



Epigenética, transtornos mentais e psicoterapia

Amanda Peixoto Silva^{1, 2}

ARTIGO DE REVISÃO

RESUMO

Epigenética envolve as mudanças reversíveis que ocorrem na cromatina e no DNA sem afetar sua sequência primária. A metilação do DNA, a modificação de histonas e RNAs não codificantes são os mecanismos mais conhecidos através dos quais os processos de determinação biológica do organismo é atualizado e expresso ao longo de seu desenvolvimento. Mudanças epigenéticas em resposta a certas exposições ambientais, como estresse e eventos da vida especialmente nas fases mais precoces de vida podem estar associadas a condições adversas de saúde especialmente transtornos mentais. O objetivo deste estudo foi apresentar uma revisão narrativa da literatura sobre os avanços recentes na compreensão da influência da epigenética nos transtornos mentais e na psicoterapia. O levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados do PubMed, Lilacs e Scielo. Modificações epigenéticas foram apontadas como mecanismos mediacionais em vários estudos envolvendo depressão maior e vários outros transtornos mentais. Tais modificações interagem com a predisposição genética do indivíduo e podem contribuir para respostas neuroendócrinas anormais, comprometimento da neuroplasticidade, neurotransmissão e disfunção da neuroglia. Testes que medem modificações epigenéticas, como a taxa de metilação do DNA, foram desenvolvidos como indicador de idade biológica epigenética e podem ser úteis como indicador de vulnerabilidade e também para avaliar reversibilidade de tais modificações como resultado de tratamentos. Por outro lado, evidências crescentes tem indicado que modificações epigenéticas em animais e humanos expostos a traumas e adversidades possam ter uma transmissão transgeracional. Tem se especulado então que mudanças epigenéticas favoráveis produzidas pela psicoterapia também possam potencialmente ser transmitidas à próxima geração, abrindo uma nova perspectiva em termos de prevenção. Essa fronteira do conhecimento representa então uma fonte potencial para aperfeiçoamento de estratégias terapêuticas e prevenção de transtornos mentais e outros tipos de doenças.

Palavras-chave: Epigenética, Transtornos mentais, Psicoterapia.

Epigenetic, mental disorders and psychotherapy.

ABSTRACT

Epigenetics encompasses reversible changes that occur in chromatin and DNA without affecting their primary sequence. DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNAs are the best-known mechanisms through which the organism's biological determination processes are updated and expressed throughout its development. Epigenetic changes in response to certain environmental exposures, such as stress and life events, especially in the early stages of life, can be associated with adverse health conditions, especially mental disorders. The aim of this study was to present a narrative review of the literature on recent advances in understanding the influence of epigenetics on mental disorders and psychotherapy. A literature search was conducted in the PubMed, Lilacs, and Scielo databases. Epigenetic modifications have been identified as mediating mechanisms in several studies involving major depressive disorder and various other mental disorders. Such modifications interact with the individual's genetic predisposition and can contribute to abnormal neuroendocrine responses, impaired neuroplasticity, neurotransmission, and glial dysfunction. Tests that measure epigenetic modifications such as the DNA methylation rate have been developed as an indicator of epigenetic biological age and may be useful as an indicator of vulnerability and also to assess the reversibility of such modifications as a result of treatments. On the other hand, growing evidence has indicated that epigenetic modifications in animals and humans exposed to trauma and adversity may have transgenerational transmission. It has been speculated, then, that favorable epigenetic changes produced by psychotherapy could also potentially be transmitted to the next generation, opening up a new perspective in terms of prevention. This frontier of knowledge thus represents a potential source for improving therapeutic strategies and preventing mental disorders and other types of diseases.

Keywords: Epigenetic, Mental disorders, Psychotherapy.

Instituição afiliada – ¹Especialista em Terapia Cognitivo Comportamental pela PUCRS. ²Medica pela UNIME – BA.

Dados da publicação: Artigo recebido em 08 de Abril e publicado em 28 de Maio de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n5p2164-2182>

Autor correspondente: *Amanda Peixoto Silva* amandapeixoto97@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O conceito de epigenética surgiu em 1940, quando Conrad Waddington começou a descrever as interações entre genes e ambiente como forma de surgimento de fenótipos. Hoje, com o avanço dos estudos na área, entende-se por epigenética um campo vasto de conhecimentos que analisa as mudanças reversíveis que ocorrem na cromatina e no DNA sem afetar sua sequência primária (1). Esse processo é controlado fundamentalmente pela metilação do DNA, modificação de histonas e RNAs não codificantes (2) e através desses processos a determinação biológica do organismo é atualizada e expressa ao longo de seu desenvolvimento (3).

Mudanças epigenéticas em resposta a certas exposições ambientais, como estresse e eventos da vida, podem estar associadas a condições adversas de saúde. Entretanto, um papel causal dessas mudanças ainda é difícil de estabelecer, pois muitas das evidências disponíveis vem apenas de estudos em animais (4).

Apesar das lacunas existentes, avanços no estudo da epigenética são observáveis em diversas áreas do conhecimento como na oncologia, nos distúrbios do desenvolvimento e no campo de saúde mental, fornecendo novos dados sobre a compreensão do desenvolvimento de doenças e também apontando possíveis caminhos para tratamentos futuros (5). A epigenética também oferece uma possível explicação de como indivíduos que compartilham os mesmos genes ou genes semelhantes podem mostrar grandes diferenças na suscetibilidade e resiliência a doenças (6).

O objetivo deste estudo é apresentar uma revisão narrativa da literatura sobre os avanços recentes na compreensão da influência da epigenética nos transtornos mentais.

METODOLOGIA

Realizamos um levantamento bibliográfico na base de dados do PubMed, Lilacs e Scielo limitado aos últimos 10 anos. Associamos o descritor “psicoterapia” com a palavra-chave “epigenetica” e o descritor “transtorno mental” com “epigenetica” por meio do operador booleano "AND" em ambos os casos. Foram incluídos na revisão os

artigos originais e revisões publicados em periódicos científicos revisados por pares, escritos em língua portuguesa e inglesa, publicados entre 2013 e 2024, disponíveis em alguma das bases de dados mencionadas e que abordassem o tema segundo os critérios selecionados na busca. Foram excluídos os artigos que não relacionavam aos critérios selecionados. Foram excluídos os estudos que não atendiam aos objetivos desta revisão, incluindo relatórios de caso, editoriais, comentários e artigos que não estavam alinhados com o tema principal, estavam duplicados ou foram publicados fora do período estabelecido, com exceção daqueles estudos seminais que definiram conceitos chave no campo. Após a leitura completa dos artigos selecionados foram incluídos 59 artigos considerados mais relevantes para esta revisão. O tema revisado foi subdividido para apresentação nos seguintes tópicos: transtornos de ansiedade, depressão, transtorno de estresse pós-traumático, abuso de substâncias e psicoterapias, cada um deles em sua relação com a epigenética.

RESULTADOS

EPIGENETICA E TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

Os transtornos de ansiedade são transtornos psiquiátricos altamente prevalentes. Estima-se que 3,7% da população mundial terá ansiedade generalizada ao longo da vida (7), sendo em sua maioria mulheres (8). Esses distúrbios podem estar associados a transtornos do humor, abuso de álcool e outras substâncias, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno obsessivo compulsivo (9). Embora a neuroepigenética seja uma ciência relativamente jovem, já está clara a sua relevância para a compreensão desses distúrbios (10).

Influências ambientais (traumas diversos, abuso sexual, uso de substâncias), que são conhecidas por contribuir para a ansiedade, são difíceis de serem examinadas do ponto de vista biológico no sistema nervoso central das populações clínicas. Por essa razão, modelos de geração de ansiedade em animais têm sido empregados em pesquisas e a partir das eventuais modificações no material genético tenta-se generalizar os resultados em humanos. Esses modelos forneceram fortes evidências sobre o papel do estresse no controle epigenético do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e de regiões cerebrais responsivas ao estresse (11).

Em diversos estudos, mudanças no posicionamento das partículas móveis do genoma em resposta ao estresse foram observadas (12). Em especial, alterações na regulação da transcrição do DNA mitocondrial no núcleo accumbens tem sido associadas a fenótipos de ansiedade e subordinação social em camundongos. Além disso, alterações no RNA do córtex pré-frontal mostraram estar associada ao desenvolvimento da memória de medo nos ratos (13).

Alternativas para o tratamento da ansiedade também tem sido estudadas através do espectro da epigenética. Evidências mostraram associações entre a patogênese dos transtornos de ansiedade e variantes dos seguintes genes: monoamina oxidase A (MAOA), a catecol-O-metiltransferase (COMT), o gene do receptor de serotonina 1A (5-HT1A), o gene do receptor de adenosina A2A (ADORA2A), o gene do receptor de neuropeptídeo S (NPSR1) e gene de liberação de corticotropina, e gene do receptor hormonal 1 (CRHR1). A identificação e uma melhor compreensão do possível papel de preditores epigenéticos pode ser útil para individualizar opções de tratamento para ansiedade (14).

Considerando que vários antidepressivos usados como agentes de primeira linha no tratamento de transtornos de ansiedade já demonstraram modificar a metilação do DNA ou sua acetilação, a epigenética pode ser também fonte de desenvolvimento de opções inovadoras de tratamento (15). Foi identificado que a baixa metilação de monoamina-oxidase tipo A (MAOA) gera um aumento de sua atividade. Esse aumento da atividade da MAOA mostrou-se estar associado à patogênese da ansiedade, e esse efeito pode ser neutralizado pela moclobemida (inibidor da MAOA). Dessa forma, em casos específicos, a moclobemida pode ser útil quando utilizada como adjuvante aos inibidores de recaptção de serotonina no tratamento da ansiedade (16).

A ansiedade materna durante a gravidez está associada a resultados adversos fetais, neonatais e infantis, mas os mecanismos biológicos permanecem indefinidos. A alteração da metilação do DNA fetal tem sido proposta como um mecanismo subjacente potencial (17). Em um estudo de metanálise não foram encontradas evidências consistentes para quaisquer associações robustas entre ansiedade materna e a metilação do DNA fetal no sangue do cordão umbilical. Porém, estudos futuros em outros tecidos (como o cérebro e a placenta) e outras formas de alterações epigenéticas

além da metilação do DNA fetal, como a alteração de histonas, podem ser relevantes (18).

EPIGENÉTICA E DEPRESSÃO

Os transtornos mentais são responsáveis por 13% da carga global de doenças, e espera-se que a depressão maior seja o maior contribuinte até 2030 (19). Além da herança poligênica que demonstrou estar associada à depressão, outros fatores tem sido identificados no desenvolvimento dessa doença (20). Está bem estabelecido que fatores ambientais, especialmente estresse e exposição a eventos adversos da vida, contribuem para o risco (21). Por exemplo, uma meta-análise de 26 estudos descobriu que traumas na infância, especialmente negligência e abuso emocional, foi fortemente associado à depressão na idade adulta (22). O impacto biológico do efeito de fatores ambientais na depressão maior e outros transtornos relacionados ao estresse é mediado por uma variedade de modificações epigenéticas. Tais modificações contribuem para respostas neuroendócrinas anormais, comprometimento da neuroplasticidade, neurotransmissão e disfunção da neuroglia, que estão envolvidas na fisiopatologia não só da depressão maior mas também em outros transtornos (23). Os fatores mediacionais podem ser muito complexos, mas vários mecanismos tem sido explorados.

Alterações epigenéticas foi observado em diversos genes associados a sinalização de glicocorticóides, à sinalização serotoninéica e à neurotrofina como resposta aos efeitos do estresse. Essas alterações mostraram estar relacionadas com o transtorno depressivo maior (24). Apesar das limitações em agrupar todos os diferentes tipos de estresse como apenas uma variável, as perspectivas que essas evidências trazem para a compreensão da fisiopatologia do transtorno depressivo maior podem ser promissoras (25).

A doença mental materna durante a gravidez relacionada ao neurodesenvolvimento fetal também parece ser uma importante via de pesquisa quando se considera “transmissão intergeracional” de transtornos psiquiátricos (26). Em um estudo de coorte em Cingapura, a depressão materna pré-natal mostrou estar associada ao aumento da conectividade da amígdala com o córtex temporal esquerdo e ínsula, bem como aos córtices orbitofrontal, cingulado anterior bilateral e pré-frontal

ventromedial na criança aos 6 anos (27). Este é um padrão semelhante ao observado em adolescentes e adultos com desordem depressiva, sendo este mais um possível contribuinte para a transgeracionalidade da depressão. Estudos em roedores também apontam que as experiências e fatores de risco adquiridos podem ser transmitidos através de mecanismos epigenéticos para a prole e para as gerações seguintes, contribuindo para um ciclo de risco de doença (28). Ao mesmo tempo isto abre um campo muito relevante de investigação de possibilidades de tratamento porque, embora as marcas epigenéticas sejam duradouras, elas não são irreversíveis (29).

Foi observado também em estudo com camundongos que o uso do antidepressivo imipramina gera uma regulação negativa da histona deacetilase 5 (HDAC5). Esta alteração epigenética provoca uma diminuição de comportamentos semelhantes à depressão em camundongos (30).

Então, os estressores ambientais através de diferentes processos epigenéticos moldam e armazenam a resposta molecular de uma célula ao seu ambiente e provavente deixam marcas no genoma, que depois interagem com a predisposição genética de um indivíduo para determinar a sua susceptibilidade à depressão ao longo da sua vida (23). O aprofundamento sobre o conhecimento destes diferentes mecanismos epigenéticos tem o potencial de aumentar nossa compreensão sobre fisiopatologia do transtorno depressivo maior e talvez abrir novas perspectivas para o tratamento.

EPIGENÉTICA E TRANSTORNO DO ESTRESSE PÓS-TRAUMÁTICO

O transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) é descrito como "os complexos efeitos somáticos, cognitivos, afetivos e comportamentais do trauma psicológico"(31) O TEPT é caracterizado por pensamentos intrusivos, pesadelos e flashbacks de eventos traumáticos passados, evitação de lembranças de trauma, hipervigilância e distúrbios do sono, todos os quais levam a considerável disfunção social, ocupacional e interpessoal. Um dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do TEPT e sua subsequente manutenção é um eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) disfuncional. Assim, o hormônio liberador de corticotrofina, cortisol, receptor de glicocorticóide (GR) e seus respectivos genes são alguns dos mediadores da fisiopatologia do TEPT e a

resposta do eixo HPA aos desafios do estresse podem ter múltiplos níveis de regulação que são influenciados pela variabilidade nos genes e no epigenoma (32). Embora grande parte da fisiopatologia do TEPT ainda não seja bem compreendida, os estudos em epigenética tem ajudado no avanço neste campo (33). Sobreviventes ao abuso infantil apresentam um risco aumentado de TEPT. Percebeu-se uma diminuição de metilação do DNA no íntron 7 aumentando a expressão do gene FKBP5. Foi proposto que os sítios de metilação do DNA afetados podem ter sido desmetilados durante o desenvolvimento infantil induzidos pelo estresse excessivo provocado pelos maus tratos na infância (34). Por outro lado, a desmetilação do íntron 7 também foi detectada na prole de sobreviventes do Holocausto, uma população em risco de TEPT com base na exposição ao estresse dos pais (35). Testes que medem a taxa de metilação do DNA de locais específicos de dinucleotídeos CpG dentro do genoma humano foram desenvolvidos como indicador de idade biológica epigenética, como uma espécie de “relógio biológico” (36). Uma idade epigenética “avançada” com base em um destes testes, o “GrimAge”, foi demonstrada em pessoas que tiveram exposição a trauma psicológico e também em casos de TEPT (37). Em um estudo com pessoas que evidenciavam idade epigenética avançada no teste GrimAge medido no tempo do trauma previa desfechos de TEPT e estava associado a alterações cerebrais relevantes nos seis meses seguintes, tais como redução do volume da amígdala e núcleos basais corticais (38). Outro estudo com o “DunedinPACE”, outra medida de envelhecimento epigenético, mostrou que o grupo com TEPT atual estava envelhecendo mais rápido do que o grupo de comparação que não tinha TEPT atual, em uma taxa estimada em 0,4 mes adicional de envelhecimento biológico a cada ano. E dentro do grupo com TEPT as pessoas envelheciam mais rápido se relatassem mais sintomas de TEPT (37).

ABUSO DE SUBSTÂNCIAS E EPIGENÉTICA:

A cannabis foi usada por cerca de 200,4 milhões de pessoas) em todo o mundo em 2019 (39). O uso dessa droga cada vez mais prevalente produz uma série de efeitos em vários sistemas neurocognitivos: No processamento executivo, emocional, de recompensa e memória. Além disso, feitos indiretos nos sistemas glutamatérgico, GABAérgico e dopaminérgico também são observáveis (40).

A fisiopatologia do uso da Cannabis e sua associação com outras drogas tem sido estudada sob o espectro da epigenética. Em estudo utilizando camundongos adolescentes previamente expostos a canabinóides, foi observado alterações epigenéticas após a exposição inicial à cocaína. Essas mudanças foram pronunciadas no córtex pré-frontal e associadas a uma resposta aumentada aos efeitos estimulatórios da cocaína. O córtex pré-frontal é uma região do cérebro que ainda sofre maturação na adolescência e sua disfunção contribui para a desenvolvimento de vícios (41). Também em relação ao tabaco, os achados apontam que um dos mecanismos que contribui para doenças e problemas de saúde é a sinalização epigenética alterada associada à nicotina (42).

Os transtornos por uso de álcool são os mais prevalentes de todos os transtornos por uso de substâncias em todo o mundo, sua prevalência mundial é estimada em mais de 100 milhões de indivíduos (43). Além disso, 5,3% de todas as mortes em todo o mundo foram atribuídas ao uso de álcool em um único ano. Apesar das intervenções psicossociais e uso de medicamentos, nem sempre há eficácia no tratamento dessa doença devido a sua etiopatologia complexa (44).

Novas descobertas no campo da epigenética podem elucidar caminhos para o tratamento do abuso de álcool no futuro. Foi observado que o uso dessa substância influencia os mecanismos epigenéticos responsáveis pelas mudanças de adaptação de vários circuitos cerebrais, principalmente ligados ao gerenciamento e recompensa do estresse, incluindo o córtex pré-frontal, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), o eixo mesolímbico vias de dopamina e vias opioides endógenas. (45) (46) (47)

Drogas com efeitos psicodélicos tem mostrado também ações de transformação no panorama epigenético. Em estudo realizado com camundongos, foram observadas alterações induzidas pelo uso de anfetamina na organização da cromatina no epigenoma neuronal. Essas variações genéticas em regiões não codificantes podem levar à propensão à depressão, esquizofrenia e outras doenças psiquiátricas. (48)

EPIGENÉTICA E PSICOTERAPIA

Há um entendimento crescente de que o efeito terapêutico no contexto das psicoterapias envolve diversos mecanismos. Além da possível diminuição de

neuroinflamação com redução de citocinas inflamatórias e da ativação da micróglia e astrócitos, regulação nos níveis de esteróides circulantes e da serotonina em diferentes circuitos, hoje se propõe que modificações epigenéticas possam estar mediando o efeito terapêutico e possa favorecer maior resiliência a diferentes tipos de stress.(49) (50) (51) Os mecanismos epigenéticos subjacentes podem envolver genes codificadores que participam de cada um destes mecanismos de expressão do stress sobre o comportamento humano (52). A forma melhor estudada de psicoterapia é a terapia cognitivo-comportamental (TCC) criada por Aaron Beck e aplicável atualmente para diversos tipos de transtornos em adultos, mas também adaptada e estudada para o tratamento de crianças, adolescentes, casais e famílias (53). A TCC tem sido alvo de pesquisas quanto ao seu efeito terapêutico em uma perspectiva epigenética (54). Em um estudo com indivíduos de 5 a 18 anos (55) foi observado a relação entre genética e epigenética no eixo HPA em resposta à TCC. Neste estudo, observou-se evidências preliminares de que a resposta à TCC pode estar associada com alterações na metilação do DNA do gene FKBP5. Este gene está relacionado ao funcionamento do eixo HPA e responsividade ao estresse. Esses resultados requerem replicação, mas se somam à crescente literatura demonstrando que a resposta às influências ambientais está associada a mudanças em um nível biológico.

Em casos de TEPT, descobriu-se que biomarcadores do eixo incluindo a modificação epigenética de gene receptor de glicocorticóide ocorrem em resposta não apenas a farmacoterapia mas também à psicoterapia (32). Por outro lado, a metilação do DNA em região promotora foi correlacionado com a redução da resposta à psicoterapia (56).

A terapia comportamental dialética, que demonstrou resultados benéficos em pessoas com transtorno borderline de personalidade tem apresentado evidências de alterações de ativação neural e conectividade em regiões e redes relacionadas ao controle executivo, regulação emocional e funcionamento intra e interpessoal. Evidências também mostram alterações epigenéticas após o tratamento (57).

Atualmente, evidências crescentes tem indicado que informações e modificações epigenéticas em animais e humanos expostos a traumas e adversidades possa ter uma transmissão transgeracional (49). Tem se especulado então que



mudanças epigenéticas favoráveis produzidas pela psicoterapia também possam potencialmente ser transmitida à próxima geração, abrindo uma nova perspectiva em termos de prevenção (58). Os conceitos de vulnerabilidade e resiliência então parecem então interligador permitindo entender como fatores ambientais corretivos podem promover mudança epigenética e reconfigurar modelos neurais, permitindo melhoria de sintomas e desenvolvimento de fatores adaptativos (59).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo entre a interação do meio ambiente e a genética têm ajudado na compreensão de importantes mecanismos subjacentes relacionados ao sistema nervoso central e as doenças psíquicas. Os mecanismos epigenéticos parecem remodelar continuamente as atividades do genoma em resposta a estímulos externos, representando uma interface molecular entre organismo e ambiente que possibilita uma comunicação bidirecional. As informações geradas por essa fronteira do conhecimento representam uma potencial fonte para geração de novas estratégias terapêuticas dos transtornos mentais e outros tipos de doenças.

As perspectivas futuras com o avanço dos estudos da epigenética são promissoras e podem incluir métodos diagnósticos inovadores e até modificações no estilo de vida que sejam baseados nos conhecimentos adquiridos em mecanismos epigenéticos para serem incorporados à prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Deans C, Maggert KA. What do you mean, “epigenetic”? *Genetics*. abril de 2015;199(4):887–96. Doi: 10.1534/genetics.114.173492.
2. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*. março de 2003;33 Suppl:245–54. Doi: 10.1038/ng1089.
3. Rutter M, Moffitt TE, Caspi A. Gene-environment interplay and psychopathology: multiple varieties but real effects. *J Child Psychol Psychiatry*. abril de 2006;47(3–4):226–



61. Doi: 10.1111/j.1469-7610.2005.01557.x.
4. Noor N, Cardenas A, Rifas-Shiman SL, Pan H, Dreyfuss JM, Oken E, et al. Association of Periconception Paternal Body Mass Index With Persistent Changes in DNA Methylation of Offspring in Childhood. *JAMA Netw Open*. 2 de dezembro de 2019;2(12):e1916777. Doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.16777.
5. Figueroa M, Raby, Benjamin, Tirnauer, Jennifer. Principles of epigenetics [Internet]. Principles of epigenetics. [citado 16 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/principles-of-epigenetics/print#!>
6. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. janeiro de 2012;62(1):3–12. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.014.
7. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry*. 1o de maio de 2017;74(5):465–75. Doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.0056.
8. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, Eaton WW. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. maio de 1994;51(5):355–64. Doi: 10.1001/archpsyc.1994.03950050015002.
9. Brawman-Mintzer O, Lydiard RB, Emmanuel N, Payeur R, Johnson M, Roberts J, et al. Psychiatric comorbidity in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. agosto de 1993;150(8):1216–8. Doi: 10.1176/ajp.150.8.1216.
10. McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM. Stress and anxiety: Structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. *Neuropharmacology*. janeiro de 2012;62(1):3–12. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.014.
11. Nieto SJ, Patriquin MA, Nielsen DA, Kosten TA. Don't worry; be informed about the epigenetics of anxiety. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. julho de 2016;146–147:60–72. Doi: 10.1016/j.pbb.2016.05.006.



12. Hunter RG, Murakami G, Dewell S, Seligsohn M, Baker MER, Datson NA, et al. Acute stress and hippocampal histone H3 lysine 9 trimethylation, a retrotransposon silencing response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23 de outubro de 2012;109(43):17657–62. Doi: 10.1073/pnas.1215810109.
13. Hunter RG, Seligsohn M, Rubin TG, Griffiths BB, Ozdemir Y, Pfaff DW, et al. Stress and corticosteroids regulate rat hippocampal mitochondrial DNA gene expression via the glucocorticoid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 9 de agosto de 2016;113(32):9099–104. Doi: 10.1073/pnas.1602185113.
14. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Altamura C, Dell’Osso B, Domschke K, et al. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD - a consensus statement. Part I: Neuroimaging and genetics. *World J Biol Psychiatry*. agosto de 2016;17(5):321–65. Doi: 10.1080/15622975.2016.1181783.
15. Schiele MA, Domschke K. Epigenetics at the crossroads between genes, environment and resilience in anxiety disorders: Epigenetics in anxiety disorders. *Genes, Brain and Behavior*. março de 2018;17(3):e12423. Doi: 10.1111/gbb.12423.
16. Domschke K, Tidow N, Schwarte K, Ziegler C, Lesch KP, Deckert J, et al. Pharmacoeugenetics of depression: no major influence of MAO-A DNA methylation on treatment response. *J Neural Transm (Vienna)*. janeiro de 2015;122(1):99–108. Doi: 10.1007/s00702-014-1227-x.
17. Cao-Lei L, de Rooij SR, King S, Matthews SG, Metz G a. S, Roseboom TJ, et al. Prenatal stress and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev*. outubro de 2020;117:198–210. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.016.
18. Sammallahti S, Cortes Hidalgo AP, Tuominen S, Malmberg A, Mulder RH, Brunst KJ, et al. Maternal anxiety during pregnancy and newborn epigenome-wide DNA methylation. *Mol Psychiatry*. junho de 2021;26(6):1832–45. Doi: 10.1038/s41380-020-00976-0.
19. Hock RS, Or F, Kolappa K, Burkey MD, Surkan PJ, Eaton WW. A new resolution for global mental health. *Lancet*. 14 de abril de 2012;379(9824):1367–8. Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60243-8.



20. Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL. A Swedish national twin study of lifetime major depression. *Am J Psychiatry*. janeiro de 2006;163(1):109–14. Doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.109.
21. Penner-Goeke S, Binder EB. Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 31 de dezembro de 2019;21(4):397–405. Doi: 10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder.
22. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirali M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. março de 2019;22(3):343–52. Doi: 10.1038/s41593-018-0326-7.
23. Yuan M, Yang B, Rothschild G, Mann JJ, Sanford LD, Tang X, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. *Sig Transduct Target Ther*. 30 de agosto de 2023;8(1):309. Doi: 10.1038/s41392-023-01519-z.
24. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmann A, Nicastro R, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry*. dezembro de 2011;1(12):e59–e59. Doi: 10.1038/tp.2011.60.
25. Park C, Rosenblat JD, Brietzke E, Pan Z, Lee Y, Cao B, et al. Stress, epigenetics and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. julho de 2019;102:139–52. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2019.04.010.
26. Sawyer KM, Zunszain PA, Dazzan P, Pariante CM. Intergenerational transmission of depression: clinical observations and molecular mechanisms. *Mol Psychiatry*. agosto de 2019;24(8):1157–77. Doi: 10.1038/s41380-018-0265-4.
27. Qiu A, Anh TT, Li Y, Chen H, Rifkin-Graboi A, Broekman BFP, et al. Prenatal maternal depression alters amygdala functional connectivity in 6-month-old infants. *Transl Psychiatry*. 17 de fevereiro de 2015;5:e508. Doi: 10.1038/tp.2015.3.



28. Cánepa ET, Berardino BG. Epigenetic mechanisms linking early-life adversities and mental health. *Biochemical Journal*. 22 de maio de 2024;481(10):615–42. Doi: 10.1042/BCJ20230306.
29. Klengel T, Dias BG, Ressler KJ. Models of Intergenerational and Transgenerational Transmission of Risk for Psychopathology in Mice. *Neuropsychopharmacol*. janeiro de 2016;41(1):219–31. Doi: 10.1038/npp.2015.249.
30. Tsankova NM, Berton O, Renthal W, Kumar A, Neve RL, Nestler EJ. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci*. abril de 2006;9(4):519–25. Doi: 10.1038/nn1659.
31. van der Kolk BA, Pelcovitz D, Roth S, Mandel FS, McFarlane A, Herman JL. Dissociation, somatization, and affect dysregulation: the complexity of adaptation of trauma. *Am J Psychiatry*. julho de 1996;153(7 Suppl):83–93. Doi: 10.1176/ajp.153.7.83.
32. Castro-Vale I, Carvalho D. The Pathways between Cortisol-Related Regulation Genes and PTSD Psychotherapy. *Healthcare*. 1o de outubro de 2020;8(4):376. Doi: 10.3390/healthcare8040376.
33. Jitender Sareen. Posttraumatic stress disorder in adults: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis. In: Lee S, ed. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate, 2024. www.uptodate.com/contents/superhuman-powers. Acessado em Fevereiro 18, 2024.
34. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*. janeiro de 2013;16(1):33–41. Doi: 10.1038/nn.3275.
35. Yehuda R, Daskalakis NP, Bierer LM, Bader HN, Klengel T, Holsboer F, et al. Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biol Psychiatry*. 1o de setembro de 2016;80(5):372–80. Doi: 10.1016/j.biopsych.2015.08.005.
36. Protsenko E, Wolkowitz OM, Yaffe K. Associations of stress and stress-related psychiatric disorders with GrimAge acceleration: review and suggestions for future work. *Transl Psychiatry*. 2 de maio de 2023;13(1):142. Doi: 10.1038/s41398-023-02360-2.



37. Bourassa KJ, Garrett ME, Caspi A, Dennis M, Hall KS, Moffitt TE, et al. Posttraumatic stress disorder, trauma, and accelerated biological aging among post-9/11 veterans. *Transl Psychiatry*. 6 de janeiro de 2024;14(1):4. Doi: 10.1038/s41398-023-02704-y.
38. Zannas AS, Linnstaedt SD, An X, Stevens JS, Harnett NG, Roeckner AR, et al. Epigenetic aging and PTSD outcomes in the immediate aftermath of trauma. *Psychol Med*. novembro de 2023;53(15):7170–9. Doi: 10.1017/S0033291723000636.
39. Gorelick D. Cannabis use disorder in adults. In: Lee S, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2023. www.uptodate.com/contents/superhuman-powers. Acessado em dezembro 18, 2023.
40. Bloomfield MAP, Hindocha C, Green SF, Wall MB, Lees R, Petrilli K, et al. The neuropsychopharmacology of cannabis: A review of human imaging studies. *Pharmacology & Therapeutics*. março de 2019;195:132–61. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.006.
41. Scherma M, Qvist JS, Asok A, Huang S shan C, Masia P, Deidda M, et al. Cannabinoid exposure in rat adolescence reprograms the initial behavioral, molecular, and epigenetic response to cocaine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 5 de maio de 2020;117(18):9991–10002. Doi: 10.1073/pnas.1920866117.
42. Gould TJ. Epigenetic and long-term effects of nicotine on biology, behavior, and health. *Pharmacological Research*. junho de 2023;192:106741. Doi: 10.1016/j.phrs.2023.106741.
43. GBD 2016 Alcohol and Drug Use Collaborators. The global burden of disease attributable to alcohol and drug use in 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Psychiatry*. dezembro de 2018;5(12):987–1012. Doi: 10.1016/S2215-0366(18)30337-7.
44. Stephen Holt. Approach to treating alcohol use disorder. In: Lee S, ed. *UpToDate*. Waltham, Mass.: UpToDate, 2024. www.uptodate.com/contents/superhuman-powers. Acessado em Fevereiro 18, 2024.
45. Palmisano M, Pandey SC. Epigenetic mechanisms of alcoholism and stress-related disorders. *Alcohol*. maio de 2017;60:7–18. Doi: 10.1016/j.alcohol.2017.01.001.



46. Spanagel R, Noori HR, Heilig M. Stress and alcohol interactions: animal studies and clinical significance. *Trends Neurosci.* abril de 2014;37(4):219–27. Doi: 10.1016/j.tins.2014.02.006.
47. Rodriguez FD. Targeting Epigenetic Mechanisms to Treat Alcohol Use Disorders (AUD). *CPD.* agosto de 2021;27(30):3252–72. Doi: 10.2174/1381612827666210203142539.
48. de la Fuente Revenga M, Zhu B, Guevara CA, Naler LB, Saunders JM, Zhou Z, et al. Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice. *Cell Reports.* outubro de 2021;37(3):109836. Doi: 10.1016/j.celrep.2021.109836.
49. Jiménez JP, Botto A, Herrera L, Leighton C, Rossi JL, Quevedo Y, et al. Psychotherapy and Genetic Neuroscience: An Emerging Dialog. *Front Genet.* 17 de julho de 2018;9:257. Doi: 10.3389/fgene.2018.00257.
50. Verdone L, Caserta M, Ben-Soussan TD, Venditti S. On the road to resilience: Epigenetic effects of meditation. Em: *Vitamins and Hormones* [Internet]. Elsevier; 2023 [citado 24 de maio de 2024]. p. 339–76. Doi: 10.1016/bs.vh.2022.12.009.
51. Brisch R, Wojtylak S, Saniotis A, Steiner J, Gos T, Kumaratilake J, et al. The role of microglia in neuropsychiatric disorders and suicide. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* setembro de 2022;272(6):929–45. Doi: 10.1007/s00406-021-01334-z.
52. Kaliman P. Epigenetics and meditation. *Current Opinion in Psychology.* agosto de 2019;28:76–80. Doi: 10.1016/j.copsyc.2018.11.010.
53. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cognit Ther Res.* 1o de outubro de 2012;36(5):427–40. Doi: 10.1007/s10608-012-9476-1.
54. Chand SP, Kuckel DP, Huecker MR. Cognitive Behavior Therapy. Em: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 16 de julho de 2022]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470241/>



55. Roberts S, Keers R, Lester KJ, Coleman JRI, Breen G, Arendt K, et al. HPA AXIS RELATED GENES AND RESPONSE TO PSYCHOLOGICAL THERAPIES: GENETICS AND EPIGENETICS. *Depress Anxiety*. dezembro de 2015;32(12):861–70. Doi: 10.1002/da.22430.
56. Daskalakis NP, Rijal CM, King C, Huckins LM, Ressler KJ. Recent Genetics and Epigenetics Approaches to PTSD. *Curr Psychiatry Rep*. maio de 2018;20(5):30. Doi: 10.1007/s11920-018-0898-7.
57. Marceau EM, Ruocco AC, Grenyer BFS. Improving treatment outcomes for borderline personality disorder: what can we learn from biomarker studies of psychotherapy? *Current Opinion in Psychiatry*. janeiro de 2023;36(1):67–74. Doi: 10.1097/YCO.0000000000000820.
58. 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. *Clinical Psychology Review*. abril de 2020;77:101830. Doi: 10.1016/j.cpr.2020.101830.
59. Miller CWT. Epigenetic and Neural Circuitry Landscape of Psychotherapeutic Interventions. *Psychiatry J*. 2017;2017:5491812. Doi: 10.1155/2017/5491812.