



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Epigenética como mediador entre o stress na infância e o desenvolvimento de depressão na vida adulta.

Vanessa Patrícia Rodrigues Sendim

Orientado por:

Carlos José Fernandes da Conceição Góis

MAIO'2022

Resumo

A Depressão tem uma elevada prevalência a nível mundial e muitos estudos, até à data, apontam a vivência de eventos causadores de uma elevada carga de stress, durante a infância, como um importante contributo para o desenvolvimento desta patologia na idade adulta.

Há estudos que relacionam este stress, por exemplo, na forma de abusos e/ou negligência, à qual a literatura se refere como *Early Life Stress* (ELS), com alterações permanentes no sistema nervoso central, sendo uma das mais abordadas, as alterações das respostas do nosso organismo ao stress como as que ocorrem ao nível do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, entre outras modificações biológicas. Isto leva a uma vulnerabilidade acrescida destes indivíduos, razão pela qual podem apresentar um maior risco de vir a desenvolver depressão no futuro. Estas alterações resultam de um conjunto de processos complexos, que interagem uns com os outros, sendo um dos mencionados na literatura, os mecanismos epigenéticos.

Esta revisão bibliográfica pretende assim, com recurso às bases de dados *PubMed* e *Web of Science* e através do acesso a livros técnicos, recolher a informação que existe sobre a associação entre as alterações epigenéticas, com maior foco no mecanismo de metilação do ADN, resultantes do stress intenso vivenciado durante a infância, e o risco acrescido de vir a desenvolver depressão na idade adulta, com o intuito de trazer uma maior compreensão sobre este tema. Para além disto, vão também ser explorados conceitos mais teóricos, como a depressão, o stress na infância e os mecanismos epigenéticos, para uma maior contextualização.

Palavras-chave: “criança”, “stress” “depressão”, “perturbação depressiva” e “epigenética”.

“O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados”.

Abstract

Depression has a high prevalence worldwide and many studies, to this date, point out the experience of events that cause a high load of stress, during childhood, as an important contribution to the development of this pathology in adulthood.

There is evidence that this stress, for example, in the form of abuse and/or neglect, which the literature refers to as Early Life Stress (ELS), is associated with permanent changes in the central nervous system, one of the most studied being the responses of our body to stress, such as changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and other biological changes. This leads to an increased vulnerability of these individuals, which is why they have a greater risk of developing depression in the future. These changes result from a set of complex processes that interact with each other, one of those mentioned in the literature, being the epigenetic mechanisms.

This literature review aims to, using PubMed and Web of Science databases and also textbooks, collect information about the association between epigenetic alterations, with greater focus on the DNA methylation mechanism, that results from intense stress experienced during childhood, and the increased risk of depression in adulthood, in order to bring a greater understanding on this topic.

In addition, more theoretical concepts will also be explored, such as depression, childhood stress and epigenetic mechanisms, for a better contextualization.

Key-words: “child”, “stress”, “depression”, “depressive disorder” and “epigenetics”.

“The Final Work is the exclusive responsibility of its author, and FMUL is not responsible for the contents presented”.

Índice

Introdução	6
Métodos	7
Depressão	8
Conceito	8
Diagnóstico	9
Epidemiologia	10
Fisiopatologia	11
Vias monoaminérgicas	12
Genética	13
Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal.....	14
Sistema Imune	15
Influência dos ambientes indutores de stress na infância no risco de desenvolvimento de depressão na idade adulta	16
Mecanismos Epigenéticos	19
Metilação DNA	19
Outras modificações epigenéticas.....	20
Epigenética como mediador entre o stress na infância e o desenvolvimento de depressão na vida adulta	22
Gene NR3C1	22
Gene FK506.....	24
Gene SLC6A4.....	25
Gene SLCA2	26
Gene BDNF	27
Gene MAO-A	28

Gene OXTR	28
Outros genes	29
Histonas	30
RNA não codificante	30
Conclusão	32

Lista de abreviaturas

ACTH- Hormona adrenocorticotrófica

CRF- Fator libertador de corticotrofina

DALY- Anos de Vida Ajustados por Incapacidade

DGS- Direção Geral da Saúde

DSM-5- *Diagnostic and Statistic Manual of Mental disorders- Fifth Edition*

ELS- *Early Life Stress*

GR- Recetores de Glucocorticoides

HDAC- Histona deacetilase

HPA- Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

LCR- Líquido cefalorraquidiano

NE- Norepinefrina

NET- Transportador de norepinefrina

NR3C1- Gene codificante do recetor dos glucocorticoides

OXTR- Gene do recetor da oxitocina

SNC- Sistema Nervoso Central

WHO- *World Health Organization*

5-HTT/SERT- Transportador da serotonina

Introdução

A depressão é uma das patologias mais frequentes na atualidade, inclusive em Portugal, e pode estar presente em todas as faixas etárias. Esta patologia é a principal causa de incapacidade em todo o mundo, com uma marcada diminuição da qualidade de vida do indivíduo, e apresenta uma elevada mortalidade por suicídio.

Um dos contextos que aumenta o risco de vir a desenvolver esta doença, e com um curso mais grave, é a existência de condições adversas durante a infância. Estas condições adversas provocam uma elevada carga de stress que pode levar a alterações do património genético, através de mecanismos epigenéticos, que incluem a metilação do ADN, modificações de histonas e RNAs não codificantes. Por esta razão, estes mecanismos epigenéticos têm sido sugeridos na literatura como sendo possíveis mediadores entre o stress na infância e o desenvolvimento de depressão na vida adulta.

Esta revisão bibliográfica pretende assim estudar e compilar informação sobre esta associação. Com este intuito, irá ser abordado, para uma maior compreensão do tema, questões relacionadas com o conceito, epidemiologia, diagnóstico e fisiopatologia da depressão assim como o stress na infância como fator de risco isolado para esta patologia. Por fim, será explorado o envolvimento dos mecanismos epigenéticos na associação entre o stress vivenciado na infância e o maior risco de depressão na vida adulta.

Métodos

Para a realização deste trabalho, foram utilizadas as plataformas *PubMed* e *Web of Science*. A pesquisa foi feita em inglês, através da associação das seguintes palavras-chave: “*child*”, “*stress*”, “*depression*”, “*depressive disorder*” e “*epigenetics*”. Foram aceites artigos originais, revisões sistemáticas, revisões bibliográficas, estudos observacionais e casos clínicos, redigidos em português e em inglês, publicados entre o dia 1 de janeiro de 2016 a 16 de agosto de 2021. No total foram obtidos 1267 artigos e posteriormente foram eliminados 308 por serem duplicados, sobrando assim 960 artigos para leitura do título e do *abstract*. Destes 960 artigos foram excluídos todos os trabalhos que não eram relevantes, isto é, só foram aceites aqueles que, estabelecessem obrigatoriamente a associação entre a epigenética, a depressão e o stress na infância, tendo sido obtidos 54 artigos para leitura integral.

Para abordar os conceitos mais teóricos como o mecanismo, conceito, epidemiologia e diagnóstico da depressão e para entender os mecanismos epigenéticos, foi feita uma pesquisa manual com recurso a livros de texto, nomeadamente o “*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*”⁽¹⁾, “*The Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Axis*”⁽⁷⁾, “*Major Depressive Disorder*”⁽⁸⁾, “*Shorter Oxford Textbook Of Psychiatry*”⁽¹²⁾ e o “*Mood Disorders*”⁽¹⁷⁾. Para além destes manuais, foi utilizada informação cedida pela plataforma online “*Global Health Data Exchange*”⁽¹⁴⁾, pelo site da “*World Health Organization*”⁽³²⁾, o documento “*Depressão e outras Perturbações Mentais Comuns*”⁽⁴⁾ da DGS e alguns artigos, que não se encontram na pesquisa inicial, mas que pela sua pertinência também foram seleccionados manualmente.

Depressão

Conceito

A depressão é uma doença mental que faz parte do grupo de perturbações do humor, que se caracteriza, habitualmente, por uma diminuição deste e que influencia não só o comportamento da pessoa como a visão que esta tem do mundo ao seu redor.

Dentro das perturbações depressivas temos, segundo o DSM-5, a distimia (perturbação depressiva persistente), a desregulação disruptiva do humor, perturbação major depressiva, que é a que vai ser abordada neste trabalho, perturbação pré-menstrual disfórica, perturbação depressiva induzida por substância/medicamento, perturbação depressiva associada a outra condição médica, outra perturbação depressiva especificada e a perturbação depressiva inespecífica (American Psychiatric Association, 2013).

Estas perturbações são caracterizadas por algumas características em comum, nomeadamente a existência de uma sensação de tristeza, perda de interesse ou prazer, sentimentos de culpa ou de baixa autoestima, perturbações do sono, apetite, concentração e sensação de cansaço, que resulta numa deterioração substancial do rendimento laboral ou escolar do indivíduo, assim como do seu quotidiano (Carvalho, 2018). O que as distingue são questões relacionadas com a duração da sintomatologia, momento e etiologia presumida (American Psychiatric Association, 2013).

A Perturbação Depressiva Major, que vai passar a ser referida neste trabalho como “depressão”, está ainda relacionada com outras comorbilidades psiquiátricas como as perturbações da ansiedade e uso de substâncias (Harrison et al., 2018).

Diagnóstico

A depressão resulta de uma desregulação da interação entre fatores sociais, biológicos e psicológicos (WHO, 2021), e é caracterizada por episódios distintos com duração mínima de 2 semanas, envolvendo mudanças óbvias nas funções afetivas, cognitivas, neurovegetativas e remissões inter-episódicas (American Psychiatric Association, 2013).

De acordo com a DSM-5, para fazermos um diagnóstico clínico desta doença, para além de ter de ser cumprido o critério temporal já referido, temos também de ter 5 ou mais dos seguintes sintomas, presentes quase todos os dias, sendo imperativo a existência de um humor deprimido ou irritável e/ou anedonia.

1. Humor deprimido a maior parte do dia (nas crianças e nos adolescentes pode estar presente um humor irritável).
2. Diminuição de prazer na realização de quase todas as atividades, na maior parte do dia (atividades que anteriormente proporcionavam prazer).
3. Alterações significativas de peso ou alterações no apetite (nas crianças pode-se traduzir por uma incapacidade em ganhar o peso esperado para a idade).
4. Alterações do ciclo do sono (insónia ou hipersónia). A principal característica desta insónia é poder ser inicial, intermédia ou terminal.
5. Agitação ou lentificação psicomotora.
6. Fadiga ou perda de energia (até mesmo para as tarefas mais simples).
7. Sentimento de inutilidade;
8. Diminuição da capacidade para pensar e de concentração (nas crianças associa-se a uma diminuição do rendimento escolar).
9. Pensamentos recorrentes com ideação suicida sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para o cometer (não é necessário estar presente quase todos os dias).

Para além disto, têm de se verificar as seguintes condições:

- A. O quadro sintomatológico não pode ser atribuído aos efeitos de uma substância nem a outra patologia médica.
- B. Têm de provocar sofrimento clinicamente significativo ou comprometer várias áreas do funcionamento.
- C. Não podem ser explicadas por doenças do espectro esquizofrénico ou perturbações psicóticas.
- D. Nunca ter existido nenhum episódio maníaco ou hipomaníaco.

Epidemiologia

Determinar a verdadeira prevalência mundial das perturbações depressivas pode constituir um desafio, não só pela utilização de diferentes meios e escalas de diagnóstico, como pelo pouco investimento na saúde mental em países em desenvolvimento.

Contudo, sabe-se que a depressão é uma patologia comum e de acordo com o *Institute of Health Metrics and Evaluation* em 2019, aproximadamente 280 milhões de pessoas, de ambos os sexos e de todas as idades, tinham depressão diagnosticada. Segundo esta mesma fonte, em Portugal a medição da carga da doença através dos anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) atribuível à depressão foi de 2.74%.

Para além disto, estudos mais recentes conduzidos nos países industrializados, mostram que as pessoas dos 18 aos 44 anos são as mais afetadas, sendo que a média de idade para o desenvolvimento de depressão são os 27 anos (Harrison et al., 2018).

Segundo os dados apresentados pela DGS, o sexo feminino é o mais afetado por esta doença com uma prevalência de 5.1% enquanto no sexo masculino ronda os 3.6%. Contudo, estes valores variam consoante a região em estudo e a causa desta disparidade ainda não é completamente compreendida. Estes valores são mais baixos nas faixas etárias mais jovens e está aumentada em pessoas desempregadas e divorciadas.

Infelizmente, esta patologia tem vindo a sofrer, ao longo dos anos, um aumento de incidência, particularmente em países de baixo rendimento, devido ao crescimento da

população e porque um maior número de pessoas consegue sobreviver até atingir a faixa etária em que a depressão é mais frequente (Carvalho, 2018).

É também importante, quando se fala em depressão, referir que esta é a causa mais importante de mortes por suicídio que chegam, aproximadamente, aos 800 mil casos por ano (Carvalho, 2018) e ocorrem principalmente em adolescentes, jovens adultos e idosos (Saveanu & Nemeroff, 2012).

Fisiopatologia

Ao longo do tempo foram propostas várias hipóteses para tentar explicar a fisiopatologia da depressão.

Atualmente, e como já foi referido anteriormente, sabemos que esta doença depende, não só de uma única variável, mas sim da relação de um conjunto de fatores, nomeadamente genéticos, bioquímicos, psicológicos e socioambientais (Loosen & Shelton, 2019).

Assim, podemos dividir estas teorias em 2 grandes modelos: o modelo biológico e o psicossocial, que interagem entre si (por exemplo, uma pessoa com determinadas características psicológicas pode-se colocar mais frequentemente em situações adversas e causadoras de stress, que entre outras consequências, pode cursar com o aumento de citocinas circulantes no organismo).

Relativamente ao modelo psicossocial, uma das suas abordagens é a cognitivo-comportamental, que tem em conta vivências, tanto as mais recentes como passadas, e o impacto que estas podem vir a ter na capacidade de gestão de emoções e pensamentos dos indivíduos. Esta abordagem defende que a principal característica dos pacientes com depressão é a existência de pensamentos negativos, intrusivos e constantes. Estes pensamentos perduram ao longo dos anos devido a maneiras ilógicas destas pessoas pensarem (às quais também se podem chamar distorções cognitivas). A ativação continuada destas crenças erradas e negativas, com o tempo, acaba por originar esta doença (Harrison et al., 2018).

Temos também uma componente social, ambiental e comportamental, variáveis estas que influenciam o risco de desenvolver depressão. O meio em que estamos inseridos, as regras culturais a que estamos sujeitos (que acabam por influenciar o nosso sistema de crenças), a falta de qualidade nos nossos vínculos, a inexistência de reforços positivos (tal como elogios, feedback construtivo, valorização), a falta de habilidades sociais, entre outras, pode constituir um risco acrescido para futuros *outcomes* negativos. Para além disto, a personalidade da pessoa também é um fator a ter em conta, pois personalidades como o sociotropismo e o neurocitismo fazem com que a pessoa experiencie mais vezes sentimentos negativos (como a ansiedade e a frustração) o que aumenta a sua suscetibilidade individual.

Por outro lado, temos o modelo biológico que é, atualmente, melhor descrito através de fenómenos de interação fenótipo-ambiente (GxE) (Saveanu & Nemeroff, 2012). Neste modelo são abordadas as disfunções ao nível das vias monoaminérgicas (serotonina, norepinefrina e dopamina), a genética, desregulações ao nível do sistema imunitário, eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), sono e funcionamento cerebral. Pela pertinência neste trabalho, a disfunção das vias monoaminérgicas, a componente genética, as desregulações do eixo HPA e do sistema imunológico irão ser resumidamente exploradas.

Vias monoaminérgicas

Os sistemas monoaminérgicos originam-se no tronco cerebral e no mesencéfalo projetando-se pelo córtex e são constituídos por neurónios que contêm norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) ou dopamina (DA). Estas vias atuam ao nível da regulação da atividade psicomotora, humor, apetite e sono e parecem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de depressão.

Conseguimos perceber a sua importância se pensarmos nos fármacos antidepressivos que mais se utilizam atualmente, cujo mecanismo de ação tem como finalidade aumentar a concentração do neurotransmissor em falta ao nível da fenda sináptica. Estes neurotransmissores estão também envolvidos nas respostas adaptativas a eventos

stressantes e quando um individuo tem depressão deixa de ter esta capacidade de adaptação (Harrison et al., 2018).

Relativamente ao sistema serotoninérgico, a depressão está relacionada com uma redução no local de ligação dos transportadores de serotonina (SERT ou 5-HTT), transportador este que permite a reutilização da serotonina no mesencéfalo e na amígdala cerebelosa, uma redução dos recetores de 5-HT pré e pós sinápticos e um aumento da MAO-A (monoamina oxidase A, que é uma enzima responsável pela degradação das monoaminas) no sistema nervoso central (SNC), que leva a uma diminuição da estimulação dos neurónios pós-sinápticos. Entre outros achados, foi ainda verificada a diminuição da concentração dos metabolitos de 5-HT no líquido cefalorraquidiano (LCR) de doentes deprimidos com ideações suicidas.

À semelhança da via da serotonina, temos no sistema noradrenérgico e dopaminérgico, entre outras alterações, uma diminuição da concentração de metabolitos de norepinefrina e dopamina, respetivamente, na urina e no LCR e um aumento da atividade da enzima MAO-A (Saveanu & Nemeroff, 2012).

Genética

Considera-se também que a depressão tenha um componente genético associado, que aumenta a predisposição de um indivíduo para esta patologia. Esta predisposição resulta da interação entre vários genes com o ambiente, que vai ter efeitos acumulativos ao longo da vida (Lopizzo et al., 2015).

Esta componente genética é corroborada por diversos estudos, nomeadamente o de Sullivan et al. (2000). Este estudo, efetuado em gémeos, estima que a depressão tem um risco de hereditabilidade de 37%, enquanto o resto é devido à influência e interação dos fatores ambientais. De acordo com este mesmo estudo, o risco de vir a desenvolver depressão na idade adulta está aumentada em aproximadamente 3 vezes em filhos de pais com o diagnóstico de depressão.

A depressão hereditária tem, normalmente, um início em idades mais precoces e está associada a quadros sintomatológicos mais severos.

Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal

O eixo HPA é um dos sistemas adaptativos do corpo humano e tem como objetivo a manutenção da sua homeostase, por exemplo, ao controlar a resposta do organismo ao stress. Estes elementos stressores englobam ameaças internas e externas (como a ativação do sistema imunológico, dor, exposição ao frio ou ao calor), contudo, são as que se originam de situações psicológicas, tanto reais como imaginárias, as que representam um maior risco (Del Rey, Chrousos and Besedovsky, 2008).

Este eixo inclui um conjunto de interações que se inicia nas células do núcleo paraventricular do hipotálamo com a secreção da hormona libertadora de corticotrofina (CRF) que, através dos capilares do sistema porta-hipofisário, chega à região anterior da glândula pituitária onde estimula a secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) para a circulação periférica. A ACTH vai estimular o córtex da glândula adrenal cuja resposta se traduz na síntese de glucocorticoides, como o cortisol, que atua nos recetores mineralocorticóides e glucocorticoides (GR) que estão distribuídos ao longo do corpo e do cérebro (incluindo o sistema límbico), facilitando a resposta do nosso organismo ao stress físico e emocional (por aumento da glicose sérica, pressão arterial, entre outros efeitos).

Para além disto, a ativação dos recetores dos glucocorticoides, através da ligação do cortisol, ao nível do hipotálamo e da glândula pituitária, levam a um feedback negativo que inibe a secreção de mais cortisol e previne a ativação crónica deste eixo e consequentemente a existência de danos nos tecidos biológicos.

É também importante realçar a relação bidirecional entre este eixo e o sistema imunitário, uma vez que os glucocorticoides na periferia têm uma função imunossupressora e, por outro lado, as citocinas inflamatórias (como o IL-1, IL-6, TNF α e o IL-10) afetam o SNC com a capacidade de ativação do eixo HPA e podem alterar a atividade dos neurotransmissores, principalmente a concentração de CRF e norepinefrina, que resulta em alterações no comportamento dos indivíduos (Del Rey, Chrousos and Besedovsky, 2008).

Atualmente, sabemos que em 50% dos pacientes com perturbação depressiva, cuja intensidade esteja classificada de moderada a severa, há um aumento da concentração sérica do cortisol, maiores dimensões da glândula adrenal e uma supressão anormal do cortisol no teste de supressão com dexametasona (esta característica é mais comum em pacientes deprimidos com melancolia) (Harrison et al., 2018).

Sistema Imune

Estudos mais recentes mostram que na depressão existe uma ativação do sistema imunológico, com o aumento da concentração de citocinas, que resulta numa inflamação primária no SNC e na periferia, que por sua vez vão levar a alterações na atividade do eixo HPA, como já foi discutido (Harrison et al., 2018).

Para além disto, já se constatou que crianças com níveis basais mais elevados de marcadores inflamatórios sistémicos, principalmente da IL-6, têm um risco aumentado, dose dependente, de virem a desenvolver depressão mais cedo na vida (normalmente no início da idade adulta) (Jones, 2015).

Este aumento de citocinas leva a uma menor proliferação dos linfócitos, uma atividade diminuída das células natural killer e a um aumento das proteínas de fase aguda. Para além disto, também há o aumento da enzima indoleamina-2,3-dioxigenase que provoca não só a diminuição da concentração de triptofano (que é o substrato da serotonina) (Harrison et al., 2018), como também um aumento das concentrações de glutamato que, devido à sua neurotoxicidade, acaba por provocar regressão do crescimento neuronal (Gomes & Gaspar, 2018).

Consegue-se assim perceber que eventos da vida causadores de uma elevada carga de stress possam criar um substrato favorável ao desenvolvimento de patologias psicológicas, nomeadamente a depressão.

Influência dos ambientes indutores de stress na infância no risco de desenvolvimento de depressão na idade adulta

Quando falamos em ELS incluímos qualquer tipo de situação com gravidade suficiente para provocar um impacto significativo no desenvolvimento psicológico da criança e pode ser dividido em cinco subtipos: abuso emocional, físico e sexual assim como negligência emocional e física (Catale et al., 2020), e é estimado que, aproximadamente, 10 a 15% das crianças sofram um ou mais subtipos de stress (sendo que na maior parte das vezes há uma coocorrência de abuso e negligência). Contudo, como estes valores se referem somente a casos reportados, é de esperar que a verdadeira prevalência destes eventos seja ainda mais preponderante (Brown et al., 2019).

Cada um destes subtipos de stress pode estar relacionado com um padrão de comportamento mais específico (contudo, isto não se verifica em todos os casos), isto é, diferentes tipos de abuso, pelas diferenças intrínsecas da sua natureza, podem estar associados a diferentes impactos neurológicos, biológicos e psicológicos (Catale et al., 2020). Por exemplo, o abuso emocional parece estar mais associado a uma baixa autoestima, o abuso físico e sexual com um comportamento mais agressivo e disfunções ao nível do comportamento sexual, respetivamente (Carr et al., 2013), e crianças que sofreram negligência emocional costumam ser socialmente mais retraídas, desatentas e com um atraso nas funções sociais e cognitivas. Porém, a individualização de diferentes *outcomes* atribuídos a cada um dos diferentes subtipos de stress é difícil, uma vez que, como já foi referido, na maior parte das vezes temos mais do que um subtipo de stress a atuar (Catale et al., 2020). Por esta razão, podemos afirmar que o que se observa, na generalidade, é a existência de um compromisso da função individual, nomeadamente uma diminuição da qualidade dos vínculos/relações interpessoais destes indivíduos, fracas perspetivas de empregabilidade futura e ganhos, baixo desempenho educacional/escolar, assim como um aumento de vulnerabilidade para outras doenças físicas e psicológicas (Cecil et al., 2020).

Assim, este ELS constitui uma vulnerabilidade acrescida para o desenvolvimento de depressão, que embora seja mais elevada imediatamente após a vivência destas situações, também pode persistir durante vários anos e duplicar o risco de desenvolver

uma perturbação psiquiátrica mais tarde na vida. Os estudos mostram que há períodos mais sensíveis para a ação deste stress, nomeadamente nos primeiros 5 anos de vida, uma vez que indivíduos expostos ao ELS durante a 1ª infância (período que engloba os primeiros 6 anos de vida) têm o dobro do risco de ter depressão comparativamente aqueles expostos, pela primeira vez, mais tarde na infância, adolescência ou na vida adulta (Dobson & Scherrer, 2007). Isto acontece porque a infância (assim como a adolescência, mas em menor grau) é um período crítico no desenvolvimento das estruturas cerebrais (porque é quando se verifica uma maior plasticidade neuronal), que leva a alterações funcionais permanentes com desregulações nos circuitos neuronais e bioquímicos e isto vai modular o neurodesenvolvimento e provocar alterações ao nível do córtex pré-frontal (pois esta região cerebral tem um período de maturação que se estende até à adolescência). Daqui resulta um empobrecimento da saúde mental com dificuldades na regulação de emoções e alterações ao nível das respostas do nosso organismo a situações de stress (Dobson & Scherrer, 2007; Juruena et al., 2021; Lopizzo et al., 2015; Silva et al., 2021).

Tudo isto consegue explicar, por exemplo, a associação entre as crianças institucionalizadas, que tenham sido vítimas de privação psicossocial (falta ou insuficiente estimulação), com uma maior disfunção das suas funções executivas (que são um conjunto de funções do cérebro que permitem executar tarefas complexas) (Juruena et al., 2021).

O ELS está também relacionado com uma maior complexidade da fisiopatologia da depressão, pois estes indivíduos são duas vezes mais propensos a desenvolver cronicidade do quadro depressivo, com o aparecimento dos primeiros sintomas mais cedo na vida, um quadro sintomatológico com mais sintomas atípicos (como hipersónia e aumento de apetite), episódios depressivos com uma maior frequência, pior resposta ao tratamento (farmacológico e psicoterapia) e apresentam uma maior incidência de tentativas de suicídio (Brown et al., 2019; Silva et al., 2021).

Para além disto, um estudo demonstrou que adultos sujeitos a vários abusos durante a infância morriam, aproximadamente, 20 anos mais cedo que a restante população (Farrell et al., 2018).

Devido à forte associação entre o ELS e a depressão, foi-se tentando perceber, ao longo dos anos, qual o elo que estabelecia esta relação. Admite-se que, em parte, esta associação esteja relacionada com a maior propensão destas pessoas para se colocarem em situações de maior adversidade e fenómenos de revitimização, assim como uma maior adoção de comportamentos de risco para a saúde (como o uso de substâncias ilícitas) (Cecil et al., 2020). Contudo, parte da evidência existente mostra que esta relação se deve também a alterações decorrentes na base biológica destes indivíduos através de alterações ao nível do ADN, isto é, o stress gerado fica “gravado” na nossa informação genética, por intermédio de mecanismos epigenéticos. Contudo, é importante salientar que uma história positiva de abuso na infância não é uma condição obrigatória para o desenvolvimento de depressão, mas que representa uma vulnerabilidade neurobiológica acrescida e que potencia o risco de psicopatologias durante a vida (Lutz et al., 2017). Para além disto, nem todos os indivíduos que foram expostos ao stress, durante a infância ou na adolescência, desenvolvem esta doença, pelo que podemos inferir a existência de um papel protetor conferido pela componente genética e a existência de uma vulnerabilidade individual.

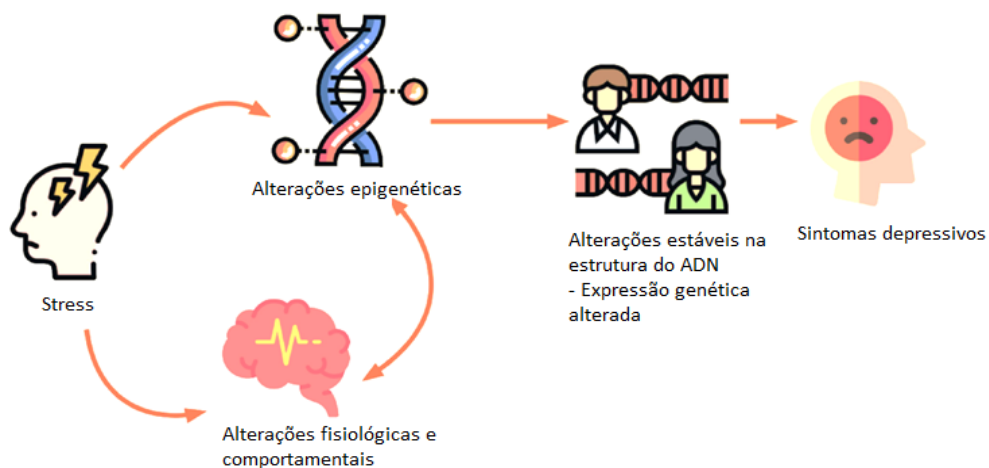


Fig.1. Relação entre o stress, a epigenética e o aparecimento de sintomas depressivos.

Adaptado de: Juruena, M. F., Gadelrab, R., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2021). Epigenetics: A missing link between early life stress and depression.

Mecanismos Epigenéticos

A epigenética é um ramo da biologia que inclui todas as alterações que o nosso genoma sofre por influência ambiental e que afeta apenas a transcrição dos nossos genes (há uma alteração do fenótipo), sem alterar a sequência original do ADN. Isto explica como de um mesmo genótipo é possível obter diferentes fenótipos, como acontece no caso dos gémeos monozigóticos. Destas mudanças podem resultar *outcomes* positivos ou negativos para o organismo.

As vivências indutoras de stress durante a infância são, entre outros eventos, importantes contributos para a ocorrência destas alterações.

Assim, os mecanismos epigenéticos incluem a metilação do ADN e a modificação de histonas e do RNA não codificante.

Metilação DNA

Nos anos 70 foi proposto o primeiro mecanismo epigenético: a metilação do ADN. Esta metilação consiste numa modificação covalente do ADN, na qual há uma adição de um grupo metil (CH₃) ao carbono 5 de uma citosina que geralmente precede uma guanina, como representado na figura 2. Essa adição é feita por enzimas DNA-metil-transferases (DNMTs). Esta alteração influencia a expressão genética e é hereditável.

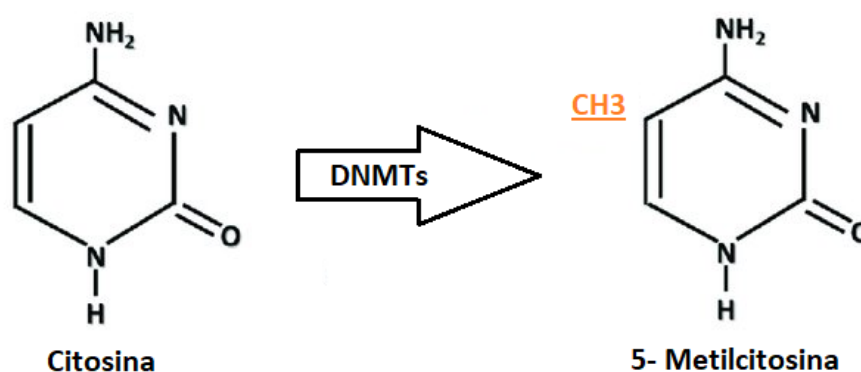


Fig.2. Mecanismo da metilação do ADN.

Assim, tirando algumas exceções, a hipermetilação está associada a uma repressão transcricional (vai haver uma menor expressão do gene em questão), enquanto a hipometilação reflete um estado mais ativo de transcrição (Dobson & Scherrer, 2007).

Para além disto, a metilação do ADN nas células somáticas do nosso organismo ocorre preferencialmente ao nível do dinucleotídeo CpG. Estes dinucleótidos CpG em vez de estarem distribuídos ao longo do ADN estão agrupados, ao que se chama ilhas CpG (regiões genómicas curtas, com mais de 50% de bases de guanina e citosina), e são regiões muito importantes uma vez que, aproximadamente, 60% dos genes têm estas ilhas na sua região promotora (que é a região onde se inicia a transcrição do material genético). Deste modo, a metilação destas zonas é fundamental na regulação da expressão genética (Dobson & Scherrer, 2007).

Outras modificações epigenéticas

Menos alvo de estudos, mas que também contribuem para a alteração do nosso património genético, são as alterações ao nível das histonas e do RNA não codificante.

Relativamente à primeira, as histonas são proteínas com a função primordial da organização do ADN em cromatina. O ADN “enrola-se” à volta destas proteínas e forma a unidade estrutural da cromatina que é o nucleossoma. O ADN é assim “empacotado” na forma de cromatina para não apresentar dimensões tão grandes e para proteção e regulação da expressão genética.

As histonas servem assim de substrato para alterações pós-transcricionais sendo uma destas a acetilação. A acetilação das histonas consiste na remoção da carga positiva das lisinas que impossibilita a sua ligação ao ADN (que tem carga negativa). Isto resulta na descondensação da cromatina promovendo a expressão genética (Dobson & Scherrer, 2007).

No que diz respeito ao RNA não codificante (ncRNAs), estes são RNAs que não são transcritos em proteínas e que têm como principal função a regulação genética e que estão envolvidos em vários mecanismos como a proliferação e morte celular. A classe de ncRNAs mais estudados são os micro RNAs (miRNAs) e estes têm a capacidade de

regular mais do que um mRNA (ácido ribonucleico responsável pela transferência de informações do ADN, que se encontra no núcleo da célula, até ao citoplasma) e cada um destes mRNA pode ser regulado por vários miRNAs.

Epigenética como mediador entre o stress na infância e o desenvolvimento de depressão na vida adulta

Os mecanismos epigenéticos têm um papel importante na associação entre o ELS e a depressão na vida adulta, sendo que o mecanismo que tem sido um maior alvo de investigação pela comunidade científica é o da metilação do ADN.

Os genes candidatos (que se definem como sendo um qualquer gene, num cromossoma, suscetível de causar uma doença) na fisiopatologia da depressão são responsáveis por, aproximadamente, 1/3 das depressões na comunidade, sendo os genes mais estudados e documentados o NR3C1, SLCA4, MAOA e o BDNF (Showraki, 2019).

Gene NR3C1

Como já foi discutido, a exposição ao stress de forma crónica, numa fase inicial da vida, pode alterar o funcionamento do eixo HPA (por constantes tentativas de manutenção da homeostase por parte do organismo), sendo o ELS um fator de risco independente muito significativo para a alteração da sua funcionalidade, através da metilação do ADN. A primeira evidência desta associação surgiu através de estudos em animais. Foi descrito que um baixo grau de cuidados maternos, (o que os estudos referem como "lamber" (*licking*) e "tocar" (*grooming*)) durante a primeira semana de vida das crias, altera o normal funcionamento do eixo HPA devido a alterações que ocorrem no gene codificante do recetor dos glucocorticoides, o NR3C1. Foi também demonstrado que estas alterações tanto se podiam tornar permanentes como podiam ser reversíveis. Para ocorrer este último cenário, era necessário existir uma intervenção precoce, que neste caso seria a colocação das crias perto de outros progenitores que fornecessem melhores cuidados (Cecil et al., 2020).

Assim, e à semelhança com o que acontece com os animais, indivíduos expostos a ELS apresentam alterações neste gene, que vai passar a estar hipermetilado. Isto resulta

numa diminuição da sua transcrição que se traduz em níveis mais baixos destes recetores.

Como já foi referido, em situações normais, quando há elevadas concentrações de glucocorticoides no organismo, durante eventos stressantes, a ligação a este recetor permite a sinalização para a inibição da secreção de mais glucocorticoides, através do mecanismo de feedback negativo. Devido à importância deste mecanismo, alterações no número e na sensibilidade dos recetores dos glucocorticoides, resultantes desta hipermetilação, podem explicar como as anormalidades deste eixo estão associadas a maiores adversidades e risco de psicopatologias futuras (Parade et al., 2021) e há cada vez mais evidência a suportar isto. Vários estudos, até à data, mostraram-nos que pessoas com história de maus-tratos durante a infância e que se suicidaram têm, no geral, uma menor quantidade de recetores de glucocorticoides, que se traduz numa maior suscetibilidade à doença, por diminuição de tolerância ao stress (Jurueña et al., 2021).

Isto também foi observado em amostras de hipocampo cerebral, obtidas postmortem, de indivíduos com história grave de abusos físicos e que se suicidaram, que apresentavam uma hipermetilação da região promotora deste gene (Takahashi et al., 2018), sendo que a hiperativação do eixo HPA, da qual resulta uma diminuição do feedback negativo, é sugerida pela literatura como uma das causas de suicídio nestes indivíduos (Natalia et al., 2019). Contudo, esta hipermetilação apenas se encontra presente naqueles que foram vítimas de ELS, enquanto os que tiveram uma infância saudável, mesmo que tenham sido diagnosticados com depressão, não apresentam estas alterações epigenéticas (Efstathopoulos et al., 2018). Estas modificações conseguem também ser detetadas através da observação do ADN do sangue periférico (Seo et al., 2020).

De realçar, que a maioria destes estudos se foca maioritariamente no exão 1F do promotor do gene NR3C1 (Parade et al., 2021) e está descrito que alterações nesta zona, para além do que já foi mencionado, vão também estar associadas a uma maior prevalência de sintomas internalizados (como tristeza, ansiedade e solidão) em crianças e adolescentes (Cecil et al., 2020; Efstathopoulos et al., 2018).

Paralelamente, foi encontrada uma associação positiva entre a severidade dos abusos sofridos, que por sua vez está relacionado com a duração, frequência, número e a sua natureza (sendo que um dos subtipos de stress mais impactante é o que advém de situações de abusos sexuais), com o grau de metilação do promotor do NR3C1, isto é, quanto maior a severidade, maior a hipermetilação deste gene (Natalia et al., 2019; Silva et al., 2021).

Estudos mais recentes mostram também que ocorre esta hipermetilação em bebés cujas mães experienciaram stress intenso no período pré-natal (por exemplo, mães diagnosticadas com ansiedade ou depressão materna no terceiro trimestre da gravidez). Estes bebés, quando submetidos ao teste de supressão com dexametasona, ao terceiro mês de idade, apresentavam concentrações mais elevadas de cortisol salivar (Dobson & Scherrer, 2007).

Apesar disso, e aqui reside a importância da existência de estudos longitudinais, a relação entre a metilação do gene NR3C1 e os abusos sofridos é dinâmica, isto é, com o tempo este gene pode também sofrer uma diminuição da sua metilação, dependendo do tipo de estímulos a que o indivíduo esteja exposto após o período de maus tratos (Cecil et al., 2020), por isso, dependendo do tipo de estudo que fizermos, podemos ter diferentes resultados e consequentemente diferentes interpretações acerca do papel deste gene.

Em suma, podemos inferir que a adversidade que ocorre no início da vida (assim como no período pré-natal) origina alterações neste gene significativamente importantes para gerar repercussões com capacidade de se prolongarem durante a vida adulta e dar origem a perturbações psiquiátricas como a depressão.

Gene FK506

Para além do NR3C1, o gene FK506 atraiu, mais recentemente, atenção como sendo um gene potencialmente mediador entre o trauma na infância e a depressão (Farrell et al., 2018). Este gene atua juntamente com o NR3C1 e é responsável pela regulação da sensibilidade e resposta aos estímulos dos recetores de glucocorticoides. A proteína

codificada por este gene, quando se liga ao complexo do GR, diminui a capacidade de ligação ao cortisol e há uma diminuição da sinalização desta via.

Assim, foi observado em algumas amostras de ADN salivar e sanguíneo de adultos diagnosticados com depressão e que sofreram maus-tratos na infância uma hipometilação deste gene. A hipometilação, em particular da região do intrão 7, leva a uma maior transcrição e conseqüentemente a níveis intracelulares aumentados desta proteína. Isto provoca uma diminuição da atividade dos recetores de glucocorticoides, uma vez que temos uma diminuição na afinidade destes (Tozzi et al., 2018). Esta interferência no eixo HPA (nomeadamente no feedback negativo), como já vimos, aumenta a suscetibilidade individual a sintomas depressivos.

Contudo, a maior parte destes estudos não conseguiu demonstrar a existência de alterações significativas na metilação do gene FK506 entre os grupos com depressão e os saudáveis, mesmo que se considerem os polimorfismos do gene, o que faz com que esta alteração epigenética, mesmo que presente em alguns indivíduos com depressão e implicada em perturbações na resposta ao stress, não seja forte o suficiente para aumentar o risco de depressão (Farrell et al., 2018). Isto reflete a grande complexidade da regulação epigenética deste gene em resposta ao ELS (Cecil et al., 2020).

Gene SLC6A4

Adicionalmente, vários estudos também se têm focado nas implicações da serotonina nas perturbações psiquiátricas, pois este neurotransmissor é responsável pela modulação de um conjunto importante de funções entre as quais a regulação do humor e processamento da aprendizagem e memória.

O gene que codifica o transportador da serotonina é o SLC6A4 e é o segundo gene mais estudado depois do NR3C1. No geral, os estudos sugerem um padrão de hipermetilação do promotor deste gene em indivíduos expostos a maus-tratos na infância, que resulta numa diminuição dos níveis da proteína 5-HTT. Isto provoca uma maior suscetibilidade de desenvolver depressão e sintomas de somatização (Dobson & Scherrer, 2007; Palmagudiel et al., 2020). Contudo, é importante referir que a maior parte destes estudos tem

como amostras indivíduos que foram apenas sujeitos a abusos sexuais e/ou abusos físicos (Cecil et al., 2020).

Esta relação já tinha sido identificada anteriormente, através do estudo das alterações deste gene, em gémeos. Foi verificada a hipermetilação deste gene aos 5, 7 e 10 anos, em gémeos vítimas de *bullying*, enquanto os que não tinham sofrido de agressões não apresentavam estas alterações. As crianças que apresentam hipermetilação deste gene apresentam também um embotamento da resposta do cortisol ao stress (Natalia et al., 2019). Para além disto, estas alterações foram ainda associadas ao aparecimento de sintomatologia ainda em crianças (vítimas de ELS) a frequentar o pré-escolar (Silva et al., 2021), isto é, as consequências que resultam destas modificações não se manifestam somente mais tarde na vida. Para além disto, quanto mais hipermetilado se encontrar este gene pior a apresentação clínica (Natalia et al., 2019).

Também foi observado, num estudo de coorte, que o abuso sexual e a carga genética (herdada dos pais) interagem de tal forma que acabam por predizer os níveis de metilação de SLC6A4 tendo um impacto significativo na sintomatologia depressiva e antissocial dos participantes do estudo (Cecil et al., 2020).

Assim, a maioria dos estudos descreve uma associação positiva entre os maus-tratos e a maior metilação do promotor SLC6A4 (alguns destes identificam esta associação, porém esta não se volta a verificar na correção com testes múltiplos) (Cecil et al., 2020).

Gene SLCA2

Em adição à serotonina temos também a norepinefrina. Sabemos que os pacientes com depressão têm um aumento da NE e do seu metabolito intermediário extraneuronal, a normetanefrina, e isto pode ser devido à função reduzida do transportador de NE (NET), codificado pelo gene SLCA2, que leva à diminuição do *reuptake* deste neurotransmissor. Contudo, os estudos genéticos sobre esta relação foram, até hoje, inconclusivos e como tal não se pode estabelecer nenhuma relação mediadora deste gene com o ELS e o desenvolvimento de depressão (Dobson & Scherrer, 2007).

Gene BDNF

Um outro gene muito mencionado na literatura é o BDNF, que codifica o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e influencia muitos aspectos do desenvolvimento do SNC (durante estágios iniciais da vida), apresentando um papel crucial na cognição, aprendizagem e formação da memória. Este fator é um dos mais importantes mediadores da neuroplasticidade e, como tal, tem a capacidade de estimular o desenvolvimento, a regeneração e a modificação da estrutura dos neurônios, fornecendo nutrição adequada com a finalidade de adaptar o organismo a exigências externas e internas. Para além disto, atua ao nível de outros mecanismos biológicos como o eixo HPA (Cecil et al., 2020), sendo mencionado na literatura como um possível marcador para o diagnóstico de perturbações do humor (Natalia et al., 2019), contudo este (assim como outros biomarcadores) ainda não foi identificado como sendo capaz de melhorar a precisão do diagnóstico.

Os pacientes diagnosticados com depressão apresentam alterações nas estruturas cerebrais (menor número de neurónios, atrofia neuronal, espessura cortical diminuída) e isto pode ser explicado, em parte, pela menor expressão de BDNF, consequência das modificações epigenéticas que levam a uma hipermetilação deste gene (Dobson & Scherrer, 2007). Para além disto, esta hipermetilação do gene BDNF também se verifica em adultos com uma história de experiências negativas durante a infância (Roth & Sweatt, 2012). Esta diminuição da concentração de BDNF leva à diminuição de suporte neurotrófico que se reflete numa diminuição da integridade da substância branca cerebral na coroa radiata (esta estrutura cerebral transporta informações entre as células do cérebro no córtex cerebral e as células do tronco cerebral) de doentes com depressão e a disfunções significativas ao nível intelectual, social e emocional (Dobson & Scherrer, 2007).

Além destas alterações epigenéticas, também a variabilidade genética resultante dos vários polimorfismos do gene BDNF têm sido tradicionalmente associados a processos neurodegenerativos e a sintomatologia depressiva (Palma-gudiel et al., 2020), sendo um dos mais importantes o polimorfismo Val66Met que leva a alterações séricas de BDNF (nomeadamente à sua diminuição) e consequentemente a uma redução na

performance cognitiva dos indivíduos que o possuem. Já foi demonstrado que adultos com depressão e com este polimorfismo, quando expostos a ELS, vão apresentar níveis mais baixos de BDNF no sangue e quanto mais intenso for esse trauma vivido, menor será o nível de mRNA de BDNF (Ibrahim et al., 2021).

Assim, este gene constitui um potencial biomarcador diagnóstico assim como um bom marcador para aferir a eficácia do tratamento antidepressivo (diferentes variações da concentração de BDNF sérico de acordo com a resposta) (Dobson & Scherrer, 2007).

Gene MAO-A

Temos também o gene MAO-A que codifica a proteína monoamina oxidase A, que está envolvida na metabolização de neurotransmissores nomeadamente da serotonina e da dopamina, contudo ainda não há consenso sobre o seu papel nesta associação.

Há estudos que demonstram a existência de uma hipermetilação no primeiro exão do promotor deste gene em resposta ao stress intenso, principalmente se este stress for na forma de abusos sexuais. Assim, esta alteração foi proposta como sendo um mediador entre os abusos sexuais experienciados na infância e o desenvolvimento de depressão (não estando relacionada com nenhuma outra psicopatologia). Contudo, temos outros estudos que não identificam nenhuma associação entre o ELS e a metilação do gene MAO-A, razão pela qual não podemos retirar nenhuma conclusão sobre esta relação.

É importante ressaltar que a literatura menciona que se estudarmos este gene juntamente com outros genes candidatos, como o NR3C1, BDNF, SLC6A4 e o MAO-B, as alterações epigenéticas já são significativas (Cecil et al., 2020).

Gene OXTR

A influência da oxitocina, hormona produzida ao nível do hipotálamo e secretada pela hipófise posterior, é também mencionada na literatura. É codificada pelo gene do recetor da oxitocina (OXTR) e está implicada num conjunto de comportamentos sociais, pois facilita a interação social, empatia e criação de vínculos e é responsável pela

modulação da sensibilidade individual ao ambiente social (regula a memória social, cognição, reconhecimento de emoções e atenua a resposta ao stress) (Cecil et al., 2020; Silva et al., 2021). Variações genéticas e epigenéticas neste gene estão assim associadas a comportamentos desajustados ou mal adaptativos, que são comportamentos que não permitem ao indivíduo ajustar-se a determinadas situações (nomeadamente as que provocam sentimentos negativos como ansiedade, desconforto, frustração) pela existência de comportamentos disfuncionais/ inadequados e alterações ao nível da prosociabilidade (ações e/ou julgamentos que têm como intuito beneficiar os outros), alterações estas relacionadas com a depressão (Cecil et al., 2020).

Contudo, os estudos existentes até agora têm sido bastante inconsistentes e sugerem que este gene não é mediador da associação entre o ELS e a depressão, mas funciona como um moderador, isto é, os sintomas depressivos não se originam diretamente das alterações na metilação do gene OXTR, contudo estas têm a capacidade de alterar a relação entre a depressão e o ELS. Dependendo da localização da metilação deste gene, consequência dos abusos na infância, podemos ter um quadro sintomatológico mais intenso ou mais fraco, por exemplo, se tivermos hipometilação no exão 1 ou hipermetilação no intrão 3 do promotor vamos ter sintomas depressivos e ansiedade muito mais graves (Misra et al., 2019; Smearman et al., 2016).

Outros genes

Para além disto, Lutz et al. (2017) verificou ainda que indivíduos com depressão e abusados durante a infância, apresentavam uma expressão diminuída de um conjunto de genes, nomeadamente do ITGB1, POU3F1 e da família das proteínas LINGO3, no córtex cingulado, cuja função interfere com a síntese de mielina, o que leva a uma disfunção da função dos oligodendrócitos (que são as células responsáveis pela criação da bainha de mielina dos neurónios do SNC que lhes fornece suporte e isolamento). Isto, por sua vez, não se verificava na amostra de pacientes com depressão, mas sem história de ELS. Esta disfunção na mielina é visível através de ressonâncias magnéticas que nos mostram modificações estruturais ao nível da substância branca cerebral destes indivíduos. Para além disto, estas alterações podem ser parcialmente revertidas com a

cessação da fonte de stress e eventual alteração para um ambiente com boa qualidade, que nos mostra que esta desregulação da substância branca pode ser compensada.

Histonas

No que diz respeito às histonas, e como já foi descrito anteriormente, a modificação destas depende de enzimas que são as histonas deacetilases (HDACs) e os estudos descrevem que algumas destas moléculas se encontram suprarreguladas em doentes diagnosticados com depressão, dado que se verifica um aumento do mRNA das HDAC2 e HDAC5, no sangue periférico (nomeadamente nos glóbulos brancos), comparativamente aos indivíduos saudáveis (Dobson & Scherrer, 2007). Esta suprarregulação das HDACs resulta numa condensação da cromatina e, conseqüentemente, na diminuição da expressão genética (e com isto, podemos ter a diminuição de qualquer um dos genes já mencionados).

Por esta mesma razão, estas enzimas estão implicadas na fisiopatologia da depressão e também se pressupõe que esta alteração da regulação das HDACs possa ser, em parte, resultado do ELS experienciado, contudo a verdadeira importância destas ainda não é, em grande parte, compreendida.

RNA não codificante

Temos também de considerar o contributo dos miRNAs uma vez que um aumento na regulação de certos miRNAs está associado ao aparecimento de sintomas depressivos (Dobson & Scherrer, 2007), pelo seu papel na neurogénese, plasticidade sináptica e regulação dos componentes das vias de sinalização celular. Os miRNAs têm a capacidade de influenciar a resposta do organismo ao stress, pois quando estes sofrem uma suprerregulação levam à desregulação do eixo HPA e, conseqüentemente, à alteração do mecanismo de feedback negativo ao inibirem a transcrição de GR, e a uma diminuição da expressão de BDNF. A diminuição de BDNF e de GR, como já vimos anteriormente, está associado a um maior risco de depressão na idade adulta.

A literatura também relaciona estas modificações com o ELS, contudo são necessários mais estudos pois a maior parte dos estudos existentes, até à data, apenas associa a alteração destas moléculas com o trauma na infância ou com a depressão, individualmente, sem estabelecer uma relação do miRNA como mediador entre ambas (Silva et al., 2021).

Conclusão

Sabemos hoje que a genética pode ter um papel crucial na fisiopatologia da depressão e que a infância, principalmente durante os primeiros 5 anos de vida, é uma altura crítica em que a ocorrência de períodos de stress intenso e prolongado levam a um maior risco de desenvolver esta patologia a longo prazo. Assim, nos últimos anos, têm-se tentado estabelecer a relação entre o ELS e a depressão na vida adulta através dos mecanismos epigenéticos.

Para comprovar a existência desta correlação, vários genes têm tido investigados nomeadamente o NR3C1, o FK506, SLC6A4, SLCA2, BDNF e o OXTR assim como os mecanismos que envolvem as histonas e os microRNAs.

Relativamente ao gene NR3C1, até à data, os estudos têm sido concordantes com o facto de o ELS provocar uma hipermetilação deste gene que, conseqüentemente, leva a um maior risco do indivíduo desenvolver depressão na idade adulta. Esta hipermetilação provoca diminuição da quantidade dos recetores de glucocorticoides que interfere com o normal funcionamento do eixo HPA, aumentando a suscetibilidade ao stress, sendo que apenas os indivíduos com depressão e que tenham antecedentes de abusos é que vão apresentar alterações neste gene. A seguir temos o SLC6A4 que sofre, à semelhança do NR3C1, uma hipermetilação se houver uma exposição, durante a infância, a abusos sexuais e/ou físicos. Como este gene tem como função regular a concentração da serotonina na fenda sináptica, uma alteração neste leva ao aparecimento de sintomatologia depressiva, não só mais tarde na vida, como também na idade pré-escolar. Temos também o gene FK506, que regula a sensibilidade dos recetores dos glucocorticoides, e o gene SLCA2, que interfere com a quantidade de norepinefrina existente em circulação, sendo que ambos os genes já foram várias vezes discutidos na literatura como um possível mediador entre o ELS e a depressão na vida adulta, contudo em nenhum deles foi encontrada uma associação definitiva. O mesmo acontece com o gene MAO-A cuja associação é ainda controversa pelos resultados divergentes em vários estudos. Para além disto, também o gene BDNF parece estar envolvido nesta associação. O ELS provoca uma hipermetilação deste gene, alteração esta também presente em

peças com depressão (que explica, em parte, as alterações estruturais cerebrais presentes nestes indivíduos). Para além destes genes, o ELS vai também provocar alterações no OXTR, contudo este gene funciona como um moderador desta relação (e não como mediador), tendo assim a capacidade de aumentar a intensidade dos sintomas se esta patologia se vier a desenvolver.

Por último, foram abordadas as alterações ao nível das histonas e do RNA não codificante, contudo, até à data, ainda não existe consenso sobre o seu papel, que pode ser explicado por um menor foco que estes mecanismos têm nestes estudos e também pela sua enorme complexidade.

Em suma, estes mecanismos vão alterar a transcrição genética e conseqüentemente a quantidade de proteínas existentes. Estas proteínas podem ser transportadores, recetores ou enzimas e diferentes concentrações vão alterar o normal funcionamento dos vários sistemas do nosso organismo que aumentam a vulnerabilidade para o aparecimento de depressão.

Assim, entender a maneira como os mecanismos epigenéticos estabelecem a relação entre estas duas variáveis, tem o potencial de impactar futuros diagnósticos, através da descoberta de novos biomarcadores, potenciais alvos para monitorizar o tratamento da depressão e para o desenvolvimento de nova medicação e mais eficaz.

Referências Bibliográficas

1. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC.
2. Brown, A., Fiori, L. M., & Turecki, G. (2019). Bridging basic and clinical research in early life adversity, DNA methylation, and major depressive disorder. *Frontiers in Genetics, 10*(MAR), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00229>
3. Carr, C. P., Martins, C. M. S., Stingel, A. M., Lemgruber, V. B., & Juruena, M. F. (2013). The role of early life stress in adult psychiatric disorders: A systematic review according to childhood trauma subtypes. *Journal of Nervous and Mental Disease, 201*(12), 1007–1020. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000049>
4. Carvalho, Á. (2018). Depressão e outras perturbações mentais comuns: Enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. *Direção-Geral Da Saúde (DGS)*, 3–15. <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx>
5. Catale, C., Bussone, S., Lo Iacono, L., Viscomi, M. T., Palacios, D., Troisi, A., & Carola, V. (2020). Exposure to different early-life stress experiences results in differentially altered DNA methylation in the brain and immune system. *Neurobiology of Stress, 13*, 100249. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2020.100249>
6. Cecil, C. A. M., Zhang, Y., & Nolte, T. (2020). Childhood maltreatment and DNA methylation: A systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 112*(February), 392–409. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.019>
7. Del Rey, A., Chrousos, G. and Besedovsky, H. (2008). *The hypothalamus-pituitary-adrenal axis*. (1st ed). Amsterdam: Elsevier.
8. Dobson, K. S., & Scherrer, M. C. (2007). Major depressive disorder. In *Handbook of Clinical Interviewing with Adults*. <https://doi.org/10.4135/9781412982733.n10>
9. Efstathopoulos, P., Andersson, F., Melas, P. A., Yang, L. L., Villaescusa, J. C., Ruegg, J., Ekström, T. J., Forsell, Y., Galanti, M. R., & Lavebratt, C. (2018). NR3C1 hypermethylation in depressed and bullied adolescents. *Translational Psychiatry, 9*(1), e111. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0111-1>

- 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0169-8>
10. Farrell, C., Doolin, K., O' Leary, N., Jairaj, C., Roddy, D., Tozzi, L., Morris, D., Harkin, A., Frodl, T., Nemoda, Z., Szyf, M., Booij, L., & O'Keane, V. (2018). DNA methylation differences at the glucocorticoid receptor gene in depression are related to functional alterations in hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity and to early life emotional abuse. *Psychiatry Research*, 265(April), 341–348. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.064>
 11. Gomes, J. de P., & Gaspar, D. M. (2018). A origem da depressão: teorias sobre o desconhecido. *IV Simpósio de Pesquisa Em Ciências Médicas*, 1(Ic), 1–6. https://www.unifor.br/documents/392178/1915913/simposiocienciasmedicas2018_artigo_14_origem_depressao.pdf/74999c4a-a870-c0bd-17c5-1394036c6f2c
 12. Harrison, P., Cowen, P., Burns, T., & Fazel, M. (2018). *Shorter Oxford Textbook of Psychiatry*. (7nd ed.) Oxford University Press
<https://doi.org/10.1093/med/9780198747437.001.0001>
 13. Ibrahim, P., Almeida, D., Nagy, C., & Turecki, G. (2021). Neurobiology of Stress Molecular impacts of childhood abuse on the human brain. *Neurobiology of Stress*, 15, 100343. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100343>
 14. Institute of Health Metrics and Evaluation. (2019) Global Health Data Exchange. GHDx. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/d780dffbe8a381b25e1416884959e88b>
 15. Jones, P. B. (2015). *Europe PMC Funders Group Association of Serum Interleukin 6 and C-Reactive Protein in Childhood With Depression and Psychosis in Young Adult Life* : 71(10), 1121–1128. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1332.Association>
 16. Juruena, M. F., Gadelrab, R., Cleare, A. J., & Young, A. H. (2021). Epigenetics: A missing link between early life stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 109(December 2020), 110231. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110231>
 17. Loosen, P. T., & Shelton, R. C. (2019). Mood Disorders. In M. H. Ebert, J. F. Leckman,

& I. L. Petrakis (Eds.), *Current Diagnosis & Treatment: Psychiatry, 3e*. McGraw-Hill Education.
<http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1158260005>

18. Lopizzo, N., Chiavetto, L. B., Cattane, N., Plazzotta, G., Tarazi, F. I., Pariante, C. M., Riva, M. A., & Cattaneo, A. (2015). Gene-environment interaction in major depression: Focus on experience-dependent biological systems. *Frontiers in Psychiatry, 6*(MAY), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2015.00068>
19. Lutz, P. E., Tanti, A., Gasecka, A., Barnett-Burns, S., Kim, J. J., Zhou, Y., Chen, G. G., Wakid, M., Shaw, M., Almeida, D., Chay, M. A., Yang, J., Larivière, V., M'Boutchou, M. N., Van Kempen, L. C., Yerko, V., Prud'Homme, J., Davoli, M. A., Vaillancourt, K., ... Turecki, G. (2017). Association of a history of child abuse with impaired myelination in the anterior cingulate cortex: Convergent epigenetic, transcriptional, and morphological evidence. *American Journal of Psychiatry, 174*(12), 1185–1194. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.16111286>
20. Misra, P., Liu, S., & Meng, X. (2019). What DNA methylation modifications and/or genetic variations interact with childhood maltreatment in the development of depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders, 252*(January), 325–333. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.04.049>
21. Natalia, C., Janusz, S., & Piotr, M. (2019). *Epigenetic mechanisms of stress and depression. 53*(6), 1413–1428.
22. Palma-gudiel, H., Córdova-palomera, A., Navarro, V., & Fañanás, L. (2020). Neuroscience and Biobehavioral Reviews Twin study designs as a tool to identify new candidate genes for depression : A systematic review of DNA methylation studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 112*(February), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.017>
23. Parade, S. H., Huffhines, L., Daniels, T. E., Stroud, L. R., Nugent, N. R., & Tyrka, A. R. (2021). A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: candidate gene and epigenome-wide approaches. *Translational Psychiatry, 11*(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01207-y>

24. Roth, T. L., & Sweatt, J. D. (2012). *experiences*. 59(3), 315–320. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.05.005>. Epigenetic
25. Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.12.001>
26. Seo, M. K., Kim, S. G., Seog, D. H., Bahk, W. M., Kim, S. H., Park, S. W., & Lee, J. G. (2020). Effects of early life stress on epigenetic changes of the glucocorticoid receptor 17 promoter during adulthood. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(17), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijms21176331>
27. Showraki, M. (2019). Reactive Depression: Lost in Translation! *Journal of Nervous and Mental Disease*, 207(9), 755–759. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000989>
28. Silva, R. C., Maffioletti, E., Gennarelli, M., Baune, B. T., & Minelli, A. (2021). Biological correlates of early life stressful events in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 125(September 2020), 105103. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105103>
29. Smearman, E. L., Almlı, L. M., Conneely, K. N., Brody, G. H., Sales, J. M., Bradley, B., Ressler, K. J., & Smith, A. K. (2016). Oxytocin Receptor Genetic and Epigenetic Variations: Association With Child Abuse and Adult Psychiatric Symptoms. *Child Development*, 87(1), 122–134. <https://doi.org/10.1111/cdev.12493>
30. Takahashi, Y., Kubo, R., Sano, R., Kuninaka, H., Murayama, M., Hayakawa, A., & Kominato, Y. (2018). DNA methylation of the NR3C1 promoter region in brains of pediatric victims of physical abuse. *Neurocase*, 24(5–6), 269–275. <https://doi.org/10.1080/13554794.2019.1582678>
31. Tozzi, L., Farrell, C., Booij, L., Doolin, K., Nemoda, Z., Szyf, M., Pomares, F. B., Chiarella, J., O’Keane, V., & Frodl, T. (2018). Epigenetic Changes of FKBP5 as a Link Connecting Genetic and Environmental Risk Factors with Structural and Functional Brain Changes in Major Depression. *Neuropsychopharmacology*, 43(5), 1138–1145. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.290>

32. World Health Organization. (2021, September 13). Depression.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>