLER, A.; PÉREZ, V.; PASCUAL, J. C. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research*, v. 57, p. 34-40, 2014. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.06.011. Acesso em: 21 out. 2024.

MCKENNA, B. G.; KNIGHT, A. K.; SMITH, A. K.; CORWIN, E. J.; CARTER, S. E.; PALMER, R. H. C.; DUNLOP, A. L.; BRENNAN, P. A. Infant epigenetic aging moderates the link between Black maternal childhood trauma and offspring symptoms of psychopathology. *Development and Psychopathology*, v. 29, p. 1-13, 2023. DOI: 10.1017/S0954579423001232. Acesso em: 21 out. 2024.

GREEN, M. J.; CHIA, T.-Y.; CAIRNS, M. J.; WU, J.; TOONEY, P. A.; SCOTT, R. J.; CARR, V. J. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, v. 49, p. 43-50, 2014. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2013.10.018. Acesso em: 21 out. 2024.

MISIAK, B.; SAMOCHOWIEC, J.; KONOPKA, A.; GAWROŃSKA-SZKLARZ, B.; BESZŁEJ, J. A.; SZMIDA, E.; KARPIŃSKI, P. Clinical correlates of the NR3C1 gene methylation at various stages of psychosis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 24, n. 4, p. 322-332, 2021. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa094. Erratum in: *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v. 24, n. 9, p. 758, 2021. DOI: 10.1093/ijnp/pyab048. Acesso em: 21 out. 2024.

MOSER, D. A.; PAOLONI-GIACOBINO, A.; STENZ, L.; ADOUAN, W.; MANINI, A.; SUARDI, F.; CORDERO, M. I.; VITAL, M.; SANCHO ROSSIGNOL, A.; RUSCONI-SERPA, S.; ANSERMET, F.; DAYER, A. G.; SCHECHTER, D. S. BDNF methylation and maternal brain activity in a violence-related sample. *PLoS One*, v. 10, n. 12, e0143427, 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0143427. Acesso em: 21 out. 2024.

NÖTHLING, J.; ABRAHAMS, N.; TOIKUMO, S. et al. Genome-wide differentially methylated genes associated with posttraumatic stress disorder and longitudinal change in methylation in rape survivors. *Translational Psychiatry*, v. 11, p. 594, 2021. DOI: 10.1038/s41398-021-01608-z. Acesso em: 21 out. 2024.

OCCEAN, J. R.; WANI, A. H.; DONGLASAN, J.; AIELLO, A. E.; GALEA, S.; KOENEN, K. C.; QU, A.; WILDMAN, D. E.; UDDIN, M. DNA methylation of Nuclear Factor of Activated T Cells 1 mediates the prospective relation between exposure to different traumatic event types and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, v. 311, p. 114510, 2022. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114510. Acesso em: 21 out. 2024.

O'DONNELL, K. J.; CHEN, L.; MACISAAC, J. L.; MCEWEN, L. M.; NGUYEN, T.; BECKMANN, K.; ZHU, Y.; CHEN, L. M.; BROOKS-GUNN, J.; GOLDMAN, D.; GRIGORENKO, E. L.; LECKMAN, J. F.; DIORIO, J.; KARNANI, N.; OLDS, D. L.; HOLBROOK, J. D.; KOBOR, M. S.; MEANEY, M. J. DNA methylome variation in a perinatal nurse-visitation program that reduces child maltreatment: a 27-year follow-up. *Translational Psychiatry*, v. 8, n. 1, p. 15, 2018. DOI: 10.1038/s41398-017-0063-9. Acesso em: 21 out. 2024.

PERROUD, N.; ZEWDIE, S.; STENZ, L.; ADOUAN, W.; BAVAMIAN, S.; PRADA, P.; NICASTRO, R.; HASLER, R.; NALLET, A.; PIGUET, C.; PAOLONI-GIACOBINO, A.; AUBRY, J. M.; DAYER, A. Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depression and Anxiety*, v. 33, n. 1, p. 45-55, 2016. DOI: 10.1002/da.22406. Acesso em: 21 out. 2024.

PICCININI, A.; BAILO, P.; BARBARA, G.; MIOZZO, M.; TABANO, S.; COLAPIETRO, P.; FARÈ, C.; SIRCHIA, S. M.; BATTAGLIOLI, E.; BERTUCCIO, P.; MANENTI, G.; MICCI, L.; LA VECCHIA, C.; KUSTERMANN, A.; GAUDI, S. Violence against women and stress-related disorders: seeking for associated epigenetic signatures, a pilot study. *Healthcare (Basel)*, v. 11, n. 2, p. 173, 2023. DOI: 10.3390/healthcare11020173. Acesso em: 21 out. 2024.

RADTKE, K. M.; SCHAUER, M.; GUNTER, H. M.; RUF-LEUSCHNER, M.; SILL, J.; MEYER, A.; ELBERT, T. Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. *Translational Psychiatry*, v. 5, n. 5, e571, 2015. DOI: 10.1038/tp.2015.63. Acesso em: 21 out. 2024.

REICHENHEIM, M. E.; HASSELMANN, M. H.; MORAES, C. L. Consequências da violência familiar na saúde da criança e do adolescente: contribuições para a elaboração de propostas de ação. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 4, n. 1, p. 109–121, 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/Yjg3SbjWYFnTfSXpBrc48rm#>. Acesso em: 13 out.

SAITO, T. et al. Effect of interaction between a specific subtype of child abuse and the FKBP5 rs1360780 SNP on DNA methylation among patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, v. 272, p. 417-422, 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.120. Acesso em: 21 out. 2024.

SCHECHTER, D. S. et al. The association of serotonin receptor 3A methylation with maternal violence exposure, neural activity, and child aggression. *Behavioural Brain Research*, v. 325, p. 268-277, 2017. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.10.009. Acesso em: 21 out. 2024.

SCHÜR, R. et al. Longitudinal changes in glucocorticoid receptor exon 1F methylation and psychopathology after military deployment. *Translational Psychiatry*, v. 7, e1181, 2017. DOI: 10.1038/tp.2017.150. Acesso em: 21 out. 2024.

SCORZA, P. et al. Stage 2 Registered Report: Epigenetic Intergenerational Transmission: Mothers' Adverse Childhood Experiences and DNA Methylation. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 62, n. 10, p. 1110-1122, 2023. DOI: 10.1016/j.jaac.2023.02.018. Acesso em: 21 out. 2024.

SMEARMAN, E. L. et al. Oxytocin receptor genetic and epigenetic variations: Association with child abuse and adult psychiatric symptoms. *Child Development*, v. 87, n. 1, p. 122-134, 2016. DOI: 10.1111/cdev.12493. Acesso em: 21 out. 2024.

SERPELONI, F. et al. Experiencing community and domestic violence is associated with epigenetic changes in DNA methylation of BDNF and CLPX in adolescents. *Psychophysiology*, v. 57, n. 1, e13382, 2020. DOI: 10.1111/psyp.13382. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/psyp.13382>. Acesso em: 21 out. 2024.

SERPELONI, F. et al. Does prenatal stress shape postnatal resilience? - An epigenome-wide study on violence and mental health in humans. *Frontiers in Genetics*, v. 10, p. 269, 2019. DOI: 10.3389/fgene.2019.00269. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00269>. Acesso em: 21 out. 2024.

SLUITER, F. *et al.* Pregnancy-associated epigenetic markers of inflammation predict depression and anxiety symptoms in response to discrimination. *Neurobiology of Stress*, v. 13, p. 100273, 2020. DOI: 10.1016/j.ynstr.2020.100273. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100273>. Acesso em: 21 out. 2024.

SPAGNOLO, P. A. *et al.* Methylome changes associated with functional movement/conversion disorder: Influence of biological sex and childhood abuse exposure. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 125, p. 110756, 2023. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2023.110756. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110756>. Acesso em: 21 out. 2024.

SUH, J. S. *et al.* Hypothalamus volume and DNA methylation of stress axis genes in major depressive disorder: A CAN-BIND study report. *Psychoneuroendocrinology*, v. 132, p. 105348, 2021. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105348. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105348>. Acesso em: 21 out. 2024.

THALER, L. *et al.* Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, v. 54, p. 43-49, 2014. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.04.010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.04.010>. Acesso em: 21 out. 2024.

TOZZI, L. *et al.* Epigenetic changes of FKBP5 as a link connecting genetic and environmental risk factors with structural and functional brain changes in major depression. *Neuropsychopharmacology*, v. 43, n. 5, p. 1138-1145, 2018. DOI: 10.1038/npp.2017.290. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.290>. Acesso em: 21 out. 2024.

TYRKA, A. R. *et al.* Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Translational Psychiatry*, v. 6, n. 7, e848, 2016. DOI: 10.1038/tp.2016.112. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/tp.2016.112>. Acesso em: 21 out. 2024.

VAN DER AUWERA, S. *et al.* Association of childhood traumatization and neuropsychiatric outcomes with altered plasma micro RNA-levels. *Neuropsychopharmacology*, v. 44, n. 12, p. 2030-2037, 2019. DOI: 10.1038/s41386-019-0460-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0460-2>. Acesso em: 21 out. 2024.

XULU, K. R. *et al.* DNA methylation and psychotherapy response in trauma-exposed men with appetitive aggression. *Psychiatry Research*, v. 295, p. 113608, 2021. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113608. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113608>. Acesso em: 21 out. 2024.

WANKERL, M. *et al.* Effects of genetic and early environmental risk factors for depression on serotonin transporter expression and methylation profiles. *Translational Psychiatry*, v. 4, n. 6, e402, 2014. DOI: 10.1038/tp.2014.37. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/tp.2014.37>. Acesso em: 21 out. 2024.

WEDER, N. *et al.* Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, v. 53, n. 4, p. 417-424.e5, 2014. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.12.025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.12.025>. Acesso em: 21 out. 2024.

WIEGAND, A. *et al.* DNA methylation differences associated with social anxiety disorder and early life adversity. *Translational Psychiatry*, v. 11, n. 1, p. 104, 2021. DOI: 10.1038/s41398-021-01225-w. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01225-w>. Acesso em: 21 out. 2024.

WIEGAND, A. *et al.* Neural correlates of attentional control in social anxiety disorder: the impact of early-life adversity and DNA methylation. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, v. 46, n. 6, p. E663-E674, 2021. DOI: 10.1503/jpn.210064. Disponível em: <https://doi.org/10.1503/jpn.210064>. Acesso em: 21 out. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Violence prevention: the evidence*. 2024. Disponível em: <https://www.sbponline.org.br/arquivos/9789240049338-eng.pdf>. Acesso em: 2 dez. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Relatório mundial sobre a prevenção da violência: saúde pública e violência*. 2014. Disponível em: <https://pt.scribd.com/document/719001308/Relatorio-Mundial-Sobre-a-Prevencao-Da-Violencia-2014>. Acesso em: 2 dez. 2024.

ZHANG, Z. Z. *et al.* The association of epigenetic age acceleration and depressive and anxiety symptom severity among children recently exposed to substantiated maltreatment. *Journal of Psychiatric Research*, v. 165, p. 7-13, 2023. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2023.07.007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.07.007>. Acesso em: 21 out. 2024.

ZOU, Z. *et al.* DNA methylation of IL-4 gene and the association with childhood trauma in panic disorder. *Psychiatry Research*, v. 293, p. 113385, 2020. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113385. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113385>. Acesso em: 21 out. 2024.