



ARTIGO DE REVISÃO

Estresse tóxico, epigenética e desenvolvimento infantil[☆]

Maria Clara de Magalhães-Barbosa ^a, Arnaldo Prata-Barbosa ^a,
Antonio José Ledo Alves da Cunha ^{a,b,*}

^a Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino (IDOR), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^b Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Recebido em 31 de agosto de 2021; aceito em 14 de setembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Desenvolvimento infantil;
Epigenética;
Estresse tóxico;
Experiências adversas na infância

Resumo

Objetivos: Descrever o conceito de estresse tóxico, apresentar os fundamentos da epigenética e discutir a relação de ambos com o desenvolvimento infantil.

Fonte dos dados: Revisão narrativa de literatura por meio de busca nas bases SciELO, Lilacs, Medline com os termos *Adverse Childhood Experience OR Early Life Stress, Epigenomic OR Epigenetic, Child Development OR Infant Development*.

Síntese dos dados: A resposta ao estresse continuado, conhecida como tóxica, pode ocorrer quando uma criança experimenta adversidades intensas, frequentes e/ou prolongadas - como abuso físico ou emocional e negligência crônica - sem apoio adequado de adultos. Esse estresse tóxico pode ter efeitos nocivos no aprendizado, no comportamento e na saúde ao longo da vida. A epigenética, uma área emergente de pesquisa científica, mostra como as influências ambientais afetam as expressões dos genes e explica como as experiências iniciais podem ter impacto ao longo da vida.

Conclusões: O estresse tóxico (que pode ser explicado em parte por alterações epigenéticas) produz alterações nos sistemas de resposta do corpo humano que podem ser temporárias ou duradouras. O pediatra deve conhecer esses mecanismos e suas consequências e buscar preveni-los, promovendo saúde, bem-estar e qualidade de vida das crianças e contribuindo para seu pleno desenvolvimento.

2255-5536/© 2021 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Nos últimos anos, tem-se pesquisado e aprofundado o conhecimento em relação aos efeitos do estresse nos primeiros anos de vida, assim como suas consequências para a saúde durante os

anos posteriores. As sociedades científicas e as que reúnem profissionais de diversas áreas da saúde têm dado ênfase a essa temática, em especial nos períodos atuais da pandemia de COVID-19. Mesmo em épocas anteriores à pandemia, a Sociedade Brasileira de Pediatria se preocupou com essa temática e produziu material informativo com o intuito de aprofundar o conhecimento e orientar pediatras em ações preventivas, objetivando diminuir os efeitos desse importante problema que afeta o ser humano globalmente.¹ A fim de contribuir com essas iniciativas, o presente artigo tem como objetivos revisar os con-

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2021.09.007>

^{*} Trabalho realizado na Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Faculdade de Medicina, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^{*} Autor para correspondência.

E-mail: acunha@hucff.ufrj.br (A.J.L.A. Cunha).

2255-5536/© 2021 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

ceitos do estresse que pode afetar a criança, em especial o estresse tóxico nos primeiros anos de vida; apresentar os fundamentos da epigenética, uma área de investigação relativamente nova; e discutir as relações do estresse tóxico com a epigenética e suas repercussões no desenvolvimento infantil.

Métodos

Objetivos

Descrever o conceito de estresse tóxico, apresentar os fundamentos da epigenética e discutir sua relação com o desenvolvimento infantil.

Desenho do estudo

Revisão narrativa de literatura por meio de busca nas bases SciELO, Lilacs, Medline com os termos *Adverse Childhood Experience OR Early Life Stress, Epigenomic OR Epigenetic, Child Development OR Infant Development*.

Síntese dos dados

Estresse tóxico

É importante distinguir entre três tipos de respostas ao estresse que ocorrem nos seres humanos: a positiva, a tolerável e a tóxica. Esses três termos referem-se aos efeitos dos sistemas de resposta ao estresse no corpo humano, e não ao evento estressante ou à própria experiência. A resposta “positiva” ao estresse é uma parte normal e essencial do desenvolvimento saudável, caracterizada por breves aumentos na frequência cardíaca e elevações leves nos níveis hormonais. Várias situações podem desencadear uma resposta positiva ao estresse - por exemplo, quando a criança é apresentada a um novo professor ou quando é levada para tomar uma vacina injetável em uma unidade de saúde.

A resposta ao estresse tolerável ativa os sistemas de alerta do corpo humano em maior grau do que o estresse positivo. O estresse tolerável resulta de dificuldades mais graves e duradouras, como a perda de um ente querido, um desastre natural ou uma lesão dolorosa como uma contusão. Se essa ativação for limitada no tempo e a criança receber ajuda de adultos para se adaptar, algumas vezes referida como “ativação tamponada”, o cérebro e outros órgãos se recuperam do que poderiam ser efeitos nocivos.

A resposta mais grave e menos desejável ao estresse, a considerada tóxica (chamada, portanto, de “estresse tóxico”) pode ocorrer quando uma criança experimenta adversidades intensas, frequentes e/ou prolongadas - como abuso físico ou emocional, negligência crônica, uso abusivo de drogas ou doenças mentais nos responsáveis, exposição à violência e/ou em virtude de consequências acumuladas de dificuldades econômicas familiares - sem apoio adequado de adultos.² Em suma, o estresse tóxico ocorre quando a criança passa por situações incomuns e ameaçadoras de maneira constante e repetida, por períodos prolongados e sem o apoio de um adulto cuidador. Além das situações mencionadas, podemos citar também a exposição à violência doméstica, como brigas constantes entre os pais/responsáveis, histórico de vício em drogas dentro da família, *bullying*, problemas mentais na família e casos de pobreza extrema.³

Epigenética

O termo epigenética foi cunhado por Conrad Waddington, um estudioso de genética e biologia do desenvolvimento, em meados do século XX, para definir um ramo da Biologia que estuda as interações entre genes e seus produtos que originam o fenótipo. Baseava-se em uma visão altamente determinística, na qual o destino do desenvolvimento tecidual, embora pudesse apresentar alguma variação em função da exposição ambiental, era inexoravelmente determinado pelos genes, e não pelo ambiente. Em meados dos anos 1970, um modelo molecular foi proposto para explicar a ativação ou inativação da atividade gênica e sua transmissão hereditária, baseado na ideia de que a modificação do DNA nas regiões promotoras do gene, por meio da metilação enzimática da citosina, poderia ter o efeito de “ligar” e “desligar” genes durante o desenvolvimento. Curiosamente, o termo epigenética não foi utilizado em nenhum dos estudos daquela época sobre metilação do DNA e expressão genética, provavelmente porque tinha sido previamente utilizado em contextos completamente diversos. No final da década de 1980, um artigo publicado por Holliday (1987) na revista *Science*, sob o título “A herança dos defeitos epigenéticos”, representou um marco na história da epigenética. Nesse artigo, o autor revisa o termo introduzido por Waddington e passa a utilizá-lo para caracterizar situações em que a metilação do DNA acarreta alterações na atividade genética, discutindo seu papel no câncer e no envelhecimento, estimulando o interesse pelos fenômenos epigenéticos e investimentos em pesquisas destinadas a sua investigação.⁴

Embora o recente sequenciamento do genoma humano tenha contribuído muito para a compreensão de várias doenças complexas, logo se percebeu que a epigenética desempenhava um papel importante na expressão dos genes. A mudança de foco dos estudos genéticos da estrutura da molécula do DNA para mecanismos “além da molécula de DNA”, usando os novos conceitos epigenéticos, forneceu a base para vincular a genética e os fatores ambientais à origem de um vasto número de doenças - desde distúrbios de vias moleculares durante o desenvolvimento embrionário e fetal até doenças imunologicamente mediadas, como alergias, distúrbios autoimunes e câncer.⁵

A definição atual de epigenética se refere a modificações do DNA (ou fatores associados que contêm informação) que não modificam a sequência de nucleotídeos do DNA (não são mutações gênicas), são mantidas durante a divisão celular, são influenciadas pelo ambiente e causam mudanças estáveis na expressão gênica. Essa definição resulta da compreensão do profundo efeito do ambiente na plasticidade do desenvolvimento, principalmente relacionada ao envelhecimento e à suscetibilidade a doenças. Assim, a paisagem epigenética agora é vista de maneira mais dinâmica do que a visão determinística de Waddington.⁶

Paralelamente ao termo epigenética, surgiu um vasto vocabulário associado a esse campo de estudo. O termo epigenoma se refere à distribuição genômica das alterações epigenéticas e abrange todas as informações nucleares que se transmitem hereditariamente durante a divisão celular e que controlam o desenvolvimento, a diferenciação dos tecidos e a responsividade celular. A epigenética explica por que as células de diferentes órgãos e tecidos, contendo essencialmente o mesmo DNA, desempenham funções tão diferentes e retêm sua identidade à medida que suas células se dividem. Essa identidade celular só é possível por meio de uma informação adicionada aos genes, que é a informação epigenética, controlada pela sequência do

genoma, pela exposição ambiental e por fatores aleatórios. A epigenética, portanto, está na interface do genoma, do desenvolvimento e da exposição ambiental.⁶

Há vários mecanismos epigenéticos diferentes que interagem para regular a expressão genética, modificando o acesso do DNA à transcrição ou por meio de outros fatores reguladores. Os três mecanismos fundamentais incluem a metilação do DNA, as modificações das histonas e o RNA não codificante (fig. 1). A metilação é o mais estudado.

A metilação do DNA consiste na ligação de um grupo metil (CH₃) a uma base de citosina, mais frequentemente em um dinucleotídeo CpG (Citosina-fosfato-Guanina), catalisada por uma metiltransferase de DNA. Essa modificação de DNA ocorre em uma região rica em resíduos CpG (ilhas CpG), frequentemente encontradas em regiões regulatórias (promotoras) da molécula de DNA (fig. 2). Dentro das ilhas CpG, a metilação da citosina pode silenciar ou ativar a expressão gênica (a capacidade de transcrição do gene), dependendo de funções pré-programadas para os tecidos ou de influências ambientais, funcionando como um “botão liga-desliga”. Padrões de metilação em ilhas CpG são conservados durante a mitose de célula para célula. A metilação do DNA pode ser reversível, o que significa que os genes podem ser ativados ou desativados ao longo da vida, mas também podem ser permanentemente metilados por meio da diferenciação celular.⁷ A desmetilação do DNA é aceita como necessária para o desenvolvimento embrionário e o processo de diferenciação celular, durante o qual as células-tronco embrionárias estreitam gradualmente suas identidades em diferentes tipos de células juntamente com a perda de pluripotência.⁸

As histonas são oito proteínas que servem de sustentação para o DNA, organizando-se no núcleo celular em pacotes denominados nucleossomos. Cada nucleossomo é formado por uma histona envolvida por duas alças de DNA, e vários nucleossomos montados em um arranjo linear formam a cromatina, que existe em duas configurações. A eucromatina, presente em células-tronco embrionárias, é uma forma “desenrolada” e metabolicamente ativa, em que os nucleossomos expostos possibilitam a transcrição; a heterocromatina, presente em células diferenciadas, é uma forma metabolicamente inativa, na qual os nucleossomos compactados limitam o acesso dos

fatores de transcrição às regiões promotoras dos genes.⁵ Aminoácidos das caudas das histonas podem sofrer modificações epigenéticas (acetilação, metilação, fosforilação, ubiquitinação ou sumoilação), que podem resultar em mudanças na estrutura da cromatina, levando à alteração na capacidade de ligação de regiões promotoras do gene a sítios de transcrição.⁹

Por sua vez, os RNAs não codificantes são RNAs curtos de fita simples, denominados microRNAs (miRNA), que atuam de maneira regulatória e são capazes de suprimir a produção de proteínas. A metilação do DNA pode influenciar os níveis de miRNA e, inversamente, os miRNA podem ter como alvo a tradução de enzimas envolvidas na modificação de histonas e na metilação do DNA.⁹

A mensuração laboratorial das alterações epigenéticas se resumem principalmente à análise da metilação do DNA. Atualmente, existem vários métodos para isso; descrevê-los em detalhes foge ao escopo desta revisão. Uma das técnicas de quantificação de metilação do DNA é o tratamento dessas moléculas com bissulfato de sódio, que transforma as citosinas não metiladas em uracila e preserva as citosinas metiladas. O sequenciamento genômico feito em seguida descortina a proporção de ilhas CpG metiladas. Esse método oferece ampla cobertura genômica, quantificação precisa e boa reprodutibilidade, mas seu custo é alto.¹⁰ Métodos alternativos ao bissulfato foram desenvolvidos, utilizando anticorpos específicos para reconhecer a metilação do DNA, proteínas domínio de ligação a metil ou, ainda, enzimas de restrição, seguidas de sequenciamento de alto rendimento.¹⁰ A nova geração de plataformas de sequenciamento com tecnologia de hibridização de microarranjos possibilitou o estudo da metilação no genoma total com resolução de pares de bases individuais, propiciando a preparação de mapas genômicos de metilação de DNA.⁸

Algumas barreiras limitam a aplicação desses métodos, como algumas etapas demoradas e cansativas, falsos resultados decorrentes de erros, elevado custo das tecnologias de alto rendimento e complexidade para operar em laboratórios padrão. Nenhum dos métodos de análise de metilação de DNA é adequado para todas as finalidades, e a melhor abordagem depende dos objetivos de cada estudo e das condições de realização dos testes.¹⁰

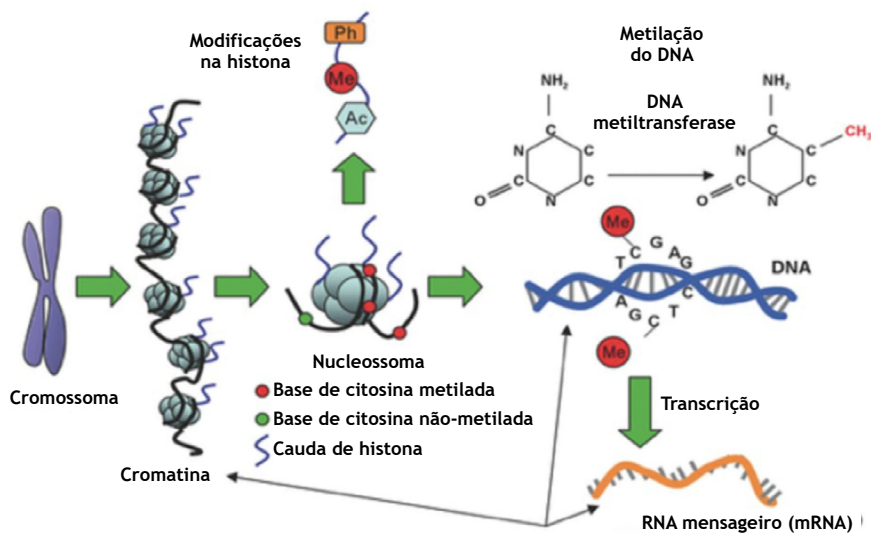


Figura 1 Tipos de alterações epigenéticas: metilação do DNA, modificações na histona e microRNA (miRNA).

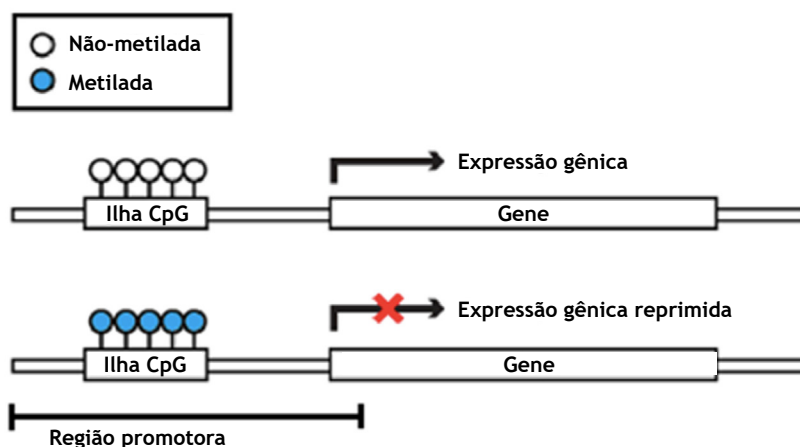


Figura 2 Região promotora do gene com ilhas CpG metiladas e não metiladas.

Relações do estresse tóxico com a epigenética e suas repercussões no desenvolvimento infantil

Pesquisas científicas têm corroborado a hipótese epigenética de que influências ambientais podem afetar a maneira como os genes se expressam e em que condições isso ocorre. As primeiras experiências de vida podem determinar como os genes são ativados e desativados e até mesmo se alguns se expressam ou não. Durante o desenvolvimento, o DNA que compõe nossos genes acumula marcas químicas que constituem o epigenoma e determinam a quantidade expressa de genes. As diferentes experiências que as crianças têm ao longo de seu desenvolvimento reorganizam essas marcas químicas. Isso explica por que gêmeos geneticamente idênticos podem mostrar comportamentos, habilidades, saúde e realizações diferentes.¹¹

As modificações epigenéticas podem ocorrer como eventos isolados ou, mais comumente, podem agir em conjunto com fatores genéticos. Ou seja, há uma relação entre epigenoma e genoma. Polimorfismos genéticos, que são variações nas sequências de DNA entre os indivíduos, podem estar associados à metilação do DNA em sítios específicos e certamente influenciam o modo como os genes são expressos e como as proteínas codificadas por esses genes funcionarão.⁹ Os genes herdados dos pais, portanto, não definem isoladamente o desenvolvimento futuro de uma criança. Mas o ambiente em que ela se desenvolve fornece experiências marcantes que modificam quimicamente determinados genes que, por sua vez, definem quanto e quando eles serão expressos. Portanto, ao mesmo tempo em que fatores genéticos exercem fortes influências, os fatores ambientais têm a capacidade de alterar o funcionamento dos genes herdados.¹¹

O momento das modificações epigenéticas ao longo da vida de um ser humano também é de grande importância. Existem alguns períodos críticos bem definidos na programação epigenética, e eles ocorrem mais notavelmente antes e logo após o nascimento e em especial na primeira infância. É provável que quanto mais precoce a modificação epigenética, mais extensos sejam seus efeitos.¹² Os processos epigenéticos são, portanto, naturais e essenciais para muitas funções do organismo, mas se ocorrerem de maneira inadequada, podem acarretar efeitos adversos graves à saúde e ao comportamento.¹³

As experiências adversas fetais e na primeira infância podem levar a alterações físicas e químicas no cérebro, que podem durar por toda a vida. Experiências prejudiciais, como desnutrição, exposição a toxinas ou substâncias químicas e estresse tóxico antes do nascimento ou na primeira infância são incor-

porados à arquitetura do cérebro em desenvolvimento por meio do epigenoma. As “memórias biológicas” associadas a essas alterações epigenéticas podem afetar múltiplos sistemas orgânicos e aumentar o risco não apenas de maus resultados relativos à saúde física e mental, mas também de prejuízos no comportamento e na capacidade de aprendizagem futuros.¹¹

Pesquisas têm mostrado que alterações epigenéticas específicas ocorrem nas células cerebrais à medida que habilidades cognitivas, como aprendizagem e memória, se desenvolvem, e que a ativação repetida de circuitos cerebrais dedicados à aprendizagem e memória por meio da interação com o ambiente, como a interação “intensa” recíproca com adultos, facilita essas alterações epigenéticas positivas. Também se sabe que nutrição materna e fetal de qualidade, combinada com o apoio socioemocional positivo das crianças em seus ambientes familiar e comunitário, reduz a probabilidade de alterações epigenéticas negativas que aumentam o risco de prejuízos posteriores às saúdes física e mental.¹¹

Em suma, o epigenoma pode ser afetado por experiências positivas, como relacionamentos de apoio e oportunidades de aprendizagem, ou influências negativas, como toxinas ambientais ou circunstâncias estressantes da vida, que deixam uma “assinatura” epigenética única nos genes. Essas assinaturas podem ser temporárias ou permanentes, e os dois tipos afetam a facilidade com que os genes são ativados ou desativados. Pesquisas recentes também demonstram que pode haver maneiras de reverter determinadas mudanças negativas e restaurar a funcionalidade saudável, mas isso exige muito mais esforço, não há garantia de êxito na alteração de todos os aspectos das assinaturas, além de ser dispendioso. Assim, a melhor estratégia é apoiar relacionamentos responsivos e reduzir o estresse tóxico desde o início, ajudando as crianças a crescer para serem membros saudáveis e produtivos da sociedade.¹¹

Consequências do estresse tóxico no desenvolvimento infantil

A ativação prolongada dos sistemas de resposta ao estresse, que acontece no estresse tóxico, pode interromper o desenvolvimento esperado do cérebro e de outros sistemas de órgãos na criança e aumentar o risco de doenças e de prejuízo cognitivo na infância e na idade adulta (fig. 3). Portanto, pode afetar cumulativamente a saúde física e mental de um indivíduo du-

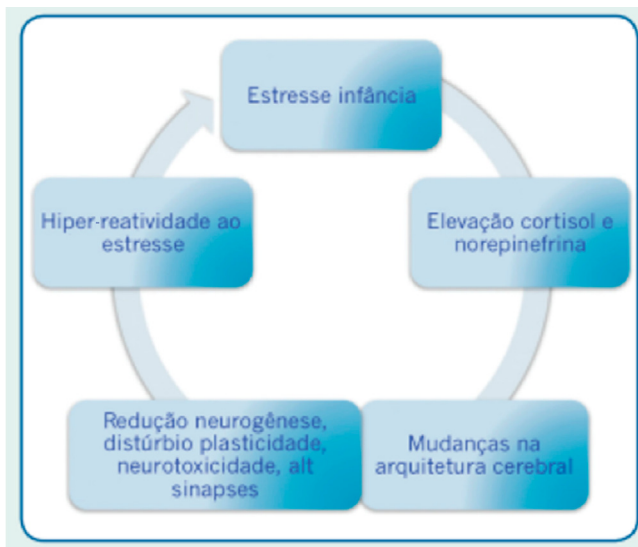


Figura 3 Relação entre estresse tóxico, alterações epigenéticas e desenvolvimento infantil.

rante toda a vida. Quanto mais experiências adversas na infância, maior a probabilidade de atrasos no desenvolvimento e problemas posteriores de saúde.

A exposição precoce e constante ao estresse na infância estimula a liberação incessante de cortisol, provocando alteração das conexões sinápticas, limitando as capacidades estruturais do cérebro. Quanto mais tóxico for o estresse, maior é o risco de consequências graves para a saúde em curto, médio e longo prazo. O estresse tóxico promove também alterações na arquitetura do cérebro, provocando a redução do volume cerebral, a disfunção dos sistemas neuroendócrino e límbico, além de afetar a neuroplasticidade estrutural e funcional.¹⁴⁻¹⁶ O indivíduo que foi exposto a um estresse tóxico na infância apresenta maior vulnerabilidade na vida adulta para doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes *mellitus*, doenças pulmonares, cardiopatias isquêmicas, acidentes vasculares encefálicos e doenças autoimunes. O risco aumenta de modo significativo também para a incidência de distúrbios neuropsiquiátricos e comportamentais, como depressão, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo compulsivo, maior risco à dependência química, transtorno do espectro autista e transtorno de hiperatividade e déficit de atenção.¹⁷⁻²⁰ Pesquisas indicam que relações solidárias e responsivas de adultos atenciosos o mais cedo possível na vida podem prevenir ou reverter os efeitos nocivos da resposta do organismo ao estresse tóxico.

Considerações finais

O futuro de qualquer sociedade depende de sua capacidade de promover o desenvolvimento saudável da próxima geração. Pesquisas extensas sobre a biologia do estresse mostram que o desenvolvimento saudável pode ser alterado pela ativação excessiva ou prolongada de sistemas de resposta ao estresse no corpo e no cérebro. Esse estresse tóxico pode ter efeitos nocivos no aprendizado, no comportamento e na saúde ao longo da vida.

É papel do pediatra conhecer os mecanismos de toxicidade e a forma de melhor promover saúde, bem-estar e qualidade de

vida dessas crianças durante as etapas de curto, médio e longo prazo de crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor.¹

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). O papel do pediatra na prevenção do estresse tóxico na infância. Manual de orientação. Departamento Científico de Pediatria do Desenvolvimento e Comportamento. [Internet]. 2017;3. [Acesso em 30 ago. 2021]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2017/06/Ped.-Desenv.-Comp.-MOrient-Papel-pediatra-prev-estresse.pdf>.
2. Harvard University. Center on the Developing Child. Key concepts: Toxic stress. [Internet]. [Acesso em 30 ago. 2021]. Disponível em: <<https://developingchild.harvard.edu/science/key-concepts/toxic-stress/>>.
3. Instituto Geração Amanhã. Estresse tóxico na infância: o que é, quais as consequências e como evitar. [Internet]. [Acesso em 30 ago. 2021]. Disponível em: <<https://geracaoamanha.org.br/estresse-toxico-na-infancia/>>.
4. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics*. 2006;1:76-80.
5. Bellanti JA. Epigenetic studies and pediatric research. *Pediatr Res*. 2020;87:378-84.
6. Feinberg AP. The Key Role of Epigenetics in Human Disease Prevention and Mitigation. *N Engl J Med*. 2018;378:1323-1334.
7. Handbook of Epigenetics: The New Medical and Molecular Genetics. San Diego, CA: Academic Press; 2017.
8. Li S, Tollefsbol TO. DNA methylation methods: Global DNA methylation and methylomic analyses. *Methods*. 2021;187:28-43.
9. Linnér A, Almgren M. Epigenetic programming-The important first 1000 days. *Acta Paediatr*. 2020;109:443-52.
10. Khodadadi E, Fahmideh L, Khodadadi E, Dao S, Yousefi M, Taghizadeh S, et al. Current Advances in DNA Methylation Analysis Methods. *Biomed Res Int*. 2021;2021:8827516.
11. Harvard University. Center on the Developing Child. O que é epigenética. [Internet]. [Acesso em 30 ago 2021]. Disponível em: <<https://developingchild.harvard.edu/translation/o-que-e-epigenetica/>>.
12. Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. *BJOG*. 2008;115:158-68.
13. Weinhold B. Epigenetics: the science of change. *Environ Health Perspect*. 2006;114:A160-7.
14. National Scientific Council on the Developing Child (2005/2014). Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper No. 3. Updated Edition. [Acesso em 30 ago. 2021]. Disponível em: <www.developingchild.harvard.edu>.
15. National Scientific Council on the Developing Child. Children's emotional development is built into the architecture of their brains. Working Paper [Internet]. 2004;2:1-9. [Acesso em 30 ago 2021]. Disponível em: <<http://46y5eh11fhgw3ve3ytpwxt9r.wpengine.netdna-cdn.com/wp-content/uploads/2004/04/Childrens-Emotional-Development-Is-Builtinto-the-Architecture-of-Their-Brains.pdf>>.
16. Shonkoff JP, Garner AS; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. The lifelong effects of early childhood adversity and toxic stress. *Pediatrics*. 2012;129:e232-46.
17. Flaherty EG, Thompson R, Litrownik AJ, Zolotor AJ, Dubowitz H, Runyan DK, et al. Adverse childhood exposures and reported child health at age 12. *Acad Pediatr*. 2009;9:150-6.

18. Quartilho M. “A Infância dura toda a vida” sobre a importância e o impacto das experiências de adversidade precoce. *Rev Soc Portug Med Fís Reabil.* 2012;22:49-52.
19. Sanders MR, Markie-Dadds C, Tully LA, Bor W. The triple P-positive parenting program: a comparison of enhanced, standard, and self-directed behavioral family intervention for parents of children with early onset conduct problems. *J Consult Clin Psychol.* 2000;68:624-40.
20. Turner KM, Sanders MR. Dissemination of evidence-based parenting and family support strategies: Learning from the Triple P—Positive Parenting Program system approach. *Aggr Viol Behavior.* 2005;11:176-93.