



A EPIGENÉTICA COMO FATOR DESENCADEANTE NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Gabriela Dias Schlosser¹
Valéria Cristina Figueiredo de Lima¹
Letícia Borges da Silva Heinen²

RESUMO

A epigenética refere-se a alterações hereditárias na expressão gênica que ocorrem sem alterações na sequência do DNA. Esta, correlaciona as influências genéticas e os insultos ambientais, as exposições a toxinas, que são considerados fatores importantes para o desenvolvimento do fenótipo do organismo, visto que alteram a remodelação da cromatina, metilação do DNA e a síntese de RNAs. A ansiedade é descrita como uma experiência somática e psicológica desagradável, é classificada como uma manifestação fisiológica perante a algum tipo de ameaça, essa resposta adaptativa é para promover a sobrevivência e segurança do indivíduo. A sua origem é complexa e peculiar para cada indivíduo envolvendo a combinação complexa de fatores genéticos, ambientais, sociais e biológicos. O objetivo principal desta revisão foi explorar e sistematizar dados da literatura científica para uma compreensão aprofundada do impacto da epigenética nos transtornos de ansiedade. Para isso, foram analisadas evidências científicas que descrevem a interação entre fatores genéticos e epigenéticos que determinam um maior risco de desenvolvimento dos transtornos, bem como foram discutidos os mecanismos epigenéticos envolvidos em indivíduos diagnosticados com transtornos de ansiedade. Para a realização desta revisão sistemática da literatura, foram considerados artigos publicados entre 2010 – 2023, e utilizou-se a estratégia PICOS para conduzir a pergunta do projeto de pesquisa. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas: PubMed, Portal Regional da BVS e Science Direct com descritores em Ciência da Saúde (DeCS). Foram incluídos no estudo 34 artigos após leitura de texto completo e avaliados de acordo com os critérios de exclusão e inclusão definidos. Esta revisão demonstrou que 69,4% dos artigos relacionavam a epigenética nos transtornos de ansiedade daqueles indivíduos expostos a situações estressante durante a vida, 16,5% dos artigos eram inconclusivos sugerindo mais estudos e 14,1% dos artigos não relacionavam a influência da epigenética nos transtornos de ansiedade. Diante disso, é possível concluir que há influência da epigenética nos transtornos de ansiedade. Embora há avanços significativos nos estudos pré-clínicos e clínicos, a investigação dos potenciais fatores de risco para a ansiedade está em estágios iniciais, principalmente considerando os transtornos de ansiedade multifatorial torna-se desafiador para alcançar um consenso estabelecido. Os estudos relacionados à epigenética, interação gene-ambiente e mecanismos epigenéticos têm um enorme potencial para a compreensão de diversos fatores de risco, aumento da susceptibilidade à doença, sua progressão e tratamento.

PALAVRAS-CHAVE: Epigenética, Transtornos de ansiedade; Interação gene-ambiente.

¹ Discentes do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

² Docente do curso de Biomedicina do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

ABSTRACT

Epigenetics refers to heritable changes in gene expression that occur without changes in the DNA sequence. This correlates genetic influences and environmental insults, exposure to toxins, which are considered important factors for the development of the organism's phenotype, as they alter chromatin remodeling, DNA methylation and RNA synthesis. Anxiety is described as an unpleasant somatic and psychological experience, it is classified as a physiological manifestation in the face of some type of threat, this adaptive response is to promote the individual's survival and safety. Its origin is complex and peculiar to each individual, involving a complex combination of genetic, environmental, social and biological factors. The main objective of this review was to explore and systematize data from the scientific literature for an in-depth understanding of the impact of epigenetics on anxiety disorders. To this end, scientific evidence describing the interaction between genetic and epigenetic factors that determine a greater risk of developing disorders was analyzed, as well as the epigenetic mechanisms involved in individuals diagnosed with anxiety disorders were discussed. To carry out this systematic literature review, articles published between 2010 – 2023 were considered, and the PICOS strategy was used to conduct the research project question. The searches were carried out in electronic databases: PubMed, VHL Regional Portal and Science Direct with descriptors in Health Science (DeCS). 34 articles were included in the study after reading the full text and evaluated according to the defined exclusion and inclusion criteria. This review demonstrated that 69.4% of the articles related epigenetics to anxiety disorders in individuals exposed to stressful situations during their lives, 16.5% of the articles were inconclusive suggesting further studies and 14.1% of the articles did not relate the influence of epigenetics in anxiety disorders. Given this, it is possible to conclude that there is an influence of epigenetics on anxiety disorders. Although there are significant advances in preclinical and clinical studies, the investigation of potential risk factors for anxiety is in the early stages, especially considering multifactorial anxiety disorders it becomes challenging to reach an established consensus. Studies related to epigenetics, gene-environment interaction and epigenetic mechanisms have enormous potential for understanding various risk factors, increased susceptibility to the disease, its progression and treatment.

KEYWORDS: Epigenetics, Anxiety disorders; Gene-environment interaction.

1 INTRODUÇÃO

A epigenética é denominada como a investigação dos mecanismos que controlam a expressão dos genes sem modificar a sequência do Ácido Desoxirribonucleico (DNA).^[1] Esta, correlaciona as influências genéticas e os insultos ambientais, como por exemplo o estresse, a dieta alimentar e as exposições a toxinas, que são considerados fatores importantes para o desenvolvimento do fenótipo do organismo, visto que alteram a remodelação da cromatina, a metilação do DNA e a síntese de RNAs.^{[2][3]} Os fatores epigenéticos e experiências na infância são capazes de causar alterações neurológicas e funcionais que podem desencadear à ansiedade e depressão.^{[2][4]}

A ansiedade é descrita como uma experiência somática e psicológica desagradável. De acordo com perspectiva da teoria evolutiva, é classificada como uma manifestação fisiológica perante a algum tipo de ameaça (real ou imaginária), essa é uma resposta adaptativa a estímulos ameaçadores para promover a sobrevivência e segurança do indivíduo.^{[5][6][7]} Os transtornos de ansiedade se manifestam frequentemente com sintomas como medo, desconforto, agitação, palpitação e outros. A sua origem é complexa e peculiar para cada indivíduo envolvendo a combinação de fatores genéticos, ambientais, sociais e biológicos.^[8] No entanto, quando os sintomas de ansiedade são constantes, intensos e persistentes, afeta negativamente o comportamento e torna-se disfuncional, manifestando preocupações excessivas, tendo consequências significativas em diversos aspectos da vida.^[9] De acordo com a Organização Mundial de Saúde, dados de 2020 o Brasil é líder mundial do ranking de prevalência de transtornos de ansiedade com níveis que variam de 10% a 20% na população geral.^[8]

O papel da epigenética nos transtornos de ansiedade deve ser compreendido considerando-se a formação genética de um indivíduo. Os estudos revelam diferenças relacionadas ao estresse no desenvolvimento de comportamentos semelhantes à ansiedade ou em modificações epigenéticas que ocorrem após exposição aos mesmos estímulos estressantes.^[10] Isso indica que as contribuições genéticas podem influenciar a vulnerabilidade ou resistência ao desenvolvimento de transtornos de ansiedade após um período de estresse. Cada tipo particular de ansiedade possui a capacidade de revelar alterações epigenéticas singulares que podem conduzir estratégias de prevenção e tratamento ainda mais eficazes para esses transtornos.^[11] O objetivo principal desta revisão consistiu em explorar e sistematizar dados provenientes da literatura científica, visando a compreensão aprofundada do impacto da epigenética na expressão dos transtornos de ansiedade. Nesse contexto, foram identificadas e

analisadas evidências científicas que delineiam a interação entre fatores genéticos e epigenéticos, evidenciando sua contribuição para o aumento do risco associado ao desenvolvimento desses transtornos. Além disso, os mecanismos epigenéticos presentes em indivíduos diagnosticados com transtornos de ansiedade foram descritos proporcionando uma visão abrangente sobre a complexa relação entre a epigenética e a manifestação dessas condições psicológicas.

2 METODOLOGIA DA PESQUISA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, elaborada e escrita de acordo com as diretrizes do PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), com base nos protocolos de pesquisa registrados no site *Open Science* (<https://osf.io/>). Foram analisados artigos publicados entre 2010 à 2023 que exploravam a relação entre a epigenética e os transtornos de ansiedade. Para conduzir a pergunta norteadora da pesquisa utilizamos a estratégia PICOS, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Descrição da estratégia PICOS

DESCRIÇÃO	ABREVIACÃO	COMPONENTES DA PESQUISA
População	P	Pessoas com transtornos de ansiedade
Intervenção	I	Testes genéticos/epigenéticos
Comparação	C	Pessoas com transtornos de ansiedade x Pessoas que não possuem transtornos
Desfecho	O	A epigenética influenciando nos transtornos de ansiedade
Tipo de estudo	S	Analíticos (transversal, coorte, caso-controle, ensaio clínico, qualitativo), observacional (descritivo) e de revisão sistemática.

Fonte: Autoria própria, 2023.

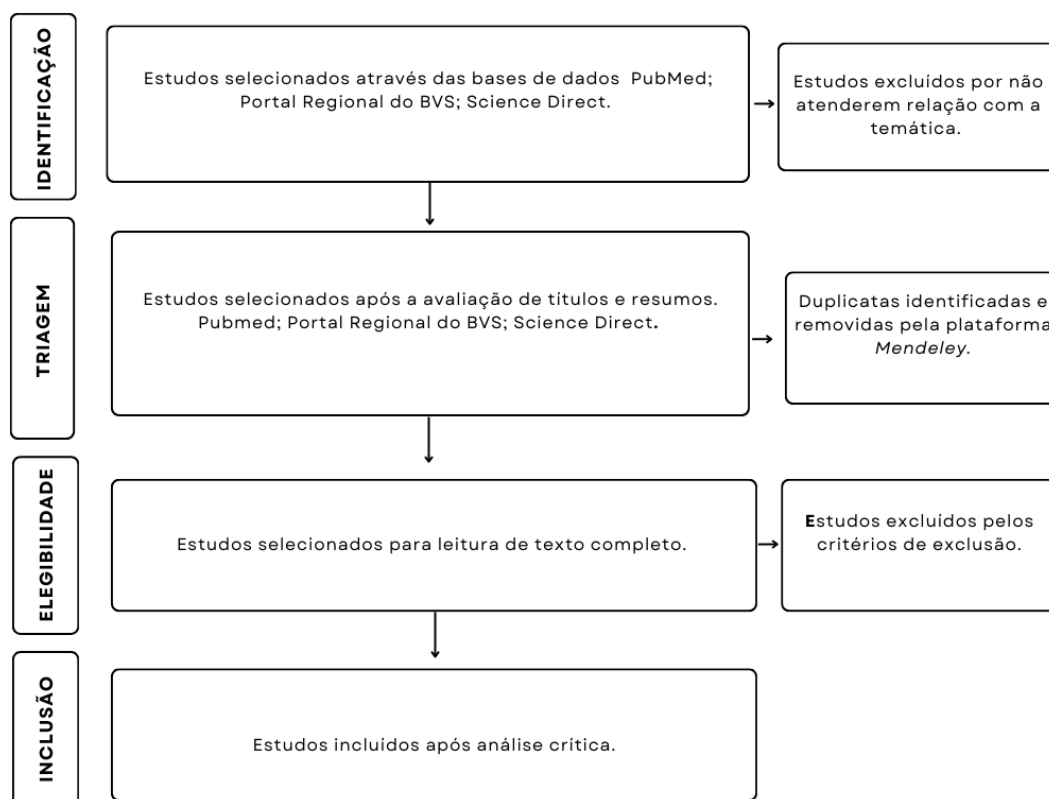
2.1 Estratégia de busca

A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed®, Science Direct, Portal Regional BVS, foram empregados descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e combinados com operadores booleanos na língua inglesa: "Epigenetics OR anxiety", "Epigenetics AND anxiety disorders" e "Epigenetic OR epigenomics AND anxiety disorders".

2.2 Triagem e seleção dos artigos

No processo de rastreio, os artigos foram identificados e selecionados nas bases de dados. Posteriormente, os artigos incluídos foram selecionados por meio da avaliação de títulos e resumo obedecendo os seguintes critérios de inclusão: artigos disponíveis na íntegra e publicados durante o período de 2010 - 2023, artigos que relacionavam a epigenética nos transtornos de ansiedade bem como as alterações ocorrem, e artigos de acordo com os tipos de estudo estabelecidos. Foram excluídos os artigos sem resumo, artigos que abordassem outros tipos de transtornos mentais, revisões bibliográficas que não abordassem a temática em estudo, bem como não respondiam à pergunta de pesquisa, artigos publicados em data anterior a 2010 e artigos encontrados em duplicatas identificados pela plataforma *Mendeley*. Por fim, após a leitura completa, a análise e validação da qualidade dos artigos foram conduzidas por dois revisores de maneira independente. Os artigos foram classificados com as seguintes informações: número de identificação, título, autores, ano de publicação, tipo de estudo e resultados obtidos, respectivamente.

Figura 1 - Representação esquemática das etapas conforme recomendações definidas pela metodologia PRISMA, com a estratégia de seleção dos artigos até a obtenção da amostra final.

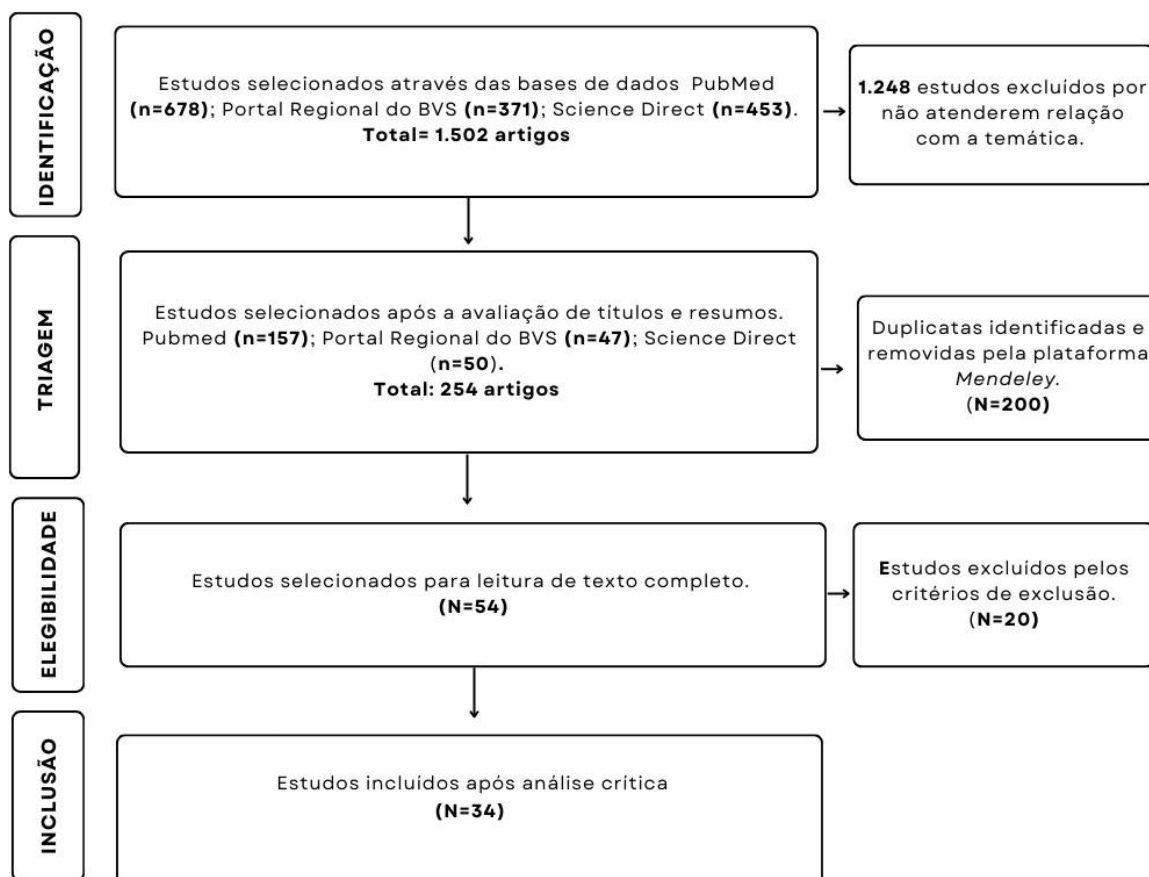


Fonte: Autoria própria, 2023.

3 RESULTADOS

No decorrer da fase de busca, foram identificados um total de 1.502 estudos científicos, sendo 678 localizados na base de dados PubMed, e os demais distribuídos entre as bases de dados Portal Regional da BVS (371) e Science Direct (453), abrangendo o período de 2010 a 2023. Dentre esses, 1.248 foram excluídos por não estarem alinhados com a temática proposta. Subsequentemente, os títulos e resumos dos estudos foram minuciosamente avaliados, resultando na seleção de 254 artigos para inclusão na pesquisa. Estes foram então incorporados ao gerenciador Mendeley, onde 200 artigos foram identificados como duplicatas e automaticamente excluídas. Na etapa seguinte, restaram 54 artigos que foram lidos integralmente de maneira independente por dois revisores. Foram incluídos na pesquisa os artigos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos, conforme mencionado anteriormente (Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma com resultados dos métodos de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos artigos de acordo com o PRISMA.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Após uma análise crítica realizada por 2 pesquisadores independentes, 34 artigos foram incluídos e classificados de acordo com o número de identificação, título, autores, ano de publicação, tipos de estudo e resultados obtidos (Tabela 2).

Tabela 2 – Resumo dos dados extraídos dos artigos incluídos na revisão sistemática.

Nº	Título	Autores	Ano de publicação	Tipo de estudo	Resultados obtidos
1º	<i>Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders</i>	Dudley, Kevin J. Li, et al. ^[12]	2011	Revisão sistemática	A combinação de genes e ambiente mediada por mudanças epigenéticas em períodos críticos de desenvolvimento, que conferem vulnerabilidade ou resiliência a situações relacionadas ao estresse e distúrbios psiquiátricos.
2º	<i>Genetic factors in anxiety disorders</i>	Domschke K, Maron E ^[13]	2013	Revisão sistemática	Segundo estudos genéticos, há indícios de que os transtornos de ansiedade têm uma característica hereditária, mostrando que esses genes têm uma interação parcial entre si e com fatores ambientais, o que influencia o risco total de desenvolver a doença em um complexo modelo genético. Além disso, pesquisas têm enfatizado o papel crucial das marcas epigenéticas, como os padrões de metilação, na alteração das influências ambientais e no efeito funcional dos genes associados aos transtornos de ansiedade.
3º	<i>Big effects of small RNAs: a review of microRNAs in anxiety</i>	Malan-Muller S, Hemmings S, Seedat S. ^[14]	2013	Revisão sistemática	Os miRNAs possuem um papel significativo nos distúrbios de ansiedade, uma vez que tanto eles quanto seus alvos de mRNA estão presentes no Sistema Nervoso Central e há evidências de que desempenham diversas funções nessa região. Pesquisas com animais e humanos apontam para a participação dos miRNAs no desenvolvimento de distúrbios de ansiedade, além de haver indícios iniciais do potencial terapêutico dos miRNAs tanto na ansiedade quanto nos distúrbios de humor.

4º	<i>Effects of negative stressors on DNA methylation in the brain: implications for mood and anxiety disorders</i>	Hing B, Gardner C, Potash J ^[15]	2014	Revisão sistemática	O adequado nível de expressão genética é essencial para o cérebro regular o comportamento e a cognição. A interrupção desse controle por alterações na metilação do DNA induzidas pelo estresse pode levar a ansiedade e transtornos de humor. A epigenética avançou em várias áreas, como o estudo das modificações nas histonas e das novas marcas epigenéticas do DNA, como a 5-hidroximetilcitosina e a metilação não-CpG. Esses avanços podem oferecer caminhos adicionais a serem considerados no estudo dos efeitos epigenéticos do estresse no cérebro.
5º	<i>Making memories of stressful events: a journey along epigenetic, gene transcription, and signaling pathways</i>	Johannes MHM Reul ^[16]	2014	Revisão sistemática	A probabilidade de ser afetado por transtornos mentais é maior em pessoas que sofreram abuso, negligência na infância, ou que foram expostas a eventos traumáticos graves ou estresse crônico. O fato de apenas 10-20% dessas pessoas desenvolverem um transtorno mental indicam que fatores genéticos e fenotípicos também influenciam na resiliência de um indivíduo ao estresse.
6º	<i>Genetics of anxiety disorders: epidemiological and molecular genetic studies in humans</i>	Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Hettema J. ^[17]	2015	Revisão sistemática	Estudos de ligação e genes candidatos ainda não produziram resultados conclusivos e, até o momento, poucos GWAS alcançaram significância em todo o genoma. Isto significa que um pequeno número de genes é responsável pela herdabilidade do fenótipo.
7º	<i>Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders</i>	Jawahar M, Murgatroyd C, Harrison E, et al. ^[18]	2015	Revisão sistemática	Estudos abrangentes de metilação em todo o genoma revelam que a vivência de maus-tratos na infância deixa uma marca sistêmica no genoma, ocasionando alterações no padrão de metilação de genes essenciais em vias reguladoras, como a sinalização intra e extracelular. Grande parte dessas mudanças persiste na idade adulta, evidenciando que os mecanismos epigenéticos têm um papel significativo na natureza duradoura das experiências adversas na infância e na sua influência sobre o risco de doenças e a suscetibilidade a problemas neuropsiquiátricos ao longo da vida.

8º	<i>HPA AXIS RELATED GENES AND RESPONSE TO PSYCHOLOGICAL THERAPIES: GENETICS AND EPIGENETICS</i>	Susanna R. Robert K, et al. [19]	2015	Estudo de coorte	As evidências preliminares apontam há possibilidade de que a eficácia de um tratamento psicológico possa estar ligada a modificações genéticas na metilação do DNA do FKBP5, que tem impacto no funcionamento do eixo HPA e na capacidade de resposta ao estresse. Esses resultados ainda precisam ser confirmados, mas literatura sugere que as influências ambientais (positivas e negativas) estão relacionadas a alterações biológicas.
9º	<i>BDNF Methylation and Maternal Brain Activity in a Violence-Related Sample</i>	Moser D, Paoloni-Giacobino A, StenzL, et al. [20]	2015	Estudo caso - controle	Concluiu-se que a metilação do gene BDNF na mãe estava associada aos níveis de ansiedade materna e à exposição da criança à violência doméstica. Essa pesquisa sustenta a ideia de que desafios no início da vida podem provocar alterações epigenéticas duradouras em genes ligados ao estresse, o que sugere indícios sobre como ocorre a transmissão intergeracional de ansiedade e trauma.
10º	<i>Gene × Environment Determinants of Stress- and Anxiety-Related Disorders</i>	Sharma S, Powers A, Bradley B et al. [21]	2016	Revisão sistemática	Variados genes e loci genéticos estão ligados à herança genética, que está associada ao risco de transtornos relacionado ao estresse e à ansiedade. Esses riscos interagem com diferentes aspectos do ambiente, sendo que alguns podem ser influenciados pelo grau de exposição a traumas, enquanto outros podem ser afetados pelo momento em que ocorre a exposição durante o desenvolvimento.

11°	<i>Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders</i>	Tyrka A, Parade S, Welch E, et al. ^[22]	2016	Estudo caso - controle	Adultos que passaram por adversidades durante a infância apresentaram uma diminuição nos níveis de metilação no exon 1 F do promotor do gene GR, além de mostrarem redução na metilação em toda a região. Os grupos que enfrentaram adversidades precoces também demonstraram uma metilação mais baixa em diferentes locais CpG individuais. O grupo que tinha transtornos depressivos, de ansiedade e fazia uso de substâncias ao longo da vida, mas sem histórico de adversidades na infância, apresentou tendências de redução nos níveis médios de metilação nessa região, sendo que alguns locais CpG individuais mostraram uma diminuição significativa na metilação nesse grupo.
12°	<i>The Big Role of Small RNAs in Anxiety and Stress-Related Disorders</i>	Malan Muller S, Hemmings S ^[23]	2017	Revisão sistemática	Evidências preliminares demonstram os miRNAs com papel importante em alvos terapêuticos nos distúrbios de ansiedade, os modelos pré-clínicos em níveis alterados têm capacidade de provocar respostas ansiolíticas.
13°	<i>Early-life stress links 5-hydroxymethylcytosine to anxiety-related behaviors</i>	Papale L, Madrid A, Li S, et al. ^[24]	2017	Estudo de coorte	Foram identificadas mudanças comportamentais e moleculares em camundongos adultos que foram expostos ao estresse antes de serem desmamados, apresentando comportamentos semelhantes à ansiedade. Nas fêmeas adultas, observou-se alterações relacionadas ao 5hmC no hipotálamo e na expressão de 118 genes, sugerindo a presença de 5hmC com potencial funcional e indicando uma possível regulação genética. A sequência 5hmC pode regular a expressão dos genes ao se ligar a fatores de transcrição e ao splicing alternativo de muitos desses transcritos.

14°	<i>A multi-dimensional characterization of anxiety in monozygotic twin pairs reveals susceptibility loci in humans</i>	Alisch R, Van Hulle C, Chopra P, et al. ^[25]	2017	Estudo caso - controle	As previsões das causas da sucessão das as regiões com metilação diferencial em seres humanos indicaram um aumento de cinco causas de ligação ao fator de transcrição. Indicando que a metilação do DNA pode controlar a expressão genética ao facilitar a ligação do fator de transcrição a esses transcritos. Esses dados ressaltam a influência de fatores ambientais que podem estar relacionados ao desenvolvimento da ansiedade humana.
15°	<i>Potential of microRNAs as novel targets in the alleviation of pathological fear</i>	Murphy CP, Singewald N. ^[26]	2018	Revisão sistemática	Os microRNAs possuem vários mecanismos que contribuem para o alívio da ansiedade. No entanto, no que diz respeito ao papel complexo desempenhado pelos miRNAs nestes processos, ainda permanecem uma série de questões em aberto que precisam ser respondidas para o avanço.
16°	<i>A translational approach to the genetics of anxiety disorders</i>	McGregor N, Dimatelis J, Van Zyl P, et al. ^[27]	2018	Estudo transversal	Diversos genes relacionados à capacidade de adaptação das sinapses em ratos expostos tanto à separação materna quanto ao estresse causado pela restrição foram expressos de maneiras distintas. Além disso, foi observado que variantes genéticas semelhantes estão significativamente associadas a transtornos de ansiedade, especialmente quando consideradas em relação à exposição a adversidades durante a primeira infância. Esses dados estabelecem uma base sólida para conectar estudos de expressão gênica em animais expostos a adversidades e ansiedade com estudos de associação genética em seres humanos que sofrem de transtornos de ansiedade.

17º	<i>DNA methylation in adolescents with anxiety disorder: a longitudinal study</i>	Bortoluzzi A, Salum G, da Rosa E, et al. [28]	2018	Estudo de coorte	Durante a análise, verificamos que os casos de ansiedade juvenil incidente e recorrente estavam relacionados a vias biológicas relacionadas aos padrões de hipometilação do DNA. No grupo persistente, ao longo de cinco anos, foi observado um padrão de hipermetilação do DNA durante o desenvolvimento do sistema nervoso. Por outro lado, os indivíduos apresentavam predominantemente hipometilação do DNA quando eram mais jovens e padrões de hipermetilação do DNA à medida que envelheciam. São necessários mais estudos para aprofundar a compreensão das vias biológicas envolvidas nos transtornos de ansiedade, em sua trajetória longitudinal e nas alterações epigenéticas.
18º	<i>Transgenerational epigenetic influences of paternal environmental exposures on brain function and predisposition to psychiatric disorders</i>	Shlomo Y, Hannan A. [29]	2019	Revisão sistemática	A influência do ambiente paterno nas áreas comportamentais, emocionais e cognitivas dos filhos ocorre através de mudanças epigenéticas, como a metilação do DNA e a presença de RNA não codificante no esperma. No entanto, ainda há incertezas quanto aos mecanismos pelos quais as informações ambientais relevantes são registradas no epigenoma do esperma e como essas alterações afetam o óvulo fertilizado, o desenvolvimento e o neurodesenvolvimento, podendo posteriormente influenciar a descendência.
19º	<i>Maternal adverse childhood experiences, attachment style, and mental health: Pathways of transmission to child behavior problems</i>	Jessica E. Cooke, Nicole R, et al. [30]	2019	Revisão sistemática	Estudos epigenéticas corroboram a conexão entre a herança genética e o ambiente na predisposição à ansiedade. Considerando a intensidade durante o período inicial do desenvolvimento do cérebro humano, tanto o estresse durante quanto após a gravidez podem acarretar efeitos intergeracionais.

20º	<i>Stress, epigenetics and depression: A systematic review</i>	Park, Caroline Rosenblat, Joshua D. Brietzke, et al. [31]	2019	Revisão sistemática	As descobertas sugerem que o stress ambiental e as adversidades na primeira infância, como maus-tratos infantis, podem alterar os sistemas biológicos através de mecanismos epigenéticos e ter consequências duradouras, aumentando o risco de resultados negativos para a saúde mental.
21º	<i>Role of MicroRNAs in Anxiety and Anxiety-Related Disorders</i>	Murphy C, Singewald N. [32]	2019	Revisão sistemática	Foi observado que microRNAs específicos podem desempenhar vários papéis no desenvolvimento, progressão e tratamento de ansiedade. Os microRNAs identificados foram: miR-15a, miR-17-92, a família de microRNAs miR-34, miR-101, miR-124, miR-135 e miR-155, que influenciam o comportamento de ansiedade de maneira dependente da área cerebral. As evidências indicam que a epigenética desempenha um papel fundamental nos mecanismos pelos quais as vivências ao longo da vida podem afetar de forma duradoura o fenótipo de um indivíduo. A intensa exposição à vida urbana, por exemplo, o aumento da densidade populacional e a pobreza, contribui para a metilação do DNA e as modificações das histonas desde o início da vida. Com isso, as experiências sociais podem influenciar as gerações futuras, resultando em modificações cerebrais e comportamentais induzidas.
22º	<i>Urban environment and psychiatric disorders: a review of neuroscience and biology</i>	Costa e Silva J, Steffen R. [33]	2019	Revisão sistemática	

23°	<i>Epigenetic mechanisms within the cingulate cortex regulate innate anxiety-like behavior</i>	Sah A, Sotnikov S, Kharitonova M, et al. ^[34]	2019	Estudo de coorte	<p>A pesquisa realizada em ratos fêmeas revela que os mecanismos epigenéticos, por meio de mudanças nos níveis de acetilação, estão associados ao aumento da ansiedade inata. Intervenções comportamentais positivas e/ou manipulações farmacológicas que visam a acetilação das histonas (como HDACi) podem regularizar a hiperansiedade inata, através de alterações na acetilação dentro do Cg1. Nesta região do cérebro, o aumento dos níveis de acetilação induzido por HDACi na histona-3 está correlacionado com uma resposta ansiolítica, sugerindo que as marcas epigenéticas na histona-3 podem servir como um indicador biológico para o sucesso do tratamento.</p> <p>Nossos resultados sugerem que diferenças individuais no desenvolvimento do metiloma do DNA desencadeiam o desenvolvimento alterado do sistema límbico e um fenótipo semelhante ao da depressão/ansiedade, oferecendo um vislumbre de um mecanismo epigenético que pode contribuir para o risco de desenvolvimento de distúrbios emocionais.</p>
24°	<i>Altered DNA Methylation in the Developing Brains of Rats Genetically Prone to High versus Low Anxiety</i>	McCoy C, Glover. ^[35]	2019	Estudo caso - controle	<p>Há evidências que a interrupção dos mecanismos epigenéticos de expressão gênica contribui para a patogênese dos transtornos de ansiedade.</p>
25°	<i>The potential role of epigenetic drugs in treating anxiety disorders</i>	Peedicayil J. ^[36]	2020	Ensaio clínico	<p>Os transtornos mentais estão associados a alterações epigenéticas, mas não sabe se essas alterações são causa ou uma consequência da fisiopatologia subjacente. As alterações epigenéticas ocorrem em resposta a fatores ambientais sejam positivos ou não, que podem induzir uma vasta gama de modificações epigenéticas.</p>
26°	<i>The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders - A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention</i>	Schiele M, Gottschalk M, Domschke K. ^[37]	2020	Revisão sistemática	<p>Os transtornos psiquiátricos são resultados da interação entre fatores genéticos e ambientais, e não de efeitos principais independentes. Assim, o efeito da herdabilidade dos fatores genéticos sobre um distúrbio pode mudar em função de fatores ambientais (ou vice-versa).</p>
27°	<i>“Absent heritability” – Problem in psychiatry: is the interaction between genetics, epigenetics and transposable elements a potential solution?</i>	Dietrich van Calker Tsvetan Serchov ^[38]	2021	Revisão sistemática	

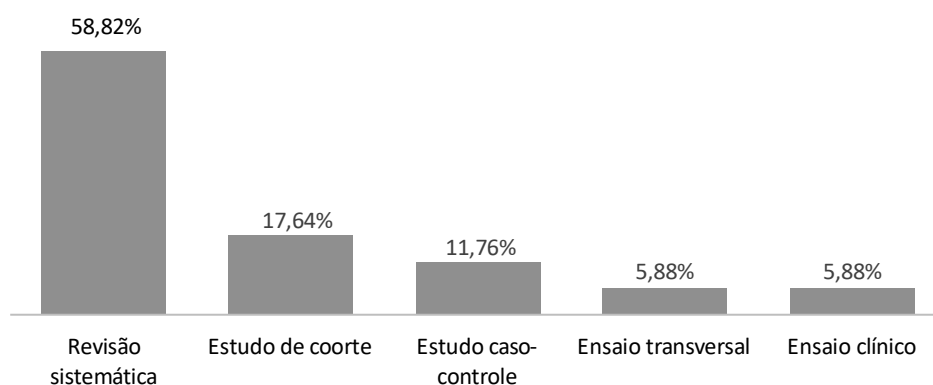
28°	<i>Epigenetic modifications associated with maternal anxiety during pregnancy and infant behavioral measures</i>	Caio-Lei L, van den Heuvel M, Huse K, et al. ^[39]	2021	Estudo de coorte	Em síntese, os dados corroboram a relação entre a ansiedade materna durante a gestação e a metilação do DNA. E, os resultados ressaltam a relevância das diferenças de gênero e dos efeitos temporais. Porém, não houve respaldo para a metilação do DNA como mecanismo subjacente ao efeito da ansiedade materna durante a gestação nas medidas comportamentais da prole.
29°	<i>Neural correlates of attentional control in social anxiety disorder: the impact of early life adversity and DNA methylation</i>	Wiegand A, Munk M, Drohm S, et al. ^[40]	2021	Estudo de coorte	O estudo demonstrou que os processos neurobiológicos subjacentes ao transtorno de ansiedade social podem ser diferentes dependendo das experiências de adversidades no início da vida. Os efeitos duradouros da adversidade no início da vida podem ser codificados na metilação do DNA NR3C1 e implicar alterações nos padrões de atividade relacionados ao transtorno de ansiedade social na rede neural de controle da atenção.
30°	<i>Epigenetics of childhood trauma: long-term sequelae and potential for treatment</i>	Thumfart, Kristina M, Jawaid, Ali Bright, et al. ^[41]	2022	Revisão sistemática	Esta revisão fornece evidências concretas do envolvimento de mecanismos epigenéticos nas sequelas de longo prazo do trauma infantil em humanos. A exposição ao estresse, ansiedade ou depressão durante a gravidez causa alterações na metilação do DNA de genes específicos na placenta, que desempenha um papel crucial em funções fisiológicas importantes. As mudanças epigenéticas na placenta podem atuar como um mecanismo de ligação entre os sinais do ambiente e patologias da placenta, além de ajudar a prever o risco de doenças na descendência. Dessa forma, a metilação do DNA pode ser um biomarcador do ambiente intra e extrauterino, auxiliando na previsão do risco de doenças programadas na vida adulta ainda no útero.
31°	<i>Epigenetic modifications appear in human placenta after anxiety and depression during pregnancy</i>	Martinez C, Marteinsdottir I, Josefsson A et al. ^[42]	2023	Ensaio clínico	

32°	<i>DNA methylation patterns in relation to the acute severity and duration of anxiety and depression</i>	Vidovic E, Pelikan S, Atanasova M, et al. ^[43]	2023	Ensaio transversal	Os resultados obtidos sugerem que a metilação do DNA segue um padrão flexível, com níveis de metilação intimamente ligados à manifestação clínica aguda e não à duração da ansiedade e da depressão. Esses resultados fornecem informações sobre a natureza dinâmica da metilação do DNA na ansiedade e em transtornos afetivos, contribuindo para a nossa compreensão da complexa interação entre estresse, epigenética e fenótipo individual.
33°	<i>The role of epigenetics in anxiety disorders</i>	Azargoonjahromi A. ^[44]	2023	Revisão sistemática	Os mecanismos epigenéticos desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e tratamento dos transtornos de ansiedade. Quando as vias de expressão genética/epigenética são perturbadas, elas podem contribuir para a origem desses transtornos. No entanto, as investigações sobre vias epigenéticas disfuncionais nos transtornos de ansiedade ainda estão em estágios iniciais, sendo necessário a realização de mais estudos para uma compreensão abrangente desse problema.
34°	<i>MAPK is a mutual pathway targeted by anxiety-related miRNAs, and E2F5 is a putative target for anxiolytic miRNAs</i>	Amini J, Beyer C, Zendedel A, et al. ^[45]	2023	Revisão sistemática	As evidências que respaldam o papel dos miRs no início/progressão ou controle dos transtornos de ansiedade. Os três miRs com propriedades ansiolíticas se mostraram como as opções mais promissoras para o tratamento da ansiedade, porque compartilham do mesmo gene central e via de sinalização.

Fonte: Autoria própria, 2023.

Dentre os artigos escolhidos, foram identificadas diferentes abordagens metodológicas empregadas. A maioria deles consistia em revisões sistemáticas (n= 20); seguido de estudo de coorte (n= 6); estudo de caso-controle (n= 4); cortes transversais (n= 2) e eram ensaios clínicos (n= 2), conforme demonstrado na Figura 3.

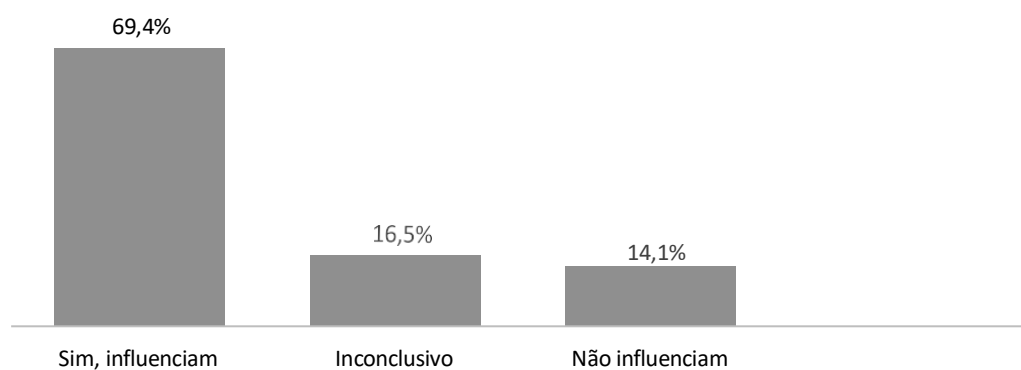
Figura 3 –Tipos de estudos encontrados nos artigos incluídos no estudo.



Fonte: Autoria própria, 2023.

Apesar das estimativas revelarem que o fator genético desempenha papel relevante no desenvolvimento dos transtornos de ansiedade, a literatura indica que influências ambientais contribuem para a patogênese desses transtornos. Nos artigos apresentados, observa-se maior quantidade de resultados que demonstram que indivíduos expostos a situações estressantes, traumáticas, violência ou trauma na infância podem gerar mudanças epigenéticas de longa duração (Figura 4).

Figura 4 –Artigos inclusos que associam a epigenética aos transtornos de ansiedade.



Fonte: Autoria própria, 2023.

A análise dos resultados obtidos a partir dos artigos incorporados nesta pesquisa confirma os mecanismos epigenéticos e suas respostas diante das diversas descobertas enfrentadas. De forma sistemática, os dois primeiros artigos revelam que a interação entre a combinação de genes e o ambiente, mediada por alterações epigenéticas em momentos críticos do desenvolvimento, pode resultar em vulnerabilidade ou resiliência frente ao estresse e distúrbios psiquiátricos. Além disso, estudos dedicados à epigenética enfatizam a influência da conexão entre herança genética e ambiente na predisposição à ansiedade, considerando a relevância da intensidade durante o estágio inicial do desenvolvimento do cérebro humano. Tanto o estresse durante a gestação quanto após o nascimento pode resultar em efeitos que se prolongam na geração futura (10, 11).

No âmbito experimental, Papale (2017), em seu estudo *in vitro*, observou um padrão de mudanças tanto no comportamento quanto na estrutura molecular de camundongos adultos expostos ao estresse durante o período de amamentação. Esse experimento destaca a complexidade das influências ambientais nas respostas neurocomportamentais ao longo do tempo, consolidando a compreensão da interação entre fatores genéticos e ambientais no desenvolvimento de sintomas de ansiedade.

A relevância dos miRNAs nos transtornos de ansiedade, conforme discutido por Caio Lei et al. (2021), é atribuída à presença dessas moléculas no sistema nervoso central, juntamente com seus alvos de mRNA. Estudos realizados em animais e seres humanos indicam uma contribuição significativa desse mecanismo epigenético, revelando possibilidades terapêuticas dessas moléculas no tratamento de distúrbios mentais, além de ressaltar sua importância clínica na regulação de respostas neurocomportamentais.

Martinez C. et al. (2023) ressaltaram a importância da exposição materna a fatores estressantes, depressivos e ansiosos durante a gravidez, evidenciando a alteração do padrão de metilação de genes específicos presentes na placenta. Esses genes desempenham funções fisiológicas essenciais, sugerindo que as mudanças epigenéticas na placenta atuam como um elo entre os sinais ambientais e as alterações patológicas que podem ocorrer nesse órgão. Conforme as pesquisas, a metilação do DNA emerge como um biomarcador confiável do ambiente durante o período intrauterino e pós-natal, constituindo uma ferramenta eficaz para antecipar o risco de desenvolvimento de doenças crônicas na vida adulta, especialmente durante o período gestacional. Esses achados fornecem insights valiosos sobre o impacto da exposição materna na saúde epigenética e desenvolvimento fetal.

4 DISCUSSÃO

Os mecanismos epigenéticos desempenham papel fundamental no controle da função genética e demonstraram ser dinâmicos e sensíveis às influências ambientais positivas e negativas. ^[46] Desse modo, diversos fatores genéticos, ambientais e comportamentais, como o estado psicológico da mãe, complicações obstétricas, contexto socioeconômico e eventos estressantes durante a infância, são fenômenos complexos que contribuem para o surgimento desse transtorno ^[47]. A relevância desse enfoque traz novas perspectivas para aprimorar a prática clínica, com abordagens e a criação de estratégias terapêuticas direcionadas, com intervenções preventivas, considerando não apenas a sintomatologia, mas também os fatores epigenéticos específicos de cada indivíduo.

Nos artigos selecionados, são abordados os principais mecanismos que explicam os efeitos epigenéticos do ambiente na expressão genética ^[48]. Os mecanismos incluem a metilação do DNA, modificações das histonas, miRNAs, entre outros. Segue, portanto, uma explicação mais detalhada sobre esses principais mecanismos epigenéticos envolvidos na pesquisa.

4.1 Metilação do DNA

A metilação do DNA é o principal fator epigenético estudado que modula os efeitos dos genes. Ela ocorre na citosina nos dinucleotídeos CpG e é estimulada por enzimas da família das DNA metiltransferases. No entanto, a metilação do DNA pode afetar os genes tanto de forma direta, interagindo com fatores que reprimem a transcrição, quanto de forma indireta, recrutando complexos de enzimas que modificam histonas e proteínas ligantes de metil-CpG (MeCP2 e MBD). Essas modificações convertem a cromatina de um estado ativo para um estado reprimido e vice-versa ^[49], geralmente, está ligada a mudança nas expressões dos genes, onde um maior índice de metilação está associado a uma menor expressão genética e, inversamente, um menor índice de metilação está associado a uma maior expressão genética. No nível funcional, os efeitos transcriptômicos de uma determinada modificação epigenética são amplamente influenciados por sua posição dentro da estrutura do gene, que consiste em elementos reguladores e no próprio corpo do gene, ou seja, intercalados com inclusões irrestritas, éxons e codificadores de proteínas. Por exemplo, a metilação de CpG em promotores, intensificadores e locais de início da transcrição geralmente resulta em silenciamento

transcricional (redução) dos genes correspondentes, enquanto, a metilação reduzida na mesma região (isto é, hipometilação) resulta em redução de metila na mesma região. ^[50]

4.2 Acetilação das Histonas

A acetilação das histonas desempenha um papel fundamental no início do processo de modificação da cromatina, permitindo a abertura das regiões promotoras do DNA para a ligação de fatores de transcrição e para a metilação. A acetilação das histonas é controlada por enzimas específicas, tais como as histonas desacetilases (HDACs), que podem variar em termos de tecido e tipo de célula. ^[51] Observou-se que o estresse induz modificações nas histonas que influenciam o comportamento. Em um estudo de estresse de derrota social crônica, o aumento da metilação do resíduo de lisina da histona, uma marca de histona repressiva da transcrição, no promotor BDNF reduziu a expressão de BDNF no hipocampo de camundongos, resultando em comportamento de ansiedade. ^[52] O efeito do empacotamento de histonas, é composto pela soma de todas as alterações covalentes das histonas, esse efeito é impulsionado principalmente pela sua capacidade de influenciar a carga dos resíduos de aminoácidos presentes nas caudas das histonas, o que, por sua vez, altera a afinidade de ligação entre as histonas e o DNA, além das interações entre as histonas e outras proteínas que estão envolvidas na ativação ou silenciamento de genes. Essa influência pode resultar na condensação ou expansão da cromatina. ^[53]

4.3 miRNAs

MicroRNAs (miRNAs) são uma classe de pequenos RNAs não codificantes que recentemente atraíram interesse como moduladores epigenéticos da expressão gênica em transtornos psiquiátricos. ^[54] Metade de todos os miRNAs são expressos a partir de transcritos não codificadores de proteínas e a outra metade de regiões intrônicas de genes codificadores de proteínas. ^[55] Os miRNAs são conservados evolutivamente e estão envolvidos em vários processos intrincados, incluindo a resposta ao estresse. ^[56] Eles são de particular importância no funcionamento do cérebro e estão envolvidos nos processos de aprendizagem e memória, bem como na plasticidade sináptica ^[57]. Estudos mostraram que os miRNAs são alterados pelo estresse, glicocorticóides e estabilizadores de humor ^[58], sugerindo que os miRNAs podem ser vitais na etiologia dos transtornos de ansiedade. Hunsberger (2009), sugeriu que os miRNAs poderiam ser expressos diferencialmente em pacientes com vários transtornos psiquiátricos,

indicando que os miRNAs podem ter o potencial de ampliar nossa compreensão da fisiopatologia e terapêutica dos transtornos de ansiedade. ^[59]

Desta forma, nesse trabalho o estudo teve como foco principal a epigenética como um mediador dos transtornos de ansiedade, atribuindo um risco ou resistência ao responder de maneira inadequada às influências ambientais. Contudo, os estudos sobre os processos epigenéticos estão em grande crescimento, sobretudo em outras doenças humanas, pois as falhas na instalação ou manutenção dos mecanismos epigenéticos podem modificar o funcionamento normal da célula e desencadear o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson) doenças autoimunes (lúpus eritematosos, artrite reumatoide), doenças cardiovasculares e até mesmo o câncer ^[60]. Destaca-se a relevância de uma compreensão abrangente dos processos epigenéticos não apenas nos transtornos de ansiedade, mas também em várias patologias, de modo a expandir o potencial de influência desse campo de estudo na saúde humana.

5 CONCLUSÃO

Com base nos objetivos estabelecidos, a análise das informações encontradas na literatura científica reforça a afirmação de que a epigenética desempenha um papel importante nos transtornos de ansiedade. As evidências científicas destacaram a interação complexa entre os fatores genéticos e epigenéticos, demonstrando claramente sua contribuição para o risco de desenvolvimento desses transtornos. A descrição dos mecanismos epigenéticos envolvidos proporcionou uma percepção ampla da complexidade dessa relação. Apesar dos avanços consideráveis alcançados nas pesquisas pré-clínicas e clínicas, é reconhecido que os fatores de risco para os transtornos de ansiedade estão em estágios iniciais, dada a dificuldade multifatorial dessas condições. No entanto, os estudos direcionados à epigenética e na interação gene-ambiente têm potencial para ampliar nossa compreensão, fornecendo *insights* sobre a suscetibilidade a doenças, a progressão dos transtornos e estratégias de tratamento. Nesse sentido, a continuidade da pesquisa nessa área abre caminhos para intervenções personalizadas e práticas, possibilitando melhorias significativas na qualidade de vida, no avanço do conhecimento e em futuras investigações.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wolffe AP, Guschin D. Review: Chromatin structural features and targets that regulate transcription. *Journal of Structural Biology*. [periódico sm Internet] 2000 Apr;129(2-3):102-22. doi: 10.1006/jsbi.2000.4217. PMID: 10806063. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806063/>. Acesso: 10/04/2022.
2. Nieto SJ, Patriquin MA, Nielsen DA, Kosten TA. Don't worry; be informed about the epigenetics of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav*. 2016 Jul-Aug;146-147:60-72. doi: 10.1016/j.pbb.2016.05.006. Epub 2016 May 14. PMID: 27189589. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189589/>. Acesso: 10/04/2022.
3. Crocq MA. A history of anxiety: from Hippocrates to DSM. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):319-25. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.3/macrocq. PMID: 26487812. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4610616/>. Acesso: 10/04/2022.
4. Pérez-Edgar K, Fox NA. Temperament and anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2005 Oct;14(4):681-706, viii. doi: 10.1016/j.chc.2005.05.008. PMID: 16171698. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16171698/>. Acesso: 10/04/2022.
5. Rockhill C, Kodish I, DiBattisto C, Macias M, Varley C, Ryan S. Anxiety disorders in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2010 Apr;40(4):66-99. doi: 10.1016/j.cppeds.2010.02.002. PMID: 20381781. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20381781/>. Acesso: 10/04/2022.
6. Hamm AO, Richter J, Pané-Farré C, Westphal D, Wittchen HU, Vossbeck-Elsebusch AN, Gerlach AL, Gloster AT, Ströhle A, Lang T, Kircher T, Gerdes AB, Alpers GW, Reif A, Deckert J. Panic disorder with agoraphobia from a behavioral neuroscience perspective: Applying the research principles formulated by the Research Domain Criteria (RDoC) initiative. *Psychophysiology*. 2016 Mar;53(3):312-22. doi: 10.1111/psyp.12553. PMID: 26877119. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26877119/>. Acesso: 10/04/2022.

7. Stein MB, Sareen J. CLINICAL PRACTICE. Generalized Anxiety Disorder. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2059-68. doi: 10.1056/NEJMcp1502514. PMID: 26580998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26580998/>. Acesso: 10/04/2022.
8. Silva, F. C. T.; Neto, R. M. L. Psychiatric symptomatology associated with depression, anxiety, distress, and insomnia in health professionals working in patients affected by COVID-19: a systematic review with meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 104, p. 110057-110060, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32777327/>. Acesso: 10/04/2022.
9. Association. *Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders (DSM-5) 5th*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. Disponível em: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf. Acesso: 10/04/2022.
10. McLean CP, Asnaani A, Litz BT, Hofmann SG. Gender differences in anxiety disorders: prevalence, course of illness, comorbidity and burden of illness. *J Psychiatr Res*. 2011 Aug;45(8):1027-35. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.03.006. Epub 2011 Mar 25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3135672/>. Acesso: 10/04/2022.
11. LaSalle JM. A genomic point-of-view on environmental factors influencing the human brain methylome. *Epigenetics*. 2011 Jul;6(7):862-9. doi: 10.4161/epi.6.7.16353. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21617367; PMCID: PMC3154427. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21617367/>. Acesso: 10/04/2022.
12. Dudley KJ, Li X, Kobor MS, Kippin TE, Bredy TW. Epigenetic mechanisms mediating vulnerability and resilience to psychiatric disorders. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jun;35(7):1544-51. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.12.016. Epub 2011 Jan 18. PMID: 21251925. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21251925/>. Acesso: 12/08/2023.

- 13.** Domschke K, Maron E. Genetic factors in anxiety disorders. *Mod Trends Pharmacopsychiatry*. 2013; 29:24-46. doi: 10.1159/000351932. Epub 2013 Sep 20. PMID: 25225016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25225016/>. Acesso: 12/08/2023.
- 14.** Malan-Müller S, Hemmings SM, Seedat S. Big effects of small RNAs: a review of microRNAs in anxiety. *Mol Neurobiol*. 2013 Apr;47(2):726-39. doi: 10.1007/s12035-012-8374-6. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23150170; PMCID: PMC3589626. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6898678/>. Acesso: 12/08/2023.
- 15.** Hing B, Gardner C, Potash JB. Effects of negative stressors on DNA methylation in the brain: implications for mood and anxiety disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2014 Oct;165B (7):541-54. doi: 10.1002/ajmg.b.32265. Epub 2014 Aug 19. PMID: 25139739; PMCID: PMC5096645. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25139739/>. Acesso: 12/08/2023.
- 16.** Reul JM. Making memories of stressful events: a journey along epigenetic, gene transcription, and signaling pathways. *Front Psychiatry*. 2014 Jan 22; 5:5. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00005. PMID: 24478733; PMCID: PMC3897878. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897878/>. Acesso: 12/08/2023.
- 17.** Shimada-Sugimoto M, Otowa T, Hettema JM. Genetics of anxiety disorders: Genetic epidemiological and molecular studies in humans. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015 Jul;69(7):388-401. doi: 10.1111/pcn.12291. Epub 2015 Apr 5. PMID: 25762210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25762210/>. Acesso: 12/04/2023.
- 18.** Jawahar MC, Murgatroyd C, Harrison EL, Baune BT. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetics*. 2015 Nov 14; 7:122. doi: 10.1186/s13148-015-0156-3. PMID: 26583053; PMCID: PMC4650349. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4650349/>. Acesso: 12/08/2023.
- 19.** Roberts S, Keers R, Lester KJ, Coleman JR, Breen G, Arendt K, Blatter-Meunier J, Cooper P, Creswell C, Fjermestad K, Havik OE, Herren C, Hogendoorn SM, Hudson JL, Krause

K, Lyneham HJ, Morris T, Nauta M, Rapee RM, Rey Y, Schneider S, Schneider SC, Silverman WK, Thastum M, Thirlwall K, Waite P, Eley TC, Wong CC. HPA AXIS RELATED GENES AND RESPONSE TO PSYCHOLOGICAL THERAPIES: GENETICS AND EPIGENETICS. *Depress Anxiety*. 2015 Dec;32(12):861-70. doi: 10.1002/da.22430. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26647360. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5324578/>. Acesso: 12/08/2023.

20. Moser DA Paoloni-Giacobino A, Stenz L, Adouan W, Manini A, Suardi F, Cordero MI, Vital M, Sancho Rossignol A, Rusconi-Serpa S, Ansermet F, Dayer AG, Schechter DS. BDNF Methylation and Maternal Brain Activity in a Violence-Related Sample. *PLoS One*. 2015 Dec 9;10(12):e0143427. doi: 10.1371/journal.pone.0143427. PMID: 26649946. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/26649946>. Acesso: 12/08/2023.

21. Sharma S, Powers A, Bradley B, Ressler KJ. Gene × Environment Determinants of Stress- and Anxiety-Related Disorders. *Annu Rev Psychol*. 2016; 67:239-61. doi: 10.1146/annurev-psych-122414-033408. Epub 2015 Oct 6. PMID: 26442668; PMCID: PMC5739029. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442668/>. Acesso: 12/08/2023

22. Tyrka AR, Parade SH, Welch ES, Ridout KK, Price LH, Marsit C, Philip NS, Carpenter LL. Methylation of the leukocyte glucocorticoid receptor gene promoter in adults: associations with early adversity and depressive, anxiety and substance-use disorders. *Transl Psychiatry*. 2016 Jul 5;6(7):e848. doi: 10.1038/tp.2016.112. PMID: 27378548. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27378548/>. Acesso: 12/08/2023.

23. Malan-Müller S, Hemmings SM. The Big Role of Small RNAs in Anxiety and Stress-Related Disorders. *Vitam Horm*. 2017; 103:85-129. doi: 10.1016/bs.vh.2016.08.001. Epub 2016 Oct 5. PMID: 28061977. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28061977/>. Acesso: 12/08/2023.

24. Papale LA, Madrid A, Li S, Alisch RS. Early-life stress links 5-hydroxymethylcytosine to anxiety-related behaviors. *Epigenetics*. 2017 Apr 3;12(4):264-276. doi:

10.1080/15592294.2017.1285986. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28128679. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28128679/>. Acesso:12/08/2023.

25. Alisch RS, Van Hulle C, Chopra P, Bhattacharyya A, Zhang SC, Davidson RJ, Kalin NH, Goldsmith HH. A multi-dimensional characterization of anxiety in monozygotic twin pairs reveals susceptibility loci in humans. *Transl Psychiatry*. 2017 Dec 11;7(12):1282. doi: 10.1038/s41398-017-0047-9. PMID: 29225348. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5802687/>. Acesso: 12/08/2023.

26. Murphy CP, Singewald N. Potential of microRNAs as novel targets in the alleviation of pathological fear. *Genes Brain Behav*. 2018 Mar;17(3):e12427. doi: 10.1111/gbb.12427. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29028150. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29028150/>. Acesso: 12/08/2023.

27. McGregor NW, Dimatelis JJ, Van Zyl PJ, Hemmings SMJ, Kinnear C, Russell VA, Stein DJ, Lochner C. A translational approach to the genetics of anxiety disorders. *Behav Brain Res*. 2018 Apr 2; 341:91-97. doi: 10.1016/j.bbr.2017.12.030. Epub 2017 Dec 27. PMID: 29288745. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29288745/>. Acesso: 12/08/2023.

28. Bortoluzzi A, Salum GA, da Rosa ED, Chagas VS, Castro MAA, Manfro GG. DNA methylation in adolescents with anxiety disorder: a longitudinal study. *Sci Rep*. 2018 Sep 14;8(1):13800. doi: 10.1038/s41598-018-32090-1. PMID: 30218003; PMCID: PMC6138655. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6138655/>. Acesso: 12/08/2023.

29. Yeshurun S, Hannan AJ. Transgenerational epigenetic influences of paternal environmental exposures on brain function and predisposition to psychiatric disorders. *Mol Psychiatry*. 2019 Apr;24(4):536-548. doi: 10.1038/s41380-018-0039-z. Epub 2018 Mar 8. PMID: 29520039. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7293953/>. Acesso: 12/08/2023.

30. Cooke JE, Racine N, Plamondon A, Tough S, Madigan S. Maternal adverse childhood experiences, attachment style, and mental health: Pathways of transmission to child behavior

problems. *Child Abuse Negl.* 2019 Jul; 93:27-37. doi: 10.1016/j.chiabu.2019.04.011. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31048134. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31048134/>. Acesso: 12/08/2023

31. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, Zuckerman H, Kalantarova A, McIntyre RS. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 Jul; 102:139-152. doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010. Epub 2019 Apr 18. PMID: 31005627. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31005627/>. Acesso: 12/08/2023.

32. Murphy CP, Singewald N. Role of MicroRNAs in Anxiety and Anxiety-Related Disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2019; 42:185-219. doi: 10.1007/7854_2019_109. Erratum in: *Curr Top Behav Neurosci.* 2019; 42:259. PMID: 31485988. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31485988/>. Acesso: 12/08/2023.

33. Costa E Silva JA, Steffen RE. Urban environment and psychiatric disorders: a review of the neuroscience and biology. *Metabolism.* 2019 Nov;100S:153940. doi: 10.1016/j.metabol.2019.07.004. PMID: 31610855. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610855/>. Acesso: 12/08/2023.

34. Sah A, Sotnikov S, Kharitonova M, Schmuckermair C, Diepold RP, Landgraf R, Whittle N, Singewald N. Epigenetic Mechanisms Within the Cingulate Cortex Regulate Innate Anxiety-Like Behavior. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019 Apr 1;22(4):317-328. doi: 10.1093/ijnp/pyz004. PMID: 30668714; PMCID: PMC6441131. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441131/>. Acesso: 12/08/2023.

35. McCoy CR, Glover ME, Flynn LT, Simmons RK, Cohen JL, Ptacek T, Lefkowitz EJ, Jackson NL, Akil H, Wu X, Clinton SM. Altered DNA Methylation in the Developing Brains of Rats Genetically Prone to High versus Low Anxiety. *J Neurosci.* 2019 Apr 17;39(16):3144-3158. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1157-15.2019. Epub 2019 Jan 25. PMID: 30683683; PMCID: PMC6468100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30683683/>. Acesso: 12/08/2023.

- 36.** Peedicayil J. The Potential Role of Epigenetic Drugs in the Treatment of Anxiety Disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Mar 2; 16:597-606. doi: 10.2147/NDT.S242040. PMID: 32184601; PMCID: PMC7060022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7060022/>. Acesso: 12/08/2023.
- 37.** Schiele MA, Gottschalk MG, Domschke K. The applied implications of epigenetics in anxiety, affective and stress-related disorders - A review and synthesis on psychosocial stress, psychotherapy and prevention. *Clin Psychol Rev.* 2020 Apr; 77:101830. doi: 10.1016/j.cpr.2020.101830. Epub 2020 Feb 4. PMID: 32163803. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272735820300180>. Acesso: 12/08/2023.
- 38.** Van Calker D, Serchov T. The "missing heritability"-Problem in psychiatry: Is the interaction of genetics, epigenetics and transposable elements a potential solution? *Neurosci Biobehav Rev.* 2021 Jul; 126:23-42. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.03.019. Epub 2021 Mar 20. PMID: 33757815. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33757815/>. Acesso: 12/08/2023.
- 39.** Cao-Lei L, van den Heuvel MI, Huse K, Platzer M, Elgbeili G, Braeken MAKKA, Otte RA, Witte OW, Schwab M, Van den Bergh BRH. Epigenetic Modifications Associated with Maternal Anxiety during Pregnancy and Children's Behavioral Measures. *Cells.* 2021 Sep 14;10(9):2421. doi: 10.3390/cells10092421. PMID: 34572069; PMCID: PMC8469633. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572069/>. Acesso: 12/08/2023.
- 40.** Wiegand A, Munk MHJ, Drohm S, Fallgatter AJ, MacIsaac JL, Kobor MS, Nieratschker V, Kreifelts B. Neural correlates of attentional control in social anxiety disorder: the impact of early-life adversity and DNA methylation. *J Psychiatry Neurosci.* 2021 Dec 16;46(6):E663-E674. doi: 10.1503/jpn.210064. PMID: 34916236; PMCID: PMC8687622. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8687622/>. Acesso: 12/08/2023.
- 41.** Thumfart KM, Jawaid A, Bright K, Flachsmann M, Mansuy IM. Epigenetics of childhood trauma: Long term sequelae and potential for treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022 Jan; 132:1049-1066. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.042. Epub 2021 Nov 3. PMID:

34742726.

Disponível

em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014976342100484X>. Acesso: 12/08/2023.

42. Martinez CA, Marteinsdottir I, Josefsson A, Sydsjö G, Theodorsson E, Rodriguez-Martinez H. Epigenetic modifications appear in the human placenta following anxiety and depression during pregnancy. *Placenta*. 2023 Sep 7; 140:72-79. doi: 10.1016/j.placenta.2023.07.298. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37549439. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400423004551>. Acesso: 12/08/2023.

43. Vidovič E, Pelikan S, Atanasova M, Kouter K, Pileckyte I, Oblak A, Novak Šarotar B, Videtič Paska A, Bon J. DNA Methylation Patterns in Relation to Acute Severity and Duration of Anxiety and Depression. *Curr Issues Mol Biol*. 2023 Sep 6;45(9):7286-7303. doi: 10.3390/cimb45090461. PMID: 37754245; PMCID: PMC10527760. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37754245/>. Acesso: 12/08/2023.

44. Azargoonjahromi A. The role of epigenetics in anxiety disorders. *Mol Biol Rep*. 2023 Nov;50(11):9625-9636. doi: 10.1007/s11033-023-08787-6. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37804465. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37804465/>. Acesso: 12/08/2023.

45. Amini J, Beyer C, Zendedel A, Sanadgol N. MAPK Is a Mutual Pathway Targeted by Anxiety-Related miRNAs, and E2F5 Is a Putative Target for Anxiolytic miRNAs. *Biomolecules*. 2023 Mar 16;13(3):544. doi: 10.3390/biom13030544. PMID: 36979479; PMCID: PMC10046777. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10046777/>. Acesso: 12/08/2023.

46. Lin E, Tsai SJ. Gene-environment interactions and role of epigenetics in anxiety disorders. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer; 2020. p. 93–102. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32002924/>. Acesso: 12/08/2023.

47. Schiele MA, Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders. *Genes Brain Behav*. 2018 Mar;17(3):e12423. doi: 10.1111/gbb.12423. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28873274. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28873274/>. Acesso: 12/08/2023.

- 48.** Oliveira JC de. Epigenetics and human diseases. *Semin. Cienc. Biol. Saude* [Internet]. 30° de julho de 2012 [citado 3° de dezembro de 2023];33(1):21-34. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/6957>.
- 49.** Beesdo-Baum K, Knappe S. Developmental epidemiology of anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012 Jul;21(3):457-78. doi: 10.1016/j.chc.2012.05.001. Epub 2012 May 30. PMID: 22800989. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1056499312000363?via%3Dihub>. Acesso: 12/08/2023.
- 50.** Schuebel K, Gitik M, Domschke K, Goldman D. Making Sense of Epigenetics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec 3;19 (11):pyw058. doi: 10.1093/ijnp/pyw058. PMID: 27312741; PMCID: PMC5137275. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312741/>. Acesso: 12/08/2023.
- 51.** Szyf M. Nongenetic inheritance and transgenerational epigenetics. *Trends Mol Med*. 2015 Feb;21(2):134-44. doi: 10.1016/j.molmed.2014.12.004. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25601643. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25601643/>. Acesso: 12/08/2023.
- 52.** Beesdo-Baum K, Knappe S. Developmental epidemiology of anxiety disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2012 Jul;21(3):457-78. doi: 10.1016/j.chc.2012.05.001. Epub 2012 May 30. PMID: 22800989. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22800989/>. Acesso: 12/08/2023.
- 53.** Belsky J, Pluess M. Beyond diathesis stress: differential susceptibility to environmental influences. *Psychol Bull*. 2009 Nov;135(6):885-908. doi: 10.1037/a0017376. PMID: 19883141. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19883141/>. Acesso: 12/08/2023.
- 54.** Schuebel K, Gitik M, Domschke K, Goldman D. Making Sense of Epigenetics. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 Dec 3;19(11):pyw058. doi: 10.1093/ijnp/pyw058. PMID: 27312741; PMCID: PMC5137275. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27312741/>. Acesso: 12/08/2023.

- 55.** Bestor TH. The DNA methyltransferases of mammals. *Hum Mol Genet.* 2000 Oct;9(16):2395-402. doi: 10.1093/hmg/9.16.2395. PMID: 11005794. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11005794/>. Acesso: 12/08/2023.
- 56.** Bird A, Macleod D. Reading the DNA methylation signal. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2004; 69:113-8. doi: 10.1101/sqb.2004.69.113. PMID: 16117639. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16117639/>. Acesso: 12/08/2023.
- 57.** Hunsberger JG, Austin DR, Chen G, Manji HK. MicroRNAs in mental health: from biological underpinnings to potential therapies. *Neuromolecular Med.* 2009;11(3):173-82. doi: 10.1007/s12017-009-8070-5. Epub 2009 Jun 20. PMID: 19544012; PMCID: PMC2754593. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19544012/>. Acesso: 12/08/2023.
- 58.** Saini HK, Griffiths-Jones S, Enright AJ. Genomic analysis of human microRNA transcripts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Nov 6;104(45):17719-24. doi: 10.1073/pnas.0703890104. Epub 2007 Oct 26. PMID: 17965236; PMCID: PMC2077053. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17965236/>. Acesso: 12/08/2023.
- 59.** He L, He X, Lim LP, de Stanchina E, Xuan Z, Liang Y, Xue W, Zender L, Magnus J, Ridzon D, Jackson AL, Linsley PS, Chen C, Lowe SW, Cleary MA, Hannon GJ. A microRNA component of the p53 tumour suppressor network. *Nature.* 2007 Jun 28;447(7148):1130-4. doi: 10.1038/nature05939. Epub 2007 Jun 6. PMID: 17554337; PMCID: PMC4590999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17554337/>. Acesso: 05/10/2023.
- 60.** Malan-Müller S, Hemmings SM, Seedat S. Big effects of small RNAs: a review of microRNAs in anxiety. *Mol Neurobiol.* 2013 Apr;47(2):726-39. doi: 10.1007/s12035-012-8374-6. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23150170; PMCID: PMC3589626. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23150170/>. Acesso: 05/10/2023.




Ata de Defesa

No dia 06 de dezembro de 2023, às 9:00h no auditório III, bloco C, deu-se início ao Exame de Defesa das alunas Gabriela Dias Schlosser e Valeria Cristina Figueiredo de Lima, alunas regularmente matriculadas no curso de Biomedicina do UNIVAG Centro Universitário que apresentaram seu Trabalho de Conclusão de Curso intitulado A INFLUÊNCIA DA EPIGENÉTICA NOS TRANSTORNOS DE ANSIEDADE. As alunas tiveram como Orientadora professora Ma. Leticia Borges da Silva Heinen e foram Membros da Banca :

Membro 1 – Dra. Raisa Barros Magalhães de Lima

Membro 2 – Dra. Thaís Caroline Dallabona Dombroski

As alunas foram arguidas pela Banca, durante o tempo considerado necessário, tendo obtido pelo trabalho a nota ^{9,7. nove pontos e sete décimos} ~~9,7. (sete pontos e sete décimos)~~ A nota final de cada aluno é definida individualmente pelo professor da disciplina considerando sua participação em todo processo de desenvolvimento do trabalho, seja o comparecimento às orientações, seja a produção do trabalho, até a apresentação final. A sessão foi encerrada às 09:40h, e, nada mais havendo, eu, orientadora, lavrei a presente ata que vai assinada pelos membros da Banca Examinadora.



Ma. Leticia Borges da Silva Heinen



Dra. Raisa Barros Magalhães de Lima



Dra. Thaís Caroline Dallabona Dombroski