



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)**

CURSO DE MEDICINA

**GENES QUE CONTRIBUEM PARA O POTENCIAL BIOLÓGICO DA RESILIÊNCIA
PSICOLÓGICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

LUCAS HENRIQUE FERNANDES

Foz do Iguaçu
2025

**GENES QUE CONTRIBUEM PARA O POTENCIAL BIOLÓGICO DA RESILIÊNCIA
PSICOLÓGICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

LUCAS HENRIQUE FERNANDES

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Latino-Americano
de Ciências da Vida e da Natureza da
Universidade Federal da Integração
Latino-Americana, como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Robson Zazula

Foz do Iguaçu
2025

LUCAS HENRIQUE FERNANDES

**GENES QUE CONTRIBUEM PARA O POTENCIAL BIOLÓGICO DA RESILIÊNCIA
PSICOLÓGICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Latino-Americano
de Ciências da Vida e da Natureza da
Universidade Federal da Integração
Latino-Americana, como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Robson Zazula
UNILA

Prof. Dr. Jean Franciesco Vettorazzi
UNILA

Prof^a. Dr^a Mônica Augusta Mombelli
UNILA

Foz do Iguaçu, _____ de _____ de _____

RESUMO

A resiliência pode ser definida como a capacidade de se adaptar com sucesso a desafios e adversidades significativas que ameaçam o funcionamento, a viabilidade ou o desenvolvimento de um indivíduo. É um fenômeno multifacetado que envolve não apenas fatores psicológicos e de traço, mas também indicadores físicos e biológicos, particularmente fatores genéticos e epigenéticos. Esta revisão tem como objetivo investigar genes específicos que contribuem para a base biológica da resiliência psicológica, com foco particular em estudos que envolvem crianças e adolescentes. Buscamos estudos que examinam um ou mais dos seguintes genes específicos que podem contribuir para o potencial biológico para a resiliência psicológica: *SLC6A4*, *DRD4*, *BDNF*, *CRHR1*, *OXTR*, *RGS2*, *NR3C1* e *FKBP5*. Dos genes identificados em nossa busca, apenas dois preencheram os critérios de inclusão e exclusão: *OXTR* e *NR3C1*. Os genes restantes foram excluídos devido a questões relacionadas à população estudada ou ao desenho do estudo. No entanto, analisamos os resultados dos estudos incluídos em relação à infância. Apesar de uma clara associação entre esses genes, estresse ou eventos traumáticos e a resiliência psicológica, há uma notável falta de estudos focados em crianças. Em geral, os genes incluídos nesta revisão estão associados a fenótipos psiquiátricos, particularmente aqueles relacionados a transtornos relacionados ao estresse. Além disso, esses genes são significativamente influenciados por interações gene-ambiente, que modificam sua expressão e afetam como os indivíduos se comportam na vida diária.

Palavras-chave: epigenética; resiliência psicológica; experiências adversas na infância; resposta ao estresse.

RESUMEN

La resiliencia puede definirse como la capacidad de adaptarse con éxito a desafíos y adversidades significativas que amenazan el funcionamiento, la viabilidad o el desarrollo de un individuo. Es un fenómeno multifacético que involucra no solo factores psicológicos y de rasgo, sino también indicadores físicos y biológicos, particularmente factores genéticos y epigenéticos. Esta revisión tiene como objetivo investigar genes específicos que contribuyen a la base biológica de la resiliencia psicológica, con un enfoque particular en estudios que involucran a niños y adolescentes. Se buscaron estudios que examinaran uno o más de los siguientes genes específicos que pueden contribuir al potencial biológico de la resiliencia psicológica: *SLC6A4*, *DRD4*, *BDNF*, *CRHR1*, *OXTR*, *RGS2*, *NR3C1* y *FKBP5*. De los genes identificados en nuestra búsqueda, solo dos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión: *OXTR* y *NR3C1*. Los genes restantes fueron excluidos debido a problemas relacionados con la población estudiada o el diseño del estudio. Sin embargo, se analizaron los resultados de los estudios incluidos en relación con la infancia. A pesar de una clara asociación entre estos genes, el estrés o los eventos traumáticos y la resiliencia psicológica, existe una notable falta de estudios centrados en niños. En general, los genes incluidos en esta revisión están asociados con fenotipos psiquiátricos, particularmente aquellos relacionados con trastornos vinculados al estrés. Además, estos genes están significativamente influenciados por interacciones gen-ambiente, que modifican su expresión y afectan el comportamiento de los individuos en la vida diaria.

Palabras clave: epigenética; resiliencia psicológica; experiencias adversas en la infancia; respuesta al estrés.

ABSTRACT

Resilience can be defined as the ability to successfully adapt to significant challenges and adversities that threaten an individual's functioning, viability, or development. It is a multifaceted phenomenon involving not only psychological and trait factors but also physical and biological indicators, particularly genetic and epigenetic factors. This review aims to investigate specific genes contributing to the biological basis of psychological resilience, with a particular focus on studies involving children and adolescents. We searched for studies examining one or more of the following specific genes that may contribute to the biological potential for psychological resilience: *SLC6A4*, *DRD4*, *BDNF*, *CRHR1*, *OXTR*, *RGS2*, *NR3C1* and *FKBP5*. Of the genes identified in our search, only two met the inclusion and exclusion criteria: *OXTR* and *NR3C1*. The remaining genes were excluded due to issues related to the population studied or the study design. Nonetheless, we analysed the outcomes of the included studies in relation to childhood. Despite a clear association between these genes, stress or traumatic events, and psychological resilience, there is a notable lack of studies focused on children. Overall, the genes included in this review are associated with psychiatric phenotypes, particularly those related to stress-related disorders. Furthermore, these genes are significantly influenced by gene-environment interactions, which modify their expression and affect how individuals behave in daily life.

Keywords: epigenetics; psychological resilience; adverse childhood experiences; stress response.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 MÉTODO	10
3 RESULTADOS	11
4 DISCUSSÃO	12
4.1 OXTR.....	13
4.2 NR3C1.....	15
4.3 FKBP5 e SLC6A4.....	17
4.4 RGS2, CRHR1, DRD4 e BDNF.....	20
5 CONCLUSÃO	24
REFERÊNCIAS	26
ANEXOS	31
ANEXO A – Material Suplementar 1.....	31

1 INTRODUÇÃO

A resiliência pode ser definida como a capacidade de se adaptar com sucesso a desafios e adversidades significativas que ameaçam o funcionamento, a viabilidade ou o desenvolvimento de um indivíduo. Esta definição é adotada na presente revisão para garantir uma perspectiva sistêmica e ecológica, consistente com o desenvolvimento histórico da pesquisa nesta área (UNGAR; THERON, 2020). No entanto, uma compreensão completa do fenômeno permanece indefinida, particularmente devido à sua natureza multifacetada, dinâmica e complexa, envolvendo não apenas fatores psicológicos e de traço, mas também indicadores físicos e biológicos (RYAN; RYZNAR, 2022). A resiliência exibida pela maioria dos grupos após experiências traumáticas sugere que os sistemas biológicos envolvidos na adaptabilidade ao estresse têm pontos de vulnerabilidade, que podem levar ao desenvolvimento de doenças (DUNLOP; WONG, 2019; MARAZZITI *et al.*, 2024).

Apesar disso, a associação entre resiliência e mecanismos de estresse permanece incerta. Um corpo crescente de pesquisa examina os fatores que influenciam positiva ou negativamente a resiliência e sua relação com o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) (OKEN; CHAMINE; WAKELAND, 2015). Entre os mecanismos fisiopatológicos, um dos mais significativos é a desregulação do eixo HPA, o principal mediador hormonal da resposta ao estresse. A inervação noradrenérgica do hipotálamo desencadeia o eixo HPA, ativando as células parvocelulares do núcleo paraventricular (SOUSA; SILVA; GALVÃO-COELHO, 2015). O fator liberador de corticotropina (CRF) é então liberado e viaja através dos vasos hipofisários no pedúnculo infundibular até a hipófise anterior, onde se liga aos receptores do tipo 1 do hormônio liberador de corticotropina (CRH), provocando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) no sangue periférico (DUNLOP; WONG, 2019).

Tanto o eixo HPA quanto os níveis de cortisol são influenciados por fatores genéticos e ambientais (BARTELS *et al.*, 2003), desencadeados pela detecção de situações ameaçadoras por meio de vias sensoriais ou estimulação cortical, que conduzem impulsos nervosos ao tálamo e ativam a amígdala basolateral. O cortisol induz uma ampla gama de efeitos no corpo para apoiar a resposta ao estresse, incluindo a inibição da insulina, o aumento da disponibilidade de glicose, a regulação das funções imunológicas e a influência no equilíbrio

eletrolítico (MYERS; MCKLVEEN; HERMAN, 2014). O hipocampo, contendo receptores de glicocorticóides (GR), desencadeia a liberação de neurotransmissores inibitórios do ácido gama-aminobutírico (GABA) na fenda sináptica, levando à hiperpolarização das membranas dos neurônios da amígdala. Este processo ajuda a encerrar a resposta ao estresse através do eixo HPA, que é modulado por circuitos de retroalimentação negativa (SOUSA; SILVA; GALVÃO-COELHO, 2015).

Um histórico de estresse pode influenciar a regulação do eixo HPA, com implicações tanto para a saúde mental quanto física, bem como para a qualidade de vida geral. A ativação do eixo HPA desencadeia a secreção de glicocorticóides (GC), que regulam a fisiologia de vários tecidos-alvo, incluindo os sistemas imunológico, metabólico, nervoso simpático e nervoso central. O estresse tóxico, como a adversidade na primeira infância ou o estresse agudo e crônico na idade adulta, é frequentemente reconhecido como uma fonte de alterações duradouras na regulação do eixo HPA. A desregulação do eixo HPA devido ao estresse tóxico tem sido associada a uma maior vulnerabilidade a uma ampla gama de problemas de saúde mental e física (LAPP *et al.*, 2019; PARADE *et al.*, 2021).

Um tema emergente importante na neurobiologia do estresse é que a resiliência ou suscetibilidade ao estresse pode ser determinada por contribuições inter-relacionadas do ambiente físico e social, fatores metabólicos e diferenças individuais em características genéticas e epigenéticas (UNGAR; THERON, 2020; RYAN; RYZNAR, 2022; KALISCH; RUSSO; MÜLLER, 2024). Em relação aos contribuintes ambientais, um grande estudo que investiga experiências adversas na infância (ACEs) é um dos projetos de pesquisa mais reconhecidos que ligam eventos traumáticos na infância a problemas de saúde na idade adulta. Escores mais altos de ACE estão correlacionados com um risco aumentado de transtornos mentais, condições médicas e comportamentos de risco. Além disso, existe uma relação positiva entre escores mais altos de ACE e um risco elevado de depressão, ansiedade, alucinações, reações de pânico, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) e ideação e tentativas de suicídio (LAPP *et al.*, 2019; MCLAUGHLIN *et al.*, 2020; HOGG *et al.*, 2022).

Estudos que avaliam as interações gene-ambiente identificaram variantes genéticas associadas à resiliência psicológica, resultando em associações negativas ou positivas (BRADLEY *et al.*, 2013; DAS *et al.*, 2011; DUNN *et al.*, 2014; NEDERHOF *et al.*, 2010; NIITSU *et al.*, 2019; NIITSU *et al.*, 2024; VAN WINKEL *et*

al., 2014). A maioria desses genes está relacionada ao sistema nervoso central e a biomarcadores de proteínas-chave, que podem ser modificados através da epigenética devido a influências ambientais. Além disso, esses genes desempenharam um papel fundamental nos fenótipos psiquiátricos, particularmente aqueles relacionados a transtornos de estresse, ansiedade e transtornos de humor. Estes incluem: o polimorfismo do transportador de serotonina (*5-HTTLPR*) no gene *SLC6A4*, o gene do receptor de dopamina *D4*, o gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*), o gene do receptor 1 do hormônio liberador de corticotropina (*CRHR1*), o gene do receptor de ocitocina (*OXTR*), o gene do regulador da sinalização da proteína G 2 (*RGS2*), o gene do receptor de glicocorticóide (*NR3C1*) e o gene da proteína de ligação ao FK506 5 (*FKBP5*). Neste contexto, considerando o papel crucial desempenhado por esses genes, bem como sua posição-chave nos fenótipos psiquiátricos, objetivamos nesta revisão integrativa investigar genes específicos que contribuem para a base biológica da resiliência psicológica, particularmente em estudos que investigam crianças e adolescentes.

2 MÉTODO

Foi realizada uma revisão para identificar genes específicos que contribuem para o potencial biológico da resiliência psicológica, particularmente *SLC6A4*, *DRD4*, *BDNF*, *CRHR1*, *OXTR*, *RGS2*, *NR3C1* e *FKBP5*. Esta revisão foi conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (PAGE *et al.*, 2021). Pesquisamos sistematicamente quatro bancos de dados eletrônicos: Web of Science®, PubMed®, Embase® e PsycINFO® (APA). A busca foi realizada em outubro de 2023, e a extração de dados foi concluída em fevereiro de 2024, com a análise completa finalizada em julho de 2024. A estratégia de busca combinou as seguintes palavras-chave e termos MeSH, adaptados aos bancos de dados pesquisados: Resilience, Psychological; Resilience; *BDNF*; *NR3C1*; *CRHR1*; *FKBP5*; *OXTR*; *SLC6A4*; *RGS2*; *DRD4*; e Epigenetics. Os termos MeSH incluíram: Resilience, Psychological; Epigenomics; Epigenesis, Genetic; Brain-Derived Neurotrophic Factor; *CRF* Receptor Type 1; Tacrolimus Binding Protein 5; *OXTR* Protein, Human; *SLC6A4* Protein, Human; *RGS2* Protein, Human; *DRD4* Protein, Human; e *NR3C1* Protein, Human. Os detalhes completos da busca são fornecidos no material suplementar (Material Suplementar 1).

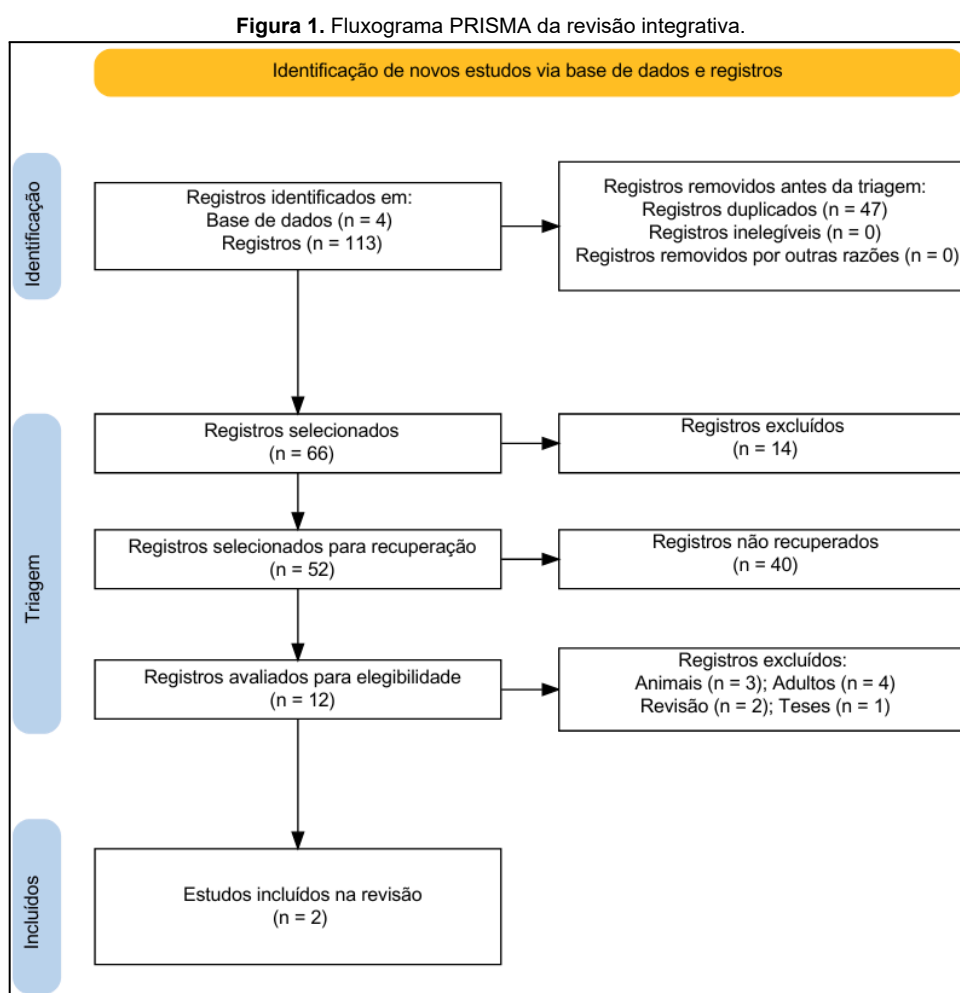
A revisão incluiu artigos completos que atenderam aos seguintes critérios de elegibilidade: (a) estudos empíricos investigando epigenética e resiliência (ou vulnerabilidade/estresse), incluindo termos neurobiológicos relacionados à vulnerabilidade/estresse, como o eixo HPA ou transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse (por exemplo, TEPT, transtornos de ansiedade, síndrome de burnout ou tentativas/ideação de suicídio); (b) estudos envolvendo indivíduos com 18 anos ou menos; e (c) estudos publicados em inglês. Não houve restrições quanto ao período de publicação devido à novidade dos estudos epigenéticos sobre resiliência. Foram excluídos os artigos se: (a) não houvesse menção a pelo menos um dos genes frequentemente relacionados à resiliência e epigenética (conforme listado acima), ou regiões genéticas relacionadas a ilhas CpG; (b) usassem modelos animais; (c) fossem conduzidos com fetos ou indivíduos com mais de 18 anos; (d) fossem conduzidos com indivíduos com desenvolvimento atípico; (e) investigassem tópicos além da resiliência psicológica; ou (f) fossem publicados em outros idiomas que não o inglês. Artigos de opinião, cartas, estudos de revisão, estudos de protocolo, capítulos de livros e teses ou manuscritos não publicados também foram excluídos da revisão.

Todos os artigos foram importados e, de forma independente, triados por pares. Durante o processo de triagem inicial, ambos os pesquisadores avaliaram os artigos com base em seus títulos e resumos. Posteriormente, eles revisaram de forma independente os textos completos e, quando os textos completos não estavam disponíveis online, os autores correspondentes foram contatados. Quaisquer inconsistências foram resolvidas por consenso e verificadas com o supervisor. Artigos com informações pouco claras ou discordâncias entre os pesquisadores foram discutidos com o supervisor. Após a extração dos dados, foi realizada uma análise qualitativa para organizar e resumir as evidências coletadas.

3 RESULTADOS

Nossa busca inicial identificou 113 artigos, dos quais 47 eram duplicados, restando 66 artigos para triagem. Durante a primeira triagem, encontramos apenas seis genes (*SLC6A4*, *BDNF*, *CRHR1*, *OXTR*, *NR3C1* e *FKBP5*), sem resultados para os genes *RGS2* e *DRD4*. Após a triagem de títulos e resumos, 12 artigos foram avaliados para elegibilidade e lidos na íntegra. Um estudo que investigava o *CRHR1*

foi excluído por ser uma revisão que explorava tópicos além da resiliência psicológica. No total, dez estudos foram excluídos pelos seguintes motivos: uso de modelos animais ($n = 3$), serem estudos de revisão ($n = 2$), envolverem participantes com mais de 18 anos ($n = 4$), ou ser uma tese não publicada ($n = 1$), restando dois estudos para leitura e análise do texto completo (Figura 1).



Fonte: Autor.

4 DISCUSSÃO

Dos seis genes encontrados em nossa busca, apenas dois preencheram os critérios de inclusão e exclusão: *OXTR* (MILANIAK *et al.*, 2017) e *NR3C1* (CHUBAR *et al.*, 2023). Informações sobre o estudo, como o polimorfismo genético investigado, a população-alvo, a principal adversidade investigada, as medidas de saúde mental, bem como os principais achados, são descritas na Tabela 1. No entanto, analisamos os outros genes e sua relação com a resiliência nas seções seguintes.

Tabela 1. Genes correlacionados com a resiliência humana em pesquisas com crianças e adolescentes (0 a 18 anos).

Estudo	População (n)	Polimorfismo	Adversidade	Medidas de saúde mental	Principais achados
Milaniak <i>et al.</i> (22)	Crianças, 0-13 anos (91)	OXTR (rs62243375 rs237900)	Psicopatologia materna ou eventos estressantes durante a vida pré-natal	Questionário de Capacidades e Dificuldades (SDQ) Checklist de Transtorno de Comunicação Social de 12 itens (SCDS)	- A metilação do OXTR ao nascimento estava relacionada à resiliência no domínio de problemas de conduta na meia-infância. - O genótipo pode moderar a relação entre estressores ambientais e a metilação do DNA.
Chubar <i>et al.</i> (23)	Pré-adolescentes, 10-13 anos (101)	NR3C1 (região 1F)	Estresse diário	Teste de Estresse Social de Trier (TSST-M)	- Maior metilação do DNA do NR3C1 (amplicon1 e sítio de ligação NGFI-A 2) em interação com maior estresse diário foi associada a uma menor reatividade do eixo HPA ao estresse psicossocial. - Níveis mais altos de estresse diário foram associados a uma recuperação prolongada do estresse do eixo HPA.

Fonte: Autores.

4.1 OXTR

A relação entre a metilação do gene *OXTR* em jovens expostos a adversidades pré e pós-natais tem sido extensivamente investigada (KRAAIJENVANGER *et al.*, 2019; MILANIAK *et al.*, 2017; UNTERNAEHRER *et al.*, 2015). Alterações epigenéticas, particularmente a metilação do DNA na região promotora deste gene, podem silenciar a expressão do *OXTR*, reduzindo assim a disponibilidade de ocitocina na corrente sanguínea. O aumento da metilação do *OXTR* também foi associado à diminuição da expressão de mRNA do *OXTR* em células de hepatoblastoma (KUSUI *et al.*, 2001). Devido ao papel central do sistema de ocitocina no comportamento social, modificações epigenéticas induzidas pelo estresse podem aumentar a suscetibilidade a transtornos mentais, particularmente aqueles relacionados a processos socioemocionais e sociocognitivos (KRAAIJENVANGER *et al.*, 2019; MILANIAK *et al.*, 2017).

A partir do período pré-natal, uma criança pode ser vulnerável a experiências maternas negativas como a morte de um parente próximo, problemas conjugais dos pais ou desemprego do cuidador. Esses eventos podem desencadear mecanismos epigenéticos que influenciam a resiliência emocional e comportamental

da criança mais tarde na vida (PAWLBY *et al.*, 2009; RONALD; PENNELL; WHITEHOUSE, 2011). Estímulos maternos negativos podem levar a uma reatividade ao estresse aumentada e a um risco aumentado de desenvolver vários transtornos mentais, incluindo transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), problemas de conduta, depressão e ansiedade ao longo da infância, adolescência e idade adulta (BARKER *et al.*, 2011; KRAAIJENVANGER *et al.*, 2019; O'CONNOR *et al.*, 2002; O'DONNELL *et al.*, 2014; ROBINSON *et al.*, 2011; VAN DEN BERGH; MARCOEN, 2004).

Milaniak *et al.* (2017) examinaram a metilação do gene *OXTR* em crianças expostas ao estresse pré e pós-natal para diferenciar entre jovens resilientes e não resilientes com trajetórias de problemas de conduta. Segundo os autores, este foi o primeiro estudo prospectivo a investigar a relação entre a metilação do DNA ao nascimento e a resiliência a estressores ambientais pré-natais. Eles selecionaram 91 indivíduos de um estudo maior sobre metilação do DNA, todos com dados completos sobre metilação do DNA ao nascimento, exposição a adversidades pré e pós-natais e resultados emocionais e comportamentais.

Para a coleta de dados, os pesquisadores calcularam escores de risco pré-natal com base nos relatos das mães em quatro domínios: (a) eventos de vida, (b) riscos contextuais, (c) riscos parentais e (d) riscos interpessoais. Eles avaliaram problemas de internalização e externalização, bem como problemas de conduta, hiperatividade e problemas emocionais do nascimento aos 13 anos. Riscos ambientais pós-natais também foram avaliados para garantir que não confundissem as associações entre metilação ao nascimento e resiliência na meia-infância (MILANIAK *et al.*, 2017). Os dados foram coletados de sondas dentro da ilha CpG do *OXTR*, que Kusui *et al.* (KUSUI *et al.*, 2001) sugeriram ser crucial na regulação da atividade transcricional do *OXTR*.

Ao analisar as sondas associadas à metilação do *OXTR*, os pesquisadores descobriram que a Sonda 1 (cg00078085) e a Sonda 10 (cg03987506) estavam especificamente ligadas a problemas de conduta, enquanto a Sonda 5 (cg12695586) estava associada à hiperatividade e sintomatologia global. Todas as três sondas estão na região 5' não traduzida do *OXTR*. Uma busca no banco de dados mQTLdb revelou que as Sondas 1 e 10, ambas associadas a problemas de conduta, foram significativamente influenciadas pelos SNPs rs62243375 e rs237900, respectivamente, sugerindo que os níveis de metilação do

DNA nesses locais são provavelmente regulados geneticamente. Eles também descobriram que jovens resilientes (em termos de problemas de conduta) exibiram níveis de metilação significativamente mais altos em todas as três sondas em comparação com indivíduos não resilientes (MILANIAK *et al.*, 2017).

Os principais achados deste estudo mostraram que jovens com menores escores de risco ambiental apresentaram maior metilação do *OXTR* em comparação com jovens não resilientes. No entanto, a resiliência relacionada às funções sociais e cognitivas não foi associada à metilação do *OXTR*. É importante ressaltar que a metilação do *OXTR* foi encontrada para prever a resiliência em relação a problemas de conduta na meia-infância, destacando o papel do gene no desenvolvimento dessa questão comportamental específica. Os perfis de metilação não previram a resiliência nos domínios emocional ou de hiperatividade, nem na sintomatologia global. Milaniak *et al.* (2017) enfatizaram a importância das interações gene-ambiente na determinação da resiliência e sugeriram que a metilação do *OXTR* poderia ser uma via biológica crítica para a compreensão da resiliência em problemas de conduta, particularmente durante o período pré-natal. Além disso, eles descobriram que a resiliência em problemas de conduta frequentemente se correlacionava com a resiliência em múltiplos domínios, ressaltando as complexas interações entre genética, ambiente e resiliência psicológica desde o período pré-natal (MILANIAK *et al.*, 2017).

4.2 NR3C1

O sistema nervoso autônomo (SNA) e o eixo HPA são os dois principais sistemas responsáveis por manter o equilíbrio na resposta ao estresse (KAZAKOU; NICOLAIDES; CHROUSOS, 2023; ULRICH-LAI; HERMAN, 2009). O SNA regula tanto o aumento da atividade do sistema nervoso simpático quanto a diminuição da atividade do sistema nervoso parassimpático (PORGES, 2009). A frequência cardíaca (FC) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) são comumente usadas para avaliar a atividade do SNA, com a VFC indicando a adaptabilidade do corpo a desafios físicos e ambientais, como o estresse social. Uma VFC mais alta geralmente reflete melhor saúde cardiovascular e maior adaptabilidade ao estresse, enquanto uma VFC mais baixa pode sinalizar estresse, fadiga ou possíveis problemas de saúde. Durante situações estressantes, os níveis de cortisol no

plasma aumentam devido à ativação do eixo HPA. Uma vez que os níveis de cortisol aumentam, o eixo HPA é regulado por um circuito de retroalimentação negativa, que reduz a liberação de CRH e ACTH, limitando assim a produção adicional de cortisol (GODOY *et al.*, 2018).

Neste contexto, a metilação do DNA pode contribuir para a expressão gênica, incluindo a do gene *NR3C1*, que é crucial para mediar os efeitos fisiológicos dos glicocorticoides (GC) (MCEWEN, 2017; MCGOWAN *et al.*, 2009) e, por essa razão, desempenha um papel importante na modelagem da resposta ao estresse ao longo da vida. O gene *NR3C1* contém regiões com altas concentrações de ilhas CpG em suas regiões canônicas e não canônicas. A proteína A, induzida pelo Fator Induzível de Crescimento Nervoso-A, aumenta a transcrição deste gene e, conseqüentemente, a expressão do GR (MCGOWAN *et al.*, 2009). Uma diminuição na expressão do GR, bem como uma diminuição na sensibilidade ao GC, poderia resultar de alterações na atividade do eixo HPA devido a alterações epigenéticas, como a metilação do gene *NR3C1* (MCEWEN, 2017; MCGOWAN *et al.*, 2009).

Chubar *et al.* (2023) investigaram se o SNA e o eixo HPA estavam associados à metilação do *NR3C1*, bem como sua interação com o estresse diário. Para explorar isso, eles conduziram um estudo com 101 adolescentes em início de adolescência sem histórico de distúrbios endocrinológicos ou hormonais. A metilação do DNA do *NR3C1* foi quantificada em 26 ilhas CpG relacionadas ao GR. A análise de moderação mostrou uma interação entre altos níveis de estressores diários e a metilação do DNA do *NR3C1* (no amplicon 1 e no sítio de ligação NGFI-A 2), particularmente no sítio de ligação NGFI-A 2. Além disso, eles identificaram que indivíduos com níveis mais altos de estresse diário e maior metilação do DNA no sítio de ligação NGFI-A 2 exibiram reatividade diminuída do cortisol ao estresse (CHUBAR *et al.*, 2023).

A maior metilação do DNA do *NR3C1*, combinada com níveis mais altos de estresse diário, foi associada a uma resposta embotada do eixo HPA ao estresse psicossocial, sugerindo uma sensibilidade diminuída aos glicocorticóides no nível do hipocampo. Além disso, níveis mais altos de estresse diário foram associados a uma recuperação prolongada do eixo HPA após eventos de estresse. Participantes com maior metilação do DNA do *NR3C1* exibiram menor retirada parassimpática, indicando menor adaptabilidade do SNA a eventos de estresse. Quando a VFC foi considerada, um efeito mais pronunciado foi observado entre indivíduos com níveis

mais altos de estresse diário. Especificamente, aqueles com maior metilação do DNA do *NR3C1* exibiram menor VFC no início do estudo e maior VFC durante o estresse em comparação com aqueles com menor metilação do DNA do *NR3C1* (CHUBAR *et al.*, 2023).

Uma revisão de Watkeys *et al.* (2018) descobriu que o aumento da metilação do DNA do *NR3C1*, particularmente na região 1F do *NR3C1*, está fortemente ligado à expressão reduzida do gene e, conseqüentemente, a um número reduzido de GRs. Os GRs desempenham um papel crucial na regulação induzida pelo estresse e circadiana do eixo HPA, atuando na inibição do eixo HPA por meio de um circuito de retroalimentação negativa (DE KLOET; JOËLS; HOLSBOER, 2005). Assim, uma diminuição na expressão do GR resulta em uma menor sensibilidade à retroalimentação negativa dos glicocorticóides no nível do hipocampo. Zhang *et al.* (ZHANG *et al.*, 2013) descobriram que o aumento da metilação do DNA do *NR3C1* e os níveis mais baixos de GR na idade adulta estão fortemente relacionados à exposição ao estresse ambiental durante a infância, sugerindo que a metilação do *NR3C1* poderia modificar a atividade do eixo HPA e a resposta ao estresse (KAZAKOU; NICOLAIDES; CHROUSOS, 2023). Conseqüentemente, alterações no eixo HPA devido à metilação do *NR3C1* podem contribuir para o desenvolvimento de psicopatologia relacionada ao estresse, como transtorno depressivo maior (TDM), TEPT, transtornos de ansiedade e transtornos de personalidade (BAKUSIC *et al.*, 2020; KAZAKOU; NICOLAIDES; CHROUSOS, 2023; MILLER *et al.*, 2020; WATKEYS *et al.*, 2018).

4.3 *FKBP5* e *SLC6A4*

Conforme relatado anteriormente, achados significativos sobre os genes *FKBP5* e *SLC6A4* foram excluídos durante nosso processo de busca devido a um critério de exclusão (populações estudadas com mais de 18 anos de idade). No entanto, considerando a pesquisa limitada sobre esses genes no início e no meio da infância, optamos por discutir esses achados em nosso manuscrito, observando suas limitações e oferecendo sugestões para estudos futuros. Os principais estudos que investigam cada gene são descritos na Tabela 2, incluindo as seguintes informações: população-alvo, diagnóstico psiquiátrico, polimorfismo genético, medidas de saúde mental e os principais achados de cada estudo.

Tabela 2. Genes correlacionados com a resiliência humana em pesquisas com sujeitos adultos (acima de 18 anos).

Autor	População (n)	Diagnóstico psiquiátrico principal	Polimorfismo	Medidas de saúde mental	Principais achados
Yang <i>et al.</i> (2021)	Veteranos de guerra (96)	TEPT (Transtorno de Estresse Pós-Traumático)	<i>FKBP5</i> (cg14284211, cg03591753), <i>NR3C1</i> (éxon 1 F)	MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional	- A metilação do <i>FKBP5</i> diminuiu significativamente nos respondedores ao tratamento, mas não ocorreram alterações nos não respondedores. - Os níveis de metilação do <i>NR3C1</i> em respondedores e não respondedores não tiveram diferença significativa.
Fries <i>et al.</i> (2014)	TB tipo I (24), Eufímicos (26), Irmãos de pacientes com TB (18)	TB (Transtorno Bipolar) tipo I	<i>FKBP5</i>	Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HDRS) Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS)	- Pacientes com TB tiveram um aumento nos níveis da proteína <i>FKBP5</i> em comparação com não portadores de TB. - Pacientes com TB tiveram um aumento da metilação no intron 7 e no CpG 2 do intron 2.
Frodl <i>et al.</i> (2010)	Controles saudáveis (24), TDM (27)	TDM (Transtorno Depressivo Maior)	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	Exame de ressonância magnética (RM)	- O alelo S do <i>5-HTTLPR</i> afetou a suscetibilidade a alterações hipocâmpais em eventos estressantes críticos da infância em pacientes com TDM. - Indivíduos com fatores de risco ambientais e genéticos foram suscetíveis a alterações hipocâmpais relacionadas ao estresse.
Ismaylova <i>et al.</i> (2017)	Indivíduos saudáveis acompanhados dos 6 anos até a idade adulta (40)	Participantes saudáveis	<i>SLC6A4</i>	Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV (SCID-IV) Inventário de Depressão de Beck (BDI) Exame de ressonância magnética (RM)	A metilação do gene <i>SLC6A4</i> , que pode ser medida no sangue, saliva e células bucais, está associada a alterações na estrutura e conectividade do cérebro. Especificamente, a metilação deste gene em diferentes tipos de células está correlacionada com o volume de matéria cinzenta em áreas frontais do cérebro e como essas áreas se comunicam entre si em repouso.

Um estudo investigou marcadores epigenéticos no contexto de um ensaio clínico randomizado de pacientes com TEPT (Transtorno de Estresse Pós-Traumático) submetidos a psicoterapia de exposição prolongada. O estudo teve como objetivo associar as alterações na metilação do DNA com as alterações dos sintomas de TEPT e prever a recuperação após o tratamento. O estudo incluiu 88 indivíduos que foram previamente enviados ao Iraque ou Afeganistão e procuraram tratamento para TEPT. Os pesquisadores descobriram que os níveis de metilação do DNA do *FKBP5* diminuíram à medida que os escores clínicos de TEPT melhoraram

(YANG *et al.*, 2021). No entanto, um estudo piloto de Yehuda *et al.* (YEHUDA; HALLIGAN; GROSSMAN, 2001) descobriu que, embora a metilação do *FKBP5* não previsse a resposta ao tratamento, ela diminuiu entre os respondedores ao tratamento que frequentaram consultas de psicoterapia, sugerindo que poderia constituir uma forma de "regulação ambiental" que pode alterar o estado epigenético. Além disso, uma relação positiva foi observada entre a metilação das ilhas CpG (cg14284211 e cg03591753), que diminuiu juntamente com os sintomas de TEPT nos respondedores ao tratamento em comparação com os não respondedores (YANG *et al.*, 2021; YEHUDA; HALLIGAN; GROSSMAN, 2001).

Um estudo conduzido por Fries *et al.* (2014) explorou os mecanismos clínicos e epigenéticos associados ao transtorno bipolar (TB). O estudo teve como objetivo examinar como a metilação do DNA contribui para a disfunção do eixo HPA, que está implicada na progressão dos transtornos de humor, particularmente o TB. Em um estudo anterior, Fries *et al.* (FRIES *et al.*, 2012) sugeriram que pacientes com TB apresentavam resiliência reduzida ao estresse e maior vulnerabilidade a novos episódios de humor, potencialmente devido à disfunção do eixo HPA. Para investigar isso mais a fundo, pacientes com TB, seus irmãos e controles saudáveis foram submetidos a um teste de supressão com dexametasona para analisar a função do eixo HPA na atividade do GR. Os resultados mostraram que o *feedback* prejudicado do eixo HPA e a disfunção do GR foram associados ao aumento da metilação do *FKBP5* e a níveis elevados da proteína *FKBP51*. O aumento dos níveis de cortisol na corrente sanguínea também foi positivamente correlacionado com a metilação do *FKBP5*. A hiporresponsividade do GR, comumente observada com níveis elevados de cortisol, foi particularmente evidente nos estágios posteriores do TB (FRIES *et al.*, 2012). Ambos os estudos corroboram um estudo recente conduzido com camundongos, que concluiu que a metilação do *FKBP5*, particularmente devido à sua inibição, induz resiliência ao estresse e altera a neurogênese do hipocampo. O mesmo estudo sugeriu que explorar a inibição do *FKBP51* poderia ser uma estratégia para tratar transtornos relacionados ao estresse (CODAGNONE *et al.*, 2022).

Em relação ao gene *SLC6A4*, Frodl *et al.* (2015) exploraram se os volumes reduzidos do hipocampo e pré-frontal em pacientes com TDM (Transtorno Depressivo Maior) estavam associados ao *5-HTTLPR*. Variações epigenéticas do gene *SLC6A4*, particularmente o polimorfismo *5-HTTLPR*, têm sido frequentemente

relacionadas à etiologia da depressão (MENDONÇA *et al.*, 2019). Frodl *et al.* (2015) tiveram como objetivo investigar isso tanto em pacientes com TDM quanto em controles saudáveis, que foram submetidos a entrevistas estruturadas para avaliar seus históricos médicos, ACE (Experiências Adversas na Infância), e estrutura cerebral por meio de ressonância magnética (RM). A substância branca reduzida do hipocampo, potencialmente resultante de perda axonal ou alterações neuroplásticas, pode contribuir para distúrbios cognitivos e emocionais em pacientes com TDM (MCCLUNG; NESTLER, 2008). Além disso, indivíduos com TDM portadores do alelo S do *5-HTTLPR* e que relatam histórico de negligência emocional na infância eram mais propensos a exibir volumes menores de hipocampo do que aqueles com apenas um fator de risco (genético ou ambiental). Em resumo, as alterações hipocâmpais relacionadas ao estresse no TDM podem resultar de fatores de risco ambientais e genéticos (FRODL *et al.*, 2015).

Ismaylova *et al.* (2017) procuraram entender a relação entre a função frontal-límbica, estrutura, atividade em estado de repouso e metilação do *SLC6A4* em indivíduos sem diagnóstico psiquiátrico. O estudo descobriu que a substância cinzenta frontal superior estava positivamente associada à metilação do *SLC6A4* na corrente sanguínea, bem como ao aumento da conectividade funcional entre o polo parietal-frontal lateral direito e a região parietal-occipital lateral direita. Além disso, a metilação do *SLC6A4* de amostras bucais foi positivamente associada a maior substância branca nas regiões frontal superior e inferior, córtex cingulado anterior, polo frontal e córtex pré-frontal medial. Em geral, Ismaylova *et al.* (2017) sugeriram que a metilação do *SLC6A4* pode ser um marcador de processos cerebrais frontal-límbicos e de vulnerabilidade ou resiliência neural a transtornos psiquiátricos, nos quais a serotonina desempenha um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão.

4.4 *RGS2*, *CRHR1*, *DRD4* e *BDNF*

Os genes *RGS2* e *DRD4*, para os quais não foram identificados estudos relevantes em nossa busca, juntamente com os genes *CRHR1* e *BDNF*, cujos estudos associados não atenderam aos critérios de inclusão para esta revisão, serão discutidos nesta seção. Examinamos o papel desses genes na resiliência psicológica, com base em estudos anteriores que investigaram respostas

psicológicas ao estresse ou a eventos traumáticos. Um resumo dos estudos encontrados pode ser visto na Tabela 3.

Tabela 3. Genes correlacionados com a resiliência humana cujos estudos apareceram apenas em artigos de estudos preliminares.

Autor	População (n)	Polimorfismo	Adversidade	Medidas de saúde mental	Principais Achados
Dunn <i>et al.</i> (2014)	Estudantes de 18 a 34 anos (205)	<i>RGS2</i> (rs4606)	Gravidade da exposição ao Furacão Katrina	Escala de Impacto de Eventos–Revisada (IES-R) Inventário de Crescimento Pós-Traumático de 21 itens (PTGI) Escala de Provisões Sociais (SPS) Escala de Sofrimento Psicológico de Kessler (K6)	- A variante <i>RGS2</i> (rs4606) tem um efeito complexo no crescimento pós-traumático (CPT). - O alelo G foi associado a um menor CPT com baixa exposição ao furacão e a um maior CPT com exposição moderada a alta.
Cicchetti & Rogosch (2012)	Crianças, 6-12 anos (595)	<i>DRD4</i> (rs1800955)	Maus-tratos, abuso e/ou negligência	Entrevista de Classificação de Maus-Tratos Maternos (MMCI) Inventário de Depressão Infantil (CDI)	- Crianças que sofreram maus-tratos apresentaram níveis mais baixos de resiliência. - Crianças que sofreram de três a quatro tipos de maus-tratos e com o genótipo TT tiveram pior desempenho, enquanto aquelas com genótipos CC ou CT apresentaram níveis de resiliência semelhantes aos de pares que não sofreram maus-tratos.
Das <i>et al.</i> (2011)	Participantes de 30 a 34 anos (1148)	<i>DRD4</i> (éxon III VNTR)	Experiência adversa na infância	Escala de Resiliência Connor-Davidson (CD-RISC) Escala de autorrelato	- O alelo de 7 repetições do gene <i>DRD4</i> parece proteger contra os efeitos negativos da adversidade na infância. - A resiliência foi associada a medidas de personalidade relacionadas a comportamentos de aproximação e evitação. - A variante do gene <i>DRD4</i> e a adversidade na infância interagem para influenciar o sistema de ativação comportamental.
Cicchetti & Rogosch (2012)	Crianças, 6 a 12 anos (595)	<i>CRHR1</i> (rs110402, rs242924 e rs7209436)	Maus-tratos, abuso e/ou negligência	Escala de Resiliência Connor-Davidson (CD-RISC)	Embora as crianças que sofreram maus-tratos em ambos os grupos de <i>CRHR1</i> tivessem escores de resiliência mais baixos em comparação com as crianças que não sofreram maus-tratos, a disparidade entre esses grupos foi mais pronunciada em crianças com 0 cópias do haplótipo TAT, do que em crianças com 1 ou 2 cópias.
Nederhof <i>et al.</i> (2010)	Adolescentes, 11 a 16 anos (1452)	<i>BDNF</i> (rs6265), 5-HTTLPR (rs25531)	Experiência adversa na infância	Questionário Revisado de Temperamento do Início da Adolescência (EATQ-R)	A experiência adversa na infância é um preditor para o Controle Esforçado naquelas crianças com um alelo met do <i>BDNF</i> val66met ou um ou dois alelos s' do 5-HTTLPR (portador l'/l' met, l'/s'-val/val ou s'/s'-val/val).

van Winkel <i>et al.</i> (2014)	Indivíduos com sintomas depressivos (130) Gêmeas (621)	<i>BDNF</i> (rs11030101, rs2049046, rs56164415 e rs11030102)	Estresse diário	Método de amostragem de experiência (ESM)	<ul style="list-style-type: none"> - Indivíduos com a variante Val/Met exibiram respostas de afeto negativo mais altas em comparação com aqueles com a variante Val/Val. - O efeito moderador do afeto positivo na resposta de afeto negativo ao estresse social foi mais pronunciado em indivíduos com a variante Val/Met do <i>BDNF</i>. - Indivíduos com a variante A/T do SNP rs2049046 demonstraram um aumento do afeto negativo ao estresse diário.
---------------------------------	--	--	-----------------	---	--

O primeiro estudo, conduzido por Dunn *et al.* (2014), explorou como os desastres naturais influenciam as respostas psicológicas dos sobreviventes, que podem variar de respostas de estresse leves e transitórias a sintomas graves e persistentes de TEPT. Para examinar as interações gene-ambiente, eles investigaram prospectivamente se variantes em certos genes modificavam as associações entre a exposição ao furacão Katrina e o estresse pós-traumático e o crescimento pós-traumático. Eles encontraram associações significativas entre o gene *RGS2* e o crescimento pós-traumático, influenciado principalmente por uma interação gene-ambiente. Em outras palavras, a associação entre o gene *RGS2* e o crescimento pós-traumático poderia mudar dependendo da exposição a estressores relacionados a desastres, como o furacão Katrina. Especificamente, seus achados revelaram que o alelo G do rs4606 estava associado ao maior crescimento pós-traumático entre indivíduos expostos a níveis médios ou altos de estresse relacionado ao Katrina, enquanto aqueles com baixa exposição mostraram menor crescimento pós-traumático. No entanto, naquele momento havia uma falta de estudos investigando as interações gene-ambiente no crescimento pós-traumático, o que não lhes permitiu confirmar seus achados sobre o gene *RGS2*. Dunn *et al.* (2014) também investigaram os genes *BDNF*, *CRHR1*, *OXTR*, *SLC6A4* e *FKBP5*, mas essas análises não produziram resultados significativos e, portanto, os resultados desses genes não são discutidos mais adiante nesta revisão.

Cicchetti e Rogosch (2012) examinaram os efeitos das interações gene-ambiente na predição da resiliência em crianças de baixa renda, com foco naquelas que foram maltratadas ou não. Eles estudaram variantes em quatro genes, e nos concentraremos aqui nos genes *DRD4* e *CRHR1*. Para o gene *CRHR1*, eles avaliaram a interação entre o haplótipo TAT do *CRHR1* e o status de maus-tratos. Embora o status de maus-tratos tenha afetado significativamente a resiliência, o

haplótipo TAT do *CRHR1* por si só não o fez. No entanto, o efeito da interação revelou que a diferença no funcionamento resiliente entre crianças maltratadas e não maltratadas foi mais pronunciada naquelas com zero cópias do haplótipo TAT em comparação com aquelas com uma ou duas cópias. Entre as variantes do *CRHR1*, as crianças não maltratadas, particularmente aquelas com zero cópias do haplótipo TAT, demonstraram níveis mais altos de resiliência do que as crianças maltratadas com a mesma contagem de haplótipos, apoiando o conceito de suscetibilidade diferencial às influências ambientais.

Em relação ao *DRD4*, Cicchetti e Rogosch (2012) descobriram que crianças não maltratadas, especialmente aquelas com o genótipo TT, exibiram escores de resiliência mais altos em comparação com crianças maltratadas com o mesmo genótipo, que apresentaram menor resiliência. Além disso, crianças que sofreram mais subtipos de maus-tratos eram mais propensas a apresentar piores resultados com o genótipo TT, enquanto crianças não maltratadas com o mesmo genótipo tiveram melhores resultados. Da mesma forma, Das *et al.* (2011) investigaram se o genótipo *DRD4*-exIII VNTR modera o efeito de experiências adversas na infância na resiliência em uma população adulta diversificada. Suas descobertas indicaram que alterações no genótipo *DRD4* interagem tanto com a resiliência quanto com a adversidade na infância, mostrando que a resiliência emocional reduzida na idade adulta pode estar ligada a níveis mais altos de adversidade na infância. Além disso, indivíduos com o alelo de 7 repetições exibiram escores mais altos em escalas de resiliência do que aqueles sem ele, sugerindo que esse alelo pode oferecer maior proteção contra a adversidade e influenciar o desenvolvimento de traços de personalidade ligados a uma melhor sensibilidade às respostas de recompensa.

Nederhof *et al.* (2010) investigaram a interação entre o gene do fator neurotrófico derivado do cérebro (*BDNF*) (variante Val66Met) e a região promotora ligada ao gene do transportador de serotonina (*5-HTTLPR*) na predição do controle esforçado no contexto de adversidades na infância. Suas descobertas indicaram que indivíduos com o genótipo Val/Val da variante rs6265 no *BDNF* foram capazes de manter a saúde mental positiva apesar da exposição a estímulos negativos (NEDERHOF *et al.*, 2010; VAN WINKEL *et al.*, 2014). Em contraste, aqueles com os genótipos Val/Met e Met/Met foram mais negativamente afetados por desafios, sugerindo que o genótipo Val/Val pode conferir maior resiliência. Além disso, níveis

elevados de afeto positivo pareceram mitigar a suscetibilidade genética ao estresse social entre os portadores de *BDNF* Val/Met, resultando em níveis semelhantes de afeto negativo. Embora os portadores de Val/Met tenham exibido maior sensibilidade a ambientes sociais negativos, eles também se beneficiaram mais do afeto positivo momentâneo (NEDERHOF *et al.*, 2010). Em contraste, os portadores de Val/Val foram menos sensíveis ao estresse social, mas também menos influenciados pelo afeto positivo (NEDERHOF *et al.*, 2010; VAN WINKEL *et al.*, 2014). Em relação às interações gene-ambiente, crianças com certos genótipos de *BDNF* e *5-HTTLPR* mostraram uma associação positiva entre maior controle esforçado e exposição a um maior número de adversidades na infância, mas uma associação negativa na ausência de tal adversidade. O alelo curto do *5-HTTLPR*, que leva a uma menor expressão do transportador de serotonina e a níveis mais altos de serotonina na fenda sináptica em comparação com o alelo longo, também desempenhou um papel. O genótipo *BDNF* Val66Met Val/Val-*5-HTTLPR* l'/l' não foi afetado pela adversidade na infância, enquanto os genótipos portadores de l'/l'-Met, l'/s'-Val/Val e s'/s'-Val/Val demonstraram a maior plasticidade em resposta a fatores ambientais (NEDERHOF *et al.*, 2010).

5 CONCLUSÃO

Em geral, todos os genes investigados em nossa revisão foram associados a fenótipos psiquiátricos, como transtornos de ansiedade e de humor, disfunções sociais e transtornos relacionados ao estresse (DUNN *et al.*, 2014). Além disso, esses genes foram significativamente afetados por interações gene-ambiente, que modificam sua expressão e influenciam como os indivíduos se comportam na vida diária. Um exemplo notável é a metilação do DNA no gene *OXTR*, que pode alterar a expressão do receptor de ocitocina, afetando a disponibilidade deste hormônio e influenciando as respostas a situações sociais e eventos traumáticos. Assim, é altamente provável que a metilação do *OXTR* esteja associada à presença ou ausência de problemas de conduta, bem como ao comportamento de resiliência. Da mesma forma, o aumento da metilação do gene *NR3C1* pode levar a alterações funcionais no cérebro, reduzindo a expressão gênica e o número de GRs. Essa adaptação biológica, frequentemente observada em adolescentes, pode levar a alterações fenotípicas que resultam em menor resiliência e maior vulnerabilidade a

estressores diários na idade adulta.

Este estudo tem algumas limitações, incluindo a escassez de pesquisas que investigam as associações entre resiliência, ACEs (Experiências Adversas na Infância), e epigenética em crianças. Apenas dois estudos focaram nesta população, apesar de um corpo crescente de pesquisa sugerir a relevância dos genes discutidos nesta revisão. Embora outros genes não tenham atendido aos critérios de inclusão nesta revisão, muitos estão ligados às vias de estresse e à resiliência, mas poucos estudos examinaram seu papel neste contexto, particularmente em relação aos ACEs. Por exemplo, o *FKBP5* desempenha um papel crucial no eixo HPA e pode impactar negativamente a resiliência devido à metilação do DNA do *FKBP5*. O gene *SLC6A4* é frequentemente destacado como um regulador-chave de biomarcadores periféricos envolvidos na resposta ao estresse, e achados semelhantes foram relatados para os genes *CRHR1* e *BDNF*. O otimismo em torno do desenvolvimento de estudos com foco em crianças, juntamente com perspectivas atualizadas sobre a resiliência nos processos de desenvolvimento, pode informar futuras direções de pesquisa.

REFERÊNCIAS

- BAKUSIC, J. *et al.* Increased methylation of NR3C1 and SLC6A4 is associated with blunted cortisol reactivity to stress in major depression. **Neurobiology of Stress**, v. 13, p. 100272, 2020.
- BARKER, E. D. *et al.* The contribution of prenatal and postnatal maternal anxiety and depression to child maladjustment. **Depression and Anxiety**, v. 28, p. 696-702, 2011.
- BARTELS, M. *et al.* Heritability of cortisol levels: review and simultaneous analysis of twin studies. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, p. 121-137, 2003.
- BRADLEY, B. *et al.* Family environment and adult resilience: contributions of positive parenting and the oxytocin receptor gene. **European Journal of Psychotraumatology**, v. 4, p. e21659, 2013.
- CHUBAR, V. *et al.* Mild daily stress, in interaction with NR3C1 DNA methylation levels, is linked to alterations in the HPA axis and ANS response to acute stress in early adolescents. **Psychoneuroendocrinology**, v. 150, p. e106045, 2023.
- CICCHETTI, D.; ROGOSCH, F. A. Gene × Environment interaction and resilience: Effects of child maltreatment and serotonin, corticotropin releasing hormone, dopamine, and oxytocin genes. **Development and Psychopathology**, v. 24, p. 411-427, 2012.
- CODAGNONE, M. G. *et al.* Inhibition of FKBP51 induces stress resilience and alters hippocampal neurogenesis. **Molecular Psychiatry**, v. 27, p. 4928-4938, 2022.
- DAS, D. *et al.* DRD4-exonIII-VNTR moderates the effect of childhood adversities on emotional resilience in young-adults. **PLoS One**, v. 6, p. e20177, 2011.
- DE KLOET, E. R.; JOËLS, M.; HOLSBOER, F. Stress and the brain: from adaptation to disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 6, p. 463-475, 2005.
- DUNLOP, B. W.; WONG, A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. **Progress in Neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 89, p. 361-379, 2019.
- DUNN, E. C. *et al.* Interaction between genetic variants and exposure to Hurricane Katrina on post-traumatic stress and post-traumatic growth: a prospective analysis of low income adults. **Journal of Affective Disorders**, v. 152-154, p. 243-249, 2014.
- FRIES, G. R. *et al.* Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Dysfunction and Illness Progression in Bipolar Disorder. **International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 18, p. pyu043, 2014.
- FRIES, G. R. *et al.* Staging and neuroprogression in bipolar disorder. **Current Psychiatry Reports**, v. 14, p. 667-675, 2012.

FRODL, T. *et al.* Childhood Stress, Serotonin Transporter Gene and Brain Structures in Major Depression. **Neuropsychopharmacology**, v. 35, p. 1383-1390, 2010.

FRODL, T. *et al.* DNA methylation of the serotonin transporter gene (SLC6A4) is associated with brain function involved in processing emotional stimuli. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 40, p. 296-305, 2015.

GODOY, L. D. *et al.* A Comprehensive Overview on Stress Neurobiology: Basic Concepts and Clinical Implications. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 12, p. 127, 2018.

HOGG, B. *et al.* High incidence of PTSD diagnosis and trauma-related symptoms in a trauma exposed bipolar I and II sample. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 931374, 2022.

ISMAYLOVA, E. *et al.* Serotonin transporter gene promoter methylation in peripheral cells in healthy adults: Neural correlates and tissue specificity. **European Neuropsychopharmacology**, v. 27, p. 1032-1041, 2017.

KALISCH, R.; RUSSO, S. J.; MÜLLER, M. B. Neurobiology and systems biology of stress resilience. **Physiological Reviews**, v. 104, p. 1205-1263, 2024.

KAZAKOU, P.; NICOLAIDES, N. C.; CHROUSOS, G. P. Basic Concepts and Hormonal Regulators of the Stress System. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 96, p. 8-16, 2023.

KRAAIJENVANGER, E. J. *et al.* Epigenetic variability in the human oxytocin receptor (OXTR) gene: A possible pathway from early life experiences to psychopathologies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 96, p. 127-142, 2019.

KUSUI, C. *et al.* DNA methylation of the human oxytocin receptor gene promoter regulates tissue-specific gene suppression. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 289, p. 681-686, 2001.

LAPP, H. E. *et al.* Toxic stress history and hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in a social stress task: Genetic and epigenetic factors. **Neurotoxicology and Teratology**, v. 71, p. 41-49, 2019.

MARAZZITI, D. *et al.* Main Biological Models of Resilience. **Clinical Neuropsychiatry**, v. 21, p. 115-134, 2024.

MCCLUNG, C. A.; NESTLER, E. J. Neuroplasticity mediated by altered gene expression. **Neuropsychopharmacology**, v. 33, p. 3-17, 2008.

MCEWEN, B. S. Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress. **Chronic Stress (Thousand Oaks)**, v. 1, p. 2470547017692328, 2017.

MCGOWAN, P. O. *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. **Nature Neuroscience**, v. 12, p. 342-348, 2009.

MCLAUGHLIN, K. A. *et al.* Mechanisms linking childhood trauma exposure and psychopathology: a transdiagnostic model of risk and resilience. **BMC Medicine**, v. 18, p. 96, 2020.

MENDONÇA, M. S. *et al.* Epigenetic variation at the SLC6A4 gene promoter in mother-child pairs with major depressive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 245, p. 716-723, 2019.

MILANIAK, I. *et al.* Variation in DNA methylation of the oxytocin receptor gene predicts children's resilience to prenatal stress. **Development and Psychopathology**, v. 29, p. 1663-1674, 2017.

MILLER, O. *et al.* DNA methylation of NR3C1 and FKBP5 is associated with posttraumatic stress disorder, posttraumatic growth, and resilience. **Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy**, v. 12, p. 750-755, 2020.

MYERS, B.; MCKLVEEN, J. M.; HERMAN, J. P. Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: implications for the energetics of stress. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 35, p. 180-196, 2014.

NEDERHOF, E. *et al.* Evidence for plasticity genotypes in a gene-gene-environment interaction: the TRAILS study. **Genes, Brain and Behavior**, v. 9, p. 968-973, 2010.

NIITSU, K. *et al.* A Systematic Review of Genetic Influence on Psychological Resilience. **Biological Research for Nursing**, v. 21, p. 61-71, 2019.

NIITSU, K. *et al.* Analyzing the relationships among psychosocial variables associated with resilience. **Archives of Psychiatric Nursing**, v. 53, p. 33-41, 2024.

O'CONNOR, T. G. *et al.* Maternal antenatal anxiety and children's behavioural/emotional problems at 4 years. Report from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. **The British Journal of Psychiatry**, v. 180, p. 502-508, 2002.

O'DONNELL, K. J. *et al.* The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. **Development and Psychopathology**, v. 26, p. 393-403, 2014.

OKEN, B. S.; CHAMINE, I.; WAKELAND, W. A systems approach to stress, stressors and resilience in humans. **Behavioural Brain Research**, v. 282, p. 144-154, 2015.

PAGE, M. J. *et al.* Updating guidance for reporting systematic reviews: development of the PRISMA 2020 statement. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 134, p. 103-112, 2021.

PARADE, S. H. *et al.* A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: candidate gene and epigenome-wide approaches. **Translational Psychiatry**, v. 11, p. 134, 2021.

PAWLBY, S. *et al.* Antenatal depression predicts depression in adolescent offspring: prospective longitudinal community-based study. **Journal of Affective Disorders**, v. 113, p. 236-243, 2009.

PORGES, S. W. The polyvagal theory: New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 76, p. S86, 2009.

ROBINSON, M. *et al.* Prenatal stress and risk of behavioral morbidity from age 2 to 14 years: the influence of the number, type, and timing of stressful life events. **Development and Psychopathology**, v. 23, p. 507-520, 2011.

RONALD, A.; PENNELL, C. E.; WHITEHOUSE, A. J. O. Prenatal Maternal Stress Associated with ADHD and Autistic Traits in early Childhood. **Frontiers in Psychology**, v. 1, p. e223, 2011.

RYAN, M.; RYZNAR, R. The Molecular Basis of Resilience: A Narrative Review. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. e856998, 2022.

SOUSA, M. B. C. D.; SILVA, H. P. A.; GALVÃO-COELHO, N. L. Resposta ao estresse: I. Homeostase e teoria da alostase. **Estudos de Psicologia (Natal)**, v. 20, p. 1-10, 2015.

ULRICH-LAI, Y. M.; HERMAN, J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, p. 397-409, 2009.

UNGAR, M.; THERON, L. Resilience and mental health: how multisystemic processes contribute to positive outcomes. **The Lancet Psychiatry**, v. 7, p. 441-448, 2020.

UNTERNAEHRER, E. *et al.* Childhood maternal care is associated with DNA methylation of the genes for brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxytocin receptor (OXTR) in peripheral blood cells in adult men and women. **Stress**, v. 18, p. 451-461, 2015.

VAN DEN BERGH, B. R. H.; MARCOEN, A. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. **Child Development**, v. 75, p. 1085-1097, 2004.

VAN WINKEL, M. *et al.* Impact of variation in the BDNF gene on social stress sensitivity and the buffering impact of positive emotions: replication and extension of a gene-environment interaction. **European Neuropsychopharmacology**, v. 24, p. 930-938, 2014.

WATKEYS, O. J. *et al.* Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 95, p. 85-122, 2018.

YANG, R. *et al.* Longitudinal genome-wide methylation study of PTSD treatment

using prolonged exposure and hydrocortisone. **Translational Psychiatry**, v. 11, p. 398, 2021.

YEHUDA, R.; HALLIGAN, S. L.; GROSSMAN, R. Childhood trauma and risk for PTSD: relationship to intergenerational effects of trauma, parental PTSD, and cortisol excretion. **Development and Psychopathology**, v. 13, p. 733-753, 2001.

ZHANG, T. Y. *et al.* Epigenetic Mechanisms for the Early Environmental Regulation of Hippocampal Glucocorticoid Receptor Gene Expression in Rodents and Humans. **Neuropsychopharmacology**, v. 38, p. 111-123, 2013.

ANEXOS

ANEXO A – Material Suplementar 1.

Link de acesso: Tabela dos filtros usados para a pesquisa.