plural REVISTA DE PSICOLOGIA UNESP BAURU

unesp

ALTERAÇÕES EPIGENÉTICAS E PREDISPOSIÇÃO À DEPRESSÃO NA VIDA ADULTA: *UMA REVISÃO INTEGRATIVA*

Leandro dos Santos da FONTOURA[1]
Yolanda FLORES E SILVA[2]

Resumo

Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde, a depressão representa a principal causa de incapacidade no mundo. O aparecimento da depressão é facilitado por fatores de risco genéticos e ambientais (particularmente o estresse). Criando uma ponte entre esses campos, a epigenética estuda como experiências de vida influenciam a expressão dos genes. Assim, o objetivo desta pesquisa consiste em descrever os achados em genética comportamental que exploram a relação entre depressão na idade adulta e alterações epigenéticas causadas por estresse na infância. O método consistiu em uma revisão integrativa com pesquisa em seis bases de dados (PubMed, Nature, Taylor and Francis, Capes, Scielo e BVS). Os resultados apontaram que alterações causadas por estresse na infância aumentam a predisposição para sintomas depressivos na idade adulta. Entretanto, destaca-se o caráter cumulativo dessas alterações, bem como as limitações das pesquisas e ausência de pesquisas brasileiras.

Palavras-chave: Adversidade infantil; Depressão; Epigenética; Estresse.

EPIGENETIC ALTERATIONS AND PREDISPOSITION FOR DEPRESSION IN ADULT LIFE: *AN INTEGRATIVE REVIEW*

Abstract

According to the Pan-American Health Organization, depression represents the main cause of incapacity in the world. The appearance of depression is facilitated by both genetic and environmental risk factors (particularly stress). Drawing a bridge between those fields, epigenetics studies how life experiences influence gene expression. Thus, the goal of this research consists in describing behavioral genetics findings that explore the relationship between depression in adult life and epigenetic alterations caused by childhood stress. The method consisted in an integrative review with searches in six databases (PubMed, Nature, Taylor and Francis, Capes, Scielo and BVS). The results point out that alterations caused by stress increase the predisposition for depressive symptoms in adulthood. However, it's worth noting the cumulative trait of these alterations, as well as limitations in the research and the absence of Brazilian studies.

[1] Universidade do Vale do Itajaí (Univali), Itajaí, SC, Brasil. E-mail: leandro.fontoura@edu.univali.br. ORCID: https://orcid.org/0009-0000-2002-9298

[2] Universidade do Vale do Itajaí (Univali), Escola de Ciências da Saúde, Itajaí, SC, Brasil. E-mail: yolanda@univali.br. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0585-8789

Fontoura, L. S., & Flores e Silva, Y. (2026). Alterações epigenéticas e predisposição à depressão na idade adulta: uma revisão integrativa. *PLURAL – Revista de Psicologia UNESP Bauru*, *6*, e026003.

Keywords: *Childhood adversity; Depression; Epigenetics; Stress.*

ALTERACIONES EPIGENÉTICAS Y PREDISPOSICIÓN A DEPRESIÓN EN LA VIDA ADULTA: *UNA RESVISIÓN INTEGRATIVA*

Resumen

Según la Organización Panamericana de Salud, la depresión representa la principal causa de incapacitación en el mundo. Lo aparecimiento de depresión es facilitado por fatores de risco genéticos y ambientales (principalmente el estrese). Criando un puente entre estos campos, la epigenética estudia como experiencias de vida influencian la expresión genética. Así, el objetivo dista pesquisa consiste descreer los hallazgos en genética comportamental que exploran la relación entre depresión en la adultez y alteraciones epigenéticas causadas por estrese en la infancia. El método consistió en una revisión integrativa con pesquisa en seis bases de datos (PubMed, Nature, Taylor and Francis, Capes, Scielo y BVS). Los resultados apuntan que alteraciones epigenéticas causadas por estrese en la infancia aumentan la predisposición para síntomas depresivos en la adultez. Sin embargo, se destaca el carácter cumulativo distas alteraciones, bien como las limitaciones de las pesquisas y la ausencia de pesquisas brasileñas.

Palabras-clave: *Adversidad infantil; Depresión; Epigenética; Estrese.*

1. INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior (TDM) corresponde à principal doença incapacitante atualmente, com estimativas apontando para 300 milhões de pessoas atingidas em todo o mundo, e 800 mil casos de suicídio por ano (OPAS, 2023). Com uma miríade de pesquisas explorando sua etiologia, esforços infrutíferos foram empregados para descobrir marcadores biológicos para denunciar o quadro (Farrell et al., 2018).

Por outro lado, estudos demonstraram-se úteis quanto à delineação da relação entre eventos adversos durante a infância e alterações epigenéticas que predispõem o indivíduo ao desenvolvimento de TDM (Li et al., 2020). Segundo Cunningham, Nestler e Walker (2019), a epigenética consiste na alteração da expressão dos genes, sem mudanças na sequência dos aminoácidos que os compõem. Em outras palavras, refere-se a mudanças na maneira como os genes atuam e a frequência com a qual são ativados, e não em modificação na informação do DNA. De acordo com Cunningham, Nestler e Wlaker, como verificado em diversas pesquisas envolvendo camundongos que passaram por algum tipo de negligência materna nos primeiros dias de vida, alterações na expressão genética serviram como preditores de comportamento depressivo na fase adulta.

Dessa forma, o estudo epigenético apresenta grande relevância por demonstrar como alterações na expressão genética podem afetar o comportamento do indivíduo e seus

descendentes em modelos animais (Cunningham, Nestler & Walker, 2019). No caso de humanos, as pesquisas em epigenética vêm demonstrando grande poder de predição de transtornos psicológicos, especialmente ao controlar-se para eventos estressores durante a infância (Alameda et al., 2022). Um dos mecanismos de alteração da expressão genética que mais recebeu atenção da comunidade científica foi a metilação dos fatores de transcrição. Os fatores de transcrição consistem em pedaços não codificantes da fita de DNA que promovem a transcrição da informação genética. Ou seja, são trechos do DNA que não promovem a sintetização de novas proteínas (função principal do material genético), mas regulam a ativação do resto da fita à qual pertencem. A metilação dos fatores de transcrição tende a inibir a ativação do gene (Hing; Potash; Sathyaputri, 2017).

Segundo Hing, Potash e Sathyaputri (2017), a metilação de fatores de transcrição pode causar alterações no funcionamento de sistemas neurais que predispõem o sujeito a uma série de transtornos psicológicos. Ilustrando essa colocação, os autores pontuam como o estresse pode induzir a metilação de regiões específicas do gene BDNF, central para o funcionamento da neuroplasticidade. Tais mudanças foram apontadas pela pesquisa como presentes em indivíduos deprimidos.

Ainda em relação ao estresse, Doherty e Roth (2018) apontam para aumento na metilação de genes codificadores de receptores de glicocorticoides participantes do feedback negativo do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). De acordo com as pesquisadoras, eventos adversos durante a infância podem estimular a inativação desses genes através da metilação, levando a um eixo HPA mais ativo na fase adulta. Com isso, a predisposição para transtornos psicológicos, incluindo a depressão, é aumentada. Em sua revisão, as autoras demonstram essas alterações como altamente presente em vítimas fatais de suicídio.

1.1 Genética comportamental

O reducionismo e a eugenia estão associadas com práticas pseudocientíficas dominantes na história da genética. O reducionismo pode ser notado na corrente de pensamento que buscava explicar a forma como as pessoas agiam através de seus genes. Ou seja, pesquisadores reducionistas postulam sequências específicas de DNA como causadoras únicas e diretas do comportamento de indivíduos. Tais visões serviram como justificativa de ideologias eugenistas e preconceituosas, que por sua vez promoveram holocaustos, linchamentos e organizações sociais segregadoras e discriminantes (Sapolsky, 2021).

Nesse interim, Willoughby et al. (2023) destacam a presença de raciocínios reducionistas e eugenistas desde a criação da genética comportamental. Segundo os autores, a criação do campo foi formalizada por Francis Galton no século XX, que cunhou o termo “bem-nascido” para descrever aqueles cujo perfil genético era considerado “superior”. Suas ideias foram bem aceitas por políticos progressistas e figuras influentes entusiastas do bem-estar coletivo. Para tal, dispunham-se a forçar a esterilização dos grupos que apresentavam fenótipos “inferiores” (Willoughby et al., 2023).

A organização social eugenista desenvolvida em países ocidentais, como os Estados Unidos, foi usada como modelo para versões mais extremas e violentas, como a Alemanha nazista. Após a Segunda Guerra Mundial, no entanto, o movimento cultural foi de oposição à eugenia, e, por extensão, à genética comportamental também (Willoughby et al., 2023).

Por mais que incontáveis avanços na genética comportamental demonstrem a falsidade e o caráter pseudocientífico de afirmações reducionistas e eugênicas (Pinel, 2017; Sapolsky, 2021), ainda persistem na cultura visões desse tipo. Meyer et al. (2022) descrevem o "essencialismo genético" - o comportamento popular de explicar os genes como causa única e isolada de características comportamentais (e/ou de etnias). Em suas pesquisas, os autores demonstram evidências apontando que quanto mais hediondo for um crime violento, maior o grau no qual as pessoas tendem a citar os genes como causadores do comportamento agressivo. Ademais, esses sujeitos caracterizam os agressores como assassinos por natureza (do inglês "natural born killers").

Com o antagonismo contra a genética comportamental dominando o campo de diversas ciências - inclusive a psicologia – no pós-guerra, raciocínios inteiramente ambientalistas ganharam espaço para florescer, explicando o desenvolvimento humano a partir do princípio da tabula rasa (Willoughby et al., 2023). Apenas na década de 60, quando universidades americanas publicaram estudos sobre gêmeos, é que a genética comportamental voltou a ser fomentada, porém, dessa vez, sob a influência de ideologias não eugenistas (Pinel, 2017; Willoughby et al., 2023). O foco dessa empreitada, de acordo com Pinel (2017), era a estimativa da herdabilidade, ou seja, uma tentativa de calcular o quanto as diferenças genéticas *contribuem* para (e não determinam) as diferenças psicológicas. Para isso, os pesquisadores comparam gêmeos monozigóticos (criados no mesmo zigoto) com dizigóticos (criados em zigotos diferentes na mesma gestação), e gêmeos monozigóticos separados no nascimento que cresceram em famílias distintas. Estudos desse tipo que usaram amostras ocidentais representativas apontam para uma média de 40 a 80% de herdabilidade para características comportamentais complexas (inteligência, agressividade, traços de personalidade, religiosidade, etc.) (Pinel, 2017).

Em adição a isso, outro tipo de pesquisa explorando a relação entre genética e características psicológicas é o estudo de associação genômica ampla (do inglês genome-wide association studies, GWAS). Segundo Willoughby et al. (2023), esse modelo, possibilitado pelo Projeto Genoma Humano, serve para identificar características psicológicas complexas e verificar quais conjuntos de genes as pessoas com essas características comumente apresentam, e aprimorar as estimativas de herdabilidade produzidas por estudos de gêmeos. Huider et al. (2024) apontam para a importância de compor coortes largas (normalmente com milhares de pessoas) para garantir validade dos dados dos GWAS's (Willoughby et al., 2023). Um dos primeiros GWAS's explorando a relação entre Transtorno Depressivo Maior (TDM) e genética, por exemplo, foi conduzido nos Países Baixos, com 1738 casos de estudo e 1802 de controle (Huider et al., 2024).

No viés das GWAS's, uma das principais limitações encontra-se na ancestralidade dos casos de estudo. Como destaca Giannakopoulou et al. (2021), 102 variações genéticas foram associadas com TDM. No entanto, a maioria das pesquisas foram conduzidas em coortes europeias. Por mais que a extrapolação dos resultados para outras populações possam fornecer estimativas úteis, faz-se primordial coletar dados diretamente em outras culturas, como realizou Giannakopoulou et al. (2021) no leste asiático com 15.771 casos de TDM e 178.777 controles. Seus resultados evidenciaram uma sobreposição parcial de correlações anteriores - de estudos com ancestralidade europeia - entre a genética e o transtorno. Ou seja, alguns genes que nas coortes europeias apresentaram associação não o fizeram nas asiáticas; por outro lado, genes cuja relação não foi encontrada em outras sociedades foram associados nos grupos estudados.

Outrossim, Giannakopoulou et al. (2021) pontuam o altíssimo fator poligênico do TDM: o fator de risco genético para a doença está distribuído em uma vasta gama de variações genéticas, implicando que são os conjuntos de genes que representam fatores de risco, e não genes isolados. Além disso, evidências apontam que comportamentos comuns em casos de TDM não necessariamente apresentam associação com os mesmos conjuntos de genes. Tentativas de suicídio, por exemplo, apresentam uma estimativa de herdabilidade variando de 17 a 45%. Contudo, estudos recentes indicam que os fatores de risco genético para tentativas de suicídio e mortes por suicídio podem ser diferentes (Li et al., 2022).

Um dos principais fatores de risco genético para desenvolvimento de TDM encontra-se nos sistemas GABAérgicos e glutamatérgicos, como indicado na meta análise de GWAS's conduzida por Als et al. (2023 et al.). Segundo os autores, um acúmulo de evidências multidisciplinares aponta para o desbalanço dos sistemas excitatório e inibitório do sistema nervoso como etiologia para diversos transtornos mentais, inclusive TDM. Não obstante, a conclusão da pesquisa indica, primeiramente, que apenas uma pequena fração da herdabilidade do TDM foi elucidada pelo conhecimento científico atual, e que a identificação dos fatores de risco genético ainda não apresenta utilidade clínica relevante para tratamento e prevenção do transtorno. Como pontuado por Pinel (2017), para erguer essa ponte entre a teoria e a prática, faz-se primordial estudar a relação entre ambiente e expressão de genes – a epigenética.

1.2 Epigenética

Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829) propôs a Lei do Uso e Desuso, que durante muito tempo foi rechaçada na comunidade científica. Hodiernamente, no entanto, sua proposta ecoa no estudo de epigenética. Para Lamarck, as características de um determinado organismo que mais fossem utilizadas durante sua vida se desenvolveriam e seriam passadas adiante para sua prole, fazendo com que se tornassem presentes desde o nascimento em seus descendentes. O exemplo clássico disso está na girafa que, por esticar muito o pescoço para alcançar folhas altas, teria seu próprio pescoço alongado com os anos, e produziria filhotes com pescoços compridos (Souza; Oliveira; Fabiano, 2023). Ainda que mudanças tão visíveis

(alterações físicas dramáticas na prole) não sejam comuns na epigenética, e que as alterações estejam mais relacionadas com experiências de vida do que com o "uso e desuso", o estudo da expressão gênica apresenta, semelhante ao que foi sugerido por Lamarck, um padrão de hereditariedade que consiste em características produzidas pela história de vida do sujeito sendo passadas para sua descendência (Faria Junior, Neris & Oliveira, 2018; Oliveira, 2017; Souza, Oliveira & Fabiano, 2023).

No entanto, essas alterações não acontecem em nível genético, e sim na expressão dos genes. Em outras palavras, a epigenética não consiste em mudanças do DNA em si – na cadeia peptídica que codifica as informações do organismo -, e sim na ativação ou inativação do DNA. Dessa forma, alterações epigenéticas dizem respeito à mudança na frequência com que um gene é ativado e transformado em proteínas, ou silenciado e mantido sem uso (Ferreira, 2022; Faria Junior, Neris & Oliviera, 2018; Oliveira, 2017; Oliveira, Nobre & Padilha, 2022; Sales, 2018; Silva, 2020; Souza, Oliveira & Fabiano, 2023).

Portanto, a epigenética pode ser definida como o estudo de alterações na frequência da expressão genética causadas pelo ambiente e experiências de vida (Ferreira, 2022; Faria Junior, Neris & Oliveira, 2018; Sales, 2018; Souza; Oliveira; Fabiano, 2023). Como supracitado, essas alterações podem ser transgeracionais, ou seja, passadas de pais para filhos (Faria Junior, Neris & Oliveira, 2018; Oliveira, 2017; Souza, Oliveira & Fabiano, 2023). Ainda assim, apresentam a possibilidade de reversibilidade – o perfil epigenético apresentado por um sujeito em ambiente estressor pode ser revertido ao longo da vida caso se insira em outros ambientes não estressores (Ferreira, 2022; Faria Junior, Neris & Oliveira, 2018; Oliveira, 2017).

Além das mudanças transgeracionais na expressão genética e as sofridas em ambiente gestacional, alterações epigenéticas ocorrem durante toda a vida de um sujeito conforme ele passa por diferentes experiências. Ou seja, a epigenética não se limita à herdabilidade e ao contexto gestacional da vida, mas sim a todos os eventos que alguém possa experienciar (Ferreira, 2022; Faria Junior, Neris & Oliveira, 2018; Oliveira, 2017).

Dentre as alterações epigenéticas mais estudadas e bem caracterizadas na atualidade destacam-se: a metilação, acetilação e modificação de RNAs não codificantes (Faria Junior, Neris & Oliveira, 2018; Silva, 2020). A metilação é o mecanismo que mais foi relacionado a experiências de vida estressantes – inclusive as transgeracionais e intrauterinas (Ferreira, 2022; Oliviera, 2017; Oliveira, Nobre & Padilha, 2022) –, e consiste na adição de um radical metil no carbono 5 da citosina dos dinucleotídeos citosina-fosfato-guanina em ilhas CPGs. Esse processo é mediado pelas enzimas metiltransferases (DNMTs) (Oliveira; Nobre; Padilha, 2022; Sales, 2018; Silva, 2020). Com isso, genes hipermetilados sofrem silenciamento por conta do grupo metil dificultar e diminuir a probabilidade de transcrição (fase inicial da síntese proteica), o que se relaciona com diversas psicopatologias, inclusive ansiedade e depressão (Oliveira; Nobre; Padilha, 2022).

Para compreender a relação entre a epigenética e o transtorno depressivo maior, faz-se primordial descrever e esclarecer os aspectos principais dessa psicopatologia.

1.3 Transtorno Depressivo Maior

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) afeta aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo, e é considerado um dos principais causadores de incapacitação. Os prejuízos causados por essa doença têm impacto não apenas sobre a vida pessoal dos indivíduos afetados, mas também sobre suas relações sociais, familiares e profissionais, atingindo em certo nível todas as pessoas nesses campos (Fagundes, 2021).

De acordo com Fagundes (2021), os transtornos depressivos se enquadram nos transtornos de humores unipolares. Estes comumente apresentam permanência crônica e sintomas que estão relacionados principalmente com emoções negativas e/ou ausência de prazer (anedonia) (Fagundes, 2021).

No Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: Texto Revisado (DSM-V-TR) (APA, 2022), para fechar diagnóstico de TDM é necessária a presença de pelo menos cinco dos seguintes sintomas: humor deprimido; anedonia; perda ou ganho significativo de peso em um único mês sem estar fazendo dieta; insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa; capacidade reduzida de raciocínio ou concentração; e pensamentos recorrentes de morte. Dentre os cinco sintomas que uma pessoa com o quadro deve apresentar, dois obrigatoriamente devem ser humor deprimido e anedonia. Além disso, eles devem se repetir quase todos os dias por pelo menos duas semanas para enquadrar-se como TDM. Portanto, denota-se que essa doença diminui drasticamente a qualidade de vida do sujeito, e possui apresentações muito diferentes - duas pessoas podem apresentar sintomas antagônicos e mesmo assim serem diagnosticadas com o mesmo transtorno (APA, 2022).

Por mais que inúmeras pesquisas tenham sido realizadas para elucidar a patogênese do TDM, sua etiologia ainda não foi satisfatoriamente descrita (APA, 2022; Fagundes, 2021; Filavota, Shadrina & Slominsky, 2021).

Neste âmbito, Antunes (2019) denota o estresse como sendo uma resposta natural do organismo a ameaças encontradas no ambiente. Frente a elas, diversas alterações corporais são desencadeadas com o objetivo de aumentar as chances de sobrevivência - processo conhecido como “lutar ou fugir”. Essas respostas, que popularmente são conhecidas como medo, ansiedade ou estresse, aumentam o desempenho do organismo naquele momento em realizar as ações necessárias para garantir sua sobrevivência. No entanto, quando o estresse se apresenta cronicamente na vida de um sujeito, sem que ele tenha controle sobre os eventos estressores do ambiente, as chances de desenvolver uma doença - como transtornos depressivos, transtornos de ansiedade, doenças cardíacas, etc. - aumentam drasticamente (Antunes, 2019).

Em consonância com isso, Cui et al. (2024) propõem como tratamento eficaz para TDM a educação comportamental voltada ao desenvolvimento de hábitos saudáveis. Nessa estratégia, o objetivo é desenvolver pilares sólidos e protetivos contra fatores de risco. Dessa forma, os autores destacam a importância do sono regulado, da alimentação saudável, da prática regular de exercícios físicos e de cultivar uma rede de apoio de qualidade. Todas essas

atitudes, segundo os autores, promovem processos no organismo que dificultam o desenvolvimento dos fenômenos descritos nas hipóteses da TDM. Além disso, a psicoterapia faz-se valiosa no tratamento de TDM. Destacam-se: terapia de aceitação e compromisso (TAC), terapias cognitivas, terapias comportamentais e as psicodinâmicas (Cui et al., 2024).

Por fim, vale ressaltar a epidemiologia do TDM. Em uma revisão sistemática conduzida por Gutiérrez-Rojas et al. (2022), foram identificados diversos fatores sociodemográficos e de história de vida relacionados com a doença. Por exemplo, mulheres tendem a apresentar taxas de TDM maiores do que homens. Além disso, estar solteiro ou divorciado também apresentou relação significativa, bem como estar desempregado. Nesse quesito, nível socioeconômico baixo também foi identificado como fator de risco. Curiosamente, transtornos de personalidade não tiveram correlação fidedigna com TDM nesta revisão, mas alguns estudos encontraram forte correlação entre TDM e abuso infantil, bem como conjugal (configurando a violência de gênero e a infantil como fatores de risco poderosos). Dessa forma, fica claro o caráter complexo e multicausal do TDM, cuja etiologia é composta pela interação entre fatores biológicos, psicológicos e sociológicos (Gutiérrez-Rojas et al., 2022).

Considerando-se as informações supracitadas, a questão-problema que norteia esta investigação configura-se como: “Como pesquisadores da psicologia e áreas afins discutem as teorias que apontam a influência de alterações epigenéticas relacionadas ao estresse na infância sobre a probabilidade de desenvolver depressão na idade adulta?”. O objetivo primário foi definido como: “descrever os achados de pesquisa que exploram a relação entre depressão na idade adulta, alterações epigenéticas e eventos estressores na infância”; os secundários, como: “identificar pesquisas que apontem a relação entre depressão na idade adulta, alterações epigenéticas e eventos estressores na infância”, “descrever as estratégias e instrumentos investigativos dos pesquisadores que confirmam a relação entre depressão na idade adulta, alterações epigenéticas e eventos estressores na infância” e “comparar os resultados de pesquisas realizadas por Psicólogos e outros profissionais que estudam a temática da proposta de pesquisa”.

2. MÉTODO

O método de pesquisa foi do tipo qualitativo com busca de dados em acervos acadêmicos bibliográficos e/ou documentais dos últimos 10 anos. Trata-se de uma revisão integrativa descritiva e analítica realizada a partir de artigos científicos que apresentaram como tema central a relação entre alterações epigenéticas, eventos estressantes na infância e a depressão na vida adulta.

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados PubMed, Nature, Taylor and Francis, Capes, Scielo e BVS. Diante das informações sistematizadas, foi feita uma análise crítica sobre o alcance ou não dos objetivos propostos a partir da análise de Discurso do Sujeito Coletivo de Léfevre (2017).

Nas bases de dados PubMed, Nature e Taylor and Francis, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: ("DNA Methylation"[Title/Abstract] OR "Methylome-wide association study"[Title/Abstract] OR "Methylation"[Title/Abstract] OR "Methylome"[Title/Abstract] OR "Epigenomic"[Title/Abstract] OR "Epigenomics"[Title/Abstract] OR "Epigenetic"[Title/Abstract] OR "Epigenetics"[Title/Abstract] OR "Epigenome-wide association"[Title/Abstract]) AND ("Childhood Adversity"[Title/Abstract] OR "Adverse Childhood Experiences"[Title/Abstract] OR "Early-life adversity"[Title/Abstract] OR "early life stressors"[Title/Abstract] OR "early life stress"[Title/Abstract] OR "early life stress"[Title/Abstract]) AND ("mental disorders"[Title/Abstract] OR "mental health"[Title/Abstract] OR "depressive symptoms"[Title/Abstract] OR "Major Depressive disorder"[Title/Abstract] OR "Depression"[Title/Abstract]). Além disso, foram aplicados os seguintes filtros: apenas textos completos disponíveis dos últimos dez anos na PubMed, e apenas pesquisas dos últimos dez anos na Nature.

Nas bases de dados Capes, Scielo e BVS, foram utilizados os seguintes termos de pesquisa: ("Metilação de DNA" OR "Metilação" OR "Epigenômica" OR "Epigenoma" OR "Epigenética") AND ("Experiências adversas da infância" OR "estresse infantil" OR "estresse no início da vida") AND ("transtorno mental" OR "saúde mental" OR "sintomas depressivos" OR "transtorno depressivo maior" OR "Depressão"). Além disso, foram aplicados os seguintes filtros na Capes: apenas artigos de acesso aberto dos últimos dez anos em português inglês e espanhol.

E por que fazer uma Revisão Integrativa? Esta consta como uma das principais ferramentas utilizadas em pesquisa relacionada com a Prática Baseada em Evidências para encontrar dados que verifiquem a validade de hipóteses e/ou pressupostos que expliquem certos fenômenos. Para tal, a Revisão Integrativa é construída em seis passos: (1) definição da pergunta de revisão, na qual é delimitado o tema de pesquisa; (2) busca e seleção dos estudos primários, na qual critérios de inclusão são utilizados para escolher artigos a serem analisados; (3) extração de dados dos estudos primários, quando são extraídas informações que respondam aos objetivos propostos; (4) avaliação crítica dos estudos, onde se decide se os artigos em questão respondem à questão de interesse ou não; (5) síntese dos resultados da revisão, onde são explicadas e discutidas as evidências presentes nos artigos. Também procura-se identificar as lacunas de conhecimento, utilidades clínicas e limitações da revisão; e (6) uma apresentação da revisão, na qual as conclusões das evidências encontradas nos artigos são integradas e apresentadas para esclarecer o estado da arte do conhecimento científico acerca do tema proposto para investigação.

Os critérios de inclusão na busca realizada foram: ser trabalho científico (artigo) disponível na íntegra de forma online; ser resultado de pesquisa científica; ter como referência pesquisas bibliográficas e/ou com trabalho de campo realizada principalmente por professores universitários e/ou cientistas com mestrado e/ou doutorado; os estudos devem oferecer, para além da temática principal do estudo, um olhar interprofissional e interdisciplinar sobre a situação de saúde no sentido amplo, contemplando abordagens que

demonstrem a importância de um trabalho colaborativo e interprofissional na saúde em parcerias com outras áreas do conhecimento. Excluiu-se: artigos científicos de revisão; artigos em base de dados de acesso pago; artigos resultantes de TCC mesmo com o orientador à frente da pesquisa.

Após a etapa inicial de seleção e sistematização dos artigos em quadros, se iniciou a análise descritiva e analítica à luz do Discurso do Sujeito Coletivo (DSC). Este modelo de análise permite redigir discursos a partir das informações obtidas dos artigos, considerando expressões, ancoragem, ideias e discursos do material selecionado para leitura. Importante explicar que cada artigo e os profissionais que os produziram são considerados 'informantes' que produzem discursos. Segundo Lefèvre (2017; 2006) para se chegar à um discurso significativo, é preciso agrupar os resultados em categorias e subcategorias de análise. Quando se trabalha com esse tipo de análise, podemos ter muitos 'informantes' (e nesse caso a pesquisa tende a ser quanti-qualitativa) ou poucos 'informantes' – quando se deseja ter uma ideia básica (inicial) dos discursos sobre o tema de interesse dos pesquisadores (e nesse caso a pesquisa fica como apenas qualitativa). As análises seguiram as etapas a seguir:

Etapa 1: leitura sistematizada em que se identificam as expressões chaves mais pontuais, as ideias centrais resultantes dessas expressões, a ancoragem ou suposta base/origem destas respostas segundo cada pesquisador em seus textos até que se chegue ao discurso coletivo mais forte ou importante. Nessa etapa de análise o discurso pode responder aos objetivos da pesquisa ou não;

Etapa 2: a partir das respostas obtidas e sua disposição em quadros ou diagramas, será possível verificar se os objetivos foram atendidos e se as respostas obtidas podem auxiliar na divulgação ou disseminação dos conhecimentos relacionados a temática da pesquisa. Estes resultados também devem ser sempre de acordo ou segundo o que as leituras identificam como mais significativo;

Etapa 3: é quando se faz uma análise reflexiva sobre os resultados, considerando cada objetivo que nossa proposta deseja alcançar.

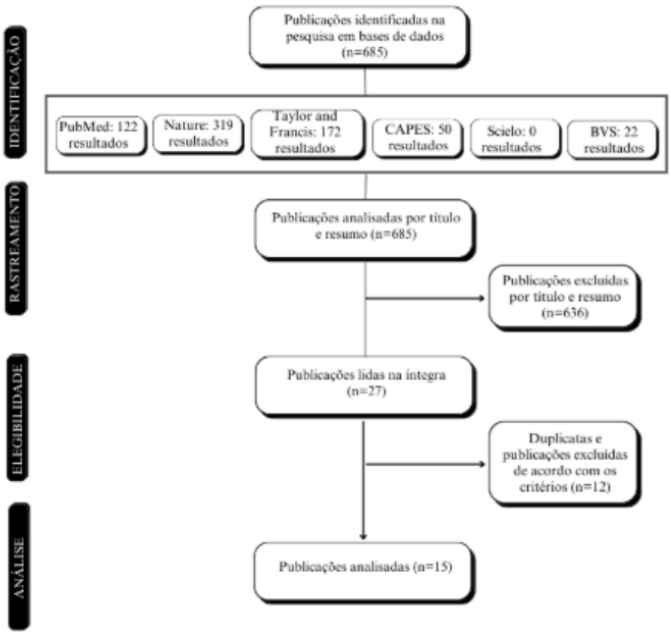
A coleta e análise das informações obtidas com uso do DSC, seguem sempre o modelo de reflexão crítica de Freire (2006a; 2006b). Em cada momento considerou-se o que foi coletado nos artigos e os profissionais que os elaboraram. Nesse sentido, é a partir deste momento que se inicia a preparação de um sumário para elaboração do artigo de Revisão mostrando-o enquanto um texto com uma interpretação narrativa que une os discursos e compara os resultados obtidos conforme a metodologia utilizada nas bibliografias e/ou os pesquisadores que realizaram a pesquisa e suas áreas de formação.

3. RESULTADOS

Nesta revisão, investigou-se os achados das pesquisas de acesso aberto voltadas a essa temática em seis bases de dados. A Figura 1 apresenta o fluxograma com o processo de seleção e exclusão dos artigos.

Figura 1

Fluxograma de Resultados da Revisão Integrativa



Fonte: elaborado pelos autores (2025)

A Tabela 1 apresenta as informações mais pertinentes de cada um dos 15 artigos analisados. Com base nisso, **a relação entre alterações epigenéticas causadas por eventos estressores na infância e maior probabilidade de desenvolver TDM na idade adulta** foi apoiada pelos resultados de nove pesquisas e contrariado pelo resultado de seis. Em alguns casos, a relação mantinha proporção direta com os sintomas (isto é, quanto mais alterações epigenéticas, mais sintomas), e em outros, inversa (quanto mais alterações, menos sintomas).

As estratégias e métodos utilizados pelos autores apresentaram certa homogeneidade: 12 estudos foram correlacionais, observacionais e transversais; um foi prospectivo, correlacional e longitudinal; e dois foram associações de interação genoma-ambiente amplos. Os estudos correlacionais, observacionais e transversais, em geral,

utilizaram a estratégia de recrutar participantes adultos, aplicar questionários para verificar a presença de traumas infantis, entrevistas para investigar a presença e intensidade de sintomas depressivos, e análise de material genético para investigar alterações epigenéticas. Em seguida, era feita a análise para verificar relações entre as variáveis de interesse.

O estudo prospectivo, correlacional e longitudinal teve duas etapas: inicialmente, foram coletadas amostras de materiais genéticos de crianças e adolescentes para análise epigenética e informações acerca de traumas infantis. Em seguida, foram criadas pontuações de risco de metilação para cada participante, que se relacionavam exclusivamente com traumas infantis. Essas pontuações foram então usadas na predição de transtornos depressivos na idade adulta. Na segunda etapa do estudo, anos depois, os participantes foram entrevistados novamente na idade adulta e para verificar a presença de sintomas depressivos. Então, verificou-se se a pontuação de risco de metilação foi capaz de prever os desfechos de interesse.

Os estudos de associação de interação genoma-ambiente amplos possuíram algumas diferenças em suas estratégias. Howard *et al.* (2022) coletaram informações acerca de traumas infantis, período de nascença (mês do ano e se o parto foi prematuro ou não), informações sociodemográficas no momento de nascença e TDM através de entrevistas com enfermeiras. Em seguida, foi coletado material genético. Chen *et al.* (2022) pesquisaram no *BioBank* as informações genéticas dos participantes e apresentaram para eles, de forma online, quatro perguntas sobre o contexto de adversidade na infância, e uma pergunta questionando quando foi a primeira vez que eles passaram por um período de duas semanas de tristeza, depressão e perda de interesse em atividades normais. Ambos os estudos correlacionaram as informações sobre os participantes com alterações epigenéticas e sintomas depressivos.

Das 15 publicações analisadas, apenas em cinco pode-se identificar autores principais que trabalham na área de psicologia. Nas demais pesquisas, os escritores principais pertencem a áreas que variam de psiquiatria, epidemiologia, biomedicina e medicina, constituindo (em todas as 15 pesquisas analisadas) equipes multiprofissionais com grande variedade de atuações.

Tabela 1

Caracterização das Publicações Selecionadas

Autor/Ano	Participantes	Metodologia	Objetivos	Resultados
Bruzzone *et al.*, 2024	90 participantes com TDM e 297 saudáveis. Todos voluntários de pesquisas na Universidade de	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Investigar a associação entre metilação de genes periféricos (SLC6A4 e TPH2) com funcionamento de	Sem associações entre metilação de DNA periférico, funcionamento de 5HTT e 5HT4, e estresse na infância.

	Copenhagen. Sem informações sociodemográficas.		5HTT e 5HT4 em cérebros vivos; analisar associação entre níveis de metilação e relatos de estresse na infância.	
Cosentino *et al.*, 2022	63 participantes (23 mulheres) caucasianos sem diagnósticos psiquiátricos	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Investigar a relação entre expressão reduzida do gene MECP2, exposição a estresse durante infância e adolescência, e sintomas depressivos na idade adulta	Relação pequena entre baixa expressão de MECP2 e sintomas depressivos em mulheres
Tozzi *et al.*, 2018	50 participantes sem diagnóstico psiquiátrico e 56 com TDM (há um erro no artigo: o N relatado na Tabela 1 é diferente do relatado no texto). Sem informações sociodemográficas.	Estudo correlacional, observacional e transversal com duas coortes e informações coletadas em anos diferentes.	Investigar a relação entre expressão do gene FKBP5, sintomas depressivos, exposição à adversidade infantil e atividade cerebral.	Relação significativa entre exposição à adversidade infantil, sintomas depressivos e baixa metilação de FKBP5. Relação baixa entre metilação e atividade cerebral.
Tyrka *et al*, 2016	340 participantes (213 mulheres) recrutados em diferentes estudos e diferentes locais dos EUA, com maioria de raça branca, e menos da metade com ensino superior concluído. 184 apresentavam transtornos depressivos, de ansiedade ou de abuso de substância.	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Investigar a relação entre metilação da região promotora do gene NR3C1, adversidade infantil, transtornos depressivos, de ansiedade e de abuso de substância.	O grupo "sem adversidade/sem transtornos" apresentou níveis mais altos de metilação, enquanto o grupo com adversidade e transtorno apresentou baixa metilação. O nível de metilação estava inversamente relacionado com o número de traumas infantis, porém não se relacionou com TDM.

Edelmann *et al.*, 2024	358 participantes europeus divididos em: sem diagnóstico (189), TDM (64), transtorno de personalidade borderline (40) e transtorno de ansiedade social (65). Sem informações sócio-demográficas.	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Investigar a relação entre adversidade infantil, alterações epigenéticas no gene PXDN, e diagnóstico de TDM, transtorno de ansiedade social e transtorno de personalidade borderline.	Maior nível de metilação no gene PXDN em indivíduos com depressão que experienciaram altos níveis de estresse na infância.
Comtois-Cabana *et al.*, 2023	156 homens de 18 a 35 anos sem diagnósticos psiquiátricos e baixo nível de sintomas depressivos. Foram coletadas informações sócio-demográficas, porém não são descritas nos resultados nem na discussão do artigo (apenas uso de substâncias é usado como variável confundidora).	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Testar a mediação e moderação da metilação que nove genes envolvidos na regulação do estresse exercem na relação entre maus-tratos na infância e sintomas depressivos no início da idade adulta.	A metilação de genes isolados não mediou nem moderou a associação entre variáveis, porém o índice de metilação cumulativa (a soma do nível de metilação de todos os genes), mediou 16% da associação nos participantes em geral, e moderou em 28% a associação em participantes com níveis médios ou altos de metilação.
Galfalvy *et al.*, 2023	192 participantes com TDM e 88 controles sem diagnósticos psiquiátricos. A média de idade foi 37 anos, com quase 50% de homens em cada grupo, mais de 88% eram de etnia branca, com média de 16 anos de educação.	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Investigar as relações de mediação e moderação entre estresse na infância, metilação em regiões promotoras de do gene 5-HT e TDM na idade adulta.	Não houve relação entre metilação dos genes em sangue periférico com estresse na infância em nenhum dos grupos.
Oord *et al.*, 2022	489 participantes deram amostras de sangue antes dos 21	Estudo prospectivo e correlacional, observacional e	Estimar a probabilidade de aparecimento de	O fator de risco de metilação do DNA completo teve

	anos de idade, e destes, 303 deram uma amostra quando adultos. Sem informações sócio-demográficas.	longitudinal.	uma série de eventos de vida, incluindo sintomas depressivos, encarceramento, doenças crônicas, entre outros, com base no perfil de metilação do DNA. Em um subgrupo foi feita uma análise de metilação e sintomas depressivos na idade adulta para verificar a correlação.	correlação significativa com depressão, e essa correlação apresentou sobreposição com pobreza.
Peng *et al.*, 2019	164 pares de gêmeos (328 indivíduos) residentes dos EUA, dos quais 53 indivíduos tiveram histórico de TDM, e 35 de TEPT. Informações sócio-demográficas foram coletadas, porém não são descritas nos resultados.	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Examinar se a metilação conjunta de cinco genes candidatos (NR3C1, SLC6A4, BDNF, MAOA, MAOB) relaciona-se com sintomas depressivos e se essa metilação media a relação entre experiências traumáticas e sintomas depressivos.	O nível de metilação de genes individuais não serviu para prever sintomas depressivos, porém quando analisados em conjunto, sim.
Thomas *et al.*, 2020	A primeira coorte incluiu 151 participantes caucasianos da Alemanha, incluindo pacientes com TDM e controles; a segunda, 310 participantes da Geórgia, de ambiente urbano, baixo status sócio-econômico e alta prevalência de traumas; a terceira,	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Avaliar a relação entre experiências adversas na infância, sintomas depressivos na idade adulta e metilação do promotor do gene MORC1.	O nível de metilação não correlacionou-se com experiências adversas na infância. O nível de metilação não apresentou correlação com sintomas depressivos na primeira coorte; apresentou relação positiva na segunda; e negativa na terceira.

	299 participantes da Geórgia, com depressão média a severa que nunca tiveram tratamento.			
Klinger-Konig *et al.*, 2019	A primeira coorte contou com 1841 participantes; a segunda, com 2124; a terceira, 959. Todos caucasianos e alemães.	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Investigar a relação entre maus-tratos na infância, metilação no gene FKBP5 e sintomas depressivos como estado (TDM) ou traço (apresentação aguda).	Não houve relação entre maus-tratos infantis e metilação do gene FKBP5. Houve relação pequena entre metilação do gene FKBP5 e sintomas depressivos.
Howard *et al.*, 2022	9773 participantes escoceses. Sem informações sócio-demográficas.	Estudo de associação de metilação ampla.	Investigar se a metilação de diversos genes poderia mediar a relação entre exposição ao estresse na infância e TDM na idade adulta.	Não houve relação entre exposição ao estresse na infância e TDM na idade adulta, e também não houve mediação por parte da metilação.
Engdahl *et al.*, 2021	89 participantes de grupo controle e 97 que foram expostos à adversidade infantil. Todos os participantes eram suecos, a maior parte com estabilidade financeira e educação superior.	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Investigar se a exposição à adversidade infantil afeta a metilação do gene GRIN2B, e se há relação com sintomas depressivos na idade adulta.	Houve relação entre adversidade infantil e metilação do gene GRIN2B. No entanto, a metilação não apresentou relação com sintomas depressivos.
Zhu *et al.*, 2019	79 pares de gêmeos (N=158) discordantes em TDM residentes de Washington. Além disso, foram examinadas informações sobre expressão genética em cérebros *post mortem* de 29	Estudo correlacional, observacional e transversal.	Identificar genes candidatos que apresentem relação entre metilação e sintomas depressivos	Foram identificados 30 genes diferencialmente expressados associados com sintomas depressivos.

	controles sem TDM, 21 com TDM vítimas de suicídio e 9 com TDM não vítimas de suicídio.			
Chen *et al.*, 2022	488.377 dados de participantes coletados do BioBanco da Inglaterra.	Estudos de interação genoma-ambiente amplos.	Investigar a relação entre metilação de DNA, exposição ao estresse durante a infância e a idade de aparecimento de sintomas depressivos.	Sentir-se amado quando criança e idade de aparecimento de depressão relacionou-se com um gene em homens.

Fonte: elaborado pelos autores (2025)

4. DISCUSSÃO

Diversos autores estabelecem o processo biopsicossocial da interação gene-ambiente como fator predisponente para TDM (Alameda *et al.*, 2022; Benati *et al.*, 2024; Bigio *et al.*, 2023; Cunningham; Nestler; Walker, 2019; Doherty; Roth, 2018; Hing; Potash; Sathyaputri, 2017; Li *et al.*, 2020). Neste estudo, revisamos os artigos dos últimos dez anos voltados a investigar essa influência.

Dentre os quinze artigos analisados por completo, nove apresentaram resultados que corroboram a relação entre perfil de metilação diferenciado e adversidade infantil (Comtois-Cabana *et al.*, 2023; Cosentino *et al.*, 2022; Edelmann *et al.*, 2024; Engdahl *et al.*, 2021; Oord *et al.*, 2022; Peng *et al.*, 2019; Thomas *et al.*, 2020; Tozzi *et al.*, 2018; Tyrka *et al*, 2016), quatro apresentaram resultados contra essa relação (Bruzzone *et al.*, 2024; Galfalvy *et al.*, 2023; Howard *et al.*, 2022; Klinger-Konig *et al.*, 2019) e dois não investigaram essa relação (Chen *et al.*, 2022; Zhu *et al.*, 2019).

Além disso, os resultados de nove artigos corroboram a relação entre perfil de metilação diferenciado e sintomas depressivos (Comtois-Cabana *et al.*, 2023; Cosentino *et al.*, 2022; Edelmann *et al.*, 2024; Klinger-Konig *et al.*, 2019; Oord *et al.*, 2022; Peng *et al.*, 2019; Thomas *et al.*, 2020; Tozzi *et al.*, 2018; Zhu *et al.*, 2019), enquanto seis artigos apresentam resultados contrários a essa relação (Bruzzone *et al.*, 2024; Chen *et al.*, 2022; Engdahl *et al.*, 2021; Galfalvy *et al.*, 2023; Howard *et al.*, 2022; Tyrka *et al*, 2016).

Dessa forma, os resultados apontados por essa revisão condizem com o estado da arte apresentado em pesquisas anteriores, atestando a relação entre estresse na infância, alterações epigenéticas e maior probabilidade de aparecimento de TDM (Alameda *et al.*, 2022; Benatti *et al.*, 2024; Bigio *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2020). Entre os estudos analisados nesta revisão, destacam-se Comtois-Cabana *et al.* (2023) e Peng *et al.* (2019). Ambas as pesquisas investigaram a metilação como um efeito cumulativo em vários genes, ao contrário da

abordagem de gene candidato, na qual apenas alguns genes específicos são analisados. Como resultado, a metilação cumulativa apresentou relação significativa com as variáveis de interesse, e relação fraca quando genes candidatos foram analisados. Ou seja, alterações epigenéticas em grandes conjuntos de genes relacionados à regulação de estresse aumentaram a probabilidade de desenvolvimento de sintomas depressivos, sendo que a relação entre sintomas e genes isolados foi fraca (Comtois-Cabana *et al.,* 2023; Peng *et al.,* 2019).

No entanto, isso não deve ser apontado como marcador biológico do transtorno. Giannakopolou *et al.* (2021) destacam o altíssimo fator poligênico do TDM, demonstrando a impossibilidade de "culpar" genes específicos pelo quadro psicopatológico, enquanto Gutiérrez-Rojas *et al*. (2022) ressaltam a importância do contexto ambiental - tanto psicológico quanto sociológico - em sua etiologia. Portanto, os achados da revisão devem ser interpretados como evidência da existência de mecanismos biológicos - moldados pelo ambiente familiar e social em um processo biopsicossocial - subjacentes ao transtorno, mas não a causa única ou principal dele, nem como marcador biológico denunciador do quadro. Tais mecanismos biológicos correspondem aos genes que estruturam o sistema de regulação do estresse.

Ademais, Giannakopolou *et al.* (2021) trazem atenção para o fator de variabilidade cultural. Dado que a maioria dos estudos aqui analisados foi conduzida em territórios americanos e europeus, os resultados não podem ser generalizados para a população brasileira. Assim como foram identificadas diferenças no perfil (epi)genético entre populações asiáticas e europeias (Giannakopolou *et al.*, 2021), pesquisas no contexto sul-americano devem ser realizadas para investigar as relações gene-ambiente emergentes nessa população.

Quanto às estratégias e métodos empregados pelos autores, destaca-se o delineamento de estudos correlacionais, observacionais indiretos e transversais. Dessa forma, essas foram pesquisas com o objetivo de demonstrar relações - e não causas - entre variáveis (correlacional), sem interferência ou presença direta dos pesquisadores nos eventos estudados (observacional indireto) e aplicados em momento isolado sem acompanhamento de longo prazo (transversal) (Shaughnessy, Zechmeister e Zechmeister, 2012). Neste ínterim, a principal limitação dos estudos consiste no fato de que nenhum deles estudou diretamente a adversidade infantil - todos utilizaram o Questionário Sobre Traumas na Infância (Childhood Trauma Questionnaire, principalmente a versão breve, de Bernstein *et al.* 2003), uma ferramenta na qual os sujeitos respondem perguntas sobre a experiência de traumas infantis. Apesar disso, os autores declaram que suas pesquisas evidenciam a relação entre traumas infantis, alterações epigenéticas e TDM, quando na verdade o que elas evidenciam é o relato e a lembrança de traumas infantis, alterações epigenéticas e TDM. Essa limitação não foi citada em nenhuma pesquisa dessa revisão.

Além disso, Willoughby *et al.* (2023) pontuam a importância de estudos de associação genômica amplos para a identificação de conjuntos de genes atuantes nos processos psicológicos. Nesta revisão, foram encontrados dois estudos de associação gene-ambiente

amplos (Chen *et al.*, 2022; Howard *et al.*, 2022). No entanto, ambas as pesquisas usaram métodos de investigação precários para identificar adversidade infantil e sintomas depressivos. Chen *et al.* (2022), por exemplo, utilizaram a pergunta "qual era a sua idade na primeira vez que você teve um período de duas semanas com sentimentos prolongados de tristeza, depressão ou perda de interesse em atividades normais?" para avaliar a presença de TDM, enquanto Howard *et al.* (2022) usaram entrevista clínica estruturada aplicada por profissionais de enfermagem - não capacitados para conduzir uma avaliação psicológica.

Por fim, ressalta-se a presença insuficiente de psicólogas(os) nesse campo de estudo. Um dos possíveis efeitos disso é a pouca atenção dada aos contextos socioeconômicos em muitas pesquisas aqui estudadas (como denotado na Tabela 1, cinco das 15 pesquisas não coletaram informações sócio-demográficas), que parecem se esquecer da importância de variáveis ambientais na determinação dos eventos biológicos. Entretanto, o caráter multiprofissional de todas as pesquisas contribuiu para que a interpretação dos achados não fosse limitada ao raciocínio de uma área específica, mas analisados sob óticas de diferentes enfoques teóricos e profissionais.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão demonstrou-se o achado das pesquisas dos últimos 10 anos de que o autorrelato e recordação de eventos traumáticos na infância apresenta correlação significativa com alterações no perfil de metilação genético em populações americanas e europeias. Essas mudanças, quando analisadas em conjuntos de genes atuantes nos sistemas de regulação de estresse, apresenta correlação significativa com o aparecimento de TDM e sintomas depressivos de maneira geral na idade adulta. Destaca-se a necessidade de realizar-se pesquisas no Brasil para explorar a relação entre experiências de vida com alterações na expressão genética, bem como a necessidade da psicologia fazer-se mais presente no estudo desses processos biopsicossociais.

REFERÊNCIAS

Alameda, L., Trotta, G., Quigley, H., Rodriguez, V., Gadelrab, R., Dwir, D., Dempster, E., Wong, C. C. Y., & Forti, M. D. (2022). Can Epigenetics Shine a Light on the Biological Pathways Underlying Major Mental disorders? *Psychological Medicine*, *52*(9), 1–21. https://doi.org/10.1017/s0033291721005559

Als, T. D., Kurki, M. I., Grove, J., Voloudakis, G., Therrien, K., Tasanko, E., Nielsen, T. T., Naamanka, J., Veerapen, K., Levey, D. F., Bendl, J., Bybjerg-Grauholm, J., Zeng, B., Demontis, D., Rosengren, A., Athanasiadis, G., Bækved-Hansen, M., Qvist, P., Bragi Walters, G., & Thorgeirsson, T. (2023). Depression pathophysiology, risk prediction of recurrence and

comorbid psychiatric disorders using genome-wide analyses. *Nature Medicine*, *29*(7), 1832–1844. https://doi.org/10.1038/s41591-023-02352-1

American Psychiatric Association. (2022). *DSM-5-TR* (5a Ed.). American Psychiatric Association.

Antunes, J. (2019). Stress and disease: what does the evidence say? *Psicologia, Saúde & Doença*, *20*(3), 590–603. https://doi.org/10.15309/19psd200304

Benatti, B. M., Adiletta, A., Sgadò, P., Malgaroli, A., Ferro, M., & Lamanna, J. (2024). Epigenetic Modifications and Neuroplasticity in the Pathogenesis of Depression: A Focus on Early Life Stress. *Behavioral Sciences*, *14*(10), 882–882. https://doi.org/10.3390/bs14100882

Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse and Neglect, 27(2).* Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire - ScienceDirect

Bigio, B., Sagi, Y., Barnhill, O., Dobbin, J., Shahawy, O. E., Angelis, P., & Nasca, C. (2023). Epigenetic embedding of childhood adversity: mitochondrial metabolism and neurobiology of stress-related CNS diseases. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *16*. https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1183184

Cunningham, A. M., Walker, D. M., & Nestler, E. J. (2019). Paternal Transgenerational Epigenetic Mechanisms Mediating Stress Phenotypes of Offspring. *European Journal of Neuroscience*. https://doi.org/10.1111/ejn.14582

Cui, L., Li, S., Wang, S., Wu, X., Liu, Y., Yu, W., Wang, Y., Tang, Y., Xia, M., & Li, B. (2024). Major Depressive disorder: hypothesis, mechanism, Prevention and Treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*(1), 30. https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y

Doherty, T. S., & Roth, T. L. (2018). Epigenetic Landscapes of the Adversity-Exposed Brain. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 1–19. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.11.025

Fagundes, G. O. (2021). *Transtorno depressivo maior e terapia cognitivo-comportamental* [Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade Federal do Rio Grande do Sul]. Repositório Digital da URGS. http://hdl.handle.net/10183/229554

Faria Junior, A. J. P., Neris, A. R. M. T., & Oliveira, I. P. (2018). Epigenética e Psicologia: Uma Possibilidade de Encontro entre o Social e o Biológico. *Revista Internacional Em Língua Portuguesa*, *34*, 15–36. https://doi.org/10.31492/2184-2043.rilp2018.34/pp.15-36

Farrell, C., Doolin, K., O' Leary, N., Jairaj, C., Roddy, D., Tozzi, L., Morris, D., Harkin, A., Frodl, T., Nemoda, Z., Szyf, M., Booij, L., & O'Keane, V. (2018). DNA methylation differences at the glucocorticoid receptor gene in depression are related to functional alterations in hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity and to early life emotional abuse. *Psychiatry Research*, *265*, 341–348. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.064

Ferreira, R.V.S. (2022). *Importância da epigenética para a prevenção de doenças hereditárias* [Trabalho de Conclusão de Curso, Universidade de Cuiabá]. Repositório da Universidade de Cuiabá. https://repositorio.pgsscogna.com.br/bitstream/123456789/55766/1/REGIANE+VITORIA+SANTOME+FERREIRA+ATIVIDADE+-+DEFESA.pdf

Filatova, E. V., Shadrina, M. I., & Slominsky, P. A. (2021). Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. *Cells*, *10*(6), 1283. https://doi.org/10.3390/cells10061283

Freire, P. (1983). *Extensão ou comunicação?* Paz & Terra.

Freire, P. (1996). *Pedagogia da autonomia: saberes necessários à prática educativa*. Paz & Terra.

Giannakopoulou, O., Lin, K., Meng, X., Su, M. H., Kuo, P. H., Peterson, R. E., Awasthi, S., Moscati, A., Coleman, J. R. I., Bass, N., Millwood, I. Y., Chen, Y., Chen, Z., Chen, H. C., Lu, M. L., Huang, M. C., Chen, C. H., Stahl, E. A., Loos, R. J. F., & Mullins, N. (2021). The Genetic Architecture of Depression in Individuals of East Asian Ancestry: A Genome-Wide Association Study. *JAMA Psychiatry*, *78*(11). https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.2099

Gutiérrez-Rojas, L., Porras-Segovia, A. A., Dunne, H., Andrade-González, N., & Cervilla, J. A. (2022). Prevalência e correlatos do transtorno depressivo maior: uma revisão sistemática. *Debates Em Psiquiatria*, *12*, 1–44. https://doi.org/10.25118/2763-9037.2022.v12.464

Hing, B., Sathyaputri, L., & Potash, J. B. (2017). A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *177*(2), 143–167. https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32616

Huider, F., Milaneschi, Y., Hottenga, J. J., Bot, M., Rietman, M. L., Kok, A. A. L., Galesloot, T. E., Hart, L. M., Rutters, F., Blom, M. T., Rhebergen, D., Visser, M., Brouwer, I., Feskens, E., Hartman, C. A., Oldehinkel, A. J., de Geus, E. J. C., Kiemeney, L. A., Huisman, M., & Picavet, H. S. J. (2024). Genomics Research of Lifetime Depression in the Netherlands: The BIObanks Netherlands Internet Collaboration (BIONIC) Project. *Twin Research and Human Genetics*, *27*(1), 1–11. https://doi.org/10.1017/thg.2024.4

Lefèvre F., & Maria, A. (2003). *O discurso do sujeito coletivo: um novo enfoque em pesquisa qualitativa (desdobramentos)*. Educs.

Li, M., Fu, X., Xie, W., Guo, W., Li, B., Cui, R., & Yang, W. (2020). Effect of Early Life Stress on the Epigenetic Profiles in Depression. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, *8*. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00867

Li, Q. S., Shabalin, A. A., DiBlasi, E., Gopal, S., Canuso, C. M., Palotie, A., Drevets, W. C., Docherty, A. R., & Coon, H. (2022). Genome-wide association study meta-analysis of suicide death and suicidal behavior. *Molecular Psychiatry*. https://doi.org/10.1038/s41380-022-01828-9

Meyer, M., Dolins, F. L., Grijalva, Y., & Gelman, S. A. (2022). Genetic essentialist beliefs about criminality predict harshness of recommended punishment. *Journal of Experimental Psychology: General*, *151*(12), 3230–3248. https://doi.org/10.1037/xge0001240

Oliveira, M. P. M. T. (2017). Prevenção começa em casa: contribuições da neurociência. *Junguiana*, *35*(1), 21-31. http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-08252017000100003&lng=pt&tlng=pt

Oliveira, H. L. A., Nobre, N. K. S., & Padilha, D. M. M. (2022). Epigenética: Alterações hereditárias em decorrência aos medicamentos ansiolíticos e antidepressivos. *Research, Society and Development*, *11*(17), e207111738961. https://doi.org/10.33448/rsd-v11i17.38961

Organização Pan-Americana da Saúde (2023). Depressão. Www.paho.org. https://www.paho.org/pt/topicos/depressao

Pinel, J. P. J., & Barnes, S. (2017). *Biopsicologia* (10a Ed.). Pearson.

Sapolsky, R. M. (2021). *Comporte-se*. Companhia das Letras.

Sales, A. J. (2018). *Participação da metilação de DNA no desenvolvimento de alterações comportamentais e moleculares induzidas pelo estresse* [Tese de Doutorado, Universidade de São Paulo]. Biblioteca Digital da USP. https://doi.org/10.11606/t.17.2019.tde-27112018-153336

Shaughnessy, J. J., Zechmeister, E. B. & Zechmeister, J. S. (2012). *Metodologia de Pesquisa em Psicologia*. AMGH.

Silva, L. S. (2020). *Potencial envolvimento da metilação de histonas com o mecanismo fisiopatológico da depressão maior* [Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul]. Repositório da URFGS. http://hdl.handle.net/10183/214500

Souza, M. E., Oliveira, J. V., & Fabiano, Q. R. S. A. (2023). Não somos reféns da nossa genética: epigenética no controle da expressão gênica mecanismos envolvidos com algumas doenças. *Brazilian Journal of Health Review, 6(3), 11938-11953.* https://doi.org/10.34119/bjhrv6n3-277

Willoughby, E. A., Giannelis, A., Iacono, W. G., McGue, M., & Vrieze, S. I. (2022). A Century of Behavioral Genetics at the University of Minnesota. *Twin Research and Human Genetics*, *25*(6), 211–225. https://doi.org/10.1017/thg.2023.1

Recebido em: 07/11/2025
Reapresentado em: 08/03/2026
Aprovado em: 30/03/2026

SOBRE OS AUTORES

Leandro dos Santos da Fontoura é graduando em Psicologia pela Universidade do Vale do Itajaí (Univali).

Yolanda Flores e Silva é docente e pesquisadora na Escola de Ciências da Saúde da Universidade do Vale do Itajaí (Univali) e no Programa de Pós-Graduação *stricto sensu* em Saúde e Gestão do Trabalho (Mestrado Profissional) e no Núcleo Integrado de Disciplinas em Saúde Coletiva.