



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

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

OS IMPACTOS DO CUIDADO MATERNO NO NEURODESENVOLVIMENTO E DESENVOLVIMENTO PSÍQUICO INFANTIL

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

Manuscrito recibido el: 23 de febrero de 2023.

Aprobado el: 28 de diciembre de 2023.

Publicado el: 22 de julio de 2024.

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 caloso 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.

¹ Estudiante de maestría en Ciencias de la Salud y especialista en Neurociencias de la Universidad Federal de São Paulo.

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

² Doctora en Psicobiología por la Universidad de São Paulo. Profesora en el Programa de Postgrado en Ciencias de la Salud de la Universidad de São Paulo.

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

³ Doctora en Ciencias por la Universidad de São Paulo. Profesora en el Programa de Postgrado en Ciencias de la Salud de la Universidad de São Paulo.

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



Palabras clave: Epigenética; Neurodesarrollo; Atención materna.

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.

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.

Palavras-chave: Epigenética; Neurodesenvolvimento; Cuidado materno.



INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, la investigación científica en los campos de la neurociencia y la psicología ha demostrado que las bases fundamentales de la salud y el comportamiento a lo largo de la vida se sientan muy pronto.¹⁻⁸

La primera infancia es esencial para el desarrollo del sistema nervioso, incluido el desarrollo de las áreas sensoriales, las habilidades motoras, el lenguaje, el aprendizaje, así como el desarrollo psicológico y las habilidades emocionales y de comportamiento. Por lo tanto, este período es fundamental para garantizar las bases para la realización del potencial del individuo a lo largo de la vida.^{6, 9} Los circuitos neuronales formados en la primera infancia se fortalecen a través de los estímulos recibidos del ambiente externo.^{10,11} En este sentido, los cuidados maternos destinados a garantizar la seguridad y el bienestar físico y emocional del niño pueden interferir significativamente en las bases sobre las que se asienta el desarrollo.^{4,12,13}

Según la epigenética, la estructura cerebral también puede ser moldeada por el entorno. A partir de la compleja interrelación entre los antecedentes genéticos y los estímulos ambientales, se conforman las arquitecturas encefálica, biológica y psicológica. Por lo tanto, la calidad de las experiencias del niño en su entorno, especialmente en lo que respecta a los cuidados maternos, tendría un impacto significativo y duradero en su desarrollo no sólo en la dimensión biológica, sino también en las esferas psicológica y social.^{3,14}

En este sentido, Donald Woods Winnicott (1896-1971), psicoanalista y pediatra inglés, afirma en su teoría que sólo a través de un entorno acogedor y facilitador puede el niño desarrollar todo el potencial que tiene al nacer, estructurando un psiquismo que le permita vivir una vida plena y saludable. De lo contrario, según él, el desarrollo puede verse comprometido, dando lugar a cambios de comportamiento y a diversas patologías.^{4,5,8}

Consciente de la relevancia de esta cuestión para la ciencia y la sociedad, surge la pregunta: ¿cuáles son las consecuencias de las diversas experiencias a las que se ven sometidos los niños durante su desarrollo? Este estudio se justifica por esta pregunta y, sobre todo, por las estadísticas actuales sobre el maltrato infantil en Brasil y en el mundo. La neurociencia aporta resultados relevantes a través de sus



investigaciones sobre este tema. Se cree que vincular estos estudios a una teoría del desarrollo psíquico infantil es importante en este escenario. Esperamos contribuir para futuros estudios, esclarecimiento general y, en especial, para la concientización de los padres sobre su participación en la construcción de la salud y calidad de vida de sus hijos. De esta forma, esta revisión narrativa pretende comprender hasta qué punto el ambiente, en términos de cuidados maternos, puede interferir en el desarrollo psíquico y neurofisiológico del niño, asociando los resultados de las investigaciones en neurociencias a la teoría del psicoanalista Donald Winnicott (1896 - 1971).

MÉTODO

Se utilizaron como bases de búsqueda PubMed, Scielo y Google Scholar, así como libros e informes de organizaciones internacionales. Las palabras clave epigenética, neurodesarrollo y cuidados maternos se utilizaron como descriptores para la búsqueda. Se optó por el criterio de proximidad al tema elegido para buscar el material seleccionado, que sustenta este estudio.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

- Donald Woods Winnicott

La teoría del pediatra y psicoanalista inglés Donald Woods Winnicott (1896 - 1971) se basó en su práctica clínica de unos cuarenta años en el Paddington Green Children's Hospital de Londres. Su trabajo de seguimiento de los niños evacuados de Londres a causa de los bombardeos durante la Segunda Guerra Mundial fue decisivo para sentar las bases de su obra, que sigue estando presente hoy en día entre los profesionales que trabajan con el desarrollo infantil.

- La importancia y los efectos del cuidado materno



La teoría propuesta por Winnicott hace hincapié en la cuestión de la maduración del niño y su disposición a construir su aparato psíquico. Según Winnicott, el proceso de maduración que comienza en los primeros meses de vida sienta las bases para la construcción psíquica del ser, haciendo que esta primera etapa sea decisiva para la dirección que tomará la personalidad del individuo, ya que esta base sienta las bases para la visión de sí mismo, del prójimo y de la forma en que el individuo actuará y reaccionará ante el mundo.^{4,5,8}

Para Winnicott, aunque el ser humano nazca con un potencial innato para madurar y desarrollarse, este proceso dependerá de un entorno facilitador que se le ofrezca al bebé para que pueda realizar todo su potencial innato. Este entorno está representado principalmente por la figura materna. Como cada ser humano es muy singular en cuanto a su forma de responder al entorno, sus necesidades y su potencial serán diferentes y, por lo tanto, la capacidad de la madre para identificar estas necesidades también será un factor a tener en cuenta en este proceso.^{4- 6, 8, 16}

- Los principales conceptos de la teoría de Winnicott

El proceso inicial que estructura al niño para madurar parte de una organización física heredada que, al nacer, comienza a interactuar con el entorno y, en un primer momento, es totalmente dependiente de él. En su teoría, Winnicott propone que la construcción de la personalidad comienza con experiencias que permiten integrar la organización del cuerpo físico, es decir, se basa en aspectos somáticos y en una intensa relación con el entorno.^{4, 6 - 8}

"La madre suficientemente buena" o "el entorno"

Concepto propuesto por Winnicott en su teoría, la "madre suficientemente buena", también conocida como "ambiente", no es la madre perfecta, sino aquella que consigue identificar y promover la satisfacción de las necesidades del niño, permitiéndole adaptarse de forma que gradualmente, en la medida en que esté preparado, lo prepare para alcanzar la autonomía y experimentar el mundo externo, respondiendo a él de forma plena y saludable.^{4, 5, 8}



El autor subraya que no basta con que la figura materna proporcione al niño cuidados básicos como alimentación, sueño e higiene, sino que también debe nutrirlo, saber estimularlo, prestarle atención y saber reconocer sus necesidades particulares. Para Winnicott, la calidad de esta interacción sustenta el desarrollo emocional y afectivo del niño.^{4-6,8}

“Apoyo” o “sostén”

El "apoyo" o "sostén" implica todos los cuidados ofrecidos por la madre al niño, que contribuyen a su desarrollo afectivo y le permiten identificarse como un ser único y completo.

Al nacer, el niño todavía no se siente como un individuo, aun no se han construido los "espacios psíquicos" diferenciados entre él y su madre. El entorno favorable ofrecido por la madre crea las condiciones para la formación de la identidad del bebé como ser único, distinto de la madre. Es a través de las caricias y las manipulaciones que la madre proporciona al niño la autoidentificación, permitiéndole construir su conciencia corporal.^{4,8,17}

Manipulación

La interacción de la madre con el bebé, a través del tacto, los mimos, la mirada y la conversación, contribuye a promover un acuerdo entre el cuerpo y la psique que es fundamental para construir esta importante integración físico-psíquica que, si no se realiza correctamente, puede provocar daños psicossomáticos y otras patologías para el futuro del niño.^{4,7,8}

Integración

El niño experimenta "yo", "no yo", "mundo interno", "mundo externo", "bueno", "malo", entre otros, que poco a poco se integran, se hacen conscientes, iniciándose así la construcción de la instancia psíquica conocida como "ego" o "yo".^{4,5,7}



Personificación

Se trata del proceso de integración físico-psíquica que tiene lugar mediante el "sostén" o apoyo ofrecido por la madre, a través de sus cuidados y atenciones al niño. En esta etapa, el niño comienza a percibirse a sí mismo como un individuo único, distinto de su madre, así como a percibir su propio "soma", desarrollando una visión de "sí mismo" o "self".^{4, 5,17}

El inicio de las "relaciones objetales"

A través de un trabajo de integración y corporeización bien realizado, el niño empieza a percibir al "otro", a ver el mundo que le rodea con mayor claridad y a comprender que la madre, al no ser una prolongación suya, no puede satisfacerle ni estar con él todo el tiempo. Por medio de pequeñas experiencias de frustración y ausencia materna, el niño elabora esta carencia, mediante los recuerdos de la maternidad que, si se viven de forma positiva, ayudan al niño en el proceso de tolerar la frustración, un aprendizaje fundamental para enfrentarse posteriormente a la vida.^{4, 5, 8}

Winnicott afirma que los procesos creativos también surgen en esta etapa, cuando el niño se da cuenta de que su madre es independiente de él y utiliza recursos para hacer frente a las frustraciones y a la ausencia de quien creía que estaría siempre a su lado.^{4, 7, 18}

Objeto transicional

En esta etapa, los niños adoptan lo que Winnicott denominó "objeto transicional". Este concepto se refiere al objeto que el niño elige para "sustituir" a la figura materna en su ausencia: almohadas, peluches, etc. Los niños también utilizan canciones, objetos manipulables y otros recursos para suplir esta carencia. Estas alternativas despiertan el potencial creativo de los niños y les facilitan darse cuenta de la necesidad de adaptarse a su entorno.^{4, 7, 18}



Por consiguiente, la percepción de que la madre es un ser distinto y separado del niño genera frustraciones y es este proceso el que permite al niño avanzar hacia la autonomía y seguir desarrollando su personalidad.

La percepción del "otro" en las interrelaciones y la formación de un vínculo adquieren importancia, ya que proporcionarán al niño una actitud empática en el futuro, así como la capacidad de responder al entorno de forma espontánea y creativa, de desarrollar su potencial y de desarrollar sus potencialidades, teniendo en cuenta que viven en medio de otros seres diferentes a ellos.

Según Winnicott, corresponde a la figura materna promover esta transición presentando el mundo al niño de forma gradual y de modo que pueda asimilarlo, proporcionándole acogida, estimulación y seguridad. Para el autor, aunque todo el mundo pasa por esta etapa, es el entorno facilitador de la "madre suficientemente buena" el que ayudará a moldear la construcción psíquica del niño hacia su pleno desarrollo. Cuando esto no ocurre, el niño se desarrolla intentando responder al ambiente no de forma a expresar su potencial, sino a enmascararlo, embotando el ser espontáneo y creativo que debería surgir y, de esta forma, desarrollando potencialmente una serie de compromisos para su futuro, como problemas afectivos, psicosomáticos y de aprendizaje, psicopatologías, entre otros.^{4, 5, 6}

EPIGENÉTICA

A diferencia de la genética, la epigenética tiene como objetivo estudiar la información contenida en el ADN relativa a los cambios que no son causados por alteraciones en la secuencia del ADN, sino por condiciones ambientales. Así, un organismo puede ajustar la expresión génica activando o desactivando determinados genes en función del entorno en el que vive sin alterar su genoma ni la secuencia de nucleótidos del ADN.^{15, 19}



- El ADN y el entorno

El entorno, que empieza a ejercer su influencia desde el vientre materno, pasa a ser fundamental después del nacimiento y las experiencias ambientales pueden influir en el comportamiento alterando la expresión génica.²⁰

Todas las células del cuerpo tienen la misma secuencia de ADN, pero cada tipo utiliza sólo partes de la información contenida en esta secuencia. Algunas regiones del ADN, los genes, contienen información para la producción de proteínas, que son las moléculas que llevan a cabo la mayoría de las funciones de la célula. La información contenida en los genes se copia en forma de ARN mensajero (ARNm), que luego se traduce en proteínas. Esta información puede activarse o silenciarse, en función de las necesidades del organismo.²¹⁻²³ Así, dado que todas las células del organismo tienen la misma información genética, lo que garantiza la diferenciación entre ellas, permitiendo la formación de diversos tejidos, es el hecho de que determinados genes se expresen o no. Esta regulación se lleva a cabo mediante mecanismos epigenéticos (alrededor de los genes, provocados por estímulos ambientales), como la metilación del ADN y los cambios en la cromatina.

Mecanismos epigenéticos moleculares que activan y silencian genes

La expresión o represión de los genes se establece mediante modificaciones epigenéticas como la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas y la estructura de la cromatina, así como las funciones del ARN no codificante. Estos mecanismos actúan modificando el acceso a la cromatina para la regulación de la transcripción génica y pueden modificar la expresión de los genes de forma transmisible o heredable, provocando así plasticidad genética. La metilación del ADN se considera la más duradera de las modificaciones epigenéticas. Es una modificación que se produce después de la replicación del ADN y tiene como objetivo principal, aunque no siempre, silenciar o reprimir el gen transcripcional.^{24, 25}

La metilación del ADN se produce cuando una base nitrogenada del ADN, la citosina-guanina, se une a un grupo metilo (CH₃) en determinadas regiones del ADN denominadas promotores, cuya función es controlar la función de los genes.



En la actualidad, la metilación del ADN ha sido el factor epigenético más estudiado, ya que la desregulación de la metilación del ADN puede ser un motor importante de condiciones patológicas, incluidas las enfermedades neurológicas, mentales, autoinmunes y el cáncer.²⁵ Es importante destacar que el silenciamiento o la represión de genes no siempre son problemáticos. A menudo, estos procesos son necesarios. Para desarrollarse durante el embarazo, el feto humano experimenta una serie de eventos de metilación y desmetilación. Tras esta programación inicial del epigenoma, este patrón de metilación del ADN es relativamente estable, pero también sigue siendo vulnerable a la alteración por exposiciones ambientales durante periodos específicos de la gestación y la vida posterior del individuo. Estos procesos de metilación son importantes para el neurodesarrollo en la primera infancia, así como para proteger el genoma de la invasión de secuencias virales de ADN o procesos neoplásicos, por ejemplo.²⁶ Sin embargo, las exposiciones ambientales estresantes en el útero o en los primeros años de vida afectan a los patrones de metilación del ADN que, a su vez, pueden afectar al desarrollo infantil y predisponer a los individuos a enfermedades y al desarrollo de psicopatologías.^{27, 28}

La exposición a un estrés intenso puede desencadenar el proceso de metilación, afectando a segmentos del ADN e impidiendo la expresión génica. Por el contrario, en un entorno adecuado para el desarrollo, habrá menos metilación y mayor producción de neurotrofinas, lo que dará lugar a una mayor neuroplasticidad.²⁹

Existen pruebas de que los mecanismos epigenéticos están asociados a comportamientos complejos y trastornos mentales.^{3, 19, 28} Por ello, la epigenética se ha considerado sumamente importante para comprender el origen de diversas patologías.

El desarrollo infantil y la realidad brasileña

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el abuso y el maltrato infantil como "toda forma de maltrato físico y/o emocional, abuso sexual, descuido o trato negligente o comercial o de otro tipo, que cause daño real o potencial a la salud, la supervivencia, el desarrollo o la dignidad del niño, en el contexto de una relación de responsabilidad, confianza o poder".³⁰ Se considera que un niño ha sido



descuidado o maltratado cuando su estado físico, mental o emocional se ha visto perjudicado o corre peligro inminente de verse perjudicado como consecuencia de no haber ejercido sus padres o la persona legalmente responsable un grado mínimo de cuidado en cuanto a alimentación, vestido, alojamiento o educación adecuados, atención médica, dental, quirúrgica, si fuera necesario para el niño.¹³

Según la Sociedad Brasileña de Pediatría (SBP), entre 2010 y agosto de 2020, cerca de 2.000 víctimas fatales de agresiones eran menores de 4 años.³¹

"Del total de casos notificados por los servicios de salud, 71% (62.537) se debieron a violencia física, 27% (23.693) a violencia psicológica y 3% (2.342) a episodios de tortura. Esta encuesta no tuvo en cuenta variantes como la violencia y el acoso sexual, el trabajo infantil, entre otros tipos de agresión que serán abordados por el SBP en una publicación posterior." Aunque el número de registros es significativo, los expertos advierten del subregistro, deduciendo que el escenario podría ser mucho peor, ya que muchos casos no llegan a la atención médica o a la atención de las autoridades.

Según los datos del SINAN, los 25.000 casos notificados en centros sanitarios públicos y privados en la última década correspondían a bebés menores de un año. Los 51.300 casos restantes correspondían a niños de entre uno y cuatro años.³²

Según datos de UNICEF y del Foro Brasileño de Seguridad Pública, hubo un aumento en el grupo de cero a cuatro años, lo que es preocupante porque se trata de muertes violentas en la primera infancia. En los 18 estados para los que se dispone de datos completos para la serie histórica, las muertes violentas de niños menores de 4 años aumentaron un 27% de 2016 a 2020 - de 112 en 2016 a 142 en 2020."³³

En cuanto a la violencia sexual, UNICEF informa que "La gran mayoría de las víctimas de violencia sexual son niñas, casi el 80%. En el caso de las niñas, un número muy elevado de casos afecta a víctimas de entre 10 y 14 años, siendo los 13 años la edad más frecuente. En el caso de los niños, el delito se concentra en la infancia, especialmente entre los 3 y los 9 años. La mayoría de los casos de violencia sexual contra niñas y niños tienen lugar en el domicilio de la víctima, y en los casos en los que hay información sobre el agresor, el 86% de los agresores eran conocidos."³³



Según una publicación de la Sociedad Internacional para la Prevención del Abuso y la Negligencia contra los Niños, vinculada a la Organización de las Naciones Unidas (ONU) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS), "Brasil es el país con las estimaciones más altas de abuso infantil en el mundo". Los datos registrados se refieren a abuso sexual, físico y emocional y negligencia física y emocional en 30 países". Según el investigador de la PUCRS Rodrigo Grassi Oliveira, las consecuencias para la salud de estos niños pueden implicar el riesgo de enfermedades mentales, drogadicción o enfermedades como la diabetes y la obesidad.³⁴

Desarrollo infantil y epigenética

Estudios demuestran que ambientes estresantes que involucran abuso y negligencia en la infancia pueden producir una cascada de eventos neurobiológicos capaces de causar cambios duraderos en el desarrollo cerebral.^{35, 36} En este sentido, el cuidado materno, por ser la primera y más intensa interacción social experimentada por el niño, se convierte en una condición ambiental potencialmente capaz de interferir en la construcción de estructuras significativas para el neurodesarrollo en general, así como para el desarrollo psicológico del individuo.^{4, 13, 14}

En los últimos años, diversos estudios se han centrado en comprender cómo los cuidados maternos pueden influir en el desarrollo de estructuras y funciones cerebrales especializadas.^{12, 37}

Una parte significativa de la estructura básica que da soporte a la organización estructural y funcional del cerebro se consolida hasta los dos primeros años de vida. Después de este periodo, hasta que el individuo madura, los principales circuitos y redes neuronales se ajustan y reorganizan de forma más lenta y gradual.¹⁰ Este intenso desarrollo del cerebro en los dos primeros años de vida es muy importante para el establecimiento de las capacidades cognitivas y los comportamientos a lo largo de la vida y pueden estar relacionados con trastornos del neurodesarrollo y con el riesgo de padecer trastornos neuropsiquiátricos.^{27, 28} Desde la gestación, el entorno vivido por la madre, su dieta, hábitos, adicciones, infecciones, estrés, todos estos factores influyen en el feto y en la forma en que se expresan los genes y cómo se definirán la arquitectura y el funcionamiento del cerebro.^{2, 11, 39}



En el proceso de desarrollo infantil, se diferencian diversas estructuras y funciones en la interacción entre los genes y el entorno en respuesta a reacciones tanto internas como externas al individuo. Las respuestas biológicas al estrés son inherentes al ser humano y son importantes para la adaptación al entorno y, en consecuencia, para la supervivencia. Sin embargo, cuando se experimentan intensamente y durante un largo periodo de tiempo, aumentan el riesgo para la salud física y mental, especialmente en la infancia.³⁶

Estudios recientes han demostrado que la exposición a estímulos estresantes de larga duración e intensidad puede provocar cambios en la sensibilidad al estrés y en los mecanismos, funciones y estructuras cerebrales. Esto se debe a los cambios que el estrés promueve en la neurotransmisión y la plasticidad sináptica en regiones relacionadas con el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), así como en el córtex prefrontal, el hipocampo y la amígdala. Estos cambios tienen un impacto sustancial en el sistema nervioso central y, en consecuencia, en el organismo en su conjunto.^{40, 41}

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HPA)

El eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (eje HPA) es el circuito responsable de la respuesta al estrés. La actividad del eje HPA se rige por la secreción de hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y vasopresina (VPA) por parte del hipotálamo. Esto, a su vez, activa la secreción de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) por la glándula pituitaria, que finalmente estimula la secreción de glucocorticoides por la corteza suprarrenal. Los glucocorticoides ajustan las funciones de casi todos los tejidos del cuerpo, sin embargo, el efecto fisiológico más conocido es la regulación del metabolismo energético. El desarrollo del eje HPA y de las regiones cerebrales implicadas en su regulación comienza en el periodo intrauterino y continúa tras el nacimiento, estando protegido por diversos mecanismos en el cerebro en maduración. Además, en varios estudios se ha señalado que la exposición al estrés en los primeros años de vida tiene numerosas consecuencias para la función del eje HPA en la edad adulta.^{37, 42}



Las experiencias de estrés intenso en la primera infancia están relacionadas con cambios en la expresión génica de los genes relacionados con la respuesta al estrés (eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal) asociados a la hiperactividad del sistema nervioso autónomo y a procesos corticales y subcorticales de neuroplasticidad y neurodegeneración, por lo que pueden tener graves consecuencias para la salud física y psicológica del individuo.²⁸

El estrés comprende una serie de respuestas del organismo ante situaciones que representan una amenaza para su equilibrio, ya sea físico, psicológico o de otro tipo. Los factores estresantes del entorno llegan al hipotálamo, que libera CRH (hormona liberadora de corticotrofina) o CRF (factor liberador de corticotrofina) en la adenohipófisis o glándula pituitaria anterior. Esto libera ACTH (corticotrofina) que, a su vez, actúa sobre las glándulas suprarrenales, estimulándolas para que produzcan y secreten cortisol. El cortisol aumentará los ácidos grasos libres y la glucosa en sangre, proporcionando energía para hacer frente a la situación estresante.⁴³

Cuando el estrés perdura, puede desarrollarse un estrés crónico y, por tanto, una activación excesiva del eje HPA. En consecuencia, esto conlleva una mayor probabilidad de desarrollar numerosas patologías físicas, como diabetes, hipertensión, problemas cardiovasculares, trastornos de la alimentación y del sueño, entre otros, así como cuadros de ansiedad que pueden derivar en diversos trastornos psicológicos como trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión mayor y otras patologías que tienen la ansiedad como factor básico en su constitución.^{28, 42, 44}

Los ambientes estresantes, la mala alimentación y los malos tratos pueden activar marcadores epigenéticos, sustancias químicas que activan o desactivan determinados genes, afectando a su expresión y repercutiendo en el propio desarrollo infantil y en la transmisión genética a la siguiente generación, es decir, teniendo implicaciones transgeneracionales.^{1, 45}

El entorno: un modelador del desarrollo



Considerando el entorno desde el periodo intrauterino, los resultados de las investigaciones que evalúan la interrelación entre el entorno y el neurodesarrollo apuntan a una correlación entre la ansiedad materna y el desarrollo del cerebro de los bebés, desde la gestación y hasta los primeros meses de vida. Según estos estudios, las concentraciones elevadas de cortisol materno interfieren en el crecimiento del cerebro de los bebés.^{46, 47}

La exposición al estrés crónico en el período de desarrollo infantil puede inducir alteraciones significativas en el desarrollo estructural y funcional del eje HPA y de sus principales reguladores externos, la amígdala, el hipocampo y la corteza prefrontal, lo que puede tener graves consecuencias a largo plazo, aumentando el riesgo de desarrollar psicopatologías.⁴²

La reducción del hipocampo, una región del cerebro importante para la memoria y la modulación del estrés, se ha asociado a psicopatologías como la depresión y el estrés postraumático, entre otras. Según estos estudios, los niños con antecedentes de malos tratos presentaban una reducción del hipocampo, una estructura neuroanatómica que estaría relacionada con trastornos de ansiedad.^{48, 49}

Los estudios también han llamado la atención sobre la cuestión transgeneracional, ya que el estrés intenso experimentado en la infancia puede modificar la cromatina, alterando la expresión de genes que regulan el núcleo accumbens, así como el hipocampo. Estas alteraciones podrían dar lugar a cambios en las características fisiológicas y de comportamiento de los individuos, que podrían transmitirse tanto en la duplicación celular sistémica como en la transmisión a las generaciones futuras.⁵⁰

Sin embargo, si se ha demostrado que el estrés de la privación o el maltrato materno tiene efectos negativos sobre estas estructuras⁵¹, por otro lado, los cuidados maternos ayudarían a promover una adaptación a la respuesta de estrés llevada a cabo por el eje HPA y el desarrollo saludable del hipocampo y otras estructuras subcorticales.³⁷

Los investigadores que pretendían investigar los efectos transgeneracionales utilizaron ratones modificados genéticamente para trastornos de la memoria y los criaron en un entorno enriquecido con juguetes, ruedas de actividad e interacción social. Según los autores, los ratones programados para trastornos de la memoria adquirieron una memoria normal y los ratones de la siguiente generación también heredaron una memoria normal, a pesar de tener la información genética para el trastorno y no haber sido criados en un entorno enriquecido con estímulos como los de la primera generación.⁵²



Los traumas sufridos en la infancia también se asociaron a niveles más bajos del factor neurotrófico derivado del cerebro, BDNF, que desempeña un papel importante en la neurogénesis y la supervivencia de las neuronas.^{5, 18, 58}

Así pues, los procesos epigenéticos generados a partir de la interacción con el entorno pueden afectar al desarrollo infantil de forma positiva o negativa, en función del contexto de cuidado experimentado por el niño.²⁶

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Brasil es considerado actualmente un líder mundial en términos de abuso, negligencia y maltrato infantil. Datos proporcionados por la Sociedad para la Prevención del Abuso y Negligencia contra los Niños, institución vinculada a la Organización de las Naciones Unidas (ONU) y a la Organización Mundial de la Salud (OMS), muestran estadísticas alarmantes.

Este estudio pretendía conocer el impacto de los cuidados maternos en el desarrollo neurofisiológico y psicológico del niño. La propuesta se basó en la teoría de Donald W. Winnicott (1896 - 1971), que subraya la importancia de los cuidados maternos para el desarrollo físico y psicológico de los niños con los descubrimientos de la neurociencia, especialmente la epigenética, retratados en la revisión bibliográfica aquí presentada.

En su teoría, Winnicott hace hincapié en el cuidado materno, que denomina "ambiente" y que va más allá de las cuestiones básicas de supervivencia. Según el autor, este cuidado, que no tiene que ser perfecto, debe ser suficiente para ofrecer un ambiente nutritivo, acogedor y estimulante para el pleno desarrollo potencial del niño en términos fisiológicos y en la construcción de su personalidad. En ausencia de este entorno facilitador del desarrollo, se pondrían en peligro las implicaciones para la salud integral del individuo.^{4, 5, 6, 8}

Del mismo modo, las neurociencias en el campo de la epigenética han tratado de comprender hasta qué punto un entorno puede modelar el desarrollo de los individuos, destacando a través de los resultados de sus investigaciones que el maltrato, la negligencia o el abuso en la infancia serían un factor comprometedor, en la medida en que hace que el entorno sea tóxico y, por lo tanto, inadecuado para el desarrollo del potencial físico y psicológico del ser.^{12, 36, 37}



Los resultados de esta revisión muestran una fuerte correlación entre ambientes estresantes crónicos y graves implicaciones para el desarrollo estructural y funcional del cerebro en la primera infancia, con múltiples consecuencias para la salud física y mental de los individuos en desarrollo.^{40, 41, 46}

Según la epigenética, los ambientes estresantes crónicos que implican maltrato y negligencia activan marcadores epigenéticos o sustancias químicas capaces de activar o desactivar determinados genes, afectando a su expresión y, como consecuencia, provocando cambios significativos en el desarrollo estructural y funcional del eje HPA, la amígdala, el hipocampo y el córtex prefrontal.^{1, 45}

Las alteraciones epigenéticas, a su vez, están directamente relacionadas con el eje HPA (pituitario-adrenal), vinculado a las respuestas fisiológicas ante situaciones de estrés. Responsable de la regulación neuroendocrina de los procesos fisiológicos, el eje HPA comprometido tendría consecuencias para el equilibrio de diversos sistemas del organismo y podría conducir a una amplia gama de patologías en la vida adulta, incluyendo problemas cardiovasculares, diabetes, cáncer, entre otros.^{19, 41, 53}

Así pues, el estrés temprano podría tener efectos beneficiosos o desventajosos dependiendo del entorno en el que se desarrolle el niño.^{26, 28} Esto se debe a la importancia del aspecto adaptativo del estrés, ya que la exposición natural al estrés generalmente prepara a un organismo para la adversidad a lo largo de la vida.^{42, 54}

En otras palabras, cuando se considera el desarrollo en un entorno de cuidado adecuado, como propone Winnicott^{5, 8}, la experiencia natural del estrés tiene el potencial de promover la resiliencia y la fortaleza, convirtiéndose así en un elemento positivo.³⁷

Sin embargo, en un ambiente donde la exposición al estrés es intensa, aumenta la posibilidad de desarrollar enfermedades en general, así como psicopatologías.^{25, 48, 55} Esto se debe a que, según estudios epigenéticos, los ambientes estresantes inducen la atrofia de áreas importantes del cerebro, como el hipocampo. La reducción del hipocampo está relacionada con trastornos de ansiedad y puede inducir el desarrollo de depresión, estrés postraumático y ansiedad generalizada.⁴⁹ Otro aspecto importante relacionado con el eje HPA es la acción de los glucocorticoides en desequilibrio, que daría lugar a una inhibición por retroalimentación negativa del eje



HPA con un aumento significativo de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), lo que provocaría una resistencia a los glucocorticoides que, a su vez, provocaría un aumento de los marcadores inflamatorios que daría lugar a enfermedades a lo largo de la vida, y la hipercortisolemia también podría dar lugar a trastornos mentales.⁵⁶

Así, mientras que se ha demostrado que el estrés temprano debido al maltrato y la negligencia tiene consecuencias negativas para las estructuras corticales y subcorticales, los cuidados maternos ayudarían a promover la adaptación a la respuesta al estrés por parte del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (eje HPA) y el desarrollo saludable del hipocampo y otras estructuras subcorticales.⁵⁷

Además, los traumas infantiles también se han asociado a niveles más bajos del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que desempeña un papel importante en la neurogénesis y la supervivencia de las neuronas, así como en la plasticidad cerebral.

Merece la pena recordar lo importante que resulta para el desarrollo la cuestión de la plasticidad cerebral en los procesos creativos y las respuestas a las situaciones de la vida.^{5, 18, 58}

Otro factor importante señalado en las investigaciones es la cuestión transgeneracional.^{52,59} El estrés crónico, que puede alterar la cromatina, modifica la expresión de genes que regulan regiones cerebrales como el núcleo accumbens, así como el hipocampo.⁵⁰ En consecuencia, las características fisiológicas y conductuales de los individuos se verían comprometidas, lo que podría transmitirse tanto en la duplicación sistémica de células como en la transmisión a generaciones futuras, multiplicando el compromiso de las generaciones venideras.^{1, 9, 45}

Existen, por lo tanto, fuertes evidencias en 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.^{3,13} La correlación entre el estrés crónico experimentado en la primera infancia debido a maltratos, abusos o negligencia en los cuidados y el desarrollo de trastornos físicos y mentales a lo largo de la vida, evidenciada por estudios científicos, está en consonancia con la teoría postulada por Winnicott a lo largo de su obra. Estos estudios asocian condiciones ambientales inadecuadas con alteraciones duraderas en los circuitos cerebrales frontales y subcorticales, así como alteraciones en el equilibrio fisiológico, cognitivo y psicológico del individuo difíciles de revertir^{10, 27}, especialmente en lo que se refiere a estructuras cerebrales con desarrollo comprometido en la primera infancia.^{44, 53, 54}



Mientras tanto, los efectos epigenéticos, a diferencia de las mutaciones genéticas, pueden ser reversibles en algunos casos, aunque lentamente y con dificultad.^{26, 60} La cuestión que se plantea son los medios, las herramientas que habría que utilizar para dicha reversión, como terapias, programas de apoyo social, sensibilización de los padres y apoyo a las víctimas. Es importante recordar que, una vez establecida la enfermedad, el camino hacia la curación requiere mucho trabajo y depende de la respuesta de cada individuo, además de tener un coste social muy elevado.⁴¹ En este sentido, esta revisión infiere que la prevención sería un excelente camino a seguir.

A pesar de las numerosas limitaciones de este estudio, incluyendo el tamaño de la muestra de artículos analizados en esta revisión narrativa, y las dificultades inherentes al análisis de niños en situaciones de maltrato, negligencia y abuso, enfatizamos la extrema importancia de continuar investigando en esta dirección, ya que todo niño tiene derecho a desarrollar plenamente todo su potencial. Además, se recomienda que estos resultados y los venideros fomenten el desarrollo de programas de sensibilización para padres y cuidadores como forma de prevenir y remediar el problema, así como la formación de profesionales y las intervenciones terapéuticas para apoyar a los niños víctimas de esta condición. Los individuos, las familias y la sociedad sólo pueden salir ganando con ello.

CONCLUSIONES

Diversos estudios, realizados tanto en animales como en seres humanos, han demostrado el impacto sustancial que la exposición a situaciones y entornos crónicamente estresantes durante la primera infancia puede tener sobre los sistemas neurofisiológicos y psicológicos. Esta exposición provoca cambios notables en aspectos neuroendocrinos, autonómicos y conductuales. Los individuos con antecedentes de maltrato, abuso o negligencia en la infancia mostraron alteraciones estructurales significativas como reducción del volumen del hipocampo, reducción de la corteza prefrontal, reducción del volumen del cuerpo calloso, aumento de la actividad y volumen de la amígdala. Estos factores tendrían un impacto determinante en el desarrollo cerebral y, por tanto, podrían desencadenar cambios



sustanciales en los sistemas de regulación fisiológica. Esto, a su vez, podría contribuir a la aparición de enfermedades, desequilibrios somáticos y cognitivos y posibles trastornos mentales. Así pues, basándose en los resultados obtenidos en la investigación analizada, este estudio apoya el fundamento científico de la teoría de Donald Winnicott, que subraya la importancia crucial de proporcionar a los niños un entorno afectuoso, estimulante y acogedor durante la primera infancia. Como enfatiza el autor, los niños deben tener un buen comienzo que les dé la oportunidad de desarrollarse física y psicológicamente como individuos plenos y sanos.

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-Riggelman 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.