



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS A
PRODUTOS PARA SAÚDE**

SILVIA FERNANDA BOAVENTURA

**Epigenética e vulnerabilidade ao suicídio: como experiências
traumáticas na infância afetam a expressão de genes relacionados à
saúde mental**

Goiânia

2023

SILVIA FERNANDA BOAVENTURA

Epigenética e vulnerabilidade ao suicídio: como experiências traumáticas na infância afetam a expressão de genes relacionados à saúde mental

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da Universidade Estadual de Goiás para obtenção do Título de Mestre em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Monteiro Ayres

Goiânia

2023

**Termo de Autorização para Publicação de Teses e Dissertações
Eletrônicas (TDE) na Biblioteca Digital**

Observações:

1 – O formulário está disponível pela Biblioteca Central

2 – Anexar no verso da capa

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS**

UEG

(anexar no verso na folha II)

**Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde da
Universidade Estadual de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno(a): Silvia Fernanda Boaventura

Orientador(a): Prof. Dr. Flávio Monteiro Ayres

Membros:

- 1. Prof. Dr. Flávio Monteiro Ayres**
- 2.. Prof^a Dr^a Flávia Melo Rodrigues**
- 3. Prof. Dr. Sebastião Carlos Ferreira de Almeida**

Suplentes

- 4. Prof^a Dr^a Andreia Juliana Rodrigues Caldeira**
- 5. Pr. Dr. Lucas Henrique Ferreira Sampaio**

Data: 28/06/2023

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha mais profunda gratidão a todos que me apoiaram e ajudaram durante minha jornada de mestrado. Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu professor Flávio Monteiro Ayres por sua orientação, paciência e dedicação. Sua sabedoria e conhecimento foram fundamentais para o sucesso deste projeto.

Também gostaria de agradecer ao meu ex-marido e amigo João Carlos Mendes da Silva por seu apoio incondicional e encorajamento. Sua amizade foi uma fonte constante de conforto e inspiração.

Agradeço a todos que cruzaram meu caminho durante este momento da minha vida e que, de alguma forma, colaboraram com meu projeto. Cada um de vocês desempenhou um papel importante em minha jornada e sou grata por ter tido a oportunidade de aprender com vocês.

Por fim, mas não menos importante, gostaria de agradecer a Deus por me guiar e me dar força para enfrentar os desafios ao longo do caminho. Sem Sua graça e misericórdia, nada disso seria possível.

Mais uma vez, obrigada a todos por fazerem parte desta jornada incrível. Estou ansiosa para continuar aprendendo e crescendo com cada um de vocês.

“Não é que tenhamos pouco tempo, mas sim que perdemos muito.”

Sêneca

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	18
2.1 Geral	18
2.2 Específicos	18
3. MATERIAIS E MÉTODOS	19
3.1 Tipo de estudo	19
3.2 Identificação do tema ou pergunta de revisão	19
3.3 Estratégia de busca	20
3.4 Critérios de elegibilidade	21
3.5 Triagem e extração dos dados	22
3.7 Análise das variáveis qualitativas dos dados	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
4.2 Análise descritiva individual dos artigos selecionados	27
4.3 Análise qualitativa das análises descritivas pelo software livre IRaMuTeQ	35
5. CONCLUSÃO	38
6. REFERÊNCIAS	40

TABELAS, FIGURAS E ANEXOS

Quadro 1. Relação entre mnemônico e seus respectivos correspondentes no presente estudo	25
Quadro 2: Estratégia de Busca em bases de dados selecionadas e número de artigos identificados.	26
Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos	29
Tabela 1 - Matriz síntese para caracterização e exposição das referências incluídas na revisão de escopo, de acordo com autor, ano, local, tipo de pesquisa e nível de evidência.	30
Figura 2 - Nuvens de palavras	38
Figura 3 - Análise de Similitude entre as palavras	39

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT - Serotonina

5-HTT

5-HTTLPR - *Serotonin-transporter-linked promoter region*

BDNF - *Brain-derived neurotrophic factor*

BIS-10 - Escala de Impulsividade de Barratt

CAC - Citosina seguida por adenina e outra citosina

CG - Citosina seguida por uma guanina

CHD - Classificação Hierárquica Descendente

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças

COOnNECT+ - *Clinical Online Network of Evidence for Care and Therapeutics*

CTRL - Controle

COVID-19

DARE - *Database of Abstracts of Reviews of Effects*

DeCS - Descritores em Ciências da Saúde

DNA - ácido desoxirribonucleico

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

DZ - Dizigóticos

GTPases - Proteínas que regulam vários processos celulares

HPA - Hipotálamo-hipófise-adrenal

IL-10 - Interleucina 10

IRaMuTeQ - *Interface de R pour les Analyses Multidimensionnelles de Textes et de Questionnaires*

JBI - *Joanna Briggs Institute*

Kb - Kilobases

LL - *Long-Long*

LERASS - Laboratório de estudos e pesquisas em ciências sociais aplicadas

MESH - *Medical Subject Headings*

mRNA - RNA mensageiro

MZ - Monozigóticos

NE - Nível de evidência

OMS - Organização Mundial da Saúde

Pb - Pares de base

PPC - População, Conceito e Contexto

PRISMA-ScR - *Checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews*

PROSPERO - *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*

R - *Software* livre para computação estatística e gráficos

REBM-A - Redução do Estresse Baseada em Mindfulness para Adolescentes em formato de grupo

RNA - Ácido ribonucleico

SERT - Gene transportador de serotonina

SNPs - *Single nucleotide polymorphism*

TEPT - Transtorno de estresse pós-traumático

TDM - Transtorno depressivo maior

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa

TPB - Transtorno de Personalidade Borderline

RESUMO

Anualmente, ocorrem cerca de 800.000 autoextermínios em todo o mundo, com um número maior de tentativas. No entanto, esses números podem estar subestimados devido a tabus sociais e erros de registro. Este trabalho é uma revisão de escopo da literatura que teve como objetivo interseccionar dados entre a epigenética, os traumas de infância e o comportamento autolesivo. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, SCOPUS e BVS, onde foram selecionados 12 estudos para a revisão. Para triagem dos dados foi utilizado o *software Ryann* e para a análise dos dados o *software Iramuteq*. Os resultados sugerem que esta é uma área rica para futuros estudos, com potencial para melhorar significativamente a prevenção e o tratamento de problemas de saúde mental relacionados ao comportamento autolesivo. A identificação de biomarcadores de estresse e alterações hereditárias pode permitir a detecção precoce e o desenvolvimento de intervenções mais personalizadas para indivíduos em risco. uma lacuna importante encontrada é a falta de estratégias de tratamento baseadas em evidências que visem especificamente o trauma de infância nos pacientes com TDM e comportamento suicida.

Descritores: epigenética; suicídio; experiências adversas na infância.

ABSTRACT

Annually, there are about 800,000 self-exterminations worldwide, with a larger number of attempts. However, these numbers may be underestimated due to social taboos and registration errors. This work is a scope review of the literature that aimed to intersect data between epigenetics, childhood trauma and self-harm behavior. A bibliographic survey was carried out in the PubMed, SCOPUS and BVS databases, where 12 studies were selected for review. The Ryann software was used for data screening and the Iramuteq software for data analysis. The results suggest that this is a rich area for future studies, with the potential to significantly improve the prevention and treatment of mental health problems related to self-harm behavior. The identification of stress biomarkers and hereditary changes may allow early detection and the development of more personalized interventions for individuals at risk. An important gap found is the lack of evidence-based treatment strategies specifically targeting childhood trauma in patients with MDD and suicidal behavior.

Keywords: epigenetics; suicide; adverse childhood experiences.

APRESENTAÇÃO

Existe um campo excelso da ciência que nos revela uma conexão profunda entre nossas experiências de vida e nossa saúde mental. Vamos mergulhar no mundo da epigenética e como ela pode afetar nossa vulnerabilidade ao suicídio.

Você sabia que a epigenética pode mudar o funcionamento do genoma sem alterar a constituição genética? Descobertas recentes na área da epigenética revelam que fatores externos, como experiências traumáticas, podem influenciar a maneira como nossos genes se expressam. Essa descoberta tem implicações significativas para nossa compreensão das doenças mentais e do suicídio.

Neste trabalho, exploramos especificamente como os traumas na infância podem afetar a expressão dos genes relacionados à saúde mental. Estudos sugerem que experiências adversas durante os primeiros anos de vida podem deixar marcas epigenéticas em nosso DNA, influenciando negativamente nosso bem-estar psicológico.

Ao entender melhor essas marcas epigenéticas, podemos desvendar os mecanismos pelos quais os traumas na infância podem aumentar o risco de desenvolvimento de doenças mentais e, em última instância, de comportamentos suicidas. Essa compreensão é fundamental para aprimorar intervenções terapêuticas e programas de prevenção.

A epigenética nos mostra que não estamos totalmente à mercê de nossos genes. Experiências traumáticas na infância têm o poder de influenciar a expressão dos genes relacionados à saúde mental, mas também nos oferecem uma oportunidade de intervir e prevenir o sofrimento emocional extremo. Aprofundando nossa compreensão nessa área, podemos abrir caminho para um futuro em que mais pessoas encontrem apoio e esperança na luta contra a vulnerabilidade ao suicídio.

1. INTRODUÇÃO

Estima-se que anualmente ocorram cerca de 800.000 suicídios em todo o mundo, acompanhados de um número ainda maior de tentativas de suicídio (OMS, 2019; OMS, 2023; BACHMANN, 2018). No entanto, é importante ressaltar que esses números podem estar subestimados devido a tabus sociais e erros de registro, especialmente em países de baixa e média renda. Além disso, quando ocorre um suicídio, pelo menos seis pessoas próximas ao falecido são profundamente afetadas em todos os aspectos de suas vidas (GONÇALVES *et al.*, 2014).

De acordo com a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2014, o termo 'comportamento suicida' abrange qualquer comportamento em que um indivíduo cause danos a si mesmo, independentemente de sua intenção letal e da verdadeira causa do comportamento (OMS, 2014). No entanto, a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) não considera o risco de suicídio como um fenômeno único, pois pode ocorrer em diferentes condições clínicas ou, mais raramente, na ausência dessas condições. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-V, 2014) considera o suicídio um "padrão residual" a ser utilizado quando nenhuma outra condição pode ser identificada.

O debate sobre o que constitui ou não comportamento suicida é amplamente discutido, envolvendo tanto aspectos filosóficos quanto semânticos. Entretanto, é claro que nem todos os suicídios são iguais, visto que as tentativas de suicídio variam. Indivíduos que apresentam comportamento suicida podem ter características muito diferentes, embora compartilhem algumas semelhanças (VAQUERO *et al.*, 2020).

O comportamento suicida é um problema global de grande relevância. As estatísticas de suicídio são baseadas principalmente em atestados de óbito e relatórios de interrogatório (BACHMANN, 2018). Os primeiros registros de suicídio datam do século XIX, quando o Conselho de Saúde dos Estados Unidos começou a registrar as causas de morte em diferentes comunidades (BOARD OF HEALTH, 1809). Desde então, estudos mais abrangentes foram realizados, como um conduzido no Reino Unido ao longo de 24 anos, que incluiu informações sobre idade, sexo, mês e método de suicídio (LONDRES, 1838; ERNST *et al.*, 2009). A OMS tem se preocupado com o fenômeno do suicídio desde sua criação em 1950 (BACHMANN, 2018; OMS, 2014). É importante observar que o registro de casos de suicídio é um processo complexo que envolve vários órgãos, inclusive policiais, e em países sem sistemas de registro confiáveis, essas mortes podem ser significativamente subnotificadas. Como resultado, as diferenças nos procedimentos de notificação e na disponibilidade de

informações entre os países dificultam a obtenção de dados precisos sobre as tendências globais de mortalidade por suicídio (OMS, 2014).

O suicídio pode ser visto em um contexto social mais amplo, examinando o que indiretamente leva a maiores ou menores tendências suicidas de grupos sociais específicos (KOLODZIEJ *et al.*, 2019). Por outro lado, o agrupamento de informações estatísticas coletadas na Europa no século XIX permitiu estabelecer muitas correlações e formular hipóteses. A teorização do comportamento autodestrutivo foi desencadeada pela pesquisa conduzida por Émile Durkheim, considerado o pioneiro desse amplo campo de estudo. Em seu livro *Le Suicide: Étude de sociologie* (Suicídio: uma investigação sociológica, 1897), Durkheim desenvolveu uma 'teoria social' destinada a investigar as causas profundas das tendências suicidas. Entretanto, as causas individuais por si só não pareciam explicar a variação na incidência desse fenômeno, levando-o a buscar uma explicação de cunho social (HADDEN, 1997).

Na década de 1950, a pesquisa sobre suicídio adotou uma abordagem mais sofisticada, passando do foco apenas em dados demográficos brutos para o exame de variáveis clínicas associadas ao comportamento suicida (ERNEST *et al.*, 2009). Esses estudos recentes permitiram aos pesquisadores propor a subdivisão do comportamento suicida em ideação/ameaças suicidas e tentativas de suicídio, com o objetivo de reduzir a heterogeneidade da amostra (BECK *et al.*, 1976). Na época, os questionários aplicados eram fortemente influenciados pelo paradigma vigente na psicanálise. O conceito de suicídio como uma doença neurobiológica surgiu por volta de 1960 através do estudo do tecido cerebral post-mortem para estudar os correlatos neuroquímicos do comportamento suicida, como neurônios serotoninérgicos noradrenérgicos e dopaminérgicos, e os sistemas transmissores, transdução de sinal e morfologia celular (MANN 2003; ERNEST 2009; TENG; PAMPANELLI, 2015).

A hipótese da serotonina (5-HT) na depressão clínica existe há quase 50 anos e sugere que a atividade reduzida das vias serotoninérgicas desempenha um papel causal na fisiopatologia da depressão (COWEN; BROWNING, 2015). O sistema serotoninérgico tem sido extensivamente estudado e suas anormalidades têm sido associadas a várias dimensões da psicopatologia, como ansiedade, transtornos de humor depressivo, impulsividade e agressividade.

Apesar do ceticismo nos campos médico e psicológico sobre a influência da genética no comportamento suicida, a influência de fatores de risco genéticos nesse comportamento é cada vez mais reconhecida (VORACEK; LOIBL, 2006). Estudos genéticos têm mostrado que

o comportamento suicida ocorre dentro das famílias, e que essa transmissão familiar não pode ser atribuída apenas à herança de transtornos psiquiátricos, pois as maiores taxas de suicídio não são observadas entre os parentes biológicos. A identificação desses genes provavelmente exigirá uma pesquisa abrangente de todo o genoma humano. Em particular, o sistema serotoninérgico e suas anormalidades têm sido objeto de muitos estudos devido à sua associação com várias dimensões da psicopatologia, como ansiedade, humor deprimido, impulsividade e agressividade (BONDY *et al.*, 2006). Considerando que a atividade da serotonina está associada ao comportamento suicida e é parcialmente controlada geneticamente, os pesquisadores exploraram a relação entre a variação genética nos genes relacionados à serotonina e o comportamento suicida (MANN, 2003).

O termo "epigenética" foi introduzido em 1942 pelo embriologista Conrad Waddington, relacionando-o ao conceito de "epigênese" do século 17. Trabalhando com Ernst Hadorn, Waddington concentrou sua pesquisa em um campo que combinava genética e desenvolvimento biológico na tentativa de descrever e entender os processos genéticos envolvidos no desenvolvimento de organismos. Notavelmente, ele observou que fatores ambientais estressantes poderiam desencadear características fenotípicas inesperadas em *Drosophila*, levando à assimilação genética. Mesmo após o término do estímulo ambiental estressante, essas novas características fenotípicas são transmitidas aos descendentes em um fenômeno conhecido como herança transgeracional (RIVAS, 2009).

A primeira infância é um período crítico para o desenvolvimento do cérebro, e experiências adversas durante esse período, como abuso na infância, estão fortemente associadas ao aumento do risco de suicídio e comportamento suicida. A pesquisa de Turecki (2012) mostrou que uma série de alterações moleculares resultantes do abuso infantil contribuem para esse risco, com foco nas alterações epigenéticas.

Pesquisas mostram que o abuso infantil, incluindo abuso sexual e físico e negligência dos pais, é um dos fatores de risco mais importantes para depressão e comportamento suicida. Embora esteja claro que o abuso infantil aumenta o risco desses problemas, os mecanismos que medeiam esses efeitos ainda estão sendo intensamente estudados (LUTZ *et al.*, 2021).

A relevância dessa pesquisa reside no cenário preocupante de saúde mental, onde o comportamento autolesivo e suicídio têm se mostrado como importantes questões de saúde pública. Com a compreensão de que fatores epigenéticos e traumas de infância podem influenciar de forma significativa a manifestação desses comportamentos, abre-se uma nova perspectiva para o desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes. A identificação precoce de marcadores biológicos e epigenéticos associados ao estresse e aos

traumas de infância pode permitir intervenções direcionadas e personalizadas, visando atenuar o risco de comportamentos autolesivos em indivíduos vulneráveis.

Os resultados obtidos nesta revisão de escopo apontam para a necessidade premente de aprofundar as investigações nesse campo emergente, a fim de preencher lacunas importantes em nossa compreensão sobre o comportamento autolesivo

2. OBJETIVOS

2.1 Geral

- Interseccionar dados entre a epigenética, os traumas de infância, saúde mental e o comportamento suicida.

2.2 Específicos

- Coletar dados que consubstanciam a relação entre traumas de infância e comportamento suicida.
- Identificar biomarcadores associados a traumas na infância, epigenética e o comportamento suicida

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

O presente trabalho trata-se de uma revisão de escopo da literatura, construída com base no fluxograma e elaboração do protocolo das recomendações do JBI (*Joanna Briggs Institute*), utilizando o *Checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews* (PRISMA-ScR) (PAGE *et al.*, 2021; PETERS *et al.*, 2020). Ademais, o protocolo foi registrado na plataforma *Open Science Framework* (OSF) (osf.io/b3m9t/) sob o DOI 10.17605/ÓSMIO/OSF.IO/5Q7ZB. Por isso, foi realizada revisão de escopo para examinar a escala do fenômeno e resumir estudos preliminares que possam subsidiar pesquisas posteriores.

Sendo assim, para elaboração do estudo, seguiram-se cinco etapas, sendo elas: 1) construção da questão de pesquisa; 2) identificação dos registros relevantes para o estudo; 3) seleção e inclusão da estudos; 4) sumarização dos dados; 5) síntese dos resultados (ARKSEY; O'MALLEY, 2005).

3.2 Identificação do tema ou pergunta de revisão

Os estudos incluídos na revisão de escopo foram elencados pela estratégia - População, Conceito e Contexto (PCC), como recomenda o protocolo do Instituto Joanna Briggs (JBI).

Nesta revisão de escopo, denomina-se, como população, indivíduos que sofreram adversidades na infância, como abuso, negligência ou violência, o conceito de interesse: epigenética e comportamento suicida e o contexto a ser analisado é qualquer situação em que esses indivíduos estivessem inseridos, como escola, família ou comunidade, conforme demonstrado no quadro 2.

Quadro 2. Relação entre mnemônico e seus respectivos correspondentes no presente estudo.

Mnemônico	Correspondente
P-população	Indivíduos que sofreram adversidades na infância, como abuso, negligência ou violência
C-conceito	Epigenética e comportamento suicida
C-contexto	Qualquer situação em que essas crianças e em que esses indivíduos estivessem inseridos, como escola, família ou comunidade

Fonte: Elaborado pelos autores.

Dessa forma, a revisão foi norteada pela seguinte questão: **Qual é a intersecção entre adversidades na infância, epigenética e o comportamento suicida?**

De acordo com a questão norteadora, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados da literatura: PubMed, SCOPUS e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde). A escolha dessas bases se justifica pelo caráter multidisciplinar das publicações e especificidade do tema abordado.

A fim de identificar a similaridade de estudos com a presente revisão, foi realizada uma busca nas fontes de dados OSF; *JBIClinical Online Network of Evidence for Care and Therapeutics (CONNECT+)*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*, *The Cochrane Library*, bem como *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews (PROSPERO)*, nos quais não foram encontrados resultados semelhantes.

3.3 Estratégia de busca

Os descritores foram selecionados de acordo com o Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings (MESH)*, de modo a adequar às línguas portuguesa e inglesa, sendo eles: Como descritores foram utilizados: “epigenética” “suicídio”, “experiências Adversas na Infância” e suas variações em inglês.

Na elaboração das sintaxes de busca, utilizou-se os operadores booleanos “AND” e “OR”, de maneira a serem adaptadas de acordo com a particularidade de cada fonte de dados, conservando-se as combinações entre os descritores.

Os cruzamentos realizados, de modo a alinhar os operadores booleanos com o PCC, estão descritos no quadro 3.

Quadro 3: Estratégia de Busca em bases de dados selecionadas e número de artigos identificados.

PUBMED	("epigenetics" OR "epigenetic*" OR "DNA methylation" OR "histone modification") AND ("suicide" OR "suicid*" OR "suicidal behavior" OR "suicidal ideation") AND ("adverse childhood experiences" OR "ACE" OR "child abuse" OR "child neglect" OR "childhood trauma")	09
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY(("epigenetics" OR "epigenetic*" OR "DNA methylation" OR "histone modification") AND ("suicide" OR "suicid*" OR "suicidal behavior" OR "suicidal ideation") AND ("adverse childhood experiences" OR "ACE" OR "child abuse" OR "child neglect" OR "childhood trauma"))	22
BVS	("epigenetics" OR "epigenetic*" OR "DNA methylation" OR "histone modification") AND ("suicide" OR "suicid*" OR "suicidal behavior" OR "suicidal ideation") AND ("adverse childhood experiences" OR "ACE" OR "child abuse" OR "child neglect" OR "childhood trauma")	11
Total		42

Fonte: dados da pesquisa, 2023.

3.4 Critérios de elegibilidade

Foram considerados elegíveis para compor a pesquisa estudos com texto completo disponível e de acesso livre, os estudos abordaram os três conceitos principais da pergunta: adversidades na infância, epigenética e comportamento suicida. Adversidades na infância podem incluir abuso físico, sexual ou emocional, negligência, violência doméstica ou familiar. Comportamento suicida pode englobar ideação, planejamento, ameaça, tentativa ou suicídio consumado. Os artigos apresentaram dados empíricos que sustentaram a relação entre os três conceitos, seja por meio de estudos teóricos, observacionais (transversais, longitudinais ou caso-controle) ou experimentais (ensaios clínicos ou pré-clínicos) e estudos

secundários como revisões. Os artigos descreveram os métodos utilizados para coletar e analisar os dados, bem como os resultados e as conclusões obtidas. Outros critérios de inclusão foram, apenas artigos publicados em português, inglês e espanhol entre os anos de 2018 a 2023.

Como critérios de exclusão, foram considerados os artigos que não se apresentavam disponíveis na íntegra, que não eram de acesso livre ou que não se relacionavam ou não respondiam a pergunta central de pesquisa. Os textos do tipo: materiais publicados pela imprensa, cartas e capítulos de livros, foram excluídos. Também foram excluídos artigos que não apresentavam claramente os objetivos, o referencial teórico, a abordagem metodológica e os resultados da pesquisa, bem como, artigos que eram originais, como editoriais, cartas ao editor.

3.5 Triagem e extração dos dados

Para triagem dos artigos foi utilizado o *software Rayyan QCRI®*, sendo possível agilizar a triagem inicial de resumos e títulos através de um processo de semi automação, bastante utilizado em revisões sistemáticas e de extrema importância uma vez que a síntese de diversos estudos em uma revisão sistemática pode fornecer evidências sobre a eficácia das intervenções, além disso, foi utilizado uma planilha no *software Microsoft Excel®*. (OUZZANI, *et al.* 2016).

3.6 Categorização e exposição dos artigos selecionados

Para categorização dos dados, foi utilizado uma matriz síntese. Uma matriz de síntese deve conter informações relevantes sobre aspectos específicos da investigação que se deseja realizar, ela também deve auxiliar o pesquisador a manter o foco de sua pesquisa, protegendo-o de erros durante a análise dos resultados obtidos (KLOPPER; LUBBE; RUGBEER, 2007) que foi elaborada pelos autores, contendo dados referentes à autor, ano, local, tipo de pesquisa e nível de evidência. A avaliação dos estudos quanto ao nível de evidência (NE), considerou-se o estabelecido pela Oxford Centre for Evidence-based Medicine, ao determinar que o menor número representa um melhor nível de evidência e a classificação em “A” determina maior recomendação, de maneira a apresentar maior relevância para a comunidade científica (OXFORD, 2009).

3.7 Análise das variáveis qualitativas dos dados

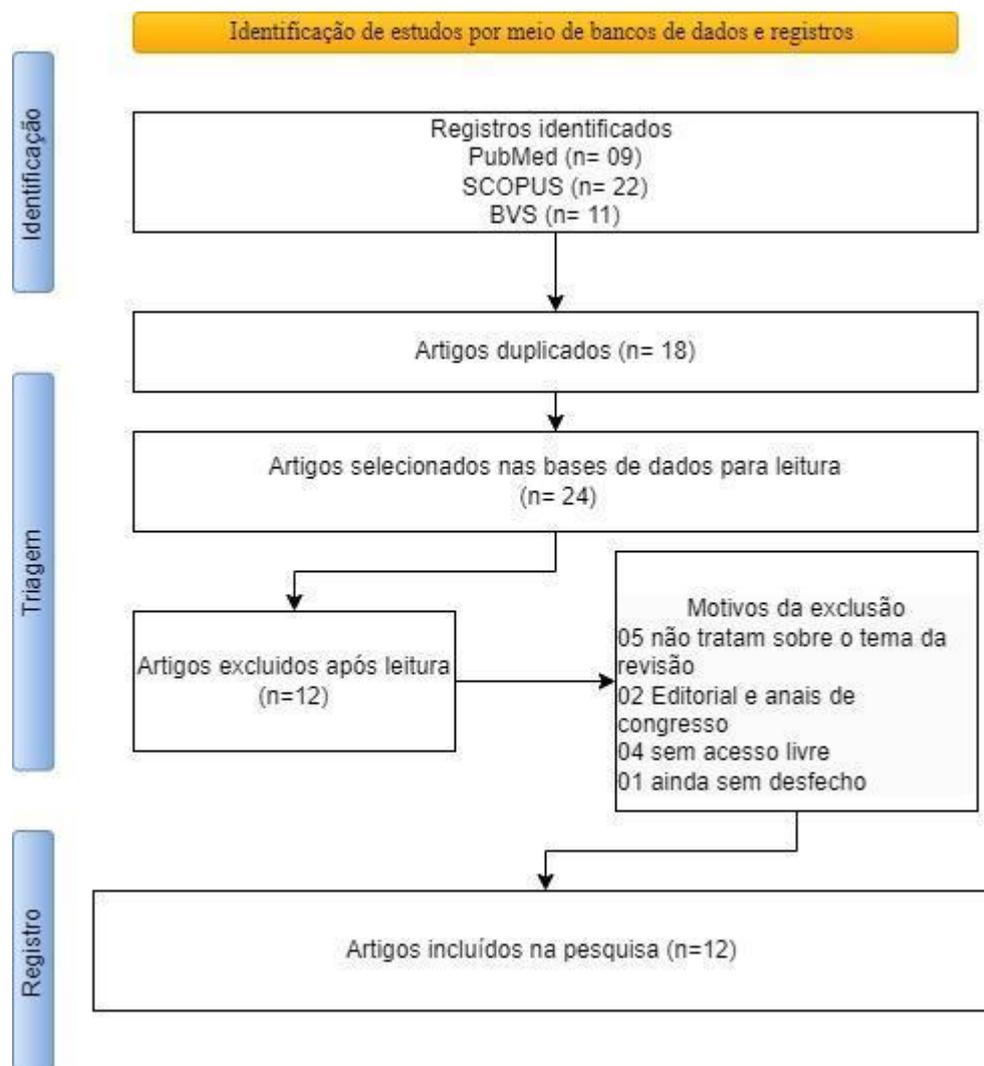
Para a análise individual dos artigos, foi feita uma análise descritiva qualitativa. A metodologia escolhida tem suas bases na análise documental, descrita por Moreira (2005, p. 271) como “a identificação, a verificação e a apreciação de documentos para determinado fim”. A pesquisa qualitativa trabalha com o universo dos significados, dos motivos, das aspirações, das crenças, dos valores e das atitudes. Ainda para Minayo (2009), a pesquisa qualitativa é adequada pois ela trabalha com um conjunto de fenômenos humanos e que as produções humanas não podem adentrar as pesquisas quantitativas, pois não podem ser traduzidas em números. Essa metodologia mostra-se adequada a este trabalho, pois muito mais que localizar, identificar, organizar e avaliar textos, som e imagens, funciona como expediente eficaz para contextualizar fatos, situações e momentos" (MOREIRA, 2005, p. 271).

A capacidade humana apresenta limites e a partir de certo momento pode não ser suficiente para compreender um grande número de dados. Desta forma, a tarefa de analisar dados qualitativos, com apoio de software, fica facilitada. Com o propósito de analisar volumes expressivos de textos foi desenvolvido pelo professor Ratinaud (2009), do laboratório de estudos e pesquisas em ciências sociais aplicadas (LERASS), da Universidade de Toulouse o software livre IRaMuTeQ (*Interface de R pour les Analyses Multidimensionnelles de Textes et de Questionnaires*). O IRAMuTeQ é um software de análise textual, que funciona ancorado ao programa estatístico R e gera dados, a partir de textos (*corpora textuais*) e tabelas. Os resultados dessas análises demonstram a posição e a estrutura das palavras em um texto, ligações e outras características textuais, que permitem detectar indicadores e, assim, visualizar intuitivamente a estrutura e ambientes do texto a ser analisado. o IRaMuTeQ realiza análises textuais dos tipos: Estatísticas textuais, Classificação Hierárquica Descendente (CHD); Análises de Similitude; Nuvem de Palavras; Análise de Especificidades; e Análise fatorial de correspondência (SALVIATI, 2017).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados identificou 42 artigos potencialmente elegíveis. Com a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão 12 artigos, figura 1, foram selecionados para compor a amostra final desta revisão de escopo.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Fluxograma de busca adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews* (PRISMA ScR). Anápolis, GO, Brasil, 2023.

Os doze artigos escolhidos para estudo, foram caracterizados na tabela 1.

Tabela 1 - Matriz síntese para caracterização e exposição das referências incluídas na revisão de escopo, de acordo com autor, ano, local, tipo de pesquisa e nível de evidência.

Número do estudo	Autor	Ano	Local	Tipo de Pesquisa	Nível de Evidência
01	Treviño, L.J. <i>et al.</i>	2019	Espanha	Estudo Clínico Multicêntrico	1B
02	Noll, J.G.	2021	Estados Unidos	Revisão Literatura	5
03	Beijers, L. <i>et al.</i>	2019	Holanda	Revisão Sistemática	1B
04	Dionisio-García, D.M. <i>et al.</i>	2023	México	Revisão Sistemática	1B
05	Lin, E; Tsai, S.J.	2019	Estados Unidos	Revisão da Literatura	5
06	Ibrahim P. <i>et al.</i>	2021	Canadá	Revisão da Literatura	5
07	Wilson, N. <i>et al.</i>	2021	Reino Unido	Revisão da Literatura	5
08	Lutz, P.E. <i>et al.</i>	2021	Canadá	Estudo Coorte	2B
09	Joaquim, R.M. <i>et al.</i>	2021	Brasil	Estudo transversal	4
10	Cohen, Z. P. <i>et al.</i>	2021	Estados Unidos	Estudo clínico randomizado controlado	1B
11	Gathier, A.W. <i>et al.</i>	2023	Holanda	Ensaio controlado randomizado	1B
12	Sonu, S. <i>et al.</i>	2021	Suíça	Revisão da literatura	5

Fonte: elaborado pelos autores

4.1 Análise Cienciométrica dos dados

A análise cienciométrica dos dados fornecidos permite uma avaliação quantitativa das características dos estudos científicos selecionados, incluindo informações sobre autores, anos de publicação, locais de realização, tipos de pesquisa e níveis de evidência. Essa abordagem contribui para uma compreensão mais abrangente do cenário de pesquisa e da distribuição geográfica e temática das investigações analisadas.

Quanto aos autores e anos de publicação, os estudos selecionados abrangem um período de cinco anos, de 2019 a 2023, refletindo a recente atenção dada ao campo da saúde mental e à influência de fatores genéticos e ambientais. Nota-se uma distribuição geográfica diversificada dos autores, abrangendo diferentes países, como Estados Unidos, Espanha, Holanda, México, Canadá, Reino Unido, Brasil e Suíça. Os locais de realização dos estudos são igualmente variados, o que demonstra a natureza global da pesquisa em saúde mental e a preocupação em compreender as implicações de traumas na infância, genética e epigenética em diferentes contextos culturais e sociais.

Quanto aos tipos de pesquisa, destaca-se uma variedade de abordagens, incluindo estudos clínicos multicêntricos, revisões literárias, revisões sistemáticas, estudos de coorte, estudos transversais, ensaios clínicos randomizados controlados e ensaios controlados randomizados. Esse conjunto diversificado de metodologias reflete a complexidade do tema e a necessidade de uma abordagem multifacetada para compreender as relações entre experiências adversas na infância, biomarcadores e saúde mental. Em termos de níveis de evidência, os estudos predominantemente se enquadram nos níveis 1B e 2B, indicando um grau substancial de robustez metodológica e confiabilidade nas conclusões apresentadas. Isso ressalta a solidez dos achados científicos relatados nos estudos selecionados.

Quanto às tendências e implicações, a análise cienciométrica evidencia uma tendência crescente na investigação das interações entre experiências adversas na infância, epigenética, genética e saúde mental, com uma ampla variedade de abordagens metodológicas. A presença de estudos de diferentes países e regiões ressalta a relevância global da pesquisa nesse campo. A diversidade de tipos de pesquisa e níveis de evidência reflete a busca por uma compreensão holística e abrangente dos fatores subjacentes aos desfechos de saúde mental.

Assim sendo, os dados revelam uma pesquisa em crescimento no campo da saúde mental, com um foco específico nas interações entre experiências adversas na infância, epigenética, genética e saúde mental. A diversidade geográfica e temática dos estudos

selecionados enriquece o cenário de pesquisa, proporcionando insights valiosos para a compreensão dos mecanismos subjacentes e potenciais intervenções. A prevalência de níveis elevados de evidência indica a qualidade metodológica dos estudos, reforçando a importância e a relevância das conclusões apresentadas.

4.2 Análise descritiva individual dos artigos selecionados

O estudo conduzido por Treviño *et al.* (2019), analisa a relação entre experiências adversas na infância e a impulsividade em tentativas de suicídio, com foco na influência dos genes serotoninérgicos 5-HTTLPR (*serotonin-transporter-linked promoter region* - região promotora ligada ao transportador de serotonina) e no papel epigenético do gene BDNF (*Brain-derived neurotrophic factor* - Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro). A amostra consiste em 1.655 indivíduos que tentaram suicídio, e a impulsividade foi medida usando a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-10). As principais revisões incluídas possuem como amostra homens com genótipo SS, que apresentaram maior impulsividade em comparação com os genótipos SL (*Short-Long* - Curto Longo) ou LL (*Long-Long* - Longo - Longo). Uma maior impulsividade foi observada em homens que sofreram abuso emocional e físico na infância. A combinação do genótipo 5-HTTLPR-SS e exposição a traumas na infância aumenta a impulsividade de forma independente. A impulsividade não foi afetada pela modulação dos genes BDNF. O estudo sugere que traumas na infância e o genótipo 5-HTTLPR estão envolvidos independentemente nas tentativas de suicídio, compartilhando um caminho comum que aumenta a impulsividade.

O conjunto de estudos utilizados na revisão de Noll (2021) incluem meta-análises, coortes populacionais, estudos prospectivos e clínicos fornecem evidências sistemáticas de que o abuso sexual na infância é um fator contribuinte único para vários desfechos prejudiciais. A revisão destaca fortes evidências de transtornos psiquiátricos em sobreviventes de abuso sexual na infância, incluindo transtorno de estresse pós-traumático e transtornos de humor, ansiedade e uso de substâncias. Existem também evidências mistas em relação aos transtornos de personalidade. Quando se avalia os desfechos específicos de gênero, há fortes evidências de gravidez na adolescência, revitimização sexual e disfunção sexual, e evidências mistas para comportamentos sexuais exacerbados e ofensas sexuais.

A revisão enfatiza que os sobreviventes de abuso sexual na infância não apenas sofrem o impacto nocivo da sexualização traumática, mas também são afetados por mecanismos transdiagnósticos adicionais. Estes incluem o enraizamento biológico do estresse, a

desregulação emocional, a evitação e o apego inseguro, que convergem para aumentar o risco de resultados prejudiciais.

O objetivo da revisão sistemática realizada por Beijers *et al.* (2019) foi sintetizar evidências para subtipos biológicos de TDM (Transtorno depressivo maior), com base em estudos orientados por dados. A pesquisa foi motivada pela heterogeneidade da população de pacientes com TDM, o que tem incentivado a busca por subtipos mais homogêneos. Foram encontradas 29 publicações, abrangendo 24 análises separadas em 20 amostras únicas, totalizando aproximadamente 4.000 sujeitos. Os resultados da revisão são mistos e variados. Algumas descobertas importantes incluem, cinco dos seis estudos bioquímicos sugerem a existência de subtipos de depressão com e sem níveis alterados de neurotransmissores. Um estudo indicou a existência de um subtipo inflamatório. Sete estudos baseados em sintomas identificaram subtipos, que foram determinados principalmente pela gravidade e pelo ganho versus perda de peso. Dois estudos compararam subtipos com base na resposta à medicação. Quatro dos cinco estudos de neuroimagem encontraram evidências de grupos com diferenças estruturais e de conectividade, mas os resultados foram inconsistentes. O único estudo genético encontrou um subtipo com um padrão distinto de SNPs (*Single nucleotide polymorphism*), mas esse subtipo não foi replicado em uma amostra de teste independente.

A revisão sistemática de Dionisio-García *et al.* (2023) buscou avaliar os níveis de metilação do DNA nos genes envolvidos na via do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e sua associação com o comportamento suicida. A metilação do DNA tem sido associada ao comportamento suicida e a revisão visava identificar evidências adicionais para apoiar esta associação. No total, seis estudos foram incluídos, abrangendo 743 casos e 761 controles. Os indivíduos dos estudos incluídos apresentavam ideação suicida, tentativas de suicídio ou suicídio concluído, além de trauma na infância, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ou depressão.

Os resultados da revisão indicam que a hipermetilação de certos genes do eixo HPA está associada a traumas na infância e transtorno depressivo maior TDM. Além disso, a hipermetilação de outros genes foi encontrada em pessoas com TMD e TEPT. A revisão conclui que os genes do eixo HPA podem desempenhar um papel no comportamento suicida, associado a eventos adversos e patologias. Sugere-se que os níveis de metilação do DNA, proteínas e genes envolvidos no eixo HPA poderiam ser considerados para a busca de biomarcadores para a prevenção do comportamento suicida em estudos futuros.

A revisão de literatura realizada por Lin e Tsai (2019) aborda a relação entre a depressão e diversos fatores de risco ambientais, como estresse, experiências de maus-tratos

na infância e eventos de vida estressantes. Os métodos atuais para avaliar a fisiopatologia da depressão, como a epigenética e as interações entre genes e ambiente (G-A), têm sido amplamente utilizados para determinar marcadores, genes e variantes plausíveis para o risco de desenvolver depressão.

A revisão se concentra nos desenvolvimentos mais recentes para a pesquisa genômica em epigenética e interações G-A. Primeiramente, ela faz uma análise de diversos estudos de associação relacionados à depressão, considerando as interações G-A. Em seguida, apresenta evidências dos mecanismos epigenéticos, como metilação do DNA, microRNAs e modificações de histonas, que influenciam a depressão, tanto em modelos animais quanto em estudos humanos. Por fim, a revisão destaca as limitações e direções futuras dos estudos. A conclusão é que, à luz das tecnologias emergentes em inteligência artificial e aprendizado de máquina, a pesquisa futura em epigenética e interações G-A promete alcançar inovações que podem levar à prevenção da doença e a possíveis tratamentos terapêuticos futuros para a depressão.

A revisão de Ibrahim *et al.* (2021) sumariza 20 estudos que abordam o abuso na infância como uma preocupação global de saúde prevalente, aumentando o risco de desfechos negativos de saúde mental na vida adulta. Na literatura, o abuso na infância é comumente definido como abuso físico, sexual e emocional, bem como negligência. Vários transtornos mentais, incluindo depressão, transtorno bipolar, esquizofrenia e transtorno de estresse pós-traumático, juntamente com um risco aumentado de suicídio, têm sido associados ao abuso na infância.

Os estudos destacam as alterações moleculares associadas ao abuso na infância no cérebro humano, juntamente com evidências de estudos periféricos e modelos animais destacando a metilação do DNA, modificações de histonas, RNAs não codificantes, eixo HPA, mielinização, sinalização de opioides, BDNF, neurônios GABAérgicos, sinalização monoaminérgica, o polimorfismo 5-HTTLPR, como principais alterações. O estudo sugere que o entendimento do impacto molecular do abuso na infância no cérebro é essencial para o desenvolvimento de medidas de tratamento e prevenção.

O Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) é um transtorno psiquiátrico associado a morbidade e mortalidade significativas é abordado na revisão sistemática realizada por Wilson *et al.* (2021). O estudo conclui que alterações neurobiológicas subjacentes à condição permanecem mal compreendidas. Como resultado, os tratamentos existentes permanecem inadequados. Um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento do TPB é um histórico de maus-tratos na infância. No entanto, não é

considerado nem causativo nem específico para a condição. A teoria atual está, portanto, cada vez mais se movendo em direção a um modelo G-E da condição.

O propósito da revisão sistemática da literatura de Wilson *et al.* (2021), foi identificar de forma abrangente todos os estudos G-E de nível molecular publicados que exploraram o papel de *loci* genéticos específicos, influenciando o risco de TPB após a exposição a abuso ou negligência na infância. Foram encontrados 473 artigos dos quais apenas dezesseis foram selecionados para inclusão na revisão. Os estudos destacam as alterações moleculares associadas a abuso na infância no cérebro humano, relacionadas ao sistema serotoninérgico, sistemas dopaminérgico e noradrenérgico, monoamina Oxidase-A, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), BDNF.

A conclusão do estudo, de particular nota, é a descoberta repetida de que genes envolvidos na regulação do eixo HPA, podem ser alterados pela exposição a maus-tratos na infância, influenciando a suscetibilidade ao TPB.

Segundo Lutz *et al.* (2021) a adversidade na primeira infância é um importante preditor de psicopatologia, e acredita-se que aumenta o risco ao longo da vida por meio da regulação epigenética do genoma. Aqui, focando na amígdala lateral, um importante local cerebral para a homeostase emocional. O estudo realizou uma caracterização abrangente das mudanças epigenéticas que ocorrem em indivíduos com história de adversidade na primeira infância grave e realizou investigações em todo o genoma de múltiplas camadas epigenéticas e sua comunicação cruzada. Usando tecido cerebral *post mortem* de uma *coorte* bem definida. As amostras humanas foram obtidas a partir de dissecações de tecidos cerebral da amígdala lateral *pos-mortem*, que incluiu indivíduos que morreram repentinamente sem estado agônico prolongado ou doença médica prolongada e sem histórico de transtorno psiquiátrico (controles, C, N = 17) e indivíduos com histórico de abuso infantil grave, que morreram por suicídio no contexto de um episódio depressivo maior (adversidade no início da vida, N = 21)

O estudo analisa dois tipos de contextos de metilação: o contexto CG, quando a citosina é seguida por uma guanina (G), e o contexto CAC, que é quando a citosina é seguida por uma adenina e outra citosina. O estudo mostra que a adversidade na primeira infância, que é um fator ambiental que pode influenciar o desenvolvimento cerebral, está relacionada a mudanças na metilação do DNA tanto no contexto CG quanto no contexto CAC. Essas mudanças ocorrem em regiões diferentes do genoma e em estados diferentes da cromatina, que é a forma como o DNA e as proteínas chamadas histonas se organizam na célula.

O estudo identifica duas vias biológicas que são mais afetadas pela metilação do DNA na amígdala. Essas vias estão relacionadas ao sistema imunológico e às pequenas GTPases,

que são proteínas que regulam vários processos celulares. O estudo sugere que essas vias podem estar envolvidas nas consequências da adversidade na primeira infância para a saúde mental e física dos indivíduos.

O estudo de Joaquim *et al.* (2021), verifica a relação entre polimorfismos genéticos, saúde mental e qualidade de vida. O estudo investigou como alguns genes podem influenciar na saúde física, psicológica e social de pessoas com transtorno mental e risco de suicídio. Os pesquisadores coletaram saliva e aplicaram questionários em 481 participantes, divididos em três grupos: com transtorno mental e histórico de tentativa de suicídio, com transtorno mental sem histórico de tentativa de suicídio e sem transtorno mental. Eles analisaram três genes relacionados à inflamação e ao sistema nervoso: IL-10 (Interleucina 10), 5-HTT e TNF- α (Fator de necrose tumoral alfa). O estudo encontrou uma maior associação de um dos genes (IL-10) a um maior risco de suicídio e a uma menor qualidade de vida nos aspectos físico e social. O estudo concluiu que esse gene pode ser um biomarcador epigenético da saúde mental e física.

De acordo com Cohen *et al.* (2021), o estresse na primeira infância tem sido associado a desfechos negativos de saúde mental e física na adolescência e na idade adulta. A prática de mindfulness reduz os sintomas de depressão e ansiedade e melhora os resultados cognitivos e sociais tanto em jovens quanto em adultos. No entanto, pouco se sabe se a prática de mindfulness pode mitigar os efeitos neurobiológicos e psicológicos adversos do estresse na primeira infância. Este estudo teve como objetivo examinar a viabilidade de conduzir uma intervenção de mindfulness em grupo em adolescentes com estresse na primeira infância e fornecer uma indicação preliminar dos possíveis efeitos sobre biomarcadores relacionados ao estresse e sintomas de saúde mental.

Uma amostra de 40 adolescentes foram randomizados para receber oito sessões de Redução do Estresse Baseada em Mindfulness para Adolescentes em formato de grupo (REBM-A; n = 21) ou grupo de Controle de Tratamento como de costume (CTRL; n = 17). Os resultados foram avaliados no início e no final do estudo e incluíram medidas associadas ao funcionamento neurobiológico (biomarcadores imunológicos e endócrinos) e sintomas de saúde mental (depressivos) auto-relatados. Modelos de efeitos mistos lineares foram usados para avaliar os efeitos do grupo e do tempo nessas medidas de resultado. Os resultados do estudo demonstraram que dezesseis dos 21 adolescentes completaram a intervenção, participando em média de 6,5 sessões. O modelo que examinou as respostas de cortisol à indução de estresse revelou efeitos médios tendendo à significância (d de Cohen = .56) para os níveis de cortisol antecipatório nos grupos REBM-A em relação aos grupos CTRL. Não

foram encontrados efeitos significativos nos modelos que examinavam a proteína C-reativa ou os marcadores inflamatórios da interleucina 6. O modelo que examinou os sintomas depressivos revelou um efeito médio para a redução dos sintomas (d de Cohen = .69) nos grupos REBM-A em relação aos grupos CTRL.

O transtorno depressivo maior (TDM) é um transtorno mental comum e recorrente e uma das principais causas de incapacidade em todo o mundo, de acordo com Gathier *et al.* (2023). Grande parte dos pacientes adultos com TDM relata história de trauma na infância. Presume-se que os pacientes com TDM e traumas de infância representem um subtipo de TDM clínica e neurobiologicamente distinta com um início mais precoce, curso desfavorável da doença, desregulação dos sistemas de estresse e alterações cerebrais. Nesse estudo os biomarcadores de estresse relacionados ao pré-tratamento e pós-tratamento foram avaliados pelo cabelo (cortisol) e sangue (epigenética e inflamação) para entender melhor os mecanismos de trabalho da terapia adjuvante focada no trauma. Um subgrupo de 60 participantes passou por avaliações de Ressonância Magnética estrutural e funcional para determinar a atividade cerebral pré e pós-tratamento.

O desenho metodológico do estudo foi do tipo controlado randomizado, simples-cego, de 12 semanas, que testa a eficácia trabalho da terapia adjuvante focada no trauma em 158 adultos com TDM moderado a grave, como um diagnóstico de depressão "autônomo" ou sobreposto a um transtorno depressivo persistente e trauma de infância, que utilizou um RESET-psicoterapia. O trabalho da terapia adjuvante focada no trauma consistiu em 6 a 10 sessões de Dessensibilização e Reprocessamento por Movimentos Oculares e/ou reescrita de imagens associado a tratamento usual comparado apenas com tratamento usual. As avaliações, incluindo uma ampla gama de características psicológicas/psiquiátricas e biológicas, ocorrem antes da randomização (T0), durante o tratamento (T1), no pós-tratamento (T2) e no seguimento de 6 meses (T3). O estudo concluiu que atualmente não há estratégia de tratamento baseada em evidências para TMD que vise especificamente o trauma de infância. Contudo, a terapia focada no trauma, adjuvante ao tratamento usual, pode ser eficaz para aliviar os sintomas depressivos nessa população de pacientes.

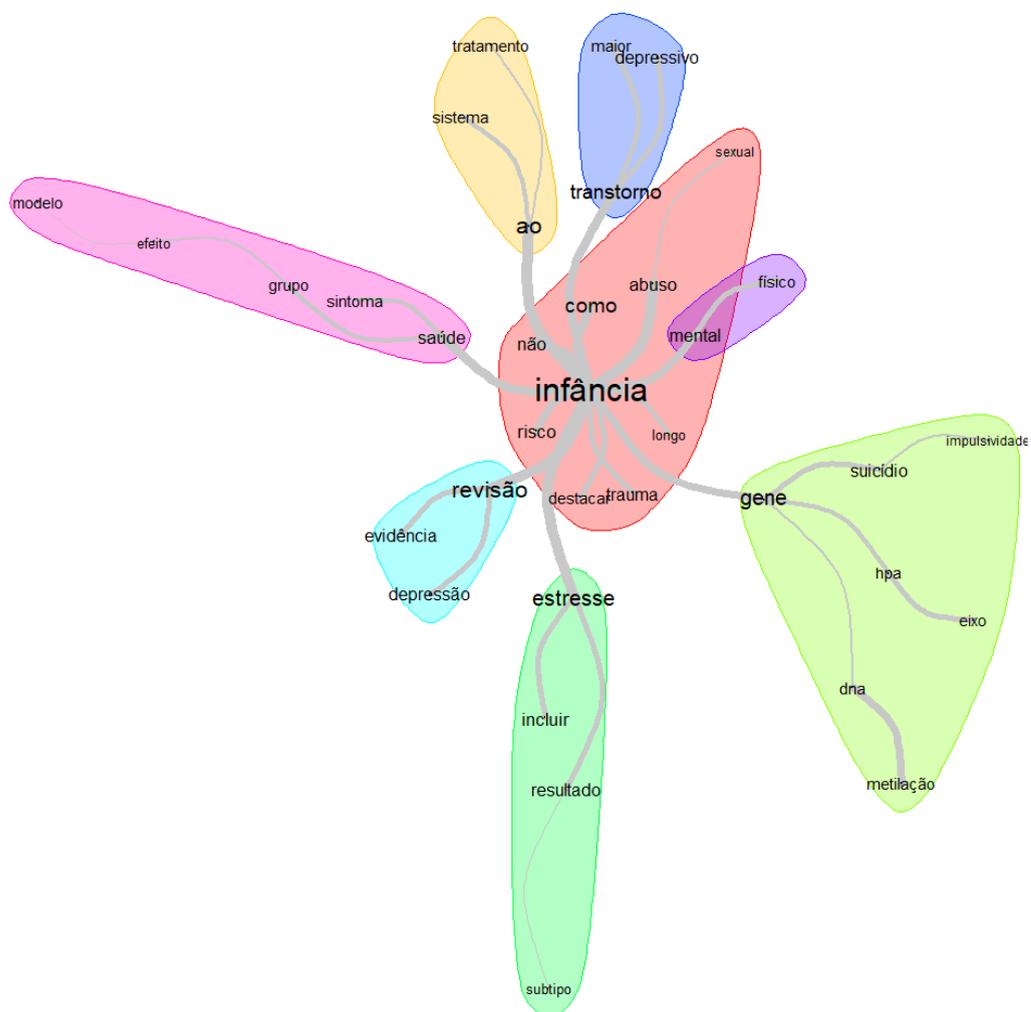
A pandemia da doença do coronavírus 2019 (COVID-19) está destacando as disparidades de saúde que há muito são negligenciadas em nossa sociedade, segundo Sonu *et al.* (2021). A interseção entre Experiências Adversas na Infância, disparidades de saúde de longa data e COVID-19 não pode ser ignorada. O acúmulo de eventos traumáticos ao longo da infância e adolescência pode causar estresse tóxico na ausência de adultos solidários. Essa

ativação repetitiva do sistema de resposta ao estresse pode ser um catalisador para efeitos negativos a longo prazo, tanto no corpo quanto no cérebro.

Um fator importante a se considerar é que as Experiências Adversas na Infância não afetam todas as populações igualmente. As Experiências Adversas na Infância afetam desproporcionalmente grupos que historicamente foram oprimidos. A atual pandemia de COVID-19 destaca esse ponto ao observar tanto as taxas de casos quanto às taxas de mortalidade do vírus e tem o potencial de criar uma nova série de condições de saúde a longo prazo que poderão afetar desproporcionalmente as comunidades marginalizadas. Um primeiro passo fundamental e crítico para adotar uma abordagem informada sobre o trauma ajudará a promover a mudança no sistema, avançar na equidade e criar um ambiente de mutualidade e empoderamento para nossos pacientes.

A análise de similitude na Figura 3 gerou 08 grupos, sendo que os mais expressivos revelaram uma forte relação entre “Infância” e “Gene”.

Figura 3 - Análise de Similitude entre as palavras



Fonte: Análise de similitude obtida através do processamento de dados fornecida pelo software IRAMUTEQ

Analisando o conjunto de estudos apresentados, é evidente a ligação complexa entre os traumas de infância, a saúde mental na idade adulta e a epigenética. Os estudos revelam que os traumas na infância podem ter uma relação direta e significativa com o desenvolvimento de problemas de saúde mental, incluindo o aumento do risco de suicídio. Os estudos de Beijers *et al.* (2019), Dionisio-García *et al.* (2023) e Treviño *et al.* (2019) apontam que um histórico de traumas pode levar a um curso mais severo de depressão e o aumento do risco de suicídio.

A epigenética surge como um mecanismo potencial que pode ligar essas experiências traumáticas à expressão de problemas de saúde mental, incluindo o comportamento suicida. O estudo de Lutz *et al.* (2021) sugere que as adversidades na infância podem levar a alterações na metilação do DNA, o que por sua vez pode afetar a expressão de genes importantes para a resposta ao estresse e saúde mental. Isso é corroborado pelo estudo de Lin e Tsai (2019), que destaca como as alterações epigenéticas são um elo provável entre as experiências adversas na infância e os desafios de saúde mental na idade adulta.

Os estudos também identificam uma série de biomarcadores potenciais associados à relação entre trauma na infância, epigenética e saúde mental. O estudo de Wilson *et al.* (2017) ressalta o gene IL-10 como um possível biomarcador para o risco de suicídio e qualidade de vida em indivíduos com transtorno mental.

Contudo, uma lacuna evidente na literatura é a falta de estratégias de tratamento baseadas em evidências que visem especificamente o trauma de infância nos pacientes com TDM e comportamento suicida, como sugerido no estudo de Gathier *et al.* (2023). Além disso, as disparidades sociais e de saúde que afetam a exposição ao trauma e o acesso a tratamentos eficazes são uma questão crítica que precisa ser abordada.

Portanto, é essencial continuar pesquisando essa interseção de trauma, epigenética e saúde mental, visando entender melhor esses mecanismos e desenvolver estratégias de intervenção mais eficazes para prevenir o comportamento suicida.

5. CONCLUSÃO

Diante do panorama investigativo apresentado por diversos estudos de cunho neurobiológico e psicopatológico, é possível delinear importantes contribuições para o entendimento das complexas relações entre experiências adversas na infância, traumas psicológicos, biomarcadores e desfechos negativos de saúde mental. Os estudos abordaram diferentes facetas dessa relação, explorando a influência de fatores genéticos, epigenéticos e ambientais na manifestação de comportamento suicida, transtornos mentais e qualidade de vida.

No âmbito dos biomarcadores, diversas investigações enfatizaram a relevância da metilação do DNA, tanto no contexto CG quanto CAC, em resposta à adversidade na primeira infância. Além disso, foram evidenciados marcadores relacionados ao sistema imunológico, sistemas de neurotransmissores como o sistema serotoninérgico e dopaminérgico, bem como alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e no fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF). Esses achados sugerem que a epigenética desempenha um papel crucial na tradução das experiências traumáticas em respostas biológicas, com potenciais implicações para o risco de transtornos psiquiátricos e comportamento suicida.

A relação entre traumas na infância, depressão e transtorno de personalidade borderline (TPB) também foi examinada em profundidade, destacando a complexidade das vias biológicas envolvidas. Além disso, estudos enfocaram intervenções como a terapia de *mindfulness* e a terapia focada no trauma, demonstrando resultados promissores na modulação de biomarcadores de estresse, como cortisol, e na redução de sintomas depressivos.

Em relação à pandemia de COVID-19, a interseção entre experiências adversas na infância, desigualdades de saúde e o impacto da pandemia realça a necessidade de uma abordagem informada sobre o trauma, visando mitigar os efeitos negativos de longo prazo em comunidades historicamente marginalizadas.

Em suma, as pesquisas revisadas apontam para a relevância dos biomarcadores epigenéticos na interação entre traumas de infância, saúde mental e comportamento suicida, fornecendo subsídios para uma compreensão mais profunda das complexas vias biológicas e psicossociais envolvidas. Esses insights não apenas aprimoram nosso entendimento sobre os mecanismos subjacentes, mas também lançam luz sobre possíveis estratégias de intervenção e prevenção para transtornos psiquiátricos e comportamento suicida, abrindo caminho para futuras pesquisas e abordagens terapêuticas mais eficazes.

6. REFERÊNCIAS

ARANGO, V. et al. **Evidence for Structural Brain Abnormalities in Young Men** *American Journal of Psychiatry*, São Paulo, v. 158, n. 7, p. 1291-1294, 2001.

ASBERG, M. TRÄSKMAN, L.; THORÉN, P. (1976). **5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor?** *Archives of General Psychiatry*, 33(10), 1193–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/971028>

ARKSEY H.; O'MALLEY L. **Scoping studies: towards a methodological framework.** *International Journal of Social Research Methodology*, v. 8, n. 1, 2005. Available from: 10.1080/1364557032000119616. Access in: 12 abr. 2022.

BACHMANN, S. **Epidemiology of suicide and the psychiatric perspective.** *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 15, n. 7, p. 1425-1448, 2018.

BALDESSARINI, R.J.; HENNEN, J. **Genetics of suicide: an overview.** *Harv Rev Psychiatry*. 2004 Jan-Feb;12(1):1-13. doi: 10.1080/10673220490425915. PMID: 14965851.

BECK, A. T. et al. **Assessment of Suicidal Intention: The Scale for Suicide Ideation.** *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, v. 44, n. 5, p. 825-836, 1976.

BEIJERS, L.; WARDENAAR, K.J.; VAN LOO, H.M.; SCHOEVERS, R.A. **Data-driven biological subtypes of depression: systematic review of biological approaches to depression subtyping.** *Mol Psychiatry*., v24(6), p888-900.,2019.

BENDZ, L.M. et al. **Association between Serum Concentrations of 5-Hydroxyindoleacetic Acid and Suicide Attempts in Patients with Major Depression.** *Psychiatry Research*,v29(1),p1-7.,1989.

BERTOLOTE, J. M.; FLEISCHMANN, A. (2002). **Suicide and psychiatric diagnosis: A worldwide perspective.** *World Psychiatry*, 1, 181-185

BIRD, A. **Perceptions of epigenetics.** *Nature*,v447(7143),p396–398.,2007.

BOARD OF HEALTH, 1809. **Statement of Deaths, with the Diseases and Ages, in the City and Liberties of Philadelphia, from the 2nd of January 1807 to the 1st of January 1809.**

Communicated by the Board of Health Transactions of the American Philosophical Society 6, 403–407.

BONDY, B. et al. **The association of a serotonin transporter polymorphism and the occurrence of adverse life events: a meta-analysis.** *Psychiatric genetics*,v16(2),p75–82.,2006.

BORTOLUZZI, A. et al. **Ethanol intake and aggression are reduced in mice lacking 5-HT1B receptors.** *Genes Brain Behav*,v11(2),p157–166.,2012.

BUNNEY, W.E.; FAWCETT, J. **The Precipitation of Suicidal Attempts by Life Events.** *Archives General Psychiatry*,v12(1),p62-68.,1965.

BRENT, D.A.; MELHEM, N. **Familial transmission of suicidal behavior.** *Psychiatr Clin North Am.* 2008 Jun;31(2):157-77. doi: 10.1016/j.psc.2008.02.001. PMID: 18439442; PMCID: PMC2440417.

CABRAL, A. **A sociologia funcionalista nos estudos organizacionais: foco em Durkheim** Artigos Cad. EBAPE.BR,v2(2). Jul 2004.Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-39512004000200002>.

CID-10 - Classificação Estatística Internacional De Doenças E Problemas Relacionados À Saúde - Décima Revisão (CID-10). Genebra: OMS, 1992.

(COCONNECT+) - Clinical Online Network Of Evidence For Care And Therapeutics . Disponível em: <https://connectplus.mcmaster.ca>

COHEN, Z.P. et al. **The effect of a mindfulness-based stress intervention on neurobiological and symptom measures in adolescents with early life stress: a randomized feasibility study.** *BMC Complement Med Ther*,v21(1),p123.,2021.

COWEN, P.J.; BROWNING, M. **The Neuropharmacology of Depression: Revisiting the Serotonin Hypothesis and Beyond.** In: BLOCH M.H.; JORDAN J.R.(Eds.).*The Wiley Handbook of Suicide Prevention.*Hoboken: Wiley,p91-102.,2015.

COCHRANE. **The Cochrane Library.** Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/>.

DAMÁSIO, A. **Descartes' Error: Emotion Reason and the Human Brain.** New York: Grosset/Putnam, 1994.

DARE. **Database of Abstracts of Reviews of Effects**. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>.

DATASUS. Ministério da Saúde. Acesso em 02 maio 2021.

DSM-V - **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais** - American Psychiatric Association. (2014).: DSM-5 (5a ed.; M. I. C. Nascimento, Trad.). Porto Alegre, RS: Artmed.

DIONISIO-GARCÍA, D.M. et al . **DNA Methylation of Genes Involved in the HPA Axis in Presence of Suicide Behavior: A Systematic Review**. Brain Sci,v13(4),p584.,2023.

DOMARADZKI, J. **The Werther Effect, the Papageno Effect or No Effect? A Literature Review**. Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 2396. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052396>.

DURKHEIM, E. (1897). **Suicide: A Study in Sociology**. (J.Spaulding & G.Simpson Eds.) (Vol 3 p416). Disponível em:<http://books.google.com/books?hl=en & lr=& id=v23YleX1UskC & pgis=1>.

ERNEST, C. et al. **24-Year Time Trends in Suicide Rates in Australia and Economic Variables**. Crisis,v30(1),p25-34.,2009.

ERNST, C.; ANTONIUK S.; BUNNEY W.E. et al. **The role of genetic factors in the etiology of suicidal behavior:a meta-analysis**. Journal Clinical Psychiatry,v70(10),p1451-1465.,2009.

FINN, D.W. **The Pathogenesis of Suicide**. Psychiatry,v18(1),p85-99.,1955.

GATHIER, A.W. et al. **Design and rationale of the REStoring mood after early life trauma with psychotherapy(RESET-psychotherapy)study:a multicenter randomized controlled trial on the efficacy of adjunctive trauma-focused therapy(TFT)versus treatment as usual(TAU)for adult patients with major depressive disorder(MDD)and childhood trauma**. BMC Psychiatry,v23(1),p41., 2023.

GONÇALVES, A. M., et al. **Ideação Suicida em Estudantes do Ensino Superior Politécnico: Influência de Algumas Variáveis Sociodemográficas, Acadêmicas e Comportamentais**. Millenium, 47 (jun/dez). Pp. 191-203.

HADDEN, R. **Suicide and Sociological Theory**. In: MARIS, R. W. et al. (Eds.). **Pathways to Suicide: A Survey of Self-Destruction**. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1997. p. 62-73.

IBRAHIM, P. et al. **Molecular impacts of childhood abuse on the human brain**. *Neurobiol Stress*,v15,p100343.,2021.

PROSPERO - International Prospective Register Of Ongoing Systematic Reviews. Disponível em: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero>

JBI - **Clinical Online Network of Evidence for Care and Therapeutics** . Disponível em: <https://connect.jbiconnectplus.org/>.

JOAQUIM, R. M. et al.**Vulnerability biomarkers for mental illness and suicide risk:Regards for the development of pharmacological and psychological therapies**.*Current Research Behavioral Sciences*,Volume2,2021,100050,ISSN2666-5182,<https://doi.org/10.1016/j.crbeha.2021.100050>.

KLOPPER, R.; LUBBE, S.; RUGBEER, H. **The matrix method of literature review**. *Alternation*, Cape Town, v. 14, n. 1, p. 262-276, 2007.

KOŁODZIEJ, K.et al.**Sociological Perspectives on Suicide Behavior**. In:O'CONNOR R.C.; PIRKIS J.; COX G.R.(Eds.).**International Handbook of Suicide Prevention**.Chichester: John Wiley & Sons,p53-71.,2019.

LESCH, K. P. et al.**Organization of the human serotonin transporter gene**.*Journal neural transmission*.General section,v95(2),p157-162.,1994.

LESCH, K.P. et al.**Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region**.*Science*,v274(5292),p1527-1531.,1996.

LESCH, K. P.; MOSSNER, R. **Genetically driven variation in serotonin uptake:is there a link to affective spectrum neurodevelopmental and neurodegenerative disorders?***Biological psychiatry*,v44(3),p179-192.,1998.

LIMA, L. **Polimorfismo N251K no gene do receptor alfa 2A adrenérgico em pacientes deprimidos que tentaram o suicídio**. Tese de mestrado em Ciências Médicas. Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2007. 93 pp. Disponível em:

<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/10313>. LIN, E.T.; TSAI, S.J. **Epigenetics and Depression:An Update**. *Psychiatry Investig*,v16(9),p654-661.2019.

LONDRES. 1838. **Suicides in Westminster from 1812–1836**. *Journal of the Statistical Society of London* **1**, **107–110**. Disponível em: <https://babel.hathitrust.org/cgi/pt?id=msu.31293004168245&view=1up&seq=118>

LURESCIA, D.R.M. et al. **Does the Presence of the short allele 5-HTT Polymorphism Influence the Phenotypic Heterogeneity of Bipolar Patients?** *Clinical psychopharmacology and neuroscience*,v14(1),p82-86.2016.

LUTZ, P.E. et al. **The epigenetics of suicide:a primer**. *Neuropsychopharmacology*,v46(1),p187-215.,2021.

MANN, J.J.; ARANGO V. **Integration of neurobiology and psychopathology in a unified model of suicidal behavior**. *J Clin Psychopharmacol*. 1992 Apr;12(2 Suppl):2S-7S. PMID: 1374433

MANN, J.J.; WATERNAUX, C.; HAAS, G.L.; MALONE, K.M. **Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients**. *Am J Psychiatry*. 1999 Feb;156(2):181-9. doi: 10.1176/ajp.156.2.181. PMID: 9989552.

MANN, J.J. **Neurobiology of Suicidal Behavior**. *Nature Reviews Neuroscience*,v4(10),p819-828.2003.

MICROSOFT EXCEL. Disponível em: <https://www.microsoft.com/pt-br/microsoft-365/excel>.

MINAYO, M.C.S. **Pesquisa social:teoria, método e criatividade**. Rio de Janeiro RJ:Vozes, 2009.

MOREIRA, S. V. **Análise documental como método e técnica. Métodos e técnicas de pesquisa em comunicação**. São Paulo: Atlas, 2005.

MULLER C.L.; PRADO J.R. **DNA methylation as a promising landscape:a simple blood test for cancer detection**. *Clinical epigenetics*,v5(1),p19. 2013.

NOCK, M.K.; BORGES, G.; BROMET, E.J. et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry*. 2008;192(2):98-105. doi:10.1192/bjp.bp.107.040113.

NOLL, J.G. Child Sexual Abuse as a Unique Risk Factor for the Development of Psychopathology: The Compounded Convergence of Mechanisms. *Annu Rev Clin Psychol*, v17, p439-464. 2021.

OMS. *Prevenção do Suicídio: Um Imperativo Global*. Genebra: Organização Mundial da Saúde, 2014.

OMS. Suicídio. Disponível: <https://www.who.int/pt/news-room/fact-sheets/detail/suicide>. Acesso em: 17 maio 2023.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. **Levels of Evidence**. 2009. Disponível em: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>

OUZZANI, M. et al. (2016). **Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews**. *Systematic Reviews*, 5. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>

PAGE, M. J. et al. **The PRISMA 2020 statement: an update guideline for reporting systematic reviews**. *The BMJ*, v. 372, n. 71, 2021.

PAL, S.; TYLER, J.K. **Epigenetics and aging**. *Sci Adv*. 2016 Jul 29;2(7):e1600584. doi: 10.1126/sciadv.1600584. PMID: 27482540; PMCID: PMC4966880.

PETERS M. D. J. et al. **Scoping Reviews** (2020 version). In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual*. Joanna Briggs Institute, 2020. Available from: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.

RATINAUD, P. (2009). **IRAMUTEQ: Interface de R pour les Analyses Multidimensionnelles de Textes et de Questionnaires** - Computer software. <http://www.iramuteq.org>

RIVAS, M.A. **Herencia y epigenética**. *Revista Médica de Chile*, v 137(9), p 1234-1241. 2009.

ROY, A. et al. **Suicide in Twins**. *Archives General Psychiatry*, v54(10), p 916-922. 1997.

SALVIATI, M.E.(2017). **Manual do aplicativo Iramuteq.** Planaltina.<http://www.iramuteq.org/documentation/fichiers/manual-do-aplicativo-iramuteq-pa-r-mariaelisabeth-salviati>

SZYF, M.; BICK, J. **DNA methylation: a mechanism for embedding early life experiences in the genome.** Child Dev. 2013 Jan-Feb;84(1):49-57. doi: 10.1111/j.1467-8624.2012.01793.x. Epub 2012 Aug 10. PMID: 22880724; PMCID: PMC4039199.

SONU, S.; MARVIN, D.; MOORE, C. **The Intersection and Dynamics between COVID-19 Health Disparities and Adverse Childhood Experiences: “Intersection/Dynamics between COVID-19 Health Disparities and ACEs”.** J Child Adolesc Trauma. v14(4),p517-526., 2021.

TENG, Z.; PAMPANELLI, F. **Human Suicide: A Neurobiological Perspective.** In: COURTET P.(Ed.). Neurobiology of Suicide: From the Bench to the Clinic. Boca Raton: CRC Press, p1-18., 2015.

THORSON, J.; ÖBERG, P.A. **Was there a suicide epidemic after Goethe’s Werther?** Arch. Suicide Res. 2003, 7, 69–72. <https://doi.org/10.1080/13811110301568>

TURECKI, G. **O suicídio e a sua relação com o comportamento impulsivo agressivo.** Revista Brasileira de Psiquiatria. 1999. vol. 21; DOI: 10.1590/S1516-44461999000600006

TURECKI, G. et al. **The neurodevelopmental origins of suicidal behavior.** Trends Neurosci. 2012 Jan;35(1):14-23. doi: 10.1016/j.tins.2011.11.008. Epub 2011 Dec 15. PMID: 22177979.

TREVIÑO, L. et al. **5-HTTLPR-brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene interactions and early adverse life events effect on impulsivity in suicide attempters.** World J Biol Psychiatry. 2019 Feb;20(2):137-149. doi: 10.1080/15622975.2017.1376112. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28914102.

VAQUERO, L. C.; VASQUEZ M.A. **Suicide: Genetics and Heritability.** Curr Top Behav Neurosci. 2020; 46:63-78. doi: 10.1007/7854_2020_161. PMID: 32794081.

VORACEK, M.; LOIBL, L. **Genetics of Suicide:An Overview**. In:O'CONNOR R.C.; PIRKIS J.; COX G.R.(Eds.).International Handbook of Suicide Prevention.Chichester: John Wiley & Sons, 2006.

WILSON, N. et al. **Nature and nurture? A review of the literature on childhood maltreatment and genetic factors in the pathogenesis of borderline personality disorder**. J Psychiatr Res. 2021 May;137:131-146. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.025. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33677217.