



OS IMPACTOS DO CUIDADO MATERNO NO NEURODESENVOLVIMENTO E DESENVOLVIMENTO PSÍQUICO INFANTIL

THE IMPACT OF MATERNAL CARE ON CHILDREN'S NEURODEVELOPMENT
AND PSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT

EL IMPACTO DE LOS CUIDADOS MATEMNOS EN EL NEURODESARROLLO Y EL
DESARROLLO PSICOLÓGICO DE LOS NIÑOS

Maria Regina Bennati Madureira ¹
Alessandra Mussi Ribeiro ²
Débora Estadella ³

Manuscrito recebido em: 23 de fevereiro de 2023.

Aprovado em: 28 de dezembro de 2023.

Publicado em: 22 de julho de 2024.

Resumo

Introdução: O cenário de maus tratos infantis no Brasil é uma realidade preocupante. Há fortes evidências em estudos realizados nas últimas décadas sobre o quanto as experiências vivenciadas na primeira infância são fundamentais na construção da saúde integral dos indivíduos. Os cuidados maternos se convertem no “ambiente” que pode interferir de forma significativa no alicerce que embasa o desenvolvimento infantil. **Objetivos:** Este trabalho buscou compreender como o ambiente, em termos de cuidado materno, pode impactar o desenvolvimento neurofisiológico e psíquico infantil, reunindo-se a teoria do pediatra e psicanalista Donald W. Winnicott (1896 - 1971) aos achados da neurociência, em especial, da epigenética. **Método:** Revisão narrativa da literatura, tendo como bases PubMed, Scielo, Google Acadêmico, livros e relatórios de Organizações Internacionais. Utilizou-se como descritores as palavras-chave epigenética, neurodesenvolvimento e cuidado materno. **Resultados:** Pessoas com histórico de maus tratos, abuso ou negligência na infância apresentaram alterações estruturais como volume do hipocampo, corpo caloso e córtex pré-frontal reduzidos, atividade e volume da amígdala aumentados. Esses fatores podem influenciar de modo decisivo o desenvolvimento cerebral, levando a alterações significativas nos sistemas regulatórios fisiológicos, possibilitando o desenvolvimento de doenças e transtornos mentais ao longo da vida. **Conclusões:** Os resultados das pesquisas realizadas pelas neurociências apontam para o possível comprometimento da saúde física, mental e psíquica dos indivíduos que sofrem maus-tratos e negligência na infância. Portanto, este estudo considera a fundamentação científica da teoria de Donald W. Winnicott, que enfatiza a importância de se fornecer às crianças um ambiente de cuidados, estímulos e acolhimento na primeira infância.

¹ Mestranda em Ciências da Saúde e especialista em Neurociências pela Universidade Federal de São Paulo.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1712-6059> E-mail: reginabennati@gmail.com

² Doutora em Psicobiologia pela Universidade de São Paulo. Professora no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de São Paulo.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7697-5766> E-mail: alessandra.ribeiro@unifesp.br

³ Doutora em Ciências pela Universidade de São Paulo. Professora no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade de São Paulo.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9853-3662> E-mail: estadella@unifesp.br



Palavras-chave: Epigenética; Neurodesenvolvimento; Cuidado materno.

Abstract

Introduction: The scenario of child abuse in Brazil is a worrying reality. There is strong evidence from studies carried out over the last few decades that early childhood experiences are fundamental in building the integral health of individuals. Maternal care becomes the "environment" that can significantly interfere with the foundation that underpins child development. **Objectives:** This study sought to understand how the environment, in terms of maternal care, can impact on children's neurophysiological and psychological development, bringing together the theory of pediatrician and psychoanalyst Donald W. Winnicott (1896 - 1971) with the findings of neuroscience, especially epigenetics. **Method:** Narrative literature review based on PubMed, Scielo, Google Scholar, books and reports from international organizations. The keywords epigenetics, neurodevelopment and maternal care were used as descriptors. **Results:** People with a history of maltreatment, abuse or neglect in childhood showed structural alterations such as reduced volume of the hippocampus, corpus callosum and prefrontal cortex, and increased activity and volume of the amygdala. These factors can have a decisive influence on brain development, leading to significant changes in physiological regulatory systems, enabling the development of mental illnesses and disorders throughout life. **Conclusions:** The results of neuroscience research point to the possible impairment of the physical, mental and psychological health of individuals who suffer abuse and neglect during childhood. Therefore, this study considers the scientific basis of Donald W. Winnicott's theory, which emphasizes the importance of providing children with a caring, stimulating and welcoming environment in early childhood.

Keywords: Epigenetics; Neurodevelopment; Maternal care.

Resumen

Introducción: El escenario del maltrato infantil en Brasil es una realidad preocupante. Existen fuertes evidencias provenientes de estudios realizados en las últimas décadas de que las experiencias de la primera infancia son fundamentales en la construcción de la salud integral de los individuos. El cuidado materno se convierte en el "ambiente" que puede interferir significativamente en las bases que sustentan el desarrollo infantil. **Objetivos:** Este estudio buscó entender cómo el ambiente, en términos de cuidado materno, puede impactar en el desarrollo neurofisiológico y psicológico de los niños, uniendo la teoría del pediatra y psicoanalista Donald W. Winnicott (1896 - 1971) con los hallazgos de la neurociencia, especialmente la epigenética. **Método:** Revisión bibliográfica narrativa basada en PubMed, Scielo, Google Scholar, libros e informes de organizaciones internacionales. Se utilizaron como descriptores las palabras clave epigenética, neurodesarrollo y cuidados maternos. **Resultados:** Las personas con antecedentes de malos tratos, abuso o negligencia en la infancia mostraron alteraciones estructurales como la reducción del volumen del hipocampo, el cuerpo calloso y la corteza prefrontal y el aumento de la actividad y el volumen de la amígdala. Estos factores pueden influir decisivamente en el desarrollo del cerebro, provocando cambios significativos en los sistemas de regulación fisiológica, lo que posibilita el desarrollo de enfermedades y trastornos mentales a lo largo de la vida. **Conclusiones:** Los resultados de las investigaciones neurocientíficas apuntan a la posible alteración de la salud física, mental y psicológica de los individuos que sufren maltrato y abandono en la infancia. Por lo tanto, este estudio considera la base científica de la teoría de Donald W. Winnicott, que hace hincapié en la importancia de proporcionar a los niños un entorno afectuoso, estimulante y acogedor en la primera infancia.

Palabras clave: Epigenética; Neurodesarrollo; Atención materna.



INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, pesquisas científicas nas áreas da neurociência e da psicologia apontam que os alicerces fundamentais para a saúde e o comportamento ao longo da vida são estabelecidos muito precocemente.¹⁻⁸

A primeira infância é essencial para o desenvolvimento do sistema nervoso, compreendendo o desenvolvimento de áreas sensoriais, as competências de motricidade, linguagem, aprendizagem, além do desenvolvimento psíquico, das habilidades emocionais e comportamentais. Portanto, este período é fundamental para garantir as bases para a realização das potencialidades do indivíduo ao longo da vida.^{6,9} Os circuitos neurais formados, na primeira infância, são fortalecidos por meio de estímulos recebidos do meio externo.^{10,11} Neste sentido, os cuidados maternos que visam garantir à criança segurança, bem-estar físico e emocional, podem interferir de forma significativa no alicerce que embasa o desenvolvimento.^{4,12,13}

Segundo a epigenética, a estrutura encefálica também pode ser modelada pelo meio ambiente. A partir da complexa inter-relação entre a bagagem genética e os estímulos ambientais, as arquiteturas encefálica, biológica e psicológica seriam modeladas. Portanto, a qualidade das experiências vividas pela criança em seu ambiente, especialmente no que diz respeito aos cuidados maternos, teria um impacto significativo e duradouro no desenvolvimento infantil não só na dimensão biológica, mas também nas esferas psíquica e social.^{3,14}

Neste sentido, Donald Woods Winnicott (1896-1971), psicanalista e pediatra inglês, afirma em sua teoria que somente através de um ambiente acolhedor e facilitador a criança consegue desenvolver todas as potencialidades que traz ao nascer, estruturando um psiquismo que lhe permita uma vida plena e saudável. Do contrário, segundo ele, o desenvolvimento pode ser comprometido, podendo levar o indivíduo a alterações comportamentais, além de diversas patologias.^{4,5,8}

Compreendendo a relevância deste tema para a ciência e a sociedade, pergunta-se quais seriam as consequências geradas pelas diversas experiências às quais as crianças são submetidas em seu processo de desenvolvimento? Este estudo se justifica por este questionamento e, principalmente, diante das atuais estatísticas de maus-tratos infantis no Brasil e no mundo. A neurociência traz resultados



relevantes, através de suas pesquisas relativas a esse tema. Acredita-se que a associação desses estudos à uma teoria de desenvolvimento psíquico infantil se faz importante, mediante este cenário. Espera-se contribuir para futuros estudos, esclarecimento geral e, em especial, para a conscientização de pais quanto à sua participação na construção da saúde e qualidade de vida de seus filhos. Deste modo, esta revisão narrativa tem como objetivo compreender até que ponto o ambiente, em termos de cuidado materno, pode interferir no desenvolvimento psíquico e neurofisiológico da criança, associando o resultado de pesquisas da neurociência à teoria do psicanalista Donald Winnicott (1896 - 1971).

MÉTODO

Foram utilizados como bases de pesquisa PubMed, Scielo e Google Acadêmico, além de livros e relatórios de Organizações Internacionais. Como descritores para a busca foram utilizadas as palavras-chave epigenética, neurodesenvolvimento e cuidado materno. Optou-se pelo critério de proximidade com a temática escolhida para a busca do material selecionado, o qual fundamenta este estudo.

REVISÃO DA LITERATURA

- Donald Woods Winnicott

A teoria do pediatra e psicanalista inglês Donald Woods Winnicott (1896 – 1971) se fundamentou, através de prática clínica de cerca de quarenta anos no *Paddington Green Children 's Hospital*, em Londres. Sua atuação monitorando as crianças afastadas de Londres devido aos bombardeios, durante a Segunda Guerra Mundial, foi decisiva para os alicerces de seu trabalho presente até hoje junto aos profissionais que atuam com desenvolvimento infantil.

- A importância e os efeitos do cuidado materno



A teoria proposta por Winnicott enfatiza a questão do amadurecimento da criança e sua prontidão para construir o aparato psíquico. Segundo ele, o processo de amadurecimento iniciado nos primeiros meses de vida realiza o trabalho de fundação da construção psíquica do ser, tornando esta primeira etapa decisiva para os rumos que a personalidade do indivíduo seguirá, uma vez que esse alicerce embasa a visão de si mesmo, do próximo e a forma como o indivíduo irá agir e reagir diante do mundo.^{4,5,8}

Para Winnicott, embora o ser humano ao nascer traga consigo um potencial inato para amadurecer e se desenvolver, este processo dependerá de um ambiente facilitador oferecido ao bebê para que o mesmo realize todas as potencialidades inatas. Este ambiente é representado primeiramente pela figura materna. Sendo cada ser humano muito único em termos de como responde ao ambiente, suas necessidades e potencialidades serão diferentes e, portanto, a capacidade da mãe em identificar essas necessidades também será fator importante neste processo.^{4-6, 8, 16}

- Principais conceitos da teoria de Winnicott

O processo inicial que estrutura a criança para amadurecer começa a partir de uma organização física herdada que ao nascer passa a interagir com o ambiente e, neste início, é totalmente dependente dele. Em sua teoria, Winnicott propõe que a construção da personalidade se inicia a partir das experiências que permitem uma integração da organização do corpo físico, ou seja, tem suas bases em aspectos somáticos e intensa relação com o meio ambiente.^{4, 6-8}

“A mãe suficientemente boa” ou “ambiente”

Conceito proposto por Winnicott em sua teoria a “mãe suficientemente boa”, também denominada “ambiente”, não é a mãe perfeita, mas aquela que consegue identificar e promover o atendimento das necessidades da criança, permitindo a ela uma adaptação que, gradativamente, na medida de sua prontidão prepare a criança para alcançar sua autonomia e vivenciar o mundo externo respondendo a este de forma plena e saudável.^{4, 5, 8}



Enfatiza o autor que não basta que a figura materna supra os cuidados básicos da criança como alimentação, sono, higiene, mas também acalentá-la, saber estimulá-la, dar-lhe atenção, prestar atenção e saber reconhecer as suas necessidades particulares. Para Winnicott, a qualidade dessa interação embasa o desenvolvimento afetivo-emocional da criança.^{4-6, 8}

Sustentação ou “holding”

A “sustentação” ou “holding” supõe todos os cuidados oferecidos pela mãe à criança, o que contribui para seu desenvolvimento emocional e lhe permite a identificação de si mesma como ser único, inteiro.

Ao nascer, a criança ainda não tem noção de si mesma como um indivíduo, os “espaços psíquicos” distintos entre ela e a mãe ainda não estão construídos. O meio ambiente favorável oferecido pela mãe cria as condições de formação da identidade do bebê como ser único, distinto da mãe. É através da sustentação (“*holding*”) e do manejo (“*handling*”) que a mãe propicia à criança a identificação de si ou do próprio “self” lhe permitindo construir consciência corporal.^{4, 8, 17}

“Handling” ou manejo

A interação da mãe com o bebê, através do toque, do aconchego, do olhar, do falar auxilia a promoção de um arranjo entre corpo e psiquismo fundamental para a construção desta importante integração físico-psíquica que, se mal realizada, pode trazer prejuízos psicossomáticos e demais patologias para o futuro da criança.^{4, 7, 8}

Integração

A criança vivencia as experiências do “eu”, “não eu”, “mundo interno”, “mundo externo”, “bom”, “ruim”, entre outras, as quais vão sendo gradativamente integradas, conscientizadas, iniciando, assim, a construção da instância psíquica conhecida como “ego”, “eu”.^{4, 5, 7}



Personificação

Envolve o processo de integração físico-psíquica que ocorre mediante o “holding” ou a sustentação oferecida pela mãe, através dos cuidados e atenção à criança. Nesta etapa, a criança começa a se perceber como indivíduo único, distinto de sua mãe, além de perceber o próprio “soma” elaborando a visão do “si mesmo” ou “self”.^{4, 5, 17}

O início das “*relações objetais*”

Através de um trabalho de integração e personificação bem realizados, a criança começa a perceber o “outro”, começa a perceber mais claramente o mundo ao seu redor e a compreender que a mãe, não sendo uma extensão dela, não pode lhe satisfazer ou estar com ela todo o tempo. Mediante as pequenas experiências de frustração e ausência materna, a criança elabora essa falta, através das memórias de maternagem que se foram vivenciadas de forma positiva auxiliam a criança no processo de tolerância às frustrações, aprendizado fundamental para o posterior enfrentamento da vida.^{4, 5, 8}

Winnicott afirma que os processos criativos igualmente surgem neste estágio, quando a criança percebendo a mãe como ser independente dela se vale de recursos para suportar as frustrações e a ausência daquela que ela acreditava estaria à sua disposição o tempo todo.^{4, 7, 18}

Objeto transicional

Nesta etapa, as crianças adotam o que Winnicott chamou de “*objeto transicional*”. Este conceito se refere àquele objeto que a criança elege para “substituir” a figura materna em sua ausência: travesseiros, bichos de pelúcia, além de outros. Crianças se valem também de canções, manipulação de objetos e demais recursos para suprir essa falta. Estas alternativas despertam o potencial criativo das crianças e facilitam a percepção da necessidade de adaptação ao meio em que vivem.^{4, 7, 18}



Assim sendo, a percepção de que a mãe é um ser distinto e separado da criança gera frustrações e é este processo que permite à criança caminhar no sentido de sua autonomia e prosseguir no desenvolvimento de sua personalidade.

A percepção do “outro” nas inter-relações e a formação de vínculo se tornam importantes, na medida em que irão propiciar à criança atitude empática no futuro, além da capacidade de responder ao meio de forma espontânea e criativa, de desenvolver suas potencialidades, considerando que vive em meio a demais seres diferentes dela.

Cabe, segundo Winnicott, à figura materna promover a transição desta passagem apresentando o mundo à criança de forma gradual e de modo que ela possa assimilá-lo, fornecendo-lhe acolhimento, estímulo e segurança. Para o autor, muito embora todo ser atravesse este estágio, é o meio facilitador da “mãe suficientemente boa” que auxiliará a moldar a construção psíquica da criança em direção ao seu desenvolvimento pleno. Quando isso não ocorre, a criança se desenvolve buscando responder ao meio não de forma a expressar suas potencialidades, mas a mascará-las, embotando o ser espontâneo e criativo que deveria emergir e, deste modo, podendo desenvolver uma série de comprometimentos para seu futuro, tais como problemas afetivos, psicossomáticos, de aprendizagem, psicopatologias, dentre outros.^{4, 5, 6}

EPIGENÉTICA

Diferentemente da genética, a epigenética tem por objetivo estudar a informação contida no DNA relativa às mudanças que não são causadas por alterações na sequência do DNA, mas por condições do ambiente. Assim, um organismo pode ajustar a expressão gênica ativando ou desativando determinados genes de acordo com o ambiente em que vive sem alterar seu genoma ou a sequência de nucleotídeos do DNA.^{15, 19}



- DNA e ambiente

O ambiente que começa a exercer sua influência, desde o útero materno, torna-se fundamental após o nascimento e experiências ambientais podem influenciar o comportamento, alterando a expressão gênica.²⁰

Todas as células do organismo possuem a mesma sequência de DNA, mas cada tipo usa apenas partes da informação contida nesta sequência. Algumas regiões do DNA, os genes, contêm informações para a produção de proteínas que são as moléculas que executam a maioria das funções das células. A informação contida nos genes é copiada na forma de RNA mensageiro (RNAm) que, posteriormente, são traduzidas em proteínas. Essas informações podem ser ativadas ou silenciadas, conforme a necessidade do organismo.²¹⁻²³ Deste modo, possuindo todas as células do organismo a mesma informação genética, o que garante a diferenciação entre elas possibilitando a formação de vários tecidos é o fato de determinados genes estarem expressos ou não expressos. Essa regulação é feita por mecanismos epigenéticos (em torno dos genes, causados por estímulos ambientais), como a metilação de DNA e alterações na cromatina.

Mecanismos epigenéticos moleculares ativadores e silenciadores dos genes

A expressão ou repressão de genes é estabelecida através das modificações epigenéticas como a metilação do DNA e as modificações das histonas e da estrutura da cromatina, assim como as funções do RNA não codificador. Esses mecanismos atuam modificando o acesso à cromatina para a regulação da transcrição gênica e podem modificar a expressão gênica de forma transmissível ou herdável provocando, deste modo, plasticidade genética. A metilação do DNA é considerada a mais durável das modificações epigenéticas. É uma modificação que ocorre, após a replicação do DNA e visa, principalmente, mas nem sempre, o silenciamento ou repressão do gene transcricional.^{24, 25}

A metilação do DNA ocorre quando uma base nitrogenada do DNA, a citosina-guanina, se liga a um grupo metil (CH₃) em algumas regiões do DNA chamadas promotores, cuja função é controlar a função dos genes.



Atualmente, a metilação do DNA tem sido a mais estudada dentre os fatores epigenéticos, uma vez que a metilação desregulada do DNA pode ser um importante condutor de condições patológicas, incluindo doenças neurológicas, psíquicas, autoimunes e câncer.²⁵ Importante frisar que o silenciamento ou repressão dos genes nem sempre é problemático. Muitas vezes, esses processos são necessários. Visando o desenvolvimento durante a gestação, o feto humano passa por uma série de eventos de metilação e desmetilação. Após esta programação inicial do epigenoma, este padrão de metilação do DNA é relativamente estável, mas também permanece vulnerável à alteração por exposições ambientais ao longo de períodos específicos na gestação e vida posterior do indivíduo. Esses processos de metilação são importantes para o neurodesenvolvimento infantil precoce, assim como na proteção do genoma contra invasões de sequências de DNA viral ou processos neoplásicos, por exemplo.²⁶ No entanto, exposições ambientais estressoras em útero ou no início da vida afetam os padrões de metilação do DNA que, por sua vez, podem afetar o desenvolvimento infantil e predispor os indivíduos às doenças e ao desenvolvimento de psicopatologias.^{27, 28}

A exposição ao estresse intenso pode provocar o processo de metilação, envolvendo segmentos do DNA e impedindo a expressão dos genes. Contrariamente, num ambiente apropriado para o desenvolvimento haverá menor metilação, maior produção de neurotrofinas, resultando em maior neuroplasticidade.²⁹

Há evidências de que mecanismos epigenéticos estariam associados a comportamentos complexos e transtornos mentais.^{3, 19, 28} A Epigenética, portanto, tem sido considerada de extrema importância para se compreender a origem de diversas patologias.

Desenvolvimento infantil e a realidade brasileira

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o abuso infantil e maus-tratos infantis como "*todas as formas de maus tratos físicos e / ou emocionais, abuso sexual, negligência ou tratamento negligente ou comercial ou de outra natureza, resultando em dano real ou potencial à saúde da criança, sobrevivência, desenvolvimento ou dignidade, no contexto de uma relação de responsabilidade, confiança ou*



poder".³⁰ A criança é considerada negligenciada ou maltratada quando sua condição física, mental ou emocional tenha sido prejudicada ou esteja em perigo iminente de ser prejudicada como resultado da falha de seus pais ou pessoa legalmente responsável em exercer um grau mínimo de cuidados quanto à alimentação, vestimenta, abrigo ou educação adequados, cuidados médicos, odontológicos, cirúrgicos, se necessários à criança.¹³

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), entre 2010 e agosto de 2020, cerca de duas mil vítimas fatais de agressão tinham menos de 4 anos de idade.³¹

“Do total de casos notificados pelos serviços de saúde, 71% (62.537) são decorrentes de violência física, 27% (23.693) de violência psicológica e 3% (2.342) de episódios de tortura. Este levantamento não considerou variações como violência e assédio sexual, trabalho infantil, entre outros tipos de agressão que serão abordados pela SBP em publicação posterior.” Embora o número de registros seja significativo, os especialistas alertam para a subnotificação, inferindo que o cenário pode ser bem pior, pois muitos casos não chegam a atendimento médico ou ao conhecimento das autoridades.

Segundo dados do Sinan, os 25 mil casos notificados nas unidades de saúde das redes pública e privada, no decorrer da última década, diziam respeito a bebês menores de um ano. Demais registros, 51,3 mil envolviam crianças de um a quatro anos.³²

De acordo com dados fornecidos pela UNICEF e Fórum Brasileiro de Segurança Pública, houve *um aumento na faixa etária de zero a 4 anos, o que preocupa por serem mortes violentas na primeira infância. Nos 18 estados para os quais se dispõem de dados completos para a série histórica, as mortes violentas de crianças de até 4 anos aumentaram 27% de 2016 a 2020 – passando de 112, em 2016, para 142, em 2020.*³³

Com relação à violência sexual, UNICEF informa que *“A grande maioria das vítimas de violência sexual é menina – quase 80%. Para elas, um número muito alto de casos envolve vítimas entre 10 e 14 anos de idade, sendo 13 anos a idade mais frequente. Para os meninos, o crime se concentra na infância, especialmente entre os 3 e 9 anos de idade. A maioria dos casos de violência sexual contra meninas e meninos ocorre na residência da vítima e para os casos em que há informações sobre a autoria dos crimes 86% dos autores eram conhecidos.”*³³



Segundo publicação da *International Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect*, ligada à Organização das Nações Unidas (ONU) e à Organização Mundial de Saúde (OMS), "O Brasil é o país com as maiores estimativas de maus-tratos contra crianças no mundo. Os dados registrados se referem a abuso sexual, físico e emocional e negligência física e emocional, referentes a 30 países". Segundo o pesquisador da PUCRS, Rodrigo Grassi Oliveira, as consequências para a saúde dessas crianças podem envolver risco de doenças mentais, dependência química ou doenças como diabetes e obesidade.³⁴

Desenvolvimento infantil e Epigenética

Estudos revelam que ambientes estressores que envolvem maus tratos, negligência na infância podem produzir uma cascata de eventos neurobiológicos que seriam capazes de causar mudanças duradouras no desenvolvimento encefálico.^{35, 36} Neste sentido, o cuidado materno sendo a primeira e mais intensa interação social vivenciada pela criança se converte em uma condição ambiental potencialmente capaz de interferir na construção de estruturas significativas para o neurodesenvolvimento em geral, bem como para o desenvolvimento psicológico do indivíduo.^{4, 13, 14}

Diversos estudos, nos últimos anos, têm se dedicado a compreender como os cuidados maternos podem influenciar o desenvolvimento de estruturas e funções especializadas do cérebro.^{12, 37}

Parte significativa da estrutura básica que fornece suporte para a organização estrutural e funcional do cérebro se consolida até os dois primeiros anos de vida. Após esse período, até a maturidade do indivíduo há um ajustamento e reorganização dos principais circuitos e redes neurais de maneira mais lenta e gradual.¹⁰ Esse desenvolvimento intenso do encéfalo nos dois primeiros anos de vida é muito importante para o estabelecimento de habilidades cognitivas e comportamentos ao longo de toda a vida e pode estar ligado a distúrbios do neurodesenvolvimento e riscos de transtornos neuropsiquiátricos.^{27, 28} Desde a gestação, o ambiente vivenciado pela mãe, sua alimentação, hábitos, vícios, infecções, estresse, todos esses fatores influenciam o feto e a forma como os genes se expressam e como a arquitetura e o funcionamento do encéfalo serão definidos.^{2, 11, 39}



No processo de desenvolvimento infantil várias estruturas e funções se diferenciam na interação entre os genes e o ambiente como resposta às reações tanto internas quanto externas ao indivíduo. As respostas biológicas ao estresse são inerentes aos seres humanos e importantes para a adaptação ao ambiente e, conseqüentemente, à sobrevivência. Entretanto, quando vivenciadas de forma intensa e prolongada, aumentam o risco de saúde física e mental, especialmente, na infância.³⁶

Trabalhos recentes têm demonstrado que a exposição a estímulos estressores de longa duração e intensidade podem levar a alterações na sensibilidade ao estresse e em mecanismos, funções e estruturas encefálicas. Isso ocorre devido às alterações que o estresse promove na neurotransmissão e na plasticidade sináptica em regiões relacionadas ao funcionamento do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), bem como no córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala. Essas mudanças exercem um impacto substancial no sistema nervoso central e, por conseguinte, no organismo como um todo^{40, 41}

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA)

O eixo hipotálamo-hipófise (eixo HPA) é o circuito responsável pela resposta ao estresse. A atividade do eixo HPA é governada pela secreção de hormônio liberador de corticotrofina (HLC) e vasopressina (AVP) pelo hipotálamo. Este, por sua vez, ativa a secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) pela hipófise que, finalmente, estimula a secreção de glicocorticóides pelo córtex adrenal. Os glicocorticóides ajustam as funções de quase todos os tecidos do corpo, contudo, o efeito fisiológico mais conhecido é a regulação do metabolismo energético. O desenvolvimento do eixo HPA e das regiões do cérebro envolvidas em sua regulação começa no período intrauterino e continua após o nascimento, sendo protegido por vários mecanismos no cérebro em maturação. Entretanto, a exposição ao estresse no início da vida tem sido relatada em diversos estudos como tendo inúmeras conseqüências para a função do eixo HPA na idade adulta.^{37, 42}



As experiências de estresse intenso, na primeira infância, estão relacionadas a mudanças na expressão gênica em genes relacionados à resposta ao estresse (eixo hipotálamo-hipófise-adrenal) associados à hiperatividade do sistema nervoso autônomo e a processos corticais e subcorticais de neuroplasticidade e neurodegeneração, podendo ter, portanto, sérias consequências para a saúde física e psíquica do indivíduo.²⁸

O estresse compreende uma série de respostas do organismo diante de situações que representam uma ameaça ao seu equilíbrio, sejam elas de natureza física, psicológica ou outras. Os estressores ambientais chegam ao hipotálamo que libera o CRH (hormônio liberador corticotrofina) ou CRF (fator de liberação de corticotrofina) na adenohipófise ou hipófise anterior. Esta libera o ACTH (corticotrofina) que, por sua vez, atua nas glândulas adrenais estimulando-as a produzir e secretar o cortisol. O cortisol irá aumentar os ácidos graxos livres, a glicose sanguínea, fornecendo a disponibilidade energética para o enfrentamento da situação estressora.⁴³

Quando o estresse perdura, pode-se desenvolver o estresse crônico e, portanto, uma ativação excessiva do eixo HPA. Consequentemente, levando a uma maior chance de desenvolvimento de inúmeras patologias de ordem física, tais como diabetes, hipertensão arterial, problemas cardiovasculares, distúrbios alimentares e de sono, entre outros, além de quadros de ansiedade que podem levar a diversos transtornos de ordem psíquica, tais como, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, depressão maior e demais patologias que possuem a ansiedade como fator de base em sua constituição.^{28, 42, 44}

Ambientes estressores, má nutrição e maus-tratos podem ativar marcadores epigenéticos, substâncias químicas que ativam ou desativam determinados genes, afetando sua expressão e impactando o desenvolvimento infantil propriamente dito e a transmissão genética para a próxima geração, ou seja, trazendo implicações transgeracionais.^{1, 45}

O ambiente: um modelador do desenvolvimento



Considerando o ambiente desde o período intrauterino, resultados de pesquisas que avaliam a inter-relação entre ambiente e o neurodesenvolvimento apontam para uma correlação entre a ansiedade materna e o desenvolvimento do encéfalo dos bebês, desde a gestação e prosseguindo nos primeiros meses de vida. As concentrações elevadas de cortisol materno interferem no crescimento dos cérebros de bebês, segundo tais estudos.^{46, 47}

A exposição ao estresse crônico no período de desenvolvimento infantil pode induzir alterações significativas no desenvolvimento estrutural e funcional do eixo HPA e seus reguladores externos principais, amígdala, hipocampo e córtex pré-frontal, podendo ter consequências graves em longo prazo, aumentando o risco para o desenvolvimento de psicopatologias.⁴²

A redução do hipocampo, região do encéfalo importante para a memória e modulação do estresse, foi associada a psicopatologias como depressão e estresse pós-traumático, dentre outras. Crianças com histórico de maus tratos tiveram redução do hipocampo, estrutura neuroanatômica que estaria relacionada aos transtornos de ansiedade, segundo tais estudos.^{48, 49}

Estudos também alertam para a questão transgeracional, uma vez que o estresse intenso vivido na infância pode modificar a cromatina, alterando a expressão dos genes que regulam o núcleo de accumbens, além do hipocampo. Tais alterações poderiam resultar em modificações das características fisiológicas e comportamentais dos indivíduos, podendo ser transmitidas tanto na duplicação celular sistêmica quanto na transmissão às próximas gerações.⁵⁰

Se, entretanto, o estresse da privação materna ou maus tratos demonstram ter efeitos negativos em tais estruturas⁵¹, por outro lado, o cuidado materno ajudaria a promover uma adaptação a resposta ao estresse realizada pelo eixo HPA e o desenvolvimento saudável do hipocampo e demais estruturas subcorticais.³⁷

Pesquisadores buscando investigar efeitos transgeracionais utilizaram camundongos geneticamente modificados para distúrbios de memória e os mesmos foram criados em um ambiente enriquecido com brinquedos, roda de atividade e interação social. Segundo os autores, os camundongos programados para distúrbio de memória adquiriram memória normal e os camundongos da geração seguinte igualmente herdaram uma memória normal, apesar de possuírem a informação genética para distúrbio e não terem sido criados num ambiente enriquecido de estímulos como os da primeira geração.⁵²



Traumas sofridos na infância também foram associados a níveis mais baixos de fator neurotrófico derivado do cérebro, o BDNF, que tem um importante papel na neurogênese e sobrevivência dos neurônios.^{5, 18, 58}

Portanto, os processos epigenéticos gerados a partir da interação com o ambiente podem afetar o desenvolvimento infantil de forma positiva ou negativa, segundo o contexto de cuidados vivenciados pela criança.²⁶

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Atualmente, o Brasil é considerado líder mundial com relação a maus tratos, negligência e abuso na infância. Os dados fornecidos pela *Society for the Prevention of Child Abuse and Neglect*, instituição ligada à Organização das Nações Unidas (ONU) e à Organização Mundial de Saúde (OMS), mostram estatísticas alarmantes.

Este trabalho buscou compreender os impactos do cuidado materno para o desenvolvimento neurofisiológico e psíquico da criança. Utilizou-se a proposta de fundamentar a teoria de Donald W. Winnicott (1896 - 1971), que enfatiza a importância do cuidado materno para o desenvolvimento físico e psíquico infantil com os achados da neurociência, em especial da epigenética, retratados na revisão de literatura aqui apresentada.

Winnicott enfatiza em sua teoria um cuidado de maternagem denominado pelo autor de “ambiente”, o qual vai além de questões básicas de sobrevivência. Segundo o autor, este cuidado, que não precisa ser perfeito, deve ser suficiente para oferecer um ambiente nutritivo, acolhedor e estimulador de todo o potencial de desenvolvimento da criança em termos fisiológicos e na construção de sua personalidade. Na ausência desse ambiente facilitador do desenvolvimento, as implicações para a saúde integral do indivíduo estariam comprometidas.^{4, 5, 6, 8}

Igualmente, as neurociências no campo da epigenética têm buscado compreender o quanto um ambiente pode ser modelador do desenvolvimento dos indivíduos enfatizando através dos resultados de suas pesquisas que os maus tratos, negligência ou abusos na infância seriam um fator comprometedor, na medida em que tornam o ambiente tóxico e, portanto, não adequado ao desenvolvimento das potencialidades físicas e psicológicas do ser.^{12, 36, 37}



Buscando a associação dessas duas abordagens, uma vez que ambas enfatizam a importância da influência do ambiente no desenvolvimento, evidenciou-se, através dos resultados desta revisão, uma forte correlação entre ambientes estressores crônicos e sérias implicações para o desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro, na primeira infância, acarretando consequências múltiplas para a saúde física e mental dos indivíduos em desenvolvimento.^{40, 41, 46}

Segundo a epigenética, ambientes estressores crônicos envolvendo maus tratos e negligência ativariam marcadores epigenéticos ou substâncias químicas capazes de ativar ou desativar determinados genes, afetando sua expressão e, como consequência, provocando alterações significativas no desenvolvimento estrutural e funcional do eixo HPA, amígdala, hipocampo, e córtex pré-frontal.^{1, 45}

As alterações epigenéticas, por sua vez, têm relação direta com o eixo HPA (hipófise-pituitária-adrenal), o qual está ligado às respostas fisiológicas das situações de estresse. Responsável pela regulação neuroendócrina dos processos fisiológicos, o eixo HPA comprometido acarretaria em consequências para o equilíbrio de vários sistemas do organismo, podendo levar às mais diversas patologias na vida adulta, dentre elas, problemas cardiovasculares, diabetes, câncer, entre outras.^{19, 41, 53}

Assim, o estresse precoce poderia exercer efeitos benéficos ou desvantajosos dependendo do ambiente em que a criança se desenvolve.^{26, 28} Isso devido à importância do aspecto adaptativo do estresse, pois a exposição natural ao estresse, geralmente, prepara um organismo para adversidades ao longo da vida.^{42, 54}

Em outras palavras, ao considerarmos o desenvolvimento em um ambiente de cuidado apropriado, conforme proposto por Winnicott^{5, 8}, a experiência natural de estresse tem o potencial de promover resiliência e força, tornando-se, assim, um elemento positivo.³⁷

No entanto, num ambiente onde a exposição ao estresse é intensa há o aumento da possibilidade de se desenvolver doenças de um modo geral, bem como psicopatologias.^{25,48, 55} Isto porque, segundo estudos da epigenética, ambientes estressores induzem a atrofia de áreas importantes do cérebro, tais como o hipocampo. A redução do hipocampo estaria relacionada aos transtornos que envolvem a ansiedade como base, podendo induzir o desenvolvimento de depressão, estresse pós-traumático e ansiedade generalizada.⁴⁹ Outro aspecto importante relacionado ao eixo HPA é a ação dos glicocorticóides em desequilíbrio que



acarretaria a inibição de feedback negativo do eixo HPA com aumento significativo do hormônio liberador de corticotrofina (CRH), levando a uma resistência aos glicocorticóides que, por sua vez, conduziria ao aumento de marcadores inflamatórios resultando em doenças ao longo da vida, bem como a hipercortisolemia também poderia levar a quadros de transtornos mentais.⁵⁶

Deste modo, se por um lado o estresse precoce por maus tratos e negligência indicaram consequências negativas em estruturas corticais e subcorticais, por outro, o cuidado materno ajudaria a promover uma adaptação à resposta ao estresse realizada pelo eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (eixo HPA) e o desenvolvimento saudável do hipocampo e demais estruturas subcorticais.⁵⁷

Além disso, traumas sofridos na infância também foram associados a níveis mais baixos de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), que tem um importante papel na neurogênese e sobrevivência dos neurônios, bem como na plasticidade cerebral. Cabe lembrar o quão importante se torna a questão da plasticidade cerebral nos processos criativos e de respostas às situações de vida para o desenvolvimento.^{5, 18, 58}

Outro fator importante apontado nas pesquisas se refere à questão transgeracional.^{52, 59} O estresse crônico, podendo alterar a cromatina, modificaria a expressão dos genes que regulam regiões do cérebro como o núcleo de accumbens, além do hipocampo.⁵⁰ Como consequência, haveria comprometimento de características fisiológicas e comportamentais dos indivíduos que poderiam ser transmitidas tanto na duplicação sistêmica das células quanto na transmissão para as próximas gerações, multiplicando o comprometimento de gerações futuras.^{1, 9, 45}

Há, portanto, fortes evidências nos estudos realizados nas últimas décadas sobre o quanto as experiências vivenciadas na primeira infância são fundamentais na construção da saúde integral dos indivíduos.^{3, 13} A correlação entre estresse crônico vivenciado na primeira infância por maus tratos, abuso ou negligência de cuidados e desenvolvimento de transtornos físicos e mentais ao longo da vida, evidenciada pelos estudos científicos, vai de encontro à teoria postulada por Winnicott, através de toda sua obra. Tais estudos associam a condição ambiental inadequada às alterações duradouras nos circuitos cerebrais frontais e subcorticais, além de alterações de equilíbrio fisiológico, cognitivo e psíquico do indivíduo de difícil reversibilidade^{10, 27}, especialmente, em termos de estruturas cerebrais com desenvolvimento comprometido na primeira infância.^{44, 53, 54}



No entanto, efeitos epigenéticos, diferentemente de mutações genéticas, podem ser reversíveis em alguns casos, ainda que de forma lenta e difícil.^{26, 60} A questão que se coloca são os meios, as ferramentas que se teria que utilizar para tal reversão, tais como terapias, programas de suporte social, conscientização de pais e apoio a vítimas. Importante lembrar que, uma vez estabelecida a doença, o caminho de cura é operoso e dependente da resposta de cada indivíduo, além de ter um custo social bastante oneroso.⁴¹ Neste sentido, essa revisão infere que a prevenção seria um excelente caminho a ser percorrido.

Apesar das inúmeras limitações deste estudo, incluindo o tamanho da amostra de artigos analisados nesta revisão narrativa, e as dificuldades inerentes a análise de crianças em situações de maus-tratos, negligência e abuso, enfatiza-se a extrema importância de prosseguir com pesquisas nessa direção, uma vez que toda a criança tem o direito de desenvolver plenamente todas as suas potencialidades. Além disso, recomenda-se que esses resultados e os que virão incentivem o desenvolvimento de programas de conscientização aos pais e cuidadores como forma de prevenir e remediar o problema, bem como a formação de profissionais e intervenções de cunho terapêutico que venham a dar suporte às crianças vítimas dessa condição. Os indivíduos, famílias e sociedade só têm a ganhar com isso.

CONCLUSÕES

Diversos estudos, realizados tanto em animais como em seres humanos, têm evidenciado o impacto substancial que a exposição a situações e ambientes cronicamente estressantes durante a primeira infância pode exercer sobre os sistemas neurofisiológicos e psicológicos. Essa exposição resulta em notáveis modificações nos aspectos neuroendócrinos, autonômicos e comportamentais. Indivíduos com histórico de maus tratos, abuso ou negligência na infância apresentaram alterações estruturais relevantes como volume do hipocampo reduzido, córtex pré-frontal reduzido, volume do corpo caloso reduzido, atividade e volume da amígdala aumentados. Esses fatores teriam um impacto determinante no desenvolvimento do cérebro e, por conseguinte, poderiam desencadear alterações



substanciais nos sistemas regulatórios fisiológicos. Isso, por sua vez, poderia contribuir para o surgimento de doenças, desequilíbrios somáticos, cognitivos e potenciais transtornos mentais. Deste modo, com base nos resultados obtidos nas pesquisas analisadas, este estudo respalda a fundamentação científica da teoria de Donald Winnicott que enfatiza a crucial importância de proporcionar às crianças um ambiente de cuidados, de estímulos e acolhimento durante a primeira infância. Conforme ressalta o autor, é preciso dar às crianças um bom começo que lhes traga a oportunidade de se desenvolverem física e psicologicamente como indivíduos plenos e saudáveis.

REFERÊNCIAS

1. Jiang S, Postovit L, Cattaneo A, Binder EB, Aitchison KJ. Epigenetic modifications in stress response genes associated with childhood trauma. *Frontiers in psychiatry*. 2019 Nov 8; 10:808.
2. Colovati VL. *Exposições ambientais pré-natal, mecanismos epigenéticos e placentários como resposta e a relação com desfechos de crescimento e neurodesenvolvimento* (Doctoral dissertation, Universidade de São Paulo).
3. Zarei K, Xu G, Zimmerman B, Giannotti M, Strathearn L. Adverse childhood experiences predict common neurodevelopmental and behavioral health conditions among US children. *Children*. 2021 Aug 31;8(9):761.
4. Winnicott, D. W. *Da pediatria à psicanálise: obras escolhidas / Desenvolvimento emocional primitivo*. Rio de Janeiro: F. Alves, 1982.
5. Winnicott, D. W. *Tudo começa em casa*. São Paulo, Martins Fontes, 1989.
6. Winnicott, D. W. *Natureza Humana*. Rio de Janeiro. Imago, 1990.
7. Winnicott, D. W. *Explorações Psicanalíticas*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1994.
8. Winnicott, D. W. *Os bebês e suas mães*. São Paulo: Martins Fontes, 2006.
9. Entringer S, Buss C, Heim C. Early-life stress and vulnerability for disease in later life. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2016 Oct 1;59(10):1255-61.



10. Gilmore JH, Knickmeyer RC, Gao W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. *Nature Reviews Neuroscience*. 2018 Mar;19(3):123-37.
11. Sweatt JD, Tamminga CA. An epigenomics approach to individual differences and its translation to neuropsychiatric conditions. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2022 Apr 1.
12. Ilyka D, Johnson MH, Lloyd-Fox S. Infant social interactions and brain development: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2021 Nov 1; 130:448-69.
13. Rizvi MB, Connors GP, Rabiner J. New York State child abuse, maltreatment, and neglect.
14. Cicchetti D, Handley ED. Child maltreatment and the development of substance use and disorder. *Neurobiology of stress*. 2019 Feb 1; 10:100144.
15. Berger SL, Kouzarides T, Shiekhatar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes & development*. 2009 Apr 1;23(7):781-3.
16. Winnicott, D. W. *Da pediatria à psicanálise: obras escolhidas/ Agressão e sua relação com o desenvolvimento emocional*. Rio de Janeiro: F. Alves 1982.
17. Winnicott, D. W. *Holding e interpretação*. São Paulo, Martins Fontes, 1991.
18. Winnicott, D. W. *O brincar e a realidade*. Rio de Janeiro, Imago, 1975.
19. Zhang L, Lu Q, Chang C. Epigenetics in health and disease. *Epigenetics in Allergy and Autoimmunity*. 2020:3-55.
20. Kandel, Eric R. *Princípios de Neurociências*. 5.a edição. Porto Alegre: Artmed, 2014.
21. García-Giménez JL, Sanchis-Gomar F, Lippi G, Mena S, Ivars D, Gomez-Cabrera MC, Viña J, Pallardó FV. Epigenetic biomarkers: A new perspective in laboratory diagnostics. *Clinica chimica acta*. 2012 Oct 9;413(19-20):1576-82.
22. Junqueira, L. C. & Carneiro J. *Biologia Celular e Molecular*. 9ª Edição. Editora Guanabara Koogan, 2012.
23. Alberts et al. *Biologia Molecular da Célula*. 6ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2017.
24. Gruber BM, i Biofarmaceutyków ZB. Epigenetyka a etiologia chorób neurodegeneracyjnych *Epigenetics and etiology of neurodegenerative diseases*. *Postepy Hig Med Dosw (online)*. 2011; 65:542-51.



25. Kader F, Ghai M, Maharaj L. The effects of DNA methylation on human psychology. *Behavioural Brain Research*. 2018 Jul 2; 346:47-65.
26. De Carvalho DD, Sharma S, You JS, Su SF, Taberlay PC, Kelly TK, Yang X, Liang G, Jones PA. DNA methylation screening identifies driver epigenetic events of cancer cell survival. *Cancer cell*. 2012 May 15;21(5):655-67.
27. Chiarella J, Tremblay RE, Szyf M, Provençal N, Booij L. Impact of early environment on children's mental health: Lessons from DNA methylation studies with monozygotic twins. *Twin Research and Human Genetics*. 2015 Dec;18(6):623-34.
28. Talarowska M. Epigenetic mechanisms in the neurodevelopmental theory of depression. *Depression research and treatment*. 2020 Apr 24;2020.
29. Noro G, Gon MC. Epigenética, cuidados maternos e vulnerabilidade ao estresse: conceitos básicos e aplicabilidade. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2015 Oct;28: 829-39.
30. Fundação Abrinq [publicada em 13/04/21], [acesso em 26/02/22]. Disponível em <https://www.fadc.org.br>.
31. Sociedade Brasileira de Pediatria [publicado em 14/04/21], [acesso em 26/02/2022]. Disponível em <http://www.sbp.com.br/imprensa>.
32. Sociedade Brasileira de Pediatria, [publicado em 19/04/2021], [acesso em 26/02/2022]. Disponível em <http://www.sbp.com.br/imprensa>.
33. Unicef Brasil [publicado em 22 out 2021], [acesso em 26/02/2022]. Disponível em www.unicef.org/brazil/comunicados-de-imprensa.
34. PUC Blog Brasil [publicado em 12/09/2016], [acesso em 26/02/2022]. Disponível em www.pucrs.br/blog/brasil.
35. Teicher, Martin H., and Jacqueline A. Samson. "Childhood maltreatment and psychopathology: A case for ecophenotypic variants as clinically and neurobiologically distinct subtypes. *American journal of psychiatry*. 2013: 170.10 1114-1133.
36. Knickmeyer, R. C., Gouttard, S. Kang, C., Evans, D, Wilber, K., Smith, J.K., Gilmore, J.H. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *Journal of neuroscience*, 2008, 28.47: 12176-12182.
37. Luby, J. L., Barch, D. M., Belden, A., Gaffrey, M. S., Tillman, R., Babb, C., ... & Botteron, K. N. Maternal support in early childhood predicts larger hippocampal volumes at school age. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012.109(8), 2854-2859.
38. McEwen, Bruce S. Understanding the potency of stressful early life experiences on brain and body function. *Metabolism*, 2008, v. 57, p. S11-S15.



39. Tan, H. K., Goh, S. K., Tsotsi, S., Bruntraeger, M., Chen, H. Y., Broekman, B., ... & Rifkin-Graboi, A. Maternal antenatal anxiety and electrophysiological functioning amongst a sub-set of preschoolers participating in the GUSTO cohort. *BMC psychiatry*, 2020, 20(1), 1-14.
40. Jedd K, Hunt RH, Cicchetti D, Hunt E, Cowell RA, Rogosch FA, Toth SL, Thomas KM. Long-term consequences of childhood maltreatment: Altered amygdala functional connectivity. *Development and psychopathology*. 2015 Nov;27(4pt2):1577-89.
41. Strathearn L, Giannotti M, Mills R, Kisely S, Najman J, Abajobir A. Long-term cognitive, psychological, and health outcomes associated with child abuse and neglect. *Pediatrics*. 2020 Oct 1;146(4).
42. Van Bodegom, Miranda; Homberg, Judith R.; Henckens, Marloes Jag. Modulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by early life stress exposure. *Frontiers in cellular neuroscience*, 2017, 11: 87.
43. Guyton & Hall. *Tratado de fisiologia médica*. 12a edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
44. Sly, Peter, Tamara Blake, and Zahir Islam. "Impact of prenatal and early life environmental exposures on normal human development." *Paediatric Respiratory Reviews*. 2021, 40: 10-14.
45. Bhutta, Z. A., Berkley, J. A., Bandsma, R. H., Kerac, M., Trehan, I., & Briend, A. Severe childhood malnutrition. *Nature reviews Disease primers*, 2017. 3(1), 1-18.
46. Li J, Wang ZN, Chen YP, Dong YP, Shuai HL, Xiao XM, Reichetzeder C, Hoher B. Late gestational maternal serum cortisol is inversely associated with fetal brain growth. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012 Mar 1;36(3):1085-92.
47. Qiu, A., Rifkin-Graboi, A., Chen, H., Chong, Y. S., Kwek, K., Gluckman, P. D., ... & Meaney, M. J. Maternal anxiety and infants' hippocampal development: timing matters. *Translational psychiatry*. 2013. 3(9), e306-e306.
48. Carrion, V. G., Weems, C. F., & Reiss, A. L. Stress predicts brain changes in children: a pilot longitudinal study on youth stress, posttraumatic stress disorder, and the hippocampus. *Pediatrics*. 2007. 119(3), 509-516.
49. Vythilingam, M., Heim, C., Newport, J., Miller, A. H., Anderson, E., Bronen, R., ... & Bremner, J. D. Childhood trauma associated with smaller hippocampal volume in women with major depression. *American Journal of Psychiatry*. 2002. 159(12), 2072-2080.
50. Nestler EJ. Transgenerational epigenetic contributions to stress responses: fact or fiction? *PLoS biology*. 2016 Mar 25;14(3):e1002426.



51. Fish EW, Shahrokh D, Bagot R, Caldji C, Bredy T, Szyf M, Meaney MJ. Epigenetic programming of stress responses through variations in maternal care. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004 Dec;1036(1):167-80.
52. Arai JA, Feig LA. Long-lasting and transgenerational effects of an environmental enrichment on memory formation. *Brain research bulletin*. 2011 Apr 25;85(1-2):30-5.
53. Bottaccioli AG, Bottaccioli F, Minelli A. Stress and the psyche–brain–immune network in psychiatric diseases based on psychoneuroendocrineimmunology: a concise review. *Annals of the New York academy of sciences*. 2019 Feb;1437(1):31-42.
54. McEwen BS. In pursuit of resilience: stress, epigenetics, and brain plasticity. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016 Jun;1373(1):56-64.
55. Ding Y, Dai J. Advance in stress for depressive disorder. *Depressive Disorders: Mechanisms, Measurement and Management*. 2019:147-78.
56. Juruena MF, Gadelrab R, Cleare AJ, Young AH. Epigenetics: a missing link between early life stress and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2021 Jul 13; 109:110231.
57. Weaver IC. Epigenetic programming by maternal behavior and pharmacological intervention Nature versus nurture: let's call the whole thing off. *Epigenetics*. 2007 Jan 10;2(1):22-8.
58. Benedetti F, Ambree O, Locatelli C, Lorenzi C, Poletti S, Colombo C, Arolt V. The effect of childhood trauma on serum BDNF in bipolar depression is modulated by the serotonin promoter genotype. *Neuroscience Letters*. 2017 Aug 24; 656:177-81.
59. Nilsson EE, Sadler-Rigglesman I, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environmental Epigenetics*. 2018 Apr;4(2): dvy 016.
60. Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019 Oct;61(10):1127-33.