

# Abuso e negligência na infância e comportamento suicida: pode a epigenética interligá-los?

*Childhood abuse/neglect and suicidal behavior: an epigenetic relationship?*

Humberto Correa<sup>1</sup>, Felipe Filardi da Rocha<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Programa de Medicina Molecular, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG. Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFMG. <sup>2</sup> Departamento de Saúde Mental, Faculdade de Medicina, UFMG.

O suicídio é um importante problema de saúde pública no Brasil e na maioria dos países do mundo, sendo responsável por cerca de 1 milhão de óbitos a cada ano<sup>1-3</sup>. Considerado globalmente, esse número é maior do que o relativo às mortes em acidentes automobilísticos e guerras. Ou seja, no mundo morrem mais pessoas por suicídio do que por acidentes automobilísticos e guerras, somados. No entanto, as políticas de saúde – e a opinião pública de forma geral – mostra uma preocupação substancialmente menor para com o suicídio, faltando muitas vezes dados epidemiológicos confiáveis, programas de esclarecimento para a população, treinamento adequado dos agentes de saúde para lidar com o problema, além de incentivo para pesquisas que abordam o tema<sup>1-5</sup>.

No Brasil ocorrem cerca de 9.000 mortes por suicídio a cada ano, sendo que, na faixa etária de 15 a 24 anos, um impressionante aumento da mortalidade, de 1.900%, foi observado entre os anos 1980 e 2000<sup>1</sup>. A despeito disso, a comunidade científica brasileira pouco publica seus achados relativos a suicidologia em periódicos nacionais<sup>4</sup>. Há múltiplas explicações para isso, mas acreditamos que um ponto importante é a falta de visibilidade internacional de muitos deles<sup>3</sup>. Nos últimos anos, entretanto, observamos um avanço significativo dessa visibilidade em vários periódicos. Periódicos como a Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul estão indexadas, entre outras fontes, na Scientific Electronic Library Online (SciELO), representando segurança e um incentivo para que grupos de pesquisa nacionais e internacionais aqui publiquem seus achados.

Confirmando essa tendência, na última edição tivemos o prazer de compartilhar dados de pesquisadoras da Universidade de Minho, Portugal<sup>6</sup>. Silva & Maia abordaram aspectos pouco explorados da suicidologia, avaliando o comportamento suicida em pacientes com obesidade mórbida que sofreram experiências adversas, incluindo abuso emocional, físico e sexual, na infância. Trata-se de tema importante, principalmente por ser ainda pouco estudado, apesar das crescentes evidências das elevadas taxas de autoextermínio associado aos transtornos alimentares<sup>7,8</sup>, bem como da associação entre abuso infantil e comportamento suicida<sup>9,10</sup>.

No artigo, as autoras nos mostram resultados interessantes. Primeiro, confirmando resultados da literatura, elas

demonstram a importância do comportamento suicida nesse grupo de pacientes, já que 25% dos obesos mórbidos por elas estudados tinham história de pelo menos uma tentativa de suicídio. Em segundo lugar, as autoras puderam mostrar que pacientes que passaram por adversidades na infância apresentavam maior risco de tentar suicídio. Finalmente, mas não menos importante, mostraram que, quanto mais adversidades sofridas, maior o risco de se fazer uma tentativa de suicídio<sup>6</sup>.

Nós hoje sabemos que o comportamento suicida é, pelo menos parcialmente, geneticamente determinado, sendo sua herdabilidade estimada em cerca de 50%<sup>11</sup>. Nós sabemos também que alguns genes parecem estar mais intimamente associados ao comportamento suicida. Entre eles, podemos citar o gene do transportador de serotonina, que tem um polimorfismo em sua região promotora (5-HTTLPR) consistentemente associado ao comportamento suicida em diversos grupos diagnósticos<sup>12-14</sup>.

Isso levanta um ponto fundamental: como esses abusos na infância poderiam predispor ao comportamento suicida, que, como sabemos, é, ao menos em parte, geneticamente determinado? Ou seja, como integrar determinantes ambientais, psicológicos e biológicos na compreensão desse complexo comportamento? Acreditamos estar hoje em um momento cujo avanço da ciência permite essa integração. O artigo de Silva & Maia nos dá a oportunidade de refletir sobre isso.

Começemos por alguns dos estudos de essencial importância. Caspi et al.<sup>15</sup> mostraram que o 5-HTTLPR parece ser um dos inúmeros fatores genéticos capazes de explicar como reações aos estressores ambientais podem resultar em transtornos depressivos e comportamento suicida, aparentemente modulando a capacidade do indivíduo de suportar e/ou lidar com fatores externos adversos.

Dando continuidade à nossa discussão, Roth et al.<sup>16</sup> mostraram que ratas criadas em um modelo que simulava maus-tratos tinham menores níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no córtex pré-frontal. Os pesquisadores avaliaram o gene codificador do BDNF e não observaram diferenças entre o grupo de ratas adequadamente criadas e o de ratas criadas em condições de maus-tratos. Como explicar essa diferença nos níveis de BDNF? Os pesquisadores

## Correspondência:

Humberto Correa, Av. Prof. Alfredo Balena, 190/2002, Belo Horizonte, MG, Brasil. Tel./fax: (31) 3409.9785/9786. E-mail: correa@task.com.br

Os autores declaram que não há conflitos de interesse associados à publicação deste editorial.

Copyright © Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul – APRS

mostraram então que as ratas que passaram por maus-tratos tinham genes mais metilados, reduzindo a expressão gênica e a quantidade de BDNF. Essas ratas, ao serem tratadas com zimetidina, um antimetilador, apresentaram uma restauração dos níveis de BDNF, o que mostra a relação de causa e efeito entre metilação e níveis de BDNF. Esse estudo mostra de forma clara, em um modelo animal, como uma experiência de vida estressante precoce pode levar a alterações moleculares nos genes do indivíduo, alterações essas, entretanto, epigenéticas, não herdadas e não herdáveis.

Em seres humanos, temos hoje também abundantes evidências de como influências ambientais podem levar a alterações a nível molecular. McGowan et al.<sup>17</sup> estudaram a região do hipocampo de amostras cerebrais de suicidas e encontraram uma associação entre maior metilação da região promotora do gene que sintetiza RNA ribossômico e história de negligência e/ou abuso identificada no perfil psicopatológico do indivíduo. A metilação impede a síntese proteica, interferindo, assim, na expressão de genes na região, fato que resulta em menores volumes do hipocampo<sup>17</sup>. A redução do hipocampo em crianças vítimas de maus-tratos já era conhecida, mas estudos como esse ajudam a interligar os fatos, auxiliando na compreensão do fenômeno<sup>9,10</sup>.

E a questão da obesidade nos pacientes estudados no artigo de Silva & Maia publicado na última edição? Pouco se tem de concreto, porém alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal têm sido vinculadas aos cuidados maternos, com efeito direto na programação gênica dos receptores para glicocorticoides. Abusos na infância com aumento do risco de autoextermínio demonstram direta associação com redução da expressão e transcrição do RNA mensageiro do receptor para glicocorticoide 1F<sup>18</sup>. Se essas alterações explicam ou não o maior índice de autoextermínio em obesos mórbidos é uma pergunta que ainda deverá ser respondida.

Outra hipótese que pode ajudar a elucidar essas associações é o estudo da impulsividade<sup>19,20</sup>. Trabalhos têm mostrado que maus-tratos na infância são fatores de risco para o desenvolvimento de características impulsivas, principalmente na adolescência<sup>19</sup>. O componente impulsivo tem sido associado ao comportamento suicida<sup>11,19,20</sup>, a alterações genéticas em genes pertencentes principalmente à via serotoninérgica<sup>13</sup> e também ao ganho de peso, devido à dificuldade de inibir respostas inadequadas a curto prazo em detrimento de ganhos e gratificações em um período maior<sup>21,22</sup>. As conexões entre esses fatores podem ser complexas. No entanto, podemos facilmente tecer algumas considerações. Como não são todas as pessoas que apresentam associação positiva entre esses genes estudados e a impulsividade, deve haver uma contribuição aditiva entre eventos adversos na infância e determinado polimorfismo. Tomando-se como exemplo o 5-HTTLPR, o alelo S está associado à redução da substância cinzenta na amígdala, regiões do córtex pré-frontal e região dorso-lateral, achados consistentes com a neurobiologia da impulsividade<sup>11,13,14</sup>. Crianças com a variante S, ao receberem maus-tratos na infância, estariam submetidas a mais uma alteração neurobiológica, coincidindo com uma estrutura associada à impulsividade (o hipocampo) que já se mostrou alterada após a metilação da região promotora do gene que sintetiza RNA ribossômico, após história de negligência e/ou abuso.

Ainda estamos no começo da compreensão desses mecanismos, mas podemos perceber que achados científicos que,

antigamente, pareciam isolados, agora ganham conexões mediante o fenótipo estudado no artigo de Silva & Maia: o comportamento suicida. Desejamos que a suicidologia continue despertando o interesse das diversas áreas do conhecimento, criando associações entre fenômenos, explicando contradições e buscando explicações, para que possamos agir, de forma eficaz, nesse problema que resulta em transtornos sociais, econômicos e familiares.

## Referências

- Mello-Santos C, Bertolote JM, Wang YP. Epidemiology of suicide in Brazil (1980-2000): characterization of age and gender rates of suicide. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27(2):131-4.
- da Rocha FF, Sousa KC, Paulino N, Castro JO, Correa H. Suicide in Belo Horizonte between 2004 and 2006. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(2):190-1.
- da Rocha FF, Carmo W, Castro V, Amaral D, Correa H. The relevance of the psychiatric Latin American scientific production and suicidologie in the psychiatric journals with major impact factor. *Rev Bras Psiquiatr.* 2008;30(1):89-90.
- da Rocha FF, Corrêa H, Lage NV, Sousa KC. Where are being published the studies about suicide in Brazil? *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29(4):380-1.
- Weinberg I, Ronningstam E, Goldblatt MJ, Schechter M, Wheelis J, Maltzberger JT. Strategies in treatment of suicidality: identification of common and treatment-specific interventions in empirically supported treatment manuals. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(6):699-706.
- Silva S, Maia AC. Experiências adversas na infância e tentativas de suicídio em adultos com obesidade mórbida. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul.* 2010;32(3):69-72
- Pompili M, Girardi P, Tatarelli G, Ruberto A, Tatarelli R. Suicide and attempted suicide in eating disorders, obesity and weight image concern. *Eat Behav.* 2006;7:384-94.
- Zaitsoff SL, Grilo CM. Eating disorder psychopathology as a marker of psychosocial distress and suicide risk in female and male adolescent psychiatric inpatients. *Compr Psychiatry.* 2010;51(2):142-50.
- Brodsky BS, Stanley B. Adverse childhood experiences and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am.* 2008;31(2):223-35.
- Bruffaerts R, Demyttenaere K, Borges G, Haro JM, Chiu WT, Hwang I, et al. Childhood adversities as risk factors for onset and persistence of suicidal behaviour. *Br J Psychiatry.* 2010;197(1):20-7.
- Ernst C, Mechawar N, Turecki G. Suicide neurobiology. *Prog Neurobiol.* 2009;89(4):315-33.
- Campi-Azevedo AC, Bosen W, De Marco L, Romano-Silva MA, Correa H. Association of the serotonin transporter promoter polymorphism with suicidal behavior. *Mol Psychiatry.* 2003;8(11):899-900.
- Neves FS, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, Aguiar GC, de Matos LO, Correa H. Is the serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) a potential marker for suicidal behavior in bipolar disorder patients? *J Affect Disord.* 2010;125(1-3):98-102. Epub 2010 Jan 21.
- Li D, He L. Meta-analysis supports association between serotonin transporter (5-HTT) and suicidal behavior. *Mol Psychiatry.* 2007;12(1):47-54.
- Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301(5631):386-9.
- Roth TL, Lubin FD, Funk AJ, Sweatt JD. Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF gene. *Biol Psychiatry.* 2009;65(9):760-9.
- McGowan PO, Sasaki A, Huang TC, Unterberger A, Suderman M, Ernst C, et al. Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS One.* 2008;3(5):e2085.
- McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonté B, Szyf M, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci.* 2009;12(3):342-8.
- Braquehais MD, Oquendo MA, Baca-Garcia E, Sher L. Is impulsivity a link between childhood abuse and suicide? *Compr Psychiatry.* 2010;51(2):121-9.
- da Rocha FF, Malloy-Diniz L, de Sousa KC, Prais HA, Correa H, Teixeira AL. Borderline personality features possibly related to cingulate and orbitofrontal cortices dysfunction due to schizencephaly. *Clin Neurol Neurosurg.* 2008;110(4):396-9.
- Lowe MR, van Steenburgh J, Ochner C, Coletta M. Neural correlates of individual differences related to appetite. *Physiol Behav.* 2009;97(5):561-71.
- Mobbs O, Van Der Linden M, Golay A. Impulsivity--is one of the factors responsible for obesity? *Rev Med Suisse.* 2007;3(105):850-3.