NEUROBIOLOGIA DOS EVENTOS ADVERSOS NA INFÂNCIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Thuanne Carolline Silva Lima[1]*, Analéa Beatriz de Almeida Lira[1], Beatriz Chaves Arruda da Silva[1], Clara Casali Dias dos Reis[1], Iasmin Karina Nascimento Nery[1], Laís Samillli de Araújo Bezerra[1], Letícia Milleny Gomes Fereira[1], Luana Cristina Sousa Bueno[1], Sthella Lídia Gomes[1], Vitor Caiaffo[2]

[1] Discente do Curso de Medicina, Núcleo de Ciências da Vida, Centro Acadêmico do Agreste, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
[2] Docente do Curso de Medicina, Núcleo de Ciências da Vida, Centro Acadêmico do Agreste, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

*thuannecarolline@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Entender a saúde de um indivíduo inclui analisar o contexto em que ele está inserido. Nesse sentido, experiências adversas, como abuso sexual, escassez de afeto familiar e negligência, possuem repercussão potencializada na faixa etária infantil e, frequentemente, geram consequências neurobiológicas na vida adulta, às quais são capazes de modular o sistema nervoso ainda em desenvolvimento. O objetivo desse estudo foi elucidar os principais mecanismos neurobiológicos relacionados aos efeitos adversos na infância. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa, por um estudo bibliográfico de artigos publicados na base de dados PubMed, com uso dos descritores *"Neurobiology"* AND *"Adverse Childhood Experiences"*. Após a definição dos critérios de inclusão e exclusão, foram eleitos 28 artigos para a composição do conteúdo desse estudo. **Desenvolvimento:** Estressores presentes no ambiente em que uma criança cresce afetam seu amadurecimento pessoal e bem estar, com reverberações físicas, cognitivas e psíquicas. Os eventos adversos geram modificações epigenéticas, como as metilações, as quais podem ocasionar predisposição a psicopatologias, do mesmo modo que são criadas cicatrizes neurobiológicas que perduram na vida adulta. Além disso, o estresse crônico, durante o período de desenvolvimento neurológico, pode gerar respostas desadaptativas ao estresse na vida adulta, com modificações na plasticidade neural, em regiões como hipocampo e hipotálamo, bem como afetar em maior proporção a amígdala, responsável pelo aprendizado e estímulos emocionais. Ainda, há predisposição a dores crônicas e inflamações, visto que há sobreposição entre circuitos cerebrais que controlam o sofrimento emocional e aqueles que envolvem ameaça fisiológica, como a dor. Ocorrem também, por disfunções do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, supressão do sistema imune e aumento dos riscos cardiovasculares. **Conclusão:** Indivíduos com experiências adversas durante a infância sofrem efeitos deletérios a inúmeros sistemas, como nervoso, imunológico, circulatório e endócrino. Tais efeitos tornam os indivíduos mais propensos a doenças mentais, sistêmicas, vícios e hábitos danosos à saúde.

PALAVRAS-CHAVE: estresse infantil; neurociências; pediatria.

INTRODUÇÃO

Corporificação é um conceito postulado pela epidemiologista Nancy Krieger que compreende a biologia do ser humano como um estudo indissociável do "*conhecimento da história e dos modos de vida individuais e sociais*" (LOPEZ *et al.I*, 2021). Assim, ao buscar entender a saúde do corpo social, é necessário primeiro analisar o panorama em que o indivíduo está inserido. Nesse sentido, atualmente, percebe-se que eventos devastadores, como a pandemia do COVID19 e a crise econômica mundial, foram capazes de propiciar uma situação deplorável de pobreza, sobretudo nos países em desenvolvimento, como o Brasil.

Consequentemente, a saúde da população foi afetada negativamente, isso porque tais catástrofes foram capazes de causar insegurança alimentar e habitacional na sociedade, gerando eventos adversos tanto físicos, como emocionais para essa. Todavia, experiências adversas possuem repercussão potencializada nos infantes no período pós-natal e frequentemente geram implicações neurobiológicas na vida adulta (RUSSO *et al*., 2022).

É crucial destacar que esse efeito negativo corresponde aos danos físicos e crônicos emocionais nas crianças, que são advindos não só de um contexto global, mas também de fatores domésticos relacionados à ambientes familiares marcados por abuso físico, emocional e sexual, escassez de afeto familiar positivo e negligência. Além disso, locais com elevado índice de criminalidade, violência, poluição sonora, e os aspectos sociais relacionados à discriminação racial e à manutenção de estereótipos são capazes de repercutir nocivamente na vida dos infantes (LOPEZ, *et al.*, 2021).

Assim, essas vivências durante o período da infância são capazes de desencadear estresse precoce nos infantes, o que por sua vez é capaz de modular o sistema nervoso que ainda está em desenvolvimento. Devido a isso, há uma liberação constante de cascatas neuroquímicas no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), que desencadeia uma maior produção de

cortisol, juntamente com a ativação do sistema imunológico e inflamatório. Esse evento pode alterar permanentemente a conectividade e a sinalização neural, além de modificar a densidade da matéria cerebral e, com isso, causar atrofia neuronal no hipocampo, ativação da amígdala, supressão do sistema imunológico e déficits cognitivos e físicos (CLEMENS *et al*., 2020; HAKAMATA *et al*., 2022).

Ademais, essas implicações neurobiológicas, decorrentes do contexto traumático a que os infantes estão submetidos, os tornam mais sensíveis ao surgimento de novos eventos estressores, ainda que estes sejam moderados. Igualmente, também favorece o desenvolvimento de doenças crônicas, adoção de comportamentos nocivos à saúde (tabagismo e etilismo), transtornos alimentares e a adoção de hábitos não saudáveis (GAJOS *et al.*, 2022) .

Nesse contexto, destaca-se uma maior ocorrência de doenças mentais tais como ansiedade, síndrome pós-traumática, transtorno bipolar, depressão, esquizofrenia e a adoção de comportamentos suicidas. Sabe-se ainda que, quanto mais eventos adversos acontecerem durante a infância, maior o risco do desenvolvimento de todas as condições supracitadas e tal relação torna-se ainda mais intensa em indivíduos pertencentes às minorias raciais e em situação de vulnerabilidade socioeconômica (AQUILINA *et al.*, 2021).

Atualmente, a ignorância devido à falta de conhecimento social acerca das repercussões do trauma infantil é um dos fatores que fomentam agressões e negligências de ordem física ou emocional aos menores. Além disso, o mesmo fator, que pode ser modificado, pela luz do conhecimento, também permite que adultos com experiências negativas na infância não busquem tratamentos, uma vez que sequer associam determinada doença atual ao seu passado (LOPEZ *et al*., 2022). Assim, o presente estudo possui como objetivo expor uma revisão de literatura que elucide os principais mecanismos neurobiológicos relacionados à ocorrência de eventos adversos na infância, a fim de fomentar o debate acerca deste tema e, dessa forma, orientar intervenções práticas que visam evitar sua ocorrência e diminuir os danos causados por elas.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa sobre a neurobiologia dos eventos adversos durante a infância, realizada por meio de um estudo bibliográfico de artigos publicados na literatura.

Dessa forma, em novembro de 2022, realizou-se um levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, tendo sido escolhidos os seguintes descritores: *"Neurobiology"* AND *''Adverse Childhood Experiences"*. Foram utilizados como filtros de pesquisa o idioma da escrita, abrangendo as línguas portuguesa, inglesa e espanhola, e o período de publicação nos últimos 5 anos, ou seja, entre 2018 e 2022.

Após a pesquisa na base de dados, foram encontrados 61 estudos que tiveram seus resumos lidos e analisados. Tendo em vista o interesse da pesquisa, consideraram-se como critérios de inclusão a disponibilidade gratuita em meios eletrônicos e a pertinência direta ao tema da neurobiologia dos eventos adversos na infância. Assim, foram eleitos 32 trabalhos para leitura na íntegra e análise aprofundada para constituir o presente estudo.

DESENVOLVIMENTO

Com base na revisão de literatura, percebe-se que todos os indivíduos possuem uma disposição inata ao amadurecimento. Contudo esse processo pode ser facilitado ou dificultado a depender do ambiente circundante. Sendo assim, a ecologia em que o indivíduo cresce influencia diretamente a sua formação neurológica. Dessa maneira, se os eventos ocorrerem de modo favorável, há o desenvolvimento saudável do indivíduo e de tudo aquilo relacionado à noção de saúde. Por outro lado, falhas significativas no ambiente, incluindo estressores frequentes de baixo grau (insegurança), mudanças na vida e trauma podem levar a interrupções no processo do amadurecimento pessoal e efeitos deletérios na saúde e no bem-estar das crianças que podem continuar na vida adulta. (GIOTAKOS, 2020; LOPEZ *et al*., 2021).

A partir desse pressuposto, pode-se perceber que o trauma emocional causado por eventos adversos ocorridos na infância é um fator de risco significativo para desenvolvimento posterior de doença mental grave, como depressão maior ou esquizofrenia. Além disso, encontraram-se evidências de comprometimento do crescimento físico e desenvolvimento cognitivo, alto risco de obesidade infantil, asma, infecções, distúrbios do sono, entre outras patologias (LOPEZ *et al*., 2021).

Dessa forma, o ambiente no qual a criança está inserida interage com os genes, sem alterar o genoma, através de modificações epigenéticas, como metilação, modificações de histonas e RNA não codificante (HAKAMATA *et al.*, 2022). Estudos demonstram que o estresse no início da vida aumenta a suscetibilidade comportamental ao estresse na fase adulta. Foi descoberto que o estresse precoce suprime a dimetilação da lisina 79 da histona H3 (H3K7me2) no núcleo de accumbens, no qual há a expressão de receptores dopaminérgicos, propiciando à depressão os indivíduos que sofreram com eventos adversos na infância (LI E GAO, 2022).

O microRNA, um classe de RNA não-codificante também foi associado ao estresse no início da vida e ao desenvolvimento de transtornos mentais, devido ao seu papel no desenvolvimento neuronal e na fisiologia cerebral (ALLEN *et al*., 2019; HAKAMATA *et al.*, 2022). A metilação na região promotora do microRNA pode reprimir a sua expressão, predispondo a psicopatologias (ALLEN *et al*., 2019).

Ainda, experiências adversas pré-natais e pós-natais são associadas à depressão de início tardio (ALLEN *et al*., 2019). Nesse contexto, o Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) e a depressão estão sendo relacionados a alterações de no DNAm em células sanguíneas e bucais nos genes envolvidos no funcionamento de glicocorticóides, como FKBP prolil isomerase 5 (FKBP5). As pesquisas mostram que essas associações podem ser hereditárias. Contudo, há poucas evidências (CARLEIAL *et al*., 2021).

Ademais, a agressão é associada a diversas regiões diferencialmente metiladas em pelo menos 30 genes. Além disso, o transtorno de personalidade social é associado a alterações no DNAm da monoamina oxidase A (MAOA) e B (MAOB), dois genes importantes nas vias dopaminérgica e serotoninérgica (CARLEIAL *et al*., 2021).

Nesse sentido, o abuso e a negligência podem desregular o sistema neurobiológico em desenvolvimento da criança, reduzindo sua resistência a eventos estressantes e levando a problemas posteriores de regulação emocional e deixando cicatrizes neurobiológicas duradouras, aumentando o risco de desenvolver transtornos mentais futuramente (GIOTAKOS, 2020; HAKAMATA *et al.*, 2022).

Sob essa perspectiva, um agente estressor é uma composição de estímulos multissensoriais (como os visuais e olfativos) que permitem uma resposta fisiológica ao estresse. Esses estímulos passam pelo tálamo após sua entrada, o qual é a estrutura de controle sensorial. Quando tais estimulantes chegam à amígdala, o núcleo centromediano induz a secreção de catecolaminas (epinefrina e norepinefrina), ativando o eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA), que comanda a resposta ao estresse (HAKAMATA *et al.*, 2022). A exposição ao estresse desencadeia a liberação de hormônios glicocorticóides, como o cortisol, que se liga aos receptores mineralocorticóides (MR) e glicocorticóides (GR). O cortisol se liga preferencialmente aos MRs devido à sua alta afinidade, mesmo quando baixos níveis de cortisol estão presentes. Em contraste, os GRs, que têm cerca de um décimo da afinidade dos MRs, são ocupados principalmente quando altos níveis de cortisol estão presentes durante respostas agudas ao estresse. Os GRs também desempenham um papel no término da resposta ao estresse por meio de um ciclo de *feedback* negativo. A ligação do cortisol aos GRs em diferentes níveis do eixo HPA suprime a atividade do eixo e permite que o cortisol retorne aos níveis basais (WESARG *et al.*, 2021). Nesse sentido, toda essa modificação hormonal permite que o indivíduo sobreviva em situações críticas. Contudo, quando há o estresse crônico, como em casos de negligência e abusos constantes, essa resposta passa a ter um efeito prejudicial por intermédio da carga alostática (quantidade de energia metabólica necessária para que determinado mecanismo fisiológico mantenha seu equilíbrio). Essa sobrecarga, principalmente no período de desenvolvimento neurológico (infância e adolescência), pode gerar respostas não adaptáveis ao estresse, modificando a regulação epigenética e a plasticidade neural nas regiões responsivas ao estresse, como hipocampo e hipotálamo (HAKAMATA *et al.*, 2022).

As regiões cerebrais com alta densidade de GRs, como o córtex pré-frontal e o hipocampo, são as mais suscetíveis a distúrbios, o que pode prejudicar a plasticidade neural e o potencial de recuperação. Nesse sentido, em adultos que sofreram com estresse precoce, um achado comum é a redução no volume do hipocampo, já que é uma estrutura rica em GRs. Dessa forma, o aumento de ligações com o receptor, devido ao aumento do Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) e dos glicocorticóides, têm um provável impacto negativo no crescimento celular, causando ramificação dendrítica atrasada ou reduzida e perda celular (CAMPBELL, 2022).

Assim, a ativação do eixo HPA é relacionada à saúde mental materna. Nos primeiros meses de vida da criança, no qual o eixo HPA ainda é imaturo, as relações de apego, afeto e variações no cuidado prestado refletem na responsividade do eixo. Ademais, na puberdade há o aumento na reatividade do eixo, tornando o período mais vulnerável ao estresse e, consequentemente, ao desenvolvimento de psicopatologia (CLEMENS *et al.,* 2020).

Ainda, estudos mostram que o estresse precoce tem mais efeitos adversos em regiões cerebrais que têm o maior crescimento na infância, como a amígdala. Nesse sentido, essa estrutura se desenvolve rapidamente até os 4 anos de idade e, após isso, cresce lentamente, atingindo o seu ápice entre 9-11 anos. Esse mecanismo faz com que a amígdala seja mais reativa na infância e, devido à sua importância no aprendizado e na resposta a estímulos emocionais e sociais, alterações no seu desenvolvimento podem proporcionar a sensibilização à ameaça emocional capaz de promover psicopatologias, principalmente a ansiedade (CAMPBELL, 2022; PÉTERFALVI *et al*., 2019).

Disfunções no cuidado, como negligência e falta de sensibilidade, resultam em aumento de número e função de sinapses excitatórias sobre os neurônios sensíveis ao estresse no hipotálamo. Dessa forma, há redução do volume intracraniano e do corpo caloso, além da diminuição da integração hemisférica. Assim, crianças que sofreram com eventos adversos na infância possuem um QI significativamente mais baixo em comparação com as que não sofreram. Alterações no desenvolvimento da linguagem, processamento visuoespacial e de atenção também podem ser observadas em crianças traumatizadas (CAMPBELL, 2022).

Os circuitos neurais necessários para o discernimento entre toque e dor são formados no final da gestação. Em crianças com nascimento prematuro, as repetidas intervenções no cuidado intensivos neonatais, cirurgias ou complicações podem contribuir para o desenvolvimento de hiperalgesia ou dor crônica. Estudos demonstram que há uma sobreposição entre os circuitos cerebrais que controlam o sofrimento emocional, como em caso TEPT, e aqueles que envolvem ameaça fisiológica, como a dor (CAMPBELL, 2022; PÉTERFALVI *et al*., 2019).

Assim, o estresse precoce aumenta a predisposição à dor crônica e também à inflamação. Evidências mostram que crianças maltratadas que desenvolveram depressão aos 12 anos, os níveis de substâncias pró-inflamatórias já eram elevados em comparação ao grupo controle. Sob essa ótica, uma provável explicação seria que a ativação imune na infância pode sensibilizar o eixo HPA (CAMPBELL, 2022).

Ademais, os eventos adversos no início da vida são relacionados ao aumento da dor, da sensibilidade ao toque e da cronicidade da dor lombar. Tais fenômenos podem ser indicativos de hiperreatividade somatossensorial ou hiperalgesia, resultando em hipervigilância e ansiedade como consequência de maus tratos na infância (CAMPBELL, 2022; LI E GAO, 2022).
Estudos demonstram que as disfunções decorrentes do eixo HPA incluem psicopatologias (depressão maior e comportamento suicida), supressão do sistema imune, déficits cognitivos e físicos, riscos cardiovasculares aumentados (ALLEN *et al*., 2019; CLEMENS *et al.,* 2020). E traumas precoces, como a perda dos pais e desastres naturais, são associados à depressão na fase adulta.

Além disso, baseado na "Teoria de relação objetal", eventos adversos levam à distorção das representações mentais. Dessa forma, o estresse precoce pode fomentar um apego inseguro que prejudica a adaptação a estresses sociais e interrompe a regulação da resposta ao estresse. Isso porque quando o agente estressor surge, a hiper mentalização e a hipo mentalização pode ocorrer, levando a déficits na regulação e a estratégias disfuncionais, como abuso de drogas, autoagressão, promiscuidade sexual e distúrbios alimentares (CAMPBELL, 2022; PÉTERFALVI *et al*., 2019).

Nesse sentido, análises demonstram que o abuso físico e sexual foi associado a níveis elevados de LDL-Colesterol e baixos níveis de HDL-Colesterol e que a negligência na infância, como violência psicológica, são associados a altas taxas de triglicerídeos e baixas de HDL-Colesterol. Dessa maneira, eventos adversos na infância se relacionam a complicações cardiometabólicas e morbidades na fase adulta, por intermédio do efeito direto do estresse tanto precoce como tardio e por comportamentos compensatórios, dentre eles a compulsão alimentar e os vícios (PÉTERFALVI *et al*., 2019).

CONCLUSÃO

Depreende-se que diversas crianças sofrem experiências adversas durante a infância e tal fator gera efeitos deletérios à vida desses indivíduos, acarretando consequências prejudiciais à saúde em longo prazo. Os danos causados não estão restritos apenas ao circuito nervoso, mas também se expandem aos sistemas imunológico, circulatório e endócrino. Essas repercussões deletérias acabam tornando esses indivíduos mais suscetíveis às doenças mentais, doenças sistêmicas, vícios e adoção de hábitos não saudáveis.

Nesse sentido, é possível afirmar que o conhecimento expandido sobre tal temática acarreta em repercussões sociais positivas, na medida em que, a partir do debate, impedimentos e soluções para essa problemática são mais aplicados. Assim, espera-se que essa revisão influencie na mitigação dos traumas infantis e na resolução dos impasses gerados por eles na vida adulta.

Além disso, ressalta-se que são necessárias mais pesquisas para comprovação da transmissão hereditária de modificações causadas a nível citológico por experiências negativas.

REFERÊNCIAS

ALLEN, Lauren; DWIVEDI, Yogesh. MicroRNA mediators of early life stress vulnerability to depression and suicidal behavior. **Molecular Psychiatry**, v. 25, n. 2, p. 308-320, 2019.

AQUILINA, Sydney R.; SHRUBSOLE, Martha J.; BUTT, Julia; SANDERSON, Maureen; SHLUNDT, David G.; COOK, Mekeila C.; EPPLEIN, Meira. Adverse childhood experiences and adult diet quality. **Journal Of Nutritional Science**, [S.L.], v. 10, 2021.

CAMPBELL, Katharine Ann. The neurobiology of childhood trauma, from early physical pain onwards: as relevant as ever in today's fractured world. **European Journal of Psychotraumatology**. v. 13, n. 2, 2022.

CARLEIAL, Samuel; NÄTT, Daniel; UNTERNÄHRER, Eva; ELBERT, Thomas; ROBJANT, Katy; WILKER, Sarah; VUKOJEVIC, Vanja; KOLASSA, Iris-Tatjana; ZELLER, Anja C.; KOEBACH, Anke. DNA methylation changes following narrative exposure therapy in a randomized controlled trial with female former child soldiers. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 1-11, 2021.

CLEMENS, Vera; BÜRGIN, David; ECKERT, Anne; KIND, Nina; DÖLITZSCH, Claudia; FEGERT, Jörg M.; SCHMID, Marc. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in a high-risk sample of children, adolescents and young adults in residential youth care – Associations with adverse childhood experiences and mental health problems. **Psychiatry Research**, [S.L.], v. 284, p. 112778, 2020.

GIOTAKOS, O. Neurobiology of emotional trauma. **Psychiatriki**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 162-171, 2020.

GAJOS, Jamie M.; MILLER, Chelsea R.; LEBAN, Lindsay; CROPSEY, Karen L. Adverse childhood experiences and adolescent mental health: understanding the roles of gender and teenage risk and protective factors. **Journal Of Affective Disorders**, [S.L.], v. 314, p. 303-308, 2022.

HAKAMATA, Yuko; SUZUKI, Yuhki; KOBASHIKAWA, Hajime; HORI, Hiroaki. Neurobiology of early life adversity: a systematic review of meta-analyses towards an integrative account of its neurobiological trajectories to mental disorders. Frontiers In **Neuroendocrinology**, [S.L.], v. 65, p. 100994, 2022.

LI, Xin; GAO, Tian-Ming. Epigenetic Mechanism of Depression after Early Life Stress. **Neuroscience Bulletin**, [S.L.], v. 38, n. 6, p. 692-694, 2022.

LOPEZ, Marcela; RUIZ, Monica O.; ROYNAGHI, Cynthia R.; TAM, Grace K-Y.; HISCOX, Jitka; GOTLIB, Ian H.; BARR, Donald A.; CARRION, Victor G.; ANAND, Kanwaljeet J. S. The social ecology of childhood and early life adversity. **Pediatric Research**, [S.L.], v. 89, n. 2, p. 353-367, 2021.

PÉTERFALVI, Ágnes; NÉMETH, Nándor; HERCZEG, Róbert; TÉNYI, Tamás; MISETA, Attila; CZÉH, Boldizsár; SIMON, Maria. Examining the Influence of Early Life Stress on Serum Lipid Profiles and Cognitive Functioning in Depressed Patients. **Frontiers In Psychology**, [S.L.], v. 10, p. 1-16, 2019.

WESARG, Christiane; VEER, Ilya M.; OEI, Nicole Y. L.; DAEDELOW, Laura S.; LETT, Tristram A.; BANASCHEWSKI, Tobias; BARKER, Gareth J.; BOKDE, Arun L. W.; QUINLAN, Erin Burke; DESRIVIÈRES, Sylvane; FLOR, Herta; GRIGIS, Antoine; GARAVAN, Hugh; BRÜHL, Rüdiger; MARTINOT, Jean-Luc; ARTIGES, Eric; NEES, Frauke; ORFANOS, Dimitri Papadopoulos; POUSTKA, Luise; HOHMANN, Sarah; FRÖHNER, Juliane H.; SMOLKA,Michael N.; WHELAN, Robert; SCHUMANN, Gunter; HEINZ, Andreas; WALTER, Henrik; CONSORTIUM, Imagen. The interaction of child abuse and rs1360780 of the FKBP5 gene is associated with amygdala resting-state functional connectivity in young adults. **Human brain mapping**, v. 42, n. 10, p. 3269–3281, 2021.

RUSSO, Jenna E.; DHRUVA, Deepali M.; OLIVEROS, Arazais D. Coping with COVID-19: testing the stress sensitization hypothesis among adults with and without a history of adverse childhood experiences. **Journal Of Affective Disorders Reports**, [S.L.], v. 10, p. 100379, 2022.