

A CONSEQUÊNCIA A LONGO PRAZO DOS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

THE LONG-TERM CONSEQUENCE OF INFLAMMATORY MEDIATORS IN PEDIATRIC PATIENTS: A LITERATURE REVIEW

Luiza Lopes de Brito¹
Bruno Cezario Costa Reis²

ABSTRACT: Violence is defined as the use of physical force or power, in threat or in practice, against oneself, another person or against a group or community that results or could result in suffering, death, psychological harm, impaired development or deprivation. When episodes of extreme stress occur, whatever it may be, inflammatory mediators are released. The databases used were National Library of Medicine, Virtual Health Library, Directory of Open Access Journals and Cochrane Library through the descriptors: “Inflammation Mediators”, “Childhood” and “Stress” using the Boolean operator “and”. The search filters were journal articles, clinical trials, open access articles, articles published in English, Spanish, Portuguese and published between 2011 and 2021. An increase in the expression of inflammatory mediators was observed in individuals after a violent event in childhood and a direct relationship with the development of certain diseases, neurocognitive impairment, psychiatric, autoimmune, cardiovascular, metabolic, behavioral and lifestyle changes. Thus, it was concluded that psychiatric illnesses such as depression, generalized anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, autistic spectrum disorder, hyperactivity disorder and attention deficit have a long-term incidence in victims of violence in childhood and adolescence.

1930

Keywords: Inflammation Mediators. Childhood. Stress.

RESUMO: A violência é definida como o uso de força física ou poder, em ameaça ou na prática, contra si próprio, outra pessoa ou contra um grupo ou comunidade que resulte ou possa resultar em sofrimento, morte, dano psicológico, desenvolvimento prejudicado ou privação. Ao ocorrer os episódios de estresse extremo, seja ele qual for, são liberados mediadores inflamatórios. As bases de dados utilizadas foram National Library of Medicine, Biblioteca Virtual em Saúde, Directory of Open Access Journals e Cochrane Library por meio dos descritores: “Inflammation Mediators”, “Childhood” e “Stress” utilizando o operador booleano “and”. Os filtros de pesquisa foram journal article, clinical trial, artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, espanhol, português e publicados no intervalo de 2011 a 2021. Foi observado um aumento na expressão de mediadores inflamatórios em indivíduos após evento violento na infância e uma relação direta com o desenvolvimento de certas doenças, comprometimento neurocognitivos, doenças psiquiátricas, autoimunes, cardiovasculares, metabólicas, mudanças comportamentais e de estilo de vida. Dessa forma, foi concluído que doenças psiquiátricas como depressão, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do espectro autista, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção possuem incidência a longo prazo em vítimas de violência na infância e adolescência.

Palavras-Chave: Mediadores inflamatórios. Infância. Estresse.

¹ Discente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

² Docente do curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil.

INTRODUÇÃO

A violência, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é definida como o uso de força física ou poder, em ameaça ou na prática, contra si próprio, outra pessoa ou contra um grupo ou comunidade que resulte ou possa resultar em sofrimento, morte, dano psicológico, desenvolvimento prejudicado ou privação. As experiências traumáticas como o abuso sexual, negligência, física, educacional, emocional, abandono, sevícias, abuso físico e abuso psicológico são recorrentes e fazem parte da rotina de suas vítimas. Quando esses episódios acontecem na infância, no período de idade entre 0 a 12 anos e logo após na adolescência, promovem raízes sociais, históricas, culturais e de cunho subjetivo que possuem repercussões não apenas para quem a sofre como também para o adulto que ela se tornará.^{1,2}

Nas últimas décadas, o reconhecimento da violência como problema de saúde pública e da necessidade de proteger as crianças e adolescentes, a fim de contribuir para seu crescimento e desenvolvimento, veio ampliar as políticas e estratégias voltadas para a emergente questão da violência dentro dessa faixa etária. Um estudo apontou que 104 (72,2%) crianças do sexo feminino foram acometidas pela violência da tortura, a partir dos dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN-Net) em 2012, em todas as capitais do Brasil, identificou uma porcentagem de 1,6%. Estudo realizado no Brasil com o intuito de identificar a garantia de acesso ao Epidemiologia da violência infantil e tratamento em crianças e adolescentes vítimas de violência sexual pelo sistema público identificou 214.689 vítimas de violência com esse acesso.^{3,4}

O estresse durante a juventude e a infância podem desenvolver alguns efeitos no corpo humano de forma aguda ou crônica. Tais sequelas podem exercer efeito sobre as redes neuronais sensíveis causando respostas como desregulação do metabolismo e imunidade. Afetando a atividade de glicocorticóides, o ciclo circadiano e até mesmo, causando mudanças na estrutura e funcionalidade do cérebro. É na primeira infância onde possuímos grande plasticidade neuronal, que consiste na capacidade do sistema nervoso de adaptar-se e mudar em níveis de funcionalidade e de estrutura no seu desenvolvimento ao longo de novas experiências e aprendizados, garantindo a maleabilidade dos circuitos neuronais e adaptação a eventos traumáticos.^{5,6}

Ao ocorrer os episódios de estresse extremo, seja ele qual for, são liberados mediadores inflamatórios. São caracterizados como substâncias endógenas ou exógenas

liberadas durante uma inflamação. Tais substâncias são responsáveis por gerar uma resposta sistêmica no corpo caracterizada por sintomas como febre, mal-estar e fadiga. São compostas pela histamina, serotonina, cininas, eicosanóides, fator de ativação plaquetária, óxido nítrico, fator de necrose tumoral, interleucinas e citocinas pró-inflamatória (IL-1 β , TNF- α , IL-6), as anti-inflamatória (IL-6, IL-10, IL-4, IL-5, IL-13 e IL-1ra), e as moduladora (IL-6). Dessa forma, na infância ou adolescência ao ocorrer eventos traumáticos de violência infantil, esses mediadores são liberados trazendo grande alteração e efeitos a longo e curto prazo.^{7, 8, 9}

De tal maneira, essa revisão teve como objetivo analisar o efeito do estresse sofrido durante a infância e adolescência, por meio de marcadores inflamatórios aumentados e suas consequências no organismo a longo prazo em sua vida adulta.

METODOLOGIA

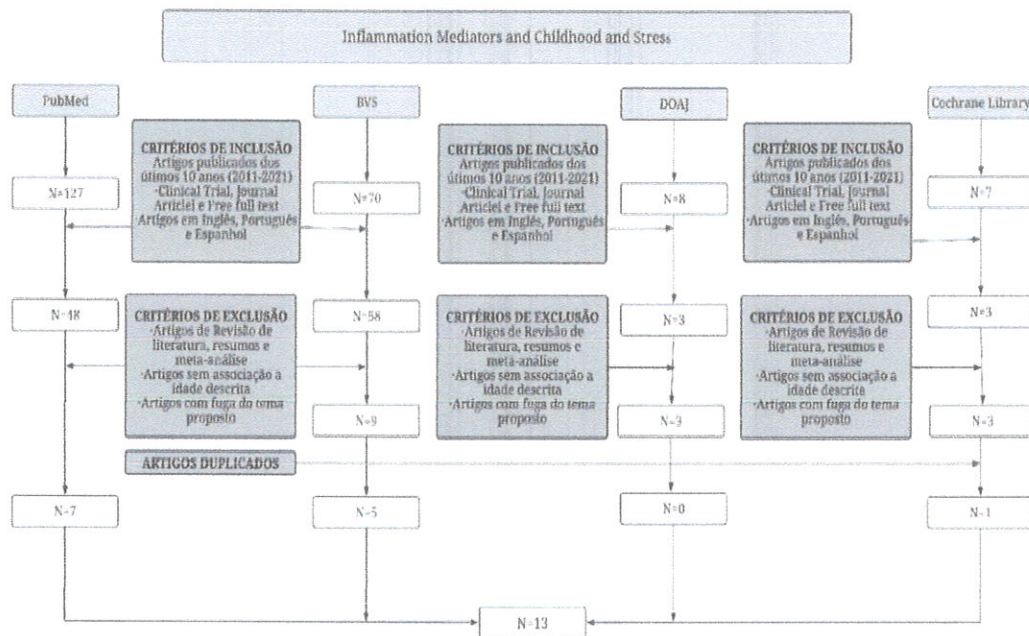
Trata-se de uma pesquisa bibliográfica de abordagem qualitativa e caráter descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Directory of Open Access Journals (DOAJ) e Cochrane Library. A busca pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “Inflammation Mediators”, “Childhood” e “Stress” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.¹⁰ Após a pesquisa dos descritores nos sites, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Houve a utilização de filtros de pesquisa journal article and clinical trial. Vale ressaltar que ainda foram usados os seguintes filtros: artigos de livre acesso, artigos publicados em inglês, espanhol e português. Foram incluídos todos os artigos originais, ensaios clínicos, randomizados ou não randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte. Além disso, foi critério de inclusão artigos publicados no intervalo de dez anos (2011 a 2021). Os critérios de exclusão são artigos de revisão de literatura, resumos e meta-análise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos a duplicação. Os demais artigos excluídos não estavam

dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre a influência do estresse na infância no desenvolvimento de doenças.

RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases pesquisadas foram encontrados 212 artigos. Foram encontrados 127 artigos na base de dados PubMed, 70 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde, sete artigos na base de dados do Cochrane Library e oito artigos na base de dados DOAJ. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 7 artigos na base de dados PubMed, um na base de dados do Cochrane Library, nove artigos na BVS e nenhum no DOAJ sendo que dois artigos foram retirados por estarem duplicados entre as plataformas PubMed e BVS, cinco artigos foram retirados por estar em duplicado nas plataformas DOAJ, BVS e Cochrane Library, totalizando para análise completa de 13 artigos, conforme apresentado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde, DOAJ e Cochrane Library



Fontes: Autores (2021)

Dentre os artigos selecionados, foi observado um aumento na expressão de mediadores inflamatórios, como IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-4, IL-5, IL-13, IL-1ra, histamina, serotonina, cininas, eicosanóides, fator de ativação plaquetária, óxido nítrico, fator de necrose tumoral e interleucinas, em indivíduos que possuíam algum evento

traumático violento na infância. Além disso, foi observado uma relação direta entre estes e o desenvolvimento de certas doenças como comprometimento neurocognitivo, déficits cognitivos, doenças psiquiátricas, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, doenças metabólicas, mudanças comportamentais e de estilo de vida.

Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, no qual é composto pelo número de indivíduos abordados nos estudos, ano da publicação, mediadores inflamatórios e resultados, conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1: Caracterização dos artigos conforme o ano de publicação, número de indivíduos abordados, mediadores inflamatórios e o resultado das mesmas no organismo humano na idade adulta.

AUTOR	ANO	N	MEDIADORES INFLAMATÓRIOS	RESULTADO
U. Dennison, et al. ¹¹	2012	40	IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α	IL-6 e TNF- α aumentados, TNF- α se correlacionaram com a extensão do trauma
Bertone-Johnson, E. R et al. ¹²	2013	702	PCR, IL-6 e a fração solúvel do receptor 2 do TNF- α	aumento da expressão de genes inflamatórios na idade adulta
Hostinar CE, et al. ¹³	2015	1.180	PCR, IL-6, fibrinogênio, E-selectina e ICAM-1	níveis mais elevados de inflamação e maior produção de norepinefrina
Levine, M. E., et al. ¹⁴	2015	114	PTGS2, IL1B e IL8	aumento da expressão de genes inflamatórios e reatividade mais sensível na idade adulta
Cheung, Y. T., et al. ¹⁵	2017	408	IL-1 β , IL-6, TNF- α e hsCRP	comprometimento neurocognitivo e nos sintomas comportamentais causados por inflamação sistêmica
Davis, M. C et al. ¹⁶	2018	770	IL-6 e PCR	deficits cognitivos, inflamação, fatores de risco metabólico e depressão
Schmeer, K. K, et al. ¹⁷	2018	6.652	PCR	aumentado de inflamação de baixo grau entre crianças hispânicas e afro-americanas em comparação com crianças brancas
Wu S, et al. ¹⁸	2018	424	IL-6, IL-8, TNF- α	diminuição da adiposidade na infância
Deighton, S, et al. ¹⁹	2018	8.629	IL-6, TNF- α e PCR	aumento da expressão de genes inflamatórios na idade adulta
Baumont, A., et al. ²⁰	2019	240	IL-10, IL-6, IL-1 β , TNF- α ,	aumento da expressão de genes inflamatórios na idade adulta
Muniz CC., et al. ²¹	2020	334.448	PCR	aumento da expressão de genes inflamatórios e

				maiores chances de desenvolver transtornos psiquiátricos
Iob, E, et al. ²²	2020	4.382	PCR	aumento da expressão de genes inflamatórios na idade adulta e depressão
Dieckmann, L, et al. ²³	2020	60	IL6, TM4SF1, ADAMTS4, CYR61, CCDC3	aumento do risco de problemas de saúde mental, doenças cardiovasculares e metabólicas relacionadas à inflamação

Dos 13 artigos, apenas um (7,69%) artigo apresentou comprometimento neurocognitivo, déficits cognitivos, doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, doenças cardiovasculares, mudanças comportamentais e de estilo de vida como maior incidência de tabagismo, alcoolismo e insônia.

Quatro (30,76%) artigos, dos 13 abordados, relataram doenças psiquiátricas como a depressão, a ansiedade e o transtorno de estresse pós-traumático. Além disso, apenas dois artigos (15,38%) revelaram as doenças metabólicas relacionadas com uma relação direta entre os estresses traumáticos.

Ademais, uma (7,69%) pesquisa apontou diminuição da adiposidade em crianças que sofreram estresse pré-natal e outra o aumento de norepinefrina na urina. Os artigos não souberam definir com exatidão se esse aumento foi decorrente apenas do estresse quando jovens ou das mudanças de hábitos de vida causadas por eles.

DISCUSSÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria, a exposição precoce e constante ao estresse na infância estimula a liberação incessante de cortisol provocando alteração das conectividades sinápticas, limitando as capacidades estruturais do cérebro. O estresse promove também alterações na arquitetura do cérebro, provocando redução do volume cerebral, disfunção dos sistemas neuroendócrino e límbico, além de afetar a neuroplasticidade estrutural e funcional. Essas alterações são encontradas em indivíduos vítimas de violência e também nos inseridos em ambientes inadequados para o desenvolvimento global de suas capacidades. Segundo o quadro 1, dos 13 artigos, apenas um (7,69%) artigo apresentou comprometimento neurocognitivo e déficits cognitivos como efeito a longo prazo de uma criança submetida a estresse. Approbato OP, et al. (2010), observou dificuldades intelectuais, de linguagem, de atenção, funcionamento executivo e em

outras funções cognitivas em grupos de crianças e adolescentes com vivências de violência e estresse como abuso e agressões. Além disso, percebe-se a existência de alterações de comportamento e psiquiátricas, o que pode causar impacto duradouro no funcionamento mental e social dos indivíduos. É possível que nos primeiros anos de vida haja um período sensível para o desenvolvimento de habilidades cognitivas e que o suporte e a estimulação ambientais adequados como redes de proteção, laços familiares e suporte educacional possam atenuar as consequências negativas. Por outro lado, determinadas situações de negligência possam estimular o desenvolvimento precoce de algumas habilidades cognitivas, pela necessidade de sobrevivência e adaptação ao meio.^{24,25}

O indivíduo que foi exposto ao estresse na infância apresenta maior vulnerabilidade ao desenvolvimento na vida adulta para o desencadeamento de doenças crônicas, apresentado em apenas um (7,69%) artigo as doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico e tais doenças como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, doenças pulmonares, cardiopatias isquêmicas e acidentes vasculares encefálicos. O risco aumenta de modo significativo também para a incidência de distúrbios neuropsiquiátricos e comportamentais e do desenvolvimento, tais como mudanças comportamentais e de estilo de vida como maior incidência de tabagismo, alcoolismo e maior risco à dependência química apresentado em uma (7,69%) pesquisa conforme o quadro 1. A depressão, o transtorno de ansiedade generalizada, o transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do espectro autista e transtorno de hiperatividade e déficit de atenção também estão relacionados a essa incidência conforme quatro (30,76%) artigos, dos 13 abordados, relataram doenças psiquiátricas serem causados a longo prazo em vítimas de violência na infância e adolescência.²⁶

Além disso, apenas dois artigos (15,38%) revelaram as doenças metabólicas relacionadas com uma relação direta entre os estresses traumáticos. O estresse é o principal fator desencadeante, por meio do qual os maus-tratos geram morbidades no universo anatômico e fisiológico do organismo. As constatações científicas são crescentes, com elevada significância estatística, correlacionando abusos e maus tratos na infância e elevado risco de diabetes tipo II, obesidade, dentre outras doenças. Assim como uma (7,69%) pesquisa apontou diminuição da adiposidade em crianças que sofreram estresse pré-natal e outra o aumento de norepinefrina na urina.²⁷

CONCLUSÃO

Episódios de violência, seja qual for, durante a infância e adolescência podem desenvolver alguns efeitos no corpo humano de forma aguda ou crônica por meio da liberação de mediadores inflamatórios. Dentre os estudos foi observado que doenças psiquiátricas como depressão, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, transtorno do espectro autista, transtorno de hiperatividade e déficit de atenção possuem maior incidência a longo prazo em vítimas de violência na infância e adolescência. Dessa forma, é de total importância que os médicos pediatras e até mesmo nas creches hajam a respeito dos efeitos a longo prazo de ações muitas vezes cotidianas. Levando assim que os responsáveis observem todos os comportamentos, seja ele de afastamento ou negação para com qualquer indivíduo ao redor da criança para que algumas situações de estresse sejam evitadas para que possam refletir em sua vida adulta.

REFERÊNCIAS

- 1- Farate, C. 2018. O infantil como conceito multidimensional do inconsciente dinâmico: trauma originário, desorganização psíquica, reinvenção onírica, simbolização e transformação. 15(2), 20-25.
- 2- Lúcia, A., Pessoa, P., Reis, D., Regina, S., Fernandes, P., & Gomes, A. F. (2010). Estresse e Fatores psicossociais Stress and psychosocial factors Stress y Factores Psychosociales Artigo. 30(4), 144-146.
- 3- Martins C B G, Jorge Maria Helena Prado de Mello. A violência contra crianças e adolescentes: características epidemiológicas dos casos notificados aos Conselhos Tutelares e programas de atendimento em município do Sul do Brasil, 2002 e 2006. Epidemiol. Serv. Saúde [Internet]. 18(4), 315-334.
- 4- Almeida LAA, Sousa LS, Sousa KAA. Epidemiologia da violência infantil um estado do nordeste do Brasil: série histórica de 2007 a 2016. Rev Pre Infec e Saúde [Internet]. 2017. 3(2), 27-33.
- 5- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P., & Baker, D. G. (2019). Developmental trajectories of early life stress and trauma: A narrative review on neurobiological aspects beyond stress system dysregulation. In *Frontiers in Psychiatry*. 10(3), 255-258. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00118>
- 6- Cattaneo, A., Macchi, F., Plazzotta, G., Veronica, B., Bocchio-Chiavetto, L., Riva, M. A., & Pariante, C. M. (2015). Inflammation and neuronal plasticity: A link between childhood trauma and depression pathogenesis. In *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 9(1), 80-93. <https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00040>

- 7- Bechara, G. H., & Szabó, M. P. J. 2018. PROCESSO INFLAMATÓRIO. 1. Alterações Vasculares e Mediação Química. 70(2), 350-360.
- 8- Chamusca, F. V., Regina, S., Reis, A., Lemaire, D., Medrado, A. P., Peixoto, A., & Rua, M. (2010). Mediadores do efeito sistêmico do processo inflamatório e terapias fotobiomoduladoras: uma revisão de literatura Mediators of the systemic effects of inflammation and photobiomodulatory therapies: a literature review. *Med. Biol.* 11(3), 70-78.
- 9- Poluha, R. L., & Grossmann, E. (2018). Inflammatory mediators related to arthrogenic temporomandibular dysfunctions. *Brazilian Journal Of Pain*, 1(1), 10-13. <https://doi.org/10.5935/2595-0118.20180013>
- 10- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica [recurso eletrônico] – 1. Ed. – Santa Maria, RS:
- 11- Dennison, U., mckernan, D., Cryan, J., & Dinan, T. (2012). Schizophrenia patients with a history of childhood trauma have a pro-inflammatory phenotype. *Psychological Medicine*, 42(9), 1865-1871.
- 12- Bertone-Johnson, E. R., Whitcomb, B. W., Missmer, S. A., Karlson, E. W., & Rich-Edwards, J. W. (2013). Inflammation and early-life abuse in women. *American Journal of Preventive Medicine*, 43(6), 611-620. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.08.014>
- 13- Hostinar CE, Lachman ME, Mroczek DK, Seeman TE, Miller GE. Additive contributions of childhood adversity and recent stressors to inflammation at midlife: Findings from the MIDUS study. *Dev Psychol.* 2015. 51(11), 1630-1644.
- 14- Levine, M. E., Cole, S. W., Weir, D. R., & Crimmins, E. M. (2015). Childhood and later life stressors and increased inflammatory gene expression at older ages. *Social Science and medicine*, 130(1), 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2015.01.030>
- 15- Cheung, Y. T., Brinkman, T. M., Mulrooney, D. A., Mzayek, Y., Liu, W., Banerjee, P., Panoskaltis-Mortari, A., Srivastava, D., Pui, C. H., Robison, L. L., Hudson, M. M., & Krull, K. R. (2017). Impact of sleep, fatigue, and systemic inflammation on neurocognitive and behavioral outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 123(17), 3410-3419. <https://doi.org/10.1002/cnccr.30742>
- 16- Davis, M. C., Lemery-Chalfant, K., Yeung, E. W. H., Luecken, L. J., Zautra, A. J., & Irwin, M. R. (2019). Interleukin-6 and Depressive Mood Symptoms: Mediators of the Association Between Childhood Abuse and Cognitive Performance in Middle-Aged Adults. *Annals of Behavioral Medicine*, 53(1), 29-38. <https://doi.org/10.1093/abm/kay014>
- 17- Schmeer, K. K., & Tarrence, J. (2018). Racial-ethnic Disparities in Inflammation: Evidence of Weathering in Childhood? *Journal of Health and Social Behavior*, 59(3), 411-428. <https://doi.org/10.1177/0022146518784592>

- 18- Wu S, Gennings C, Wright RJ, et al. Estresse pré-natal, metilação em genes relacionados à inflamação e medidas de adiposidade na primeira infância: o estudo de coorte PROGRESS. *Psychosom Med* 2018. 80 (1), 34-41.
- 19- Deighton, S., Neville, A., Pusch, D., & Dobson, K. (2018). Biomarkers of adverse childhood experiences: A scoping review. In *Psychiatry Research*. 269(1), 719-732. Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.097>
- 20- Baumont, A., Bortoluzzi, A., Wollenhaupt de Aguiar, B., Scotton, E., Pinto Guimarães, L. S., Kapczinski, F., Belem da Silva, C. T., & Manfro, G. G. (2019). Anxiety disorders in childhood are associated with youth IL-6 levels: A mediation study including metabolic stress and childhood traumatic events. *Journal of Psychiatric Research*, 115(1), 43-50.
- 21- Muniz CC., Wendt, F. R., Maihofer, A. X., Stein, D. J., Stein, M. B., Sumner, J. A., Hemmings, S. M. J., Nievergelt, C. M., Koenen, K. C., Gelernter, J., Belangero, S. I., & Polimanti, R. (2021). Dissecting the genetic association of C-reactive protein with PTSD, traumatic events, and social support. *Neuropsychopharmacology*, 46(6), 1071-1077. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0655-6>
- 22- Iob, E., Lacey, R., & Steptoe, A. (2020). Adverse childhood experiences and depressive symptoms in later life: Longitudinal mediation effects of inflammation. *Brain, Behavior, and Immunity*, 90(1), 97-107. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.045>
- 23- Dieckmann, L., Cole, S., & Kumsta, R. (2020). Stress genomics revisited: gene co-expression analysis identifies molecular signatures associated with childhood adversity. *Translational Psychiatry*, 10(1), 178-186. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-0730-0>
- 24- Approbato OP., Scivoletto, S., & Jannuzzi CP. (2010). Revisão da literatura Estudos neuropsicológicos e de neuroimagem associados ao estresse emocional na infância e adolescência *Neuropsychological and neuroimaging studies associated with emotional stress during childhood and adolescence*. In *Rev Psiq Clín.* 37(6) 144-147.
- 25- Sociedade Brasileira de Pediatria. Manual de Orientação – Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. O papel do pediatra na prevenção do estresse tóxico na infância. 2017.3(1), 1-3
- 26- Linhares, M. B. M. (2016). Estresse precoce no desenvolvimento: Impactos na saúde e mecanismos de proteção. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 33(4), 587-599. <https://doi.org/10.1590/1982-02752016000400003>
- 27- Júnior, e. L. D. S., & González, I. F. C. (2021). O estresse e sua influência no desenvolvimento e exacerbação de doenças autoimunes. *Revista multidisciplinar em saúde*. 2(2), 16. <https://doi.org/10.51161/rem/s/956>
- 28- Bellis, M. D., & Zisk, A. (2014). The Biological Effects of Childhood Trauma. In *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*. 23(2), 185-222. W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2014.01.002>

- 29- Feldman, C. H., Malspeis, S., Leatherwood, C., Kubzansky, L., Costenbader, K. H., & Roberts, A. L. (2019). Association of childhood abuse with incident systemic lupus erythematosus in adulthood in a longitudinal cohort of women. *Journal of Rheumatology*, 46(12), 1589-1596. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190009>
- 30- Filgueiras JC, Hippert MIS. A polêmica em torno do conceito de estresse. *Psicol scienc prof* 1999; 19 (3): 40-51.
- 31- Nusslock, R., & Miller, G. E. (2016). Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. In *Biological Psychiatry* 80(1), 23-32. Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.05.017>
- 32- Pariante, C. M. (2017). Why are depressed patients inflamed? A reflection on 20 years of research on depression, glucocorticoid resistance and inflammation. In *European Neuropsychopharmacology*. 27(6), 554-559. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.04.001>