

## CAPÍTULO 2

# Plasticidade epigenética e desenvolvimento infantil

*Gisele Rodrigues Gouveia*

*Caroline Camilo*

*Helena Brentani*

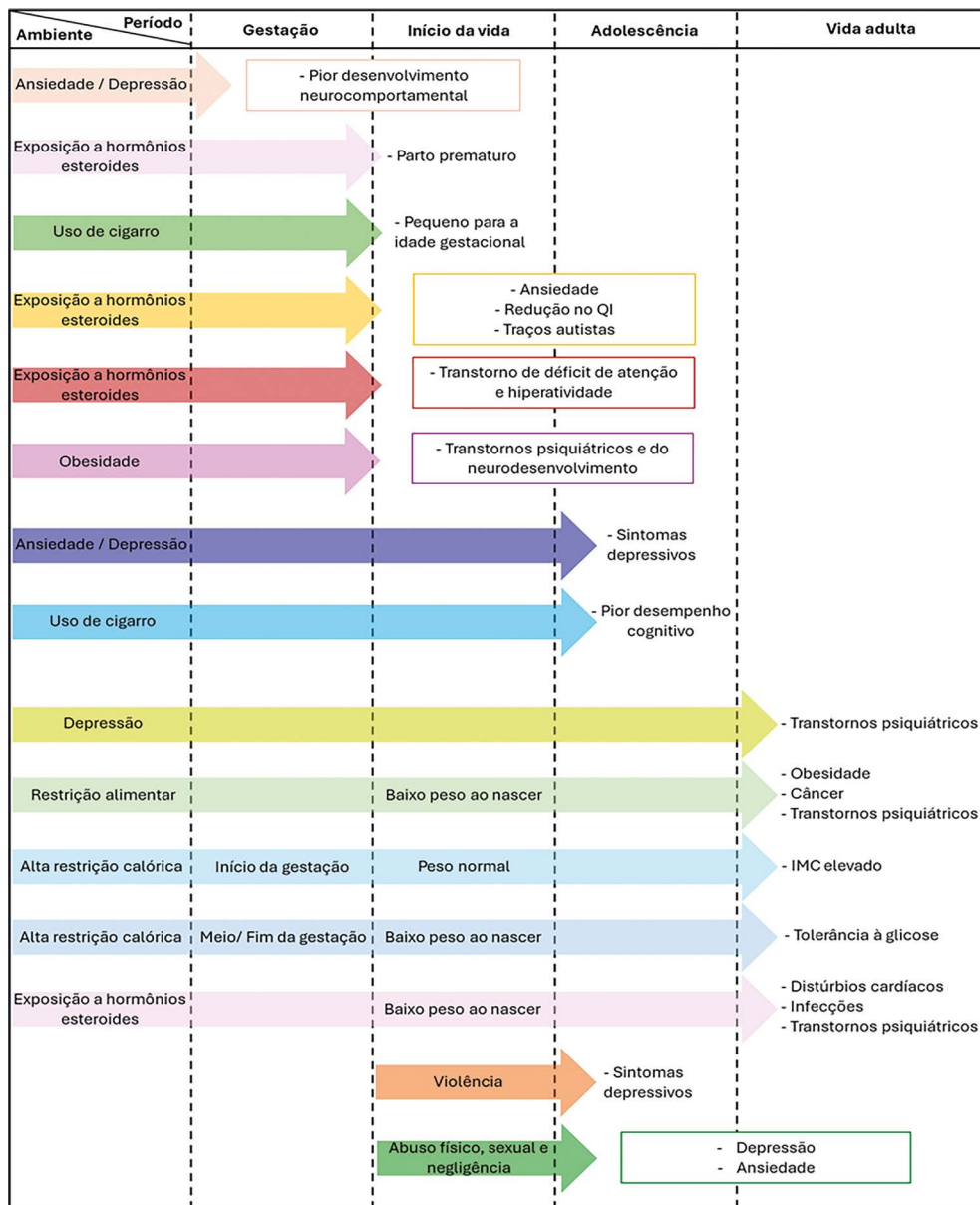
### Programação fetal e desenvolvimento infantil

A teoria denominada Origens Desenvolvimentistas da Saúde e da Doença (DOHaD)<sup>[33]</sup> foi descrita pelo pesquisador David Barker, que observou que bebês de gestantes que sofreram restrições alimentares, por exemplo, poderiam apresentar crescimento inadequado e baixo peso ao nascer, que estão associados à maior probabilidade de desenvolver doenças crônicas como distúrbios metabólicos, obesidade, câncer e transtornos psiquiátricos na vida adulta<sup>[34]</sup>. O desenvolvimento infantil se refere às mudanças físicas, sociais, psicológicas e emocionais da criança que marcam cada etapa da vida. A primeira infância, que se inicia durante a gestação e vai até os 6 anos de idade, é uma etapa crucial no desenvolvimento humano, especialmente os primeiros mil dias de vida, que compreendem a gravidez e os 2 primeiros anos de idade.

Inserido no contexto da DOHaD surge o conceito de programação fetal. Existe uma plasticidade biológica dos organismos que tenta ajustar o seu fenótipo, ou seja, as características observadas do indivíduo, ao seu ambiente a curto e longo prazo<sup>[35]</sup> para maximizar sua adaptabilidade e sobrevivência. Assim podemos entender que

os primeiros mil dias representam duas janelas de vulnerabilidade para o neurodesenvolvimento: (1) A gestação, pois é quando ocorre todo o processo de geração, divisão e diferenciação celular, fundamental para o desenvolvimento do feto, sendo o cérebro muito vulnerável dada sua velocidade de crescimento e grande complexidade estrutural e funcional a ser atingida; (2) O início da vida extraútero também é um momento de vulnerabilidade, pois muitos sistemas orgânicos como a conectividade intra e entre áreas cerebrais vão se organizar, dependendo de exposições ambientais. Além disso, o momento da gestação em que ocorre a exposição ao fator ambiental, bem como a sua duração, podem se associar com desfechos diferentes do desenvolvimento infantil<sup>[36]</sup>. Um estudo que seguiu gestantes durante a Fome Holandesa, por exemplo, demonstrou que os bebês das gestantes que passaram por alta restrição calórica no meio ou final da gestação tiveram menor peso ao nascer e, na idade adulta, apresentaram tolerância reduzida à glicose. Já aqueles cujas mães passaram pela fome no início da gestação tinham peso normal ao nascer e na idade adulta apresentavam um perfil lipídico mais aterogênico e um índice de massa corporal (IMC) mais elevado<sup>[37]</sup>. Também é importante ressaltar que o sexo do bebê interfere com os diferentes desfechos do desenvolvimento, com possíveis respostas diferentes ao expossoma gestacional<sup>[38]</sup>. Normalmente não pensamos na placenta com sexo específico, mas ela vai ter o mesmo sexo que o feto, respondendo diferentemente ao estresse de acordo com seu sexo.

Além da fome e desnutrição, outras adversidades durante a gestação já foram associadas a piores desfechos de saúde, incluindo exposição a glicocorticoides (hormônios esteroides) e agentes químicos, baixa concentração de oxigênio, estresse, inflamação, infecção, baixo *status* social, ansiedade e depressão (Figura 2.1). Foi mostrado, por exemplo, que a exposição pré-natal à ansiedade, depressão ou estresse materno influencia negativamente o desenvolvimento neurocomportamental da prole<sup>[39]</sup>. Variações do ambiente externo podem levar a alterações metabólicas, do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e sistema inflamatório do corpo da mãe, que são percebidas pelo feto e podem gerar alterações em seu funcionamento e crescimento. Assim, as respostas do organismo fetal tentam “programar” o desenvolvimento do feto para prepará-lo ao ambiente após o nascimento, ou seja, “pensando que as adversidades continuem a acontecer”. Uma teoria importante nesse contexto considera o “*mismatch*” do ambiente intrauterino com o extraútero, fator que pode influenciar no aparecimento de doenças. Por exemplo, a resposta do feto à mãe que passa fome é mudar seu crescimento e regular seu organismo para estar preparado para um ambiente com pouca comida. Quando durante a vida ele não encontra pouca comida, mas sim o que para ele é um excesso, seu corpo estaria menos preparado para isso e ele pode acabar doente, ficando obeso.

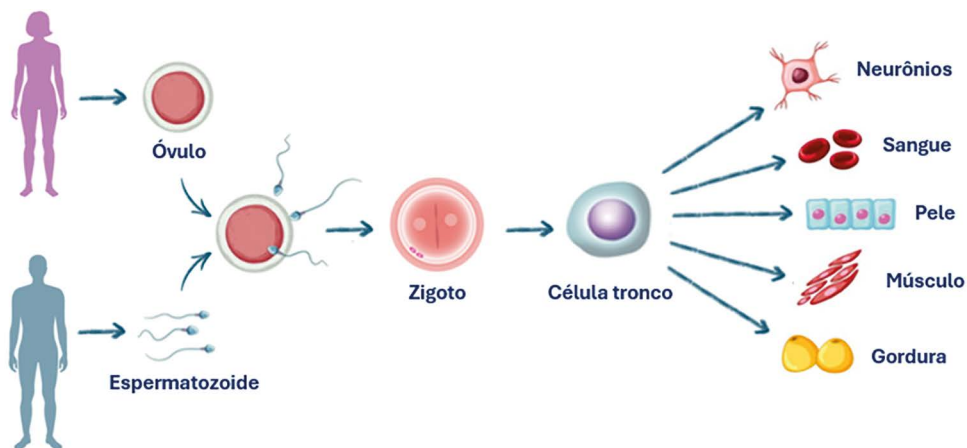


**Figura 2.1** A exposição a diferentes adversidades durante a gestação e primeira infância pode aumentar o risco de diferentes desfechos nos descendentes. Não apenas o tipo de adversidade, mas o momento em que ela ocorre e a duração também estão relacionados com os resultados de saúde ao nascimento, infância e idade adulta.  
 Fonte: elaboração própria.

## Epigenética

Após diversos estudos sobre a teoria DOHaD, os pesquisadores começaram a buscar os mecanismos moleculares envolvidos nessa programação da saúde ao longo do desenvolvimento infantil. Durante muito tempo acreditou-se que o desenvolvimento era determinado apenas pela herança genética dos pais. Mas há alguns anos tem sido discutido o quanto o ambiente ao qual a criança está exposta durante a gestação e após o nascimento pode fornecer experiências que modificam quimicamente o controle da expressão dos genes do seu genoma, definindo quando, o quanto e onde eles serão expressos. O termo “epigenética” foi descrito pela primeira vez na década de 1940 pelo pesquisador Conrad Waddington. Ele observou que os fenótipos poderiam ser estabelecidos permanentemente no *pool* genético da população, por ação de fatores ambientais, ou seja, a variabilidade genética e o ambiente podiam interagir e definir o destino de uma célula.

A epigenética é o campo da ciência que investiga os processos moleculares que regulam o nível de atividade (controle da expressão) dos genes sem alterar a estrutura do DNA (sigla para ácido desoxirribonucleico)<sup>[40]</sup>. Dessa forma, enquanto a genética está associada à sequência do DNA, a epigenética nos permite compreender, por exemplo, como as células de diferentes tecidos, que possuem o mesmo DNA, expressam genes e proteínas diferentes, resultando em morfologias e funções diferentes (Figura 2.2).



**Figura 2.2** Após a fecundação (junção do óvulo com o espermatozoide) ocorre a formação do zigoto. As células formadas possuem sempre o mesmo DNA e, por meio de mecanismos epigenéticos, diferentes genes são expressos, formando células com morfologias e funções diferentes.

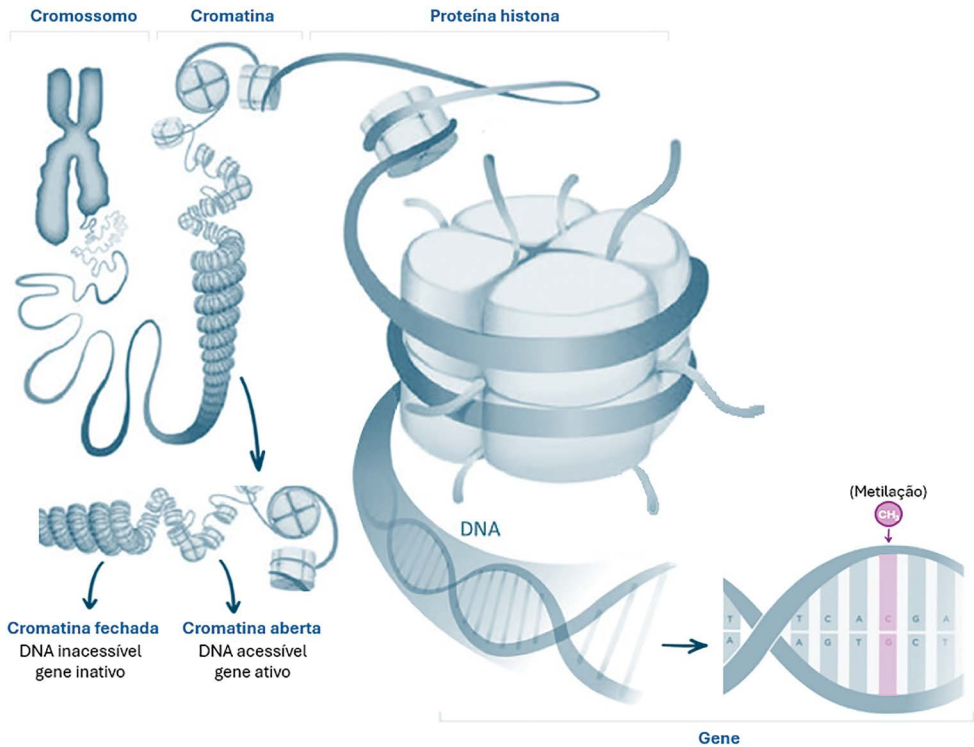
Fonte: elaboração própria.

Os processos epigenéticos não são restritos a uma fase específica da vida, ou seja, são modificações que ocorrem desde a formação dos gametas e continuam a acontecer

durante a vida. Toda vez que uma célula do nosso corpo precisa tomar a decisão de se ela vai se dividir dando origem a células iguais à original ou se ela vai se diferenciar, ou seja, se tornar mais específica para uma atividade, existem mecanismos epigenéticos associados. Assim, durante o desenvolvimento, o DNA acumula marcas químicas que deixam uma assinatura epigenética única, conhecida como epigenoma. Nem todas as assinaturas epigenéticas são permanentes. As experiências vividas podem reorganizar essas marcas químicas, o que explica, por exemplo, por que gêmeos idênticos podem mostrar comportamentos, habilidades e condições de saúde diferentes<sup>[40]</sup>.

Ainda que mais recentemente a ação de microRNAs também possa ser entendida como um mecanismo epigenético, vamos nos concentrar nas modificações das histonas e metilação do DNA. As modificações epigenéticas ocorrem principalmente na estrutura conhecida como “cromatina”, que envolve o DNA, proteínas conhecidas como “histonas” e outras proteínas, e está localizada no núcleo de todas as células. O genoma humano contém mais de 3 milhões de pares de bases de DNA, por isso, para estar no núcleo da célula, ele precisa estar compactado. Formam-se octâmeros de histonas (conjuntos de oito histonas), e o DNA fica enrolado nelas, ou nucleossomos, por isso muitas vezes falamos que o DNA no núcleo parece um “colar de pérolas”. Os nucleossomos também sofrem modificações para que o material genético fique compactado no núcleo. Assim, modificações químicas nas histonas são responsáveis pela abertura e fechamento da cromatina. Na maioria das vezes, quando a cromatina está fechada, ou compactada, ela é inativa, ou seja, não permite a expressão dos genes. Já em seu estado aberto, a cromatina está ativa e permite acesso de toda uma maquinaria de regulação das células com o DNA, promovendo a expressão dos genes. Além das modificações das proteínas das histonas, a estrutura da cromatina também é regulada por outro mecanismo, conhecido como “metilação do DNA”. A metilação do DNA é a modificação epigenética mais conhecida e mais bem estudada até o momento. Nela, ocorre uma reação química com a adição de um grupo metil ( $\text{CH}_3$ ) em uma das bases que formam o DNA (citosina)<sup>[41]</sup> (Figura 2.3). Assim como todo o epigenoma, a metilação do DNA é um processo dinâmico por natureza, e seus padrões podem mudar em resposta a influências ambientais e fatores de estilo de vida, tanto por experiências negativas, como exposição a toxinas, falta de nutrientes ou circunstâncias estressoras, como por experiências positivas, como relacionamentos de apoio e oportunidades de aprendizagem.

Voltando ao exemplo citado acima da criança cuja mãe passou fome na gestação, alterações epigenéticas associadas a maquinaria de controle de expressão gênica preparam as células do feto para funcionar no modo “pouca comida”; assim, genes expressos quando há muita comida seriam programados para serem menos ativos.



**Figura 2.3** Esquema da compactação do DNA até a formação dos cromossomos. O DNA se enrola em um conjunto de proteínas histonas, formando a cromatina, que em seu estado aberto fica acessível permitindo o acesso ao DNA e a expressão dos genes, e em seu estado fechado fica inativa, tornando o DNA inacessível e não permitindo a expressão do gene. Em seu maior estado de empacotamento, a cromatina se compacta formando os cromossomos. As caudas na cor laranja representam as caudas das histonas, que sofrem modificações químicas. Também em laranja podemos ver a adição de um grupo metil (CH<sub>3</sub>) na base C da fita de DNA.

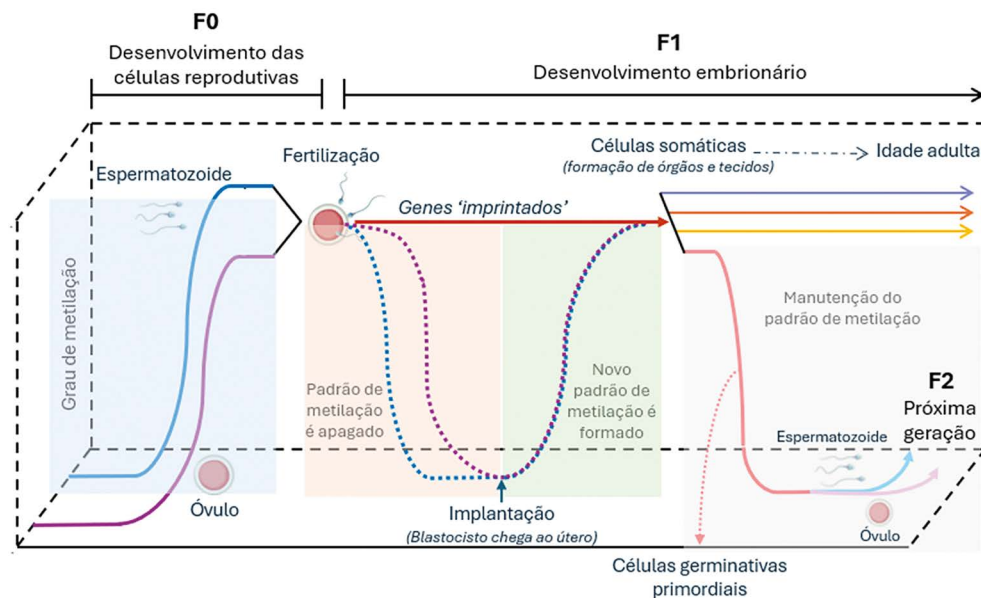
Fonte: traduzida e adaptada de Haarhaus et al. (2020).<sup>[42]</sup>

## Períodos de programação epigenética ao longo do desenvolvimento

O epigenoma garante a plasticidade do nosso genoma ao longo da vida, mas também é suscetível à desregulação ao longo da vida. No entanto, durante a embriogênese, processo por meio do qual o embrião é formado e se desenvolve, ocorre uma remodelação epigenética muito importante, tornando a gestação um momento de grande vulnerabilidade<sup>[43]</sup>.

A reprogramação do epigenoma durante essa fase inicial do desenvolvimento pode ser dividida em três etapas principais: a primeira começa com os espermatozoides do pai e óvulos da mãe por meio da gametogênese, processo de formação das células reprodutivas (F0); a segunda ocorre após a fecundação (F1), em que padrões de metilação do DNA provenientes do epigenoma dos pais são apagados, reprogramados, para dar origem aos diferentes tecidos e órgãos do concepto. É importante

notarmos que o processo de metilação das células que vão dar origem a células reprodutivas no embrião (F2) é diferente, pois sua reprogramação começa intraútero mas vai terminar após o nascimento, em idades diferentes para meninos e meninas (Figura 2.4)<sup>[43]</sup>.



**Figura 2.4** Esquema ilustrando as três fases de programação epigenética no início da vida: em F0, ocorre a formação das células reprodutivas do pai (espermatozoides) e da mãe (ovócitos); F1 é a segunda etapa, que ocorre após a fecundação, em que padrões de metilação do DNA herdados dos pais são apagados e reprogramados; F2 é a fase em que ocorre a manutenção da metilação e desenvolvimento de células reprodutivas no embrião.

Fonte: traduzida e adaptada de Perera e Herbstman (2011).<sup>[43]</sup>

Após a fecundação e antes da implantação (F1), momento que o embrião chega até o útero e se fixa ao endométrio para dar início à gestação, os genomas de origem paterna e materna são submetidos a um processo de reprogramação: após a formação do zigoto, célula formada após a união do espermatozoide com o óvulo, os cromossomos de ambos os pais são desmetilados por um mecanismo que apaga a maior parte das marcas de metilação, com exceção de um grupo de genes chamados “genes imprintados”, que retêm o perfil de metilação da mãe ou do pai. A maioria dos genes imprintados conhecidos são expressos na placenta e, embora representem apenas 0,1% a 0,5% do genoma, eles têm um papel essencial no desenvolvimento inicial. Como a placenta é a principal fonte de nutrientes para o crescimento do feto, ao regular o crescimento da placenta e a transferência de nutrientes, os genes imprintados podem influenciar a alocação de recursos materno-fetais e a resposta adaptativa da placenta aos desafios ambientais que alteram a disponibilidade de nutrientes no útero. Assim, a desregulação da expressão desses genes pode causar,

por exemplo, anormalidades de desenvolvimento da placenta ao atuar como sensores de nutrientes na regulação epigenética. Alterações no padrão de metilação desses genes podem gerar o que chamamos de doenças de *imprinting*, normalmente associadas com distúrbios de crescimento do feto e na programação do desenvolvimento infantil<sup>[44,45]</sup>.

No próximo estágio, chamado de blastocisto (quinto dia após a fecundação) e antes da implantação na parede uterina (cerca de sete dias após a fecundação), os padrões de metilação são iniciados<sup>[46,47]</sup>. Como dito anteriormente, toda vez que uma célula decide se ela cresce ou se divide, existem mecanismos epigenéticos associados. Assim, após a implantação, mecanismos epigenéticos são fundamentais para diferenciação dos tecidos e formação dos órgãos (organogênese). A manutenção das marcas epigenéticas adquiridas é crucial para a manutenção da identidade celular, desenvolvimento e crescimento do feto<sup>[47]</sup>. Erros no processo de reprogramação e/ou manutenção das marcas epigenéticas podem ocorrer por exposições ambientais, tendo diferentes impactos dependendo da fase do desenvolvimento fetal em que ocorrem<sup>[48]</sup>. Além disso, mecanismos epigenéticos são importantes para modular os mecanismos hormonais maternos, reduzindo comportamentos sexuais, aumentando a ingestão de alimentos e começando a preparar o organismo materno para o parto, a amamentação e os comportamentos de maternagem, que é o vínculo necessário entre mãe e bebê para atender às necessidades físicas e psíquicas para um desenvolvimento emocional saudável.

Porém, a história da programação epigenética do desenvolvimento não termina no nascimento, pois essa programação ainda pode ocorrer no período pós-natal por eventos como alimentação, cuidados maternos e experiências nos primeiros anos de vida, especialmente, durante a primeira infância. Muitas das diferenças epigenéticas que surgem durante o desenvolvimento podem contribuir para respostas ao estresse ao longo da vida. Influências ambientais durante o início da vida pós-natal podem se associar, por exemplo, a alterações na metilação do DNA nas regiões promotoras dos receptores de glicocorticoides, um dos principais hormônios do estresse<sup>[48]</sup>. Estudos em animais mostraram que filhotes cuidados por ratas que não são suas mães biológicas (garantindo que esse não é um efeito exclusivamente genético), mas que apresentam comportamentos de cuidados maternos, como lambar, tocar, amamentar e construir o ninho adequado, apresentam maior plasticidade nas respostas fisiológicas a novos estressores, ou seja, menor vulnerabilidade ao estresse ao longo da vida. O cuidado materno é importante fator de modulação epigenética e tem sido considerado um importante determinante da resiliência ou vulnerabilidade dos bebês e crianças a eventos estressores<sup>[49]</sup>.

Um estudo que avaliou ratos como modelo biológico de maus-tratos na infância mostrou que, após o nascimento, filhotes recém-nascidos expostos a cuidadores estressados exibiram comportamentos abusivos e várias diferenças de metilação em genes relacionados ao estresse<sup>[48]</sup>. Estudos em humanos também relataram que o abuso infantil ou a negligência na infância estão associados com alterações epigenéticas, em genes importantes para o desenvolvimento e maturação da conectividade cerebral, e efeitos potencialmente graves e deletérios a longo prazo no desenvolvimento cognitivo, socioemocional e comportamental da criança<sup>[50]</sup>. Estima-se que 2 em cada 10 crianças sofram alguma forma de abuso durante a infância, incluindo maus-tratos, abuso, violência, negligência e separação ou perda de um dos pais, por exemplo<sup>[51]</sup>. No Brasil, dados do Anuário Brasileiro de Segurança Pública (2024) mostram um aumento da violência na primeira infância entre os anos de 2022 e 2023, incluindo maus-tratos (aumento de 25,1%), estupro (11,1%), abandono (34%) e agressões (9,4%)<sup>[52]</sup>.

Alterações do eixo HPA, sistema inflamatório e sistema ocitonérgico fazem a mediação da exposição ao estresse e mecanismos celulares epigenéticos, podendo alterar trajetórias do neurodesenvolvimento. Durante a gravidez, primeira infância e adolescência ocorrem o desenvolvimento e a maturação do sistema nervoso central. Assim, por um período de tempo longo, a plasticidade cerebral pode ser influenciada por exposições ambientais positivas e negativas. A exposição a fatores adversos está associada com o maior risco de desenvolver transtornos mentais em etapas posteriores da vida<sup>[53]</sup>. O estresse materno, por exemplo, é uma importante exposição ambiental, já que estudos demonstram que cerca de 30% das mulheres grávidas relatam estresse social, emocional e de saúde mental na sua vida cotidiana, incluindo tensão no trabalho e sintomas depressivos ou de ansiedade<sup>[54]</sup>.

O estresse pode causar desde alterações benéficas ou inofensivas até consequências prejudiciais, dependendo de muitos fatores, como duração e intensidade do estresse, tipo de estresse e diferenças genéticas individuais. O cortisol é um hormônio muito importante para a regulação metabólica dos indivíduos, tendo também um papel fisiológico na gestação. Assim, existe naturalmente um aumento de cortisol no fim da gestação, que é muito importante para, por exemplo, preparar o pulmão do bebê para respirar quando ele nasce e não tem mais um cordão umbilical. Diante de uma situação de estresse, o corpo libera mais cortisol do que o normal para promover uma reorganização metabólica, física e psíquica do indivíduo, garantindo que ele possa ter uma resposta à exposição ambiental para, por exemplo,

se proteger de situações de perigo. No entanto, uma desregulação da liberação de cortisol pode fazer com que após o estresse o corpo não consiga voltar ao seu estado basal, e consequentemente pode sofrer alterações.

O aumento desse hormônio pode levar ao desenvolvimento de várias condições adversas, como maior risco de parto prematuro, aumento do risco de desenvolvimento de transtornos mentais como transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) ou ansiedade desde a infância até a adolescência, além de reduções pequenas, mas significativas, nas pontuações do quociente de inteligência (QI), desenvolvimento menos avançado da linguagem aos 5 anos de idade, bem como maior probabilidade de traços autistas em crianças em idade escolar<sup>[48,54]</sup>.

Transtornos psiquiátricos maternos, além de contribuírem para uma suscetibilidade genética, também podem afetar a saúde mental dos filhos, por vias de programação comportamental e/ou hormonal. A ansiedade e depressão maternas, por exemplo, já foram associadas a anormalidades comportamentais em crianças de 6 a 7 anos e sintomas depressivos em adolescentes de 14 e 15 anos<sup>[48]</sup>. Um estudo observou uma associação entre traumas maternos na infância, ansiedade e depressão com os níveis de cortisol da mãe durante a gestação. A ansiedade materna e os níveis de cortisol durante a gestação também estavam relacionados com o cortisol infantil e a metilação do DNA de genes de resposta ao estresse nos filhos aos 12 meses de idade<sup>[55]</sup>.

Durante a gravidez, a resposta do feto ao estresse é imatura e depende fortemente de informações do organismo materno e da placenta. Apenas no final da gestação o feto torna-se capaz de produzir hormônios em resposta ao estresse<sup>[56]</sup>. Um componente importante da resposta ao estresse é o eixo HPA, um mecanismo neuroendócrino (constituído por uma porção do sistema nervoso e uma porção do sistema endócrino) que regula diversos processos fisiológicos, como metabolismo, resposta imune e sistema nervoso autônomo. O eixo HPA começa a se desenvolver já na vida fetal. Porém, quando ocorre a exposição precoce do feto ao excesso de hormônios de resposta ao estresse, podem ocorrer alterações no desenvolvimento adequado do eixo HPA, o que pode ser prejudicial para o feto mais tarde na vida, pois leva a alterações fisiológicas anormais, aumentando assim o risco de doenças<sup>[56]</sup>.

A placenta possui um mecanismo de barreira para controlar a passagem desse aumento de cortisol da mãe para o bebê, protegendo o feto de uma superexposição durante o desenvolvimento inicial e permitindo uma regulação rigorosa da transferência de cortisol materno-fetal<sup>[57]</sup>. Mas, diante de situações estressoras como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e HIV, essa barreira pode ficar comprometida, o que pode causar, por exemplo, prejuízos ao desenvolvimento do cérebro dos bebês, com risco aumentado para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e dificuldades

cognitivas<sup>[58-60]</sup>. O estresse materno durante a gravidez também pode alterar permanentemente a sensibilidade e a resposta ao estresse ao longo da vida, por meio de efeitos na metilação do DNA de genes relacionados à plasticidade cerebral e regulação endócrina<sup>[48]</sup>.

Diversos estudos demonstraram que gestantes submetidas ao estresse crônico apresentaram elevação de marcadores inflamatórios sanguíneos, que, em conjunto com a regulação do eixo HPA, contribuem para aumento da vulnerabilidade do sistema nervoso central do feto em desenvolvimento. Seja intraútero ou nos primeiros anos de vida, a desregulação do eixo HPA ou de citocinas inflamatórias que ocorrem em função do estresse podem exercer efeitos tóxicos no desenvolvimento da conectividade em diferentes áreas cerebrais. O hipocampo, que desempenha um papel crítico no condicionamento do medo, possui uma alta densidade de receptores de glicocorticoides e é, portanto, particularmente vulnerável aos efeitos prejudiciais do estresse. Já o córtex pré-frontal, que regula o comportamento direcionado a objetivos e está envolvido na inibição de impulsos e na regulação emocional, apresenta-se reduzido em crianças que foram expostas a estresse ou maus-tratos. Alterações também foram observadas na amígdala, região do cérebro que desempenha um papel crítico no condicionamento do medo, processamento emocional e na memória para eventos emocionais. É importante considerar que o desenvolvimento e a maturação das conexões entre e intra-áreas cerebrais também é muito dinâmico. Mais uma vez o tipo e quando ocorre a exposição a estressores vai afetar de forma diferente áreas ou circuitos cerebrais mais ou menos vulneráveis, de acordo com seu estágio de desenvolvimento<sup>[51]</sup>.

Outro fator importante no desenvolvimento cerebral é o hormônio ocitocina, envolvido na regulação e no estabelecimento do importante vínculo entre mãe e bebê citado anteriormente, além de comportamentos sociais positivos como confiança e empatia. Estímulos físicos, táteis e olfativos, essenciais no vínculo materno-infantil, atuam na programação epigenética do sistema ocitonérgico, e seus efeitos no cérebro<sup>[50]</sup>. Assim, a programação do sistema ocitonérgico no início da vida estará relacionado com a variabilidade das nossas respostas sociais.

### Relógios epigenéticos

A metilação do DNA também tem sido utilizada como uma importante ferramenta para determinar a “idade biológica” (ou “idade epigenética”) dos indivíduos. Diferentemente da idade cronológica, medida desde o nascimento, a idade epigenética reflete o impacto de fatores ambientais no processo de envelhecimento biológico. O “relógio epigenético”, que permite estimar essa idade epigenética com base nos níveis de metilação do DNA, fornece informações sobre como influências ambientais e

fatores de estilo de vida podem influenciar no envelhecimento epigenético. À diferença entre a idade cronológica e a idade epigenética damos o nome de “aceleração de idade epigenética”, capaz de prever com mais precisão resultados prospectivos de saúde, fatores de risco de envelhecimento, doenças relacionadas à idade na vida adulta e morbidade/mortalidade<sup>[61]</sup>.

Relógios epigenéticos também foram desenvolvidos para estimar com precisão a idade gestacional, medida usada como um indicador fundamental do desenvolvimento neonatal, e a aceleração da idade gestacional, buscando avaliar o desenvolvimento fisiológico do feto e todo o ambiente perinatal, desde a gestação até o período pós-parto. As características pré-natais e do nascimento podem afetar a aceleração da idade gestacional dos recém-nascidos<sup>[62]</sup>. Características maternas como tabagismo na gravidez, peso, índice de massa corporal (IMC) e nível de colesterol podem estar associadas com alterações na aceleração da idade epigenética do feto ao nascimento, podendo ter efeitos até a adolescência, por exemplo na maturação sexual<sup>[62-68]</sup>. É importante notar que enquanto alguns estudos relatam a aceleração da idade epigenética, outros relatam uma desaceleração desta, considerando diferentes expositores, assim como diferenças entre sexos. Recentemente, usando os níveis de metilação de diferentes genes de forma agregada, foram criados índices de exposição materna à inflamação e cortisol durante a gestação. Esses índices foram associados à aceleração da idade epigenética do feto, com efeitos diferentes entre os sexos, ou seja, a aceleração da idade metilômica ao nascimento ou sua desaceleração podem indicar respostas diferentes entre os sexos, maximizando ou não sua adaptabilidade frente à exposição a estressores<sup>[61]</sup>.

A exposição a adversidades na primeira infância também foi associada a alterações da aceleração da idade epigenética. Crianças expostas à violência, por exemplo, apresentaram aceleração de idade epigenética, que por sua vez estava associada com o desenvolvimento precoce da puberdade e maiores sintomas depressivos<sup>[69]</sup>. Maior aceleração da idade epigenética também foi observada em crianças expostas ao *bullying*, abuso e negligência emocional, abuso físico, abuso sexual e problemas relacionados aos pais<sup>[70]</sup>. Outro estudo observou não só o aumento da aceleração da idade epigenética em crianças expostas a abuso físico, abuso sexual e negligência como também uma associação entre esse aumento da aceleração da idade com sintomas graves de depressão e ansiedade<sup>[71]</sup>.

### Implicações práticas e desafios científicos

Como discutido ao longo deste capítulo, a literatura atual nos mostra a importância da união entre a genética e o ambiente no desenvolvimento infantil. As suscetibilidades genéticas têm um papel importante mesmo nas respostas epigenéticas. As

alterações epigenéticas fornecem uma “memória” das respostas adaptativas do desenvolvimento, tanto na vida intrauterina como nos primeiros anos de vida, e são fundamentais para as diferentes trajetórias do desenvolvimento infantil.

Essas pesquisas sobre estudos epigenéticos são essenciais na busca de marcadores biológicos de resultados de saúde a longo prazo, como o risco de piores resultados de neurodesenvolvimento e desenvolvimento de doenças crônicas. Além disso, como essas alterações genéticas não são modificações definitivas, esses conhecimentos são essenciais para estudos de intervenções precoces, que podem ser importantes para reverter os riscos de piores resultados de saúde e melhorar o desenvolvimento infantil<sup>[72]</sup>.

Por fim, na prática clínica, as alterações epigenéticas, especialmente a metilação do DNA, têm sido sugeridas como potenciais marcadores pré-sintomáticos precoces de risco do neurodesenvolvimento. Em distúrbios neurocomportamentais que se manifestam na primeira infância, como o transtorno do espectro autista (TEA) e o transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), intervenções precoces são importantes para melhorar a saúde mental a longo prazo. O estudo sobre a metilação do DNA pode oferecer novas possibilidades para rastrear o estado da doença e a saúde ao longo do tempo, o que pode ser útil para a detecção precoce de riscos, estratificação dos pacientes e resposta ao tratamento<sup>[73,74]</sup>. No entanto, alguns pontos como tamanho da amostra, técnicas específicas, definição do que é e como medir estresse, inclusão de diferentes ancestralidades e modelos matemáticos para avaliar a interação da genética com o ambiente ainda são desafios científicos importantes. Espera-se que os avanços de conhecimento na pesquisa epigenética revolucionem cada vez mais a prática clínica, proporcionando, além de novas ferramentas de diagnóstico e tratamento, a prevenção por meio da adoção de intervenções precoces e da implementação de programas de saúde pública.

