



ARTIGO DE REVISÃO

O impacto do meio ambiente nos distúrbios do neurodesenvolvimento na primeira infância

Mônica Ayres de Araújo Scattolin ^{a,*}, Rosa Miranda Resegue ^b,
Maria Conceição do Rosário ^c

^a Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP), Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde, Departamento de Reprodução Humana e Infância, São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Disciplina de Pediatria Geral e Comunitária, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, Departamento de Psiquiatria, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 14 de outubro de 2021; aceito em 4 de novembro de 2021

PALAVRAS-CHAVE

Ambiente;
Desenvolvimento
infantil;
Distúrbios
psiquiátricos;
Saúde mental;
Transtornos do
neurodesenvolvimento

Resumo

Objetivos: Revisar a literatura sobre o impacto ambiental nos transtornos mentais, comportamentais e de neurodesenvolvimento em crianças.

Fontes de dados: Revisão não sistemática de artigos publicados na base de dados MEDLINE-PubMed utilizando os termos *environment and mental health* ou *psychiatric disorders* ou *neurodevelopmental disorders*.

Síntese dos dados: A psicopatologia surge em diferentes momentos do desenvolvimento como resultado de interações complexas entre a natureza e a criação e pode impactar cada pessoa de maneiras diferentes durante a infância e determinar os desfechos na idade adulta. A saúde mental está interligada à saúde física e é fortemente influenciada por fatores culturais, sociais e econômicos. A prevalência mundial de transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes é de 13,4%, e os mais frequentes são os transtornos de ansiedade, transtornos de comportamento disruptivo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e depressão. O neurodesenvolvimento começa no estágio embrionário e continua até a idade adulta com diferenças genéticas, exposição ambiental e tempo de desenvolvimento agindo sinergicamente e de maneira contingente. As experiências na infância têm sido associadas a uma desregulação do circuito imunológico neuroendócrino que resulta em alterações do cérebro durante períodos sensíveis. Além disso, o ambiente pode desencadear modificações no epigenoma da célula em diferenciação, levando a alterações na estrutura e função dos órgãos. Mais de 200 milhões de crianças com menos de 5 anos não estão atingindo seu potencial de desenvolvimento em razão da exposição a múltiplos fatores de risco, incluindo pobreza, desnutrição e ambientes domésticos inseguros.

Conclusões: O apoio contínuo para promover um ambiente protetor que compreenda interações eficazes entre pais e filhos é a chave para minimizar os efeitos dos distúrbios do neurodesenvolvimento ao longo da vida.

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

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.11.002>

* Autor para correspondência.

E-mail: maascattolin@pucsp.br (M.A.A. Scattolin).

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

Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), não há saúde sem saúde mental. A saúde mental é um componente essencial da saúde geral e do bem-estar. Por outro lado, a psicopatologia surge em diferentes estágios do desenvolvimento e como resultado das complexas interações entre a natureza (*nature*) e a criação (*nurture*), e pode impactar cada pessoa de maneiras diferentes ao longo da infância e determinar os desfechos na vida adulta.¹

Uma metanálise de 41 estudos realizados entre 1985 e 2012 estimou que a prevalência mundial de transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes era de 13,4%, e que os transtornos mais frequentes eram: transtornos de ansiedade (afetando 6,5%); transtornos disruptivos do comportamento (5,7%); transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (3,4%) e transtorno depressivo (2,6%).² Esses números são ainda maiores quando os autores consideram a prevalência de crianças que não preenchem todos os critérios diagnósticos para um transtorno, mas que apresentam sintomas clínicos, com prevalência estimada de 26% em crianças.³

Os transtornos psiquiátricos também têm sido descritos como transtornos mentais, comportamentais e/ou do neurodesenvolvimento (MBDDs, *mental, behavior and/or neurodevelopmental disorders*), e muitos estudos relatam que são muito frequentes. A maioria deles começa no início da vida. Por exemplo, um estudo nacionalmente representativo nos EUA relatou que 17,4% das crianças de 2 a 8 anos tinham um diagnóstico psiquiátrico.⁴ A maior metanálise sobre a idade de início dos transtornos psiquiátricos observou que o início de um primeiro transtorno mental ocorre antes dos 14 anos em um terço dos indivíduos com transtorno do espectro autista (TEA) surgindo na primeira infância, enquanto o TDAH surge nos anos pré-escolares. Em contraste, os transtornos de ansiedade surgem na infância e atingem o pico no início da adolescência, com os transtornos de ansiedade da separação emergindo antes da ansiedade generalizada.⁵

No Brasil, um estudo recente avaliou amostra representativa de crianças de 4 a 5 anos de idade em Embu das Artes/SP, e constatou que pelo menos 25% das crianças pré-escolares apresentavam sintomas psiquiátricos. Além disso, as crianças com transtornos mentais, comportamentais e/ou de neurodesenvolvimento (MBDD) nessa amostra enfrentaram maior estresse parental, psicopatologia parental (ou seja, ansiedade e/ou depressão) e menor capital social, quando comparadas a crianças sem esses transtornos.⁶

Muitos estudos também relataram que as taxas de prevalência variavam de acordo com as condições sociais e ambientais em que as crianças viviam. Por exemplo, as estimativas de transtornos mentais, comportamentais e/ou do neurodesenvolvimento variaram de 13,9% entre as crianças nos níveis de renda mais altos a 22,1% naquelas nos níveis de renda mais baixos. Outros fatores que aumentaram as taxas de prevalência foram: ter um dos pais com transtorno psiquiátrico; pais com problemas financeiros e/ou de emprego; falta de acesso aos serviços de saúde; falta de apoio da família/e/ou da vizinhança; e morar em um bairro com recursos sociais limitados (como calçadas, parques, centros comunitários ou bibliotecas.⁴

Décadas de estudos epidemiológicos, clínicos, de desenvolvimento e de pesquisa básica demonstraram que o meio ambiente tem um forte impacto no desenvolvimento físico, cognitivo, social e emocional, bem como na saúde mental de todos os indivíduos ao longo da vida. Avanços no entendimento do risco ambiental e dos fatores de proteção para a saúde mental têm causado uma mudança significativa de paradigmas, transpondo a velha questão natureza-criação para um modelo não linear, multissistêmico e dialético, onde natureza e criação contribuem mutuamente.⁷

O objetivo principal deste artigo foi revisar e descrever os principais achados da literatura sobre o impacto ambiental nos distúrbios do neurodesenvolvimento na infância.

O modelo bioecológico

De acordo com a OMS, mais de 200 milhões de crianças com menos de 5 anos não estão atingindo seu potencial de desenvolvimento em razão da exposição a múltiplos fatores de risco, incluindo pobreza, desnutrição e ambientes domésticos inseguros.⁸

No modelo bioecológico proposto por Bronfenbrenner, o ambiente onde a criança vive é dinâmico e composto por sistemas classificados de acordo com a proximidade com a criança, um influenciando e sendo influenciado pelos outros. Nesse “ambiente ecológico”, a criança tem papel ativo em seu próprio processo de desenvolvimento, e algumas características vão influenciar neste desenvolvimento.⁹ A importância dos diferentes contextos no desenvolvimento infantil pode ser exemplificada em uma versão simplificada do modelo de Bronfenbrenner (fig. 1); por exemplo, a criança vive em uma família que fun-

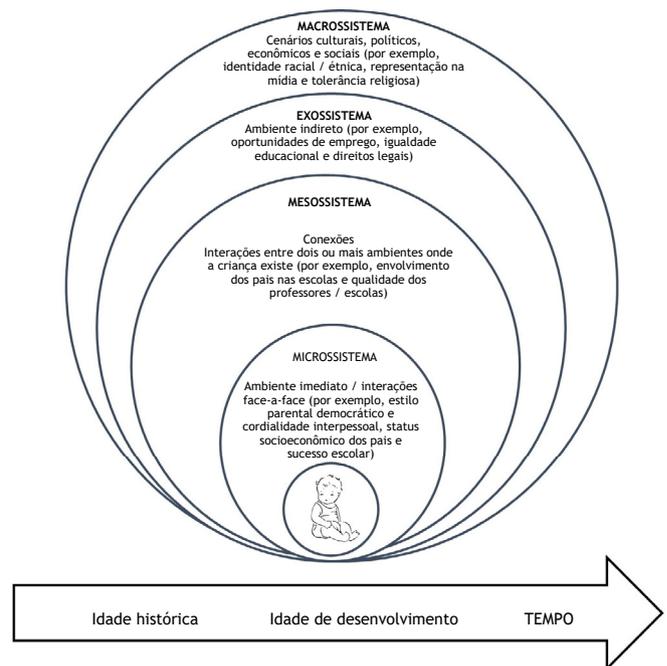


Figura 1 Versão simplificada do modelo de Bronfenbrenner de pessoa-processo-contexto tempo.

ciona em uma sociedade, e é essencial que as famílias recebam apoio da comunidade para fornecer cuidados de criação eficazes. Além disso, os atributos individuais (ou seja, temperamento, inteligência, habilidades de resolução de problemas, regulação emocional, comunicação verbal, habilidades sociais, empatia, autoconfiança, identidade étnica positiva, religiosidade e compromisso educacional) estão interligados com fatores ambientais, como o *status* social e econômico.

Exposição muito precoce a fatores ambientais

O ambiente pré-natal pode desencadear modificações no epigenoma da célula em diferenciação, levando a alterações na estrutura e função dos órgãos. O baixo crescimento fetal, por exemplo, é um marcador importante de um ambiente intrauterino adverso e tem sido associado a riscos aumentados de atrasos no desenvolvimento e/ou transtornos psiquiátricos. Fatores como idade da mãe, nível socioeconômico, saúde física e mental materna e abuso de substâncias podem afetar o crescimento fetal.¹⁰

A prematuridade é um evento adverso que contribui para o baixo desenvolvimento socioemocional. O cérebro do prematuro pode apresentar distúrbios dismaturacionais, como alterações na eficácia sináptica, perda de volume, ventrículos aumentados e alterações na mielinização.¹¹ Os efeitos da prematuridade são vistos em todos os subgrupos de idade gestacional, mas uma metanálise demonstrou que crianças com peso extremamente baixo ao nascer têm associação mais robusta com desatenção, hiperatividade e problemas de internalização na infância e adolescência e taxas mais altas de problemas sociais, depressão e ansiedade na idade adulta.¹² Além disso, crianças prematuras têm taxas mais altas de problemas emocionais e comportamentais ao entrar na escola, e até mesmo pré-escolares com histórico de prematuridade mostraram uma chance duas vezes maior de estar acima dos pontos de corte internacionais em um instrumento de triagem socioemocional (*Ages and Stages Questionnaire - Social Emotional*) em uma amostra epidemiológica de meio urbano no Brasil.¹³

A exposição intrauterina a abuso de substâncias, fumo, estresse psicológico materno e/ou transtornos psiquiátricos dos pais durante a gravidez pode ter forte impacto negativo não apenas durante a gravidez, mas ao longo da vida. Por exemplo, o abuso de substâncias na fase intrauterina ou a exposição ao tabaco podem afetar a expressão gênica de genes reguladores do cérebro fetal selecionados, responsáveis pelo crescimento do cérebro, mielinização e migração neuronal, alterando a estrutura e função do cérebro. O tabagismo pré-natal foi associado a maior risco de transtorno bipolar, TDAH, depressão e dependência na vida adulta.¹⁴

A ansiedade materna pré-natal aumenta a exposição fetal ao cortisol materno. Essa exposição afeta o neurodesenvolvimento da prole afetando a amígdala, o córtex pré-frontal e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, o que pode aumentar o risco de problemas de saúde mental e comportamental em fase posterior da vida.¹⁵

A exposição a altas taxas de poluição do ar durante a gravidez tem sido associada a alterações na metilação do DNA global e locus-específica e ao encurtamento do comprimento dos telômeros. Além disso, a exposição a baixas doses de produtos químicos durante a gravidez e/ou na primeira infância tem um

impacto maior na saúde do que a exposição a altas doses aos mesmos produtos químicos durante a idade adulta. Exemplos de produtos químicos considerados tóxicos incluem pesticidas organofosforados, bifenilos policlorados, fenóis (incluindo bisfenol A), ftalatos e certos metais.¹⁶

As primeiras interações face-a-face entre a criança e seus principais cuidadores

Para atingir todo o seu potencial, as crianças precisam experimentar os cinco componentes inter-relacionados e indivisíveis dos cuidados de criação: boa saúde, nutrição adequada, proteção e segurança, cuidado responsivo e oportunidades de aprendizagem. Os cuidados de criação podem reduzir os efeitos prejudiciais da desvantagem social na estrutura e função do cérebro, o que, por sua vez, melhora a saúde e o desenvolvimento das crianças.¹⁷

Os cuidados de criação e o apoio de cuidadores adultos são essenciais para a sobrevivência dos bebês humanos. Desde os estudos de Bowlby, foi estabelecido que os bebês desenvolvem vínculos ou apegos que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento normal e que um vínculo seguro com cuidadores melhora a capacidade de conectividade emocional, a capacidade de construir relacionamentos seguros e protegidos e o desenvolvimento de autoestima positiva mais tarde na vida.¹⁸ Ao contrário, uma metanálise envolvendo mais de 5.000 indivíduos encontrou uma associação significativa entre apego inseguro e problemas de externalização (p. ex., hiperatividade e/ou agressão), com efeitos maiores em meninos.¹⁹

Os estudos dos adotados ingleses e romenos acompanharam crianças adotadas por famílias no Reino Unido após viverem em orfanatos romenos durante o regime de Ceausescu. Os relatórios iniciais documentaram um efeito generalizado da privação sobre o desenvolvimento cognitivo e social para a maioria das crianças que foram recuperadas até a idade de 6 anos. No entanto, crianças que passaram mais de seis meses em instituições romenas subsequentemente exibiram uma combinação grave e altamente prejudicial de taxas mais elevadas de sintomas de distúrbios do neurodesenvolvimento, incluindo TDAH, TEA e um padrão de amizade indiscriminada com estranhos e falta de seletividade em comportamentos relacionados ao apego que persistiu até faixa etária de jovens adultos.²⁰

Mais recentemente, a pesquisa sobre apego associou as consequências de um apego inseguro a outros fatores de mediação, como habilidades de autorregulação. A autorregulação pode ser definida como a capacidade de ajustar comportamentos pessoais por meio do controle de pensamentos, sentimentos, impulsos e desempenho para atingir objetivos específicos.²¹ O desenvolvimento de habilidades de autorregulação depende muito das interações pais-filhos e do estilo de apego. O apego inseguro reduz o esforço da criança para se autorregular de maneira coerente e flexível. Além disso, as dificuldades de autorregulação têm sido associadas a gravidez na adolescência, dependência de drogas, fracasso escolar, violência doméstica, depressão, ansiedade e estresse.²¹

Além disso, o bem-estar da criança está intimamente ligado à saúde mental de seus cuidadores. A saúde mental dos pais atua como um barreira ou fator de proteção contra adversidades e promove o desenvolvimento na primeira infância. Ao contrário, ter um genitor com um transtorno psiquiátrico, como a depressão, é um forte fator de risco para transtornos disruptivos e/ou

depressivos na progênie.²² Um estudo transversal recente de base populacional com 3.566 crianças de 0 a 66 meses realizado no Ceará encontrou uma prevalência de 8,4% de transtorno psiquiátrico materno e uma associação desses diagnósticos com escores mais baixos de desenvolvimento infantil.²³

Chang et al. (2007) acompanharam por dez anos uma coorte e observaram que os efeitos adversos da depressão materna sobre seus filhos também foram afetados por outras variáveis, como idade da criança, sexo e raça/etnia; nível de escolaridade materna e idade materna no parto; número de filhos; condição de pobreza; residência urbana; e presença dopai na residência.

Os estudos acima reforçam a necessidade de avaliar as trajetórias individuais ao longo do tempo e a relevância da implementação de intervenções preventivas que melhorem a qualidade da interação cuidador-criança.

Nesse contexto, a American Academy of Pediatrics destaca a importância da avaliação da saúde mental e da adaptação à parentagem. Por exemplo, a depressão perinatal é um transtorno depressivo com um episódio ocorrendo durante a gravidez ou no primeiro ano após o nascimento da criança. A prevalência geral é de 12%, mas essas taxas são mais altas para mulheres com baixa renda (prevalência de 25%) e para mães adolescentes de baixa renda (40 a 60%). Portanto, as recomendações incluem triagem para depressão perinatal durante as consultas de puericultura aos 1, 2, 4 e 6 meses de todos os novos pais, independentemente do sexo ou estado civil, e encaminhamentos apropriados para os cuidados necessários.²⁴

O ambiente familiar tem grande impacto no desenvolvimento das crianças, uma vez que os pais são a influência mais duradoura na vida das mesmas, e os métodos de criação dos filhos podem afetar significativamente a incidência de externalização dos mesmos (p. ex., hiperatividade, comportamentos de quebra de regras e/ou agressão) e internalização (p. ex., ansiedade, afastamento e/ou depressão) dos sintomas.²⁵ Os métodos de criação dos filhos também são chamados de “estilos parentais” e podem ser definidos como uma constelação de atitudes e comportamentos parentais em relação aos filhos ou como o contexto que modera a influência de práticas parentais específicas sobre a criança.²⁶ Os estilos parentais podem ser classificados como:

- **Autoritário:** caracterizado por alta exigência e baixa capacidade de responsividade, regras firmemente aplicadas e forte controle sobre a autonomia das crianças
- **Permissivo:** baixa demanda e alta responsividade, falta de monitoramento, controle e disciplina, mas é caloroso e acolhedor
- **Negligente:** baixo em responsividade e exigências
- **Superprotetor:** baixa exigência e interferência no desenvolvimento gradual da independência e autossuficiência
- **Autoritativo:** os pais são exigentes e responsivos, permitindo que os filhos desenvolvam autonomia, fornecendo não apenas apoio e afeto, mas também regras claramente definidas e disciplina consistente.

Embora o estilo parental autoritativo tenha demonstrado ser o ideal e relacionado a resultados positivos para os filhos, como autossuficiência e adaptação, os pais podem mudar de um estilo parental para outro em diferentes situações.²⁶ Por exemplo, as maneiras como os pais interagem com os filhos são fortemente influenciadas por fatores de estresse. O estresse

parental é um conceito multidimensional, cumulativo, altamente influenciado pelo ambiente e pode ser classificado em três domínios: domínio parental, infantil e contextual.²⁷ Pais de filhos prematuros ou com história de eventos adversos no período neonatal ou com doenças crônicas apresentam maior incidência de estresse.^{12,27}

A baixa renda também pode afetar as crianças, limitando os recursos materiais ou aumentando o sofrimento interpessoal familiar. Os pais que enfrentam problemas econômicos correm risco maior de sofrimento emocional (p. ex., depressão, ansiedade, raiva) e, conseqüentemente, maior conflito entre os cuidadores, o que, por sua vez, interrompe a parentagem de apoio. Essas rupturas nos relacionamentos podem levar a maior frequência de comportamentos parentais marcados por hostilidade, irritabilidade, rejeição, coerção ou comportamentos disciplinares explosivos e inconsistentes.²⁸

Todos esses estudos relatados reforçam a necessidade de desenvolver e implementar intervenções que empoderem os pais como promotores do desenvolvimento integral de seus filhos, reduzindo seus escores de estresse e sintomas psicopatológicos. É importante estimular a participação de pediatras e outros profissionais de saúde e educação na triagem desses potenciais fatores de risco e também em atividades de apoio aos pais e identificação das dificuldades e potencialidades das crianças.

Impacto do mesossistema, exossistema e macrosistema

As crianças estão expostas não apenas à influência dos pais, mas também às experiências proporcionadas por outros membros da família, amigos, professores, colegas, membros da comunidade e instituições sociais.

A exposição às relações aluno-professor e aluno-colegas tem sido associada ao funcionamento acadêmico e comportamental em longo prazo. Experiências negativas com colegas (rejeição, negligência e falta de amigos durante o Ensino Fundamental) têm sido associadas a níveis mais elevados de solidão, autoestima negativa, depressão, ansiedade, evasão escolar e comportamentos antissociais.²⁹

A exposição a alguns fatores definidos como experiências adversas na infância (ACE, do inglês *adverse childhood experiences*) tem sido associada a efeitos deletérios no desenvolvimento infantil. Esse termo foi utilizado inicialmente em um estudo que investigou o impacto do abuso e da negligência na infância e dos desafios domésticos em desfechos posteriores de saúde e bem-estar. O estudo original investigou tipos traumáticos a nível pessoal (p. ex., abuso físico, abuso verbal, abuso sexual, negligência física e emocional) e familiar (p. ex., um genitor alcoólatra, violência doméstica, um membro da família na prisão ou com diagnóstico de doença mental e a ausência de um genitor em razão de divórcio, morte ou abandono).³⁰

Os resultados do estudo descreveram não apenas que o trauma na infância era muito comum, mas mostraram que conforme o número de ACE aumenta, aumenta também o risco de desfechos negativos de saúde e bem-estar na vida adulta. Havia uma ligação direta entre o trauma na infância e o início de depressão, suicídio, ter comportamento violento e/ou ser vítima de violência na idade adulta.³⁰ É importante mencionar que aproximadamente um terço dos transtornos mentais em todo o mundo são atribuíveis à exposição a experiências adversas na infância.³¹

Uma abordagem mais recente investigou o impacto das adversidades no início da vida. Elas são definidas como experiências que requerem uma adaptação significativa da criança em desenvolvimento em termos dos sistemas psicológico, social e de neurodesenvolvimento e que estão fora do ambiente normal esperado.³²

As adversidades no início da vida têm sido associadas a uma desregulação do circuito neuroendócrino-imune, que resulta em alterações do cérebro e/ou outros sistemas orgânicos durante os períodos sensíveis de desenvolvimento.³³ Exemplos de adversidades associadas ao baixo nível socioeconômico incluem privação material (variando desde a falta de oportunidades de ter um ambiente cognitivamente enriquecido na forma de brinquedos e livros até a qualidade e quantidade de oportunidades educacionais iniciais); ambiente de linguagem menos complexo; estresse psicossocial (que pode estar associado a violência interpessoal, aglomeração ou violência de bairro) e exposição mais frequente a produtos químicos tóxicos, como fumaça do tabaco.³⁴

O efeito adverso da pobreza é mais bem compreendido por meio de uma abordagem multidimensional, como o Índice de Bem-Estar Infantil criado pela UNICEF, que utiliza fatores relacionados à pobreza da renda infantil/privação monetária, saúde e segurança, educação, relações com pares e familiares, habitação e meio ambiente. Pickett et al. compararam as taxas de bem-estar infantil em países ricos e mostrou que o bem-estar era mais baixo onde as taxas de pobreza infantil eram mais altas. No entanto, as taxas de pobreza infantil foram altamente correlacionadas com o grau de desigualdade de renda, concluindo que o bem-estar de uma criança é altamente dependente da redução da desigualdade.³⁵

No Brasil, uma publicação do UNICEF mostrou que, apesar das mudanças importantes nas últimas décadas, 27 milhões de crianças e adolescentes ainda vivenciam privações múltiplas e 10,2 milhões de crianças vivenciam privações extremas. Destas, 18 e 10,2 milhões, respectivamente, são negras.³⁶ Esses dados provavelmente pioraram após a pandemia de COVID-19, uma vez que muitas famílias tiveram redução significativa em sua renda familiar durante o período pandêmico.

Neurociência do impacto ambiental no desenvolvimento infantil

O neurodesenvolvimento começa na fase embrionária e continua até a idade adulta. O cérebro é o órgão primário de estresse e adaptação, responsável por interpretar e regular as respostas comportamentais, neuroendócrinas, autonômicas e imunológicas aos eventos (adversos ou protetores), mudando estrutural e funcionalmente em resposta a adversidades significativas ou experiências positivas. A interconexão entre essas experiências e as respostas individuais a elas durante os primeiros anos de vida será a base para todos os processos de desenvolvimento futuros.³⁷

O cérebro é extremamente plástico na primeira infância, mas essa plasticidade aumentada também resulta em aumento da vulnerabilidade a todos os tipos de experiências. A natureza e o momento dessas experiências influenciam o curso do cérebro em desenvolvimento de muitas maneiras, especialmente se ocorrerem durante os “períodos sensíveis ou críticos”. Os períodos sensíveis podem ser definidos como janelas restritas de desenvolvimento quando as experiências

têm forte influência na formação do circuito neural. Os períodos críticos representam uma janela de oportunidade curta e bem definida, durante a qual a exposição aos estímulos ambientais causa mudanças irreversíveis na função e estrutura do cérebro.³⁷

Durante a primeira infância, há cascatas desses períodos sensíveis para domínios de desenvolvimento complexos específicos.³⁸ A identificação desses períodos é a chave para entender como o momento dos eventos ambientais pode aumentar o risco de desenvolvimento aberrante.

Pesquisas com roedores e primatas não humanos demonstraram que os efeitos das experiências adversas têm como alvo as estruturas cerebrais que estejamintimamente envolvidas no estresse fisiológico e no comportamento, como a amígdala, o córtex pré-frontal e o hipocampo.³⁹

Para melhor entender como o tipo e o momento das experiências ambientais influenciam o cérebro, é essencial compreender os dois contextos diferentes nos quais a neuroplasticidade ocorre:

- Expectativa de experiência: o cérebro se desenvolve ao longo da evolução para “esperar” algumas experiências estimulantes iniciais e as utiliza para moldar as respostas neurais. Por exemplo, recém-nascidos saudáveis precisam de estímulos visuais para desenvolver o sistema visual, e recém-nascidos que não recebem tal informação desenvolvem cegueira permanente (p. ex., catarata congênita)
- Dependente da experiência: essa definição de neuroplasticidade afirma que a exposição a diferentes experiências pode produzir diferentes desfechos de desenvolvimento. Por exemplo, estudos têm mostrado que lactentes cujas mães sofrem de depressão pós-parto têm mais dificuldade em reconhecer expressões emocionais do que aqueles cujas mães não estão deprimidas, provavelmente porque mães deprimidas expressam um número menor de expressões faciais diferentes.⁴⁰

Em uma série de estudos com primatas não humanos, bebês foram separados de suas mães em uma idade precoce e criados isolados ou com seus pares. Esses animais separados exibiam sintomas de depressão e estereotípias motoras, tendiam a ser ansiosos, impulsivos e exibiam respostas anormais ao estresse quando adultos. Entretanto, os animais criados com pares aparentavam reverter muitos dos efeitos negativos da separação materna precoce.³⁹

A seguir, os autores apresentam um resumo de três maneiras diferentes nas quais a poderosa e complexa interação entre os genes e o ambiente pode ocorrer:¹⁵

- Correlações gene-ambiente: neste caso, genes que influenciam uma característica também influenciam a exposição ao risco ambiental. Por exemplo, uma mãe com altos níveis de ansiedade também exibirá comportamentos ansiosos em casa, o que acabará por influenciar a criança

- Interações genótipo-ambiente: ocorrem quando o genótipo da pessoa tem um efeito na resposta a fatores ambientais. Portanto, os indivíduos com um polimorfismo de gene “sensível” correm um risco maior se expostos a um ambiente predisponente do que os indivíduos com um polimorfismo de gene “insensível”. Por exemplo, indivíduos com pelo menos uma cópia do alelo curto da região promotora do polimorfismo do gene do transportador de serotonina (5-HTT) (em contraste com pesosos com alelos muito longos) eram mais propensos a serem

diagnosticados com depressão. Além disso, quando as crianças (com 52 meses) tinham o alelo 5-HTT curto e suas mães tinham um cuidado pouco responsivo, as crianças eram menos competentes em habilidades acadêmicas, envolvimento escolar e função social com colegas do que aquelas cujas mães tinham cuidado mais responsivo.⁴¹ Curiosamente, a boa responsividade materna não teve efeito em crianças com dois alelos longos.⁴¹

- Processos epigenéticos reguladores de genes: as experiências iniciais da vida podem modificar a função da cromatina, afetando a expressão gênica. Um modo pelo qual isso acontece é por meio da metilação do DNA, que funciona como memória molecular de cada ambiente individual. Por exemplo, o tabagismo materno durante a gravidez influencia as diferenças na metilação do DNA no nascimento, com efeitos que podem persistir durante toda a vida e também podem ter efeitos transgeracionais potenciais.¹⁴

Uma abordagem equilibrada para compreender como os genes e as condições ambientais interagem concentra-se no estudo da resiliência e dos fatores de risco, considerando que as diferenças genéticas, a exposição ambiental e o momento de desenvolvimento agem de maneira sinérgica e contingente. Nesse contexto, uma boa saúde é o resultado das interações entre as principais influências de proteção e de risco durante os estágios de desenvolvimento críticos ou sensíveis.

Quando há um equilíbrio entre os fatores de proteção e de risco, há uma via de desenvolvimento neurológico saudável. Ao contrário, quando há atrasos ou desvios nessas vias do neurodesenvolvimento, a pessoa tem uma chance muito maior de ter um distúrbio do neurodesenvolvimento, que pode começar por meio da apresentação de sintomas nos primeiros anos da infância ou muito mais tarde na vida.³⁴

A co-ocorrência de fatores de risco e de proteção embaraça a identificação dos elementos específicos responsáveis pelo aparecimento e continuidade dos problemas de saúde mental. Fatores distais (ou seja, fatores não específicos que afetam a probabilidade de riscos subsequentes) trabalham em conjunto com as causas proximais por meio de um modelo probabilístico que é condicionado por questões como intensidade, contexto e momento.¹ Portanto, nenhuma influência no desenvolvimento, seja biológica ou ambiental, deve ser considerada rigidamente determinística.

Há uma série de intervenções baseadas em evidências concentradas em cuidados de criação que foram adaptados para crianças de alto risco devido ao baixo nível socioeconômico e estimulação limitada em casa ou crianças com distúrbios do neurodesenvolvimento ou nascimento prematuro. Essas intervenções são baseadas no poder dos programas de apoio aos pais que promovem cuidados de criação, particularmente aqueles que utilizam várias técnicas de mudança de comportamento.⁴²

Uma metanálise que avaliou a eficácia de programas parentais comportamentais e cognitivo-comportamentais baseados em grupos para melhorar os problemas de conduta infantil, saúde mental dos pais e habilidades parentais encontrou melhoras significativas na saúde mental dos pais e habilidades parentais positivas. O treinamento dos pais também produziu uma redução estatisticamente significativa nas práticas parentais negativas ou severas.⁴³

Os distúrbios do neurodesenvolvimento com início precoce tendem a ser mais graves, principalmente se não forem identificados e tratados precocemente. Portanto, ferramentas de triagem e intervenções precoces podem permitir vias mais eficazes de cuidados de saúde, educacionais e sociais, agindo antes que os problemas de saúde se agravem ou evitando seu aparecimento e reduzindo as iniquidades de desenvolvimento.⁴⁴

Além disso, é importante que as intervenções na primeira infância também incluam estratégias para reduzir a desigualdade social. Esses programas podem levar a níveis mais elevados de capital humano e mobilidade social e têm vantagens econômicas, uma vez que o retorno do investimento na primeira infância é muito maior do que o investimento em idades posteriores.³⁵

Conclusões

Um robusto corpo de evidências confirma a importância da qualidade das experiências na infância sobre a saúde ao longo da vida. Essas experiências ocorrem em múltiplos sistemas, fortemente influenciados por fatores de risco e proteção, como fatores culturais, sociais e econômicos, identidade étnica, apoio parental e social.

Todos os pais são capazes de promover o desenvolvimento integral de seus filhos, desde que tenham as condições sociais adequadas para o desenvolvimento. É importante reconhecer que o apoio contínuo à promoção de um ambiente protetor que inclua uma interação eficaz entre pais e filhos é a chave para minimizar os efeitos dos distúrbios do neurodesenvolvimento na primeira infância.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Kieling C, Baker-Henningham H, Belfer M, Conti G, Ertem I, Omigbodun O, et al. Child and adolescent mental health worldwide: evidence for action. *Lancet*. 2011;378:1515-25.
2. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56:345-65.
3. Foy JM, Green CM, Earls MF; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health, Mental Health Leadership Work Group. Mental Health Competencies for Pediatric Practice. *Pediatrics*. 2019;144:e20192757.
4. Cree RA, Bitsko RH, Robinson LR, Holbrook JR, Danielson ML, Smith C, et al. Health Care, Family, and Community Factors Associated with Mental, Behavioral, and Developmental Disorders and Poverty Among Children Aged 2-8 Years - United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:1377-83.
5. Solmi M, Radua J, Olivola M, Croce E, Soardo L, Salazar de Pablo G, et al. Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*. 2021 Jun 2. doi: 10.1038/s41380-021-01161-7. Epub ahead of print. PMID: 34079068.
6. Caetano SC, Ribeiro MV, Askari MS, Sanchez ZM, do Rosário MC, Perissinoto J, et al. An epidemiological study of childhood development in an urban setting in Brazil. *Braz J Psychiatry*. 2021;43:43-54.
7. Sameroff A. A unified theory of development: a dialectic integration of nature and nurture. *Child Dev*. 2010;81:6-22.
8. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B; International Child Development Steering Group. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007;369:60-70.
9. Bronfenbrenner U, Morris PA. The Bioecological Model of Human Development. In Damon W, Lerner RM, eds. *Handbook of child psychology: Theoretical models of human development*.

- Vol. 1, 6th ed. Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc; 2006. p. 793-828.
10. Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61:1127-33.
 11. Volpe JJ. Dysmaturation of Premature Brain: Importance, Cellular Mechanisms, and Potential Interventions. *Pediatr Neurol.* 2019;95:42-66.
 12. Treyvaud K, Lee KJ, Doyle LW, Anderson PJ. Very preterm birth influences parental mental health and family outcomes seven years after birth. *J Pediatr.* 2014;164:515-21.
 13. Scattolin MA. Comparação do desenvolvimento socioemocional de pré-escolares nascidos pré-termo e/ou baixo peso com crianças nascidas a termo [dissertation]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2018. [Cited 2021 Nov 01]. Available from: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/52640>
 14. Nakamura A, François O, Lepeule J. Epigenetic Alterations of Maternal Tobacco Smoking during Pregnancy: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:5083.
 15. Boyce WT, Levitt P, Martinez FD, McEwen BS, Shonkoff JP. Genes, Environments, and Time: The Biology of Adversity and Resilience. *Pediatrics.* 2021;147:e20201651.
 16. Isaevska E, Moccia C, Asta F, Cibella F, Gagliardi L, Ronfani L, et al. Exposure to ambient air pollution in the first 1000 days of life and alterations in the DNA methylome and telomere length in children: A systematic review. *Environ Res.* 2021;193:110504.
 17. Britto PR, Lye SJ, Proulx K, Yousafzai AK, Matthews SG, Vaivada T, et al. Nurturing care: promoting early childhood development. *Lancet.* 2017;389:91-102.
 18. Valadez EA, Tottenham N, Tabachnick AR, Dozier M. Early Parenting Intervention Effects on Brain Responses to Maternal Cues among High-Risk Children. *Am J Psychiatry.* 2020;177:818-26.
 19. Fearon RP, Bakermans-Kranenburg MJ, van Ijzendoorn MH, Lapsley AM, Roisman GI. The significance of insecure attachment and disorganization in the development of children's externalizing behavior: a meta-analytic study. *Child Dev.* 2010;81:435-56.
 20. Humphreys KL, Guyon-Harris KL, Tibu F, Wade M, Nelson CA, Fox NA, et al. Psychiatric outcomes following severe deprivation in early childhood: Follow-up of a randomized controlled trial at age 16. *J Consult Clin Psychol.* 2020;88:1079-90.
 21. Pietromonaco PR, Uchino B, Schetter CD. Close relationship processes and health: Implications of attachment theory for health and disease. *Heal Psychol.* 2013;32:499-513.
 22. Srivastav A, Fairbrother G, Simpson LA. Addressing Adverse Childhood Experiences Through the Affordable Care Act: Promising Advances and Missed Opportunities. *Acad Pediatr.* 2017;17:S136-S143.
 23. Rocha HA, Sudfeld CR, Leite ÁJ, Rocha SG, Machado MM, Campos JS, et al. Adverse Childhood Experiences and Child Development Outcomes in Ceará, Brazil: A Population-based Study. *Am J Prev Med.* 2021;60:579-86.
 24. Walsh TB, Davis RN, Garfield C. A Call to Action: Screening Fathers for Perinatal Depression. *Pediatrics.* 2020;145:e20191193.
 25. Hosokawa R, Katsura T. Role of Parenting Style in Children's Behavioral Problems through the Transition from Preschool to Elementary School According to Gender in Japan. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;16:21.
 26. Sanvictores T, Mendez MD. Types of Parenting Styles and Effects On Children. 2021 Mar 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 33760502.
 27. Coutinho VM, Queiroga BAM de, Souza RC de. Attachment style in children with chronic diseases: a comprehensive review. *Rev Paul Pediatr.* 2020;38:e2018308.
 28. Neppl TK, Senia JM, Donnellan MB. Effects of economic hardship: Testing the family stress model over time. *J Fam Psychol.* 2016;30:12-21.
 29. Wang C, Hatzigianni M, Shahaeian A, Murray E, Harrison LJ. The combined effects of teacher-child and peer relationships on children's social-emotional adjustment. *J Sch Psychol.* 2016;59:1-11.
 30. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, Williamson DF, Spitz AM, Edwards V, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. *Am J Prev Med.* 1998;14:245-58.
 31. McLaughlin KA, Weissman D, Bitrán D. Childhood Adversity and Neural Development: A Systematic Review. *Annu Rev Dev Psychol.* 2019;1:277-312.
 32. Lacey RE, Minnis H. Practitioner Review: Twenty years of research with adverse childhood experience scores - Advantages, disadvantages and applications to practice. *J Child Psychol Psychiatry.* 2020;61:116-130.
 33. Oh DL, Jerman P, Silvério Marques S, Koita K, Purewal Boparai SK, Burke Harris N, et al. Systematic review of pediatric health outcomes associated with childhood adversity. *BMC Pediatr.* 2018;18:83.
 34. Bush NR, Wakschlag LS, LeWinn KZ, Hertz-Picciotto I, Nozadi SS, Pieper S, et al. Family Environment, Neurodevelopmental Risk, and the Environmental Influences on Child Health Outcomes (ECHO) Initiative: Looking Back and Moving Forward. *Front Psychiatry.* 2020;11:547.
 35. Pickett KE, Wilkinson RG. The ethical and policy implications of research on income inequality and child well-being. *Pediatrics.* 2015;135:S39-47.
 36. United Nations Children's Fund (UNICEF). Well-being and multiple deprivations in childhood and adolescence in Brazil [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2021 Oct 10]. Available from: <https://www.unicef.org/brazil/media/4541/file/Well-being-and-multiple-deprivations-in-childhood-and-adolescence-in-brazil.pdf>
 37. Center on the Developing Child. The Foundations of Lifelong Health Are Built in Early Childhood [Internet]. Cambridge, MA: Harvard University; 2010. [cited 2021 Oct 10]. Available from: <http://www.developingchild.harvard.edu>
 38. Casey BJ, Oliveri ME, Insel T. A neurodevelopmental perspective on the research domain criteria (RDoC) framework. *Biol Psychiatry.* 2014;76:350-3.
 39. Nelson CA 3rd, Zeanah CH, Fox NA. How Early Experience Shapes Human Development: The Case of Psychosocial Deprivation. *Neural Plast.* 2019;2019:1676285.
 40. Oakes LM. Plasticity may change inputs as well as processes, structures, and responses. *Cogn Dev.* 2017;42:4-14.
 41. Kochanska G, Kim S, Barry RA, Philibert RA. Children's genotypes interact with maternal responsive care in predicting children's competence: diathesis-stress or differential susceptibility? *Dev Psychopathol.* 2011;23:605-16.
 42. Schiariti V, Simeonsson RJ, Hall K. Promoting Developmental Potential in Early Childhood: A Global Framework for Health and Education. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:2007.
 43. Furlong M, McGilloway S, Bywater T, Hutchings J, Smith SM, Donnelly M. Cochrane review: behavioural and cognitive-behavioural group-based parenting programmes for early-onset conduct problems in children aged 3 to 12 years (Review). *Evid Based Child Health.* 2013;8:318-692.
 44. Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nat Rev Neurosci.* 2008;9:947-57.