

Epigenética: Alterações hereditárias em decorrência aos medicamentos ansiolíticos e antidepressivos

Epigenetics: Hereditary changes due to anxiolytics and antidepressants

Epigenética: Cambio hereditarios debido a ansiolíticos y antidepressivos

Recebido: 05/12/2022 | Revisado: 20/12/2022 | Aceitado: 22/12/2022 | Publicado: 25/12/2022

Hellen Lowyse Alves de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1218-7952>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: hellenlowyse15@gmail.com

Nathalia Karla da Silva Nobre

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5168-8234>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: nobrenathalia@outlook.com

Deborah de Melo Magalhães Padilha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6428-8627>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: dmmvet@hotmail.com

Resumo

A epigenética é um campo de pesquisa da área genética na qual é estudado a expressão de genes, não só daqueles que são herdados do pai e da mãe, mas dos que são desencadeados a partir de experiências vindas do bebê no período de gestação, advindas das vivências da mãe e que podem ser expressos e modificar o genoma. Este fato pode ocorrer não só na gestação, mas também devido às experiências de cada ser humano, desde recém-nascido até a fase adulta. Neste contexto, a epigenética veio para quebrar a linha de raciocínio de que o gene é “imutável”, o fator chamado epigenoma, que são “marcas químicas” pode ser alterado de acordo com os fatores externos, como o uso de medicamentos antes e durante a gestação, hormônios do estresse e possíveis traumas que geram transtornos de humor em indivíduos vulneráveis e que podem trazer efeitos hereditários, assim, modulando a regulação e expressão gênica. O impacto de psicopatologias e transtornos de humor materno e ao decorrer da vida permitem que recém-nascidos, estejam psicologicamente vulneráveis aos efeitos desses fatores advindos da mãe durante o desenvolvimento, além de temperamento difícil, e transtornos psiquiátricos são mostrados atualmente com maior frequência entre as gestantes, aumentando o risco de transtornos comportamentais e de saúde mental em períodos futuros na vida de crianças.

Palavras-chave: Epigenética; Metilação; Gravidez; Feto; Medicamentos essenciais; Ansiolíticos.

Abstract

Epigenetics is a field of research in the genetic area in which the expression of genes is studied, not only those that are inherited from the father and mother, but those that are triggered from the baby's experiences during the gestation period, arising from the experiences of the mother and that can be expressed and modify the genome. This fact can occur not only during pregnancy, but also due to the experiences of each human being, from newborn to adult. In this context, epigenetics came to break the line of reasoning that the gene is “immutable”, the factor called epigenome, which are “chemical marks” can be changed according to external factors, such as the use of drugs before and during pregnancy, stress hormones and possible traumas that generate mood disorders in vulnerable individuals and that can have hereditary effects, thus modulating gene regulation and expression. The impact of psychopathologies and maternal mood disorders and throughout life allow newborns to be psychologically vulnerable to the effects of these factors arising from the mother during development, in addition to difficult temperament, and psychiatric disorders are currently shown more frequently among women. pregnant women, increasing the risk of behavioral and mental health disorders later in the children's lives.

Keywords: Epigenomics; Methylation; Pregnancy; Fetus; Drugs essential; Anti-anxiety agents.

Resumen

La epigenética es un campo de investigación del área genética en el que se estudia la expresión de los genes, no sólo los que se heredan del padre y de la madre, sino los que se desencadenan a partir de las vivencias del bebé durante el período de gestación, derivados de las experiencias de la madre y que pueda expresarse y modificar el genoma. Este hecho puede ocurrir no solo durante el embarazo, sino también por las vivencias de cada ser humano, desde recién nacido hasta adulto. En este contexto, la epigenética vino a romper la línea de razonamiento de que el gen es “inmutable”, el factor llamado epigenoma, que son “marcas químicas” puede cambiar según factores externos, como el uso de

medicamentos antes y durante el embarazo, hormonas del estrés y posibles traumas que generan trastornos del estado de ánimo en individuos vulnerables y que pueden tener efectos hereditarios, modulando así la regulación y expresión génica. El impacto de las psicopatologías y los trastornos anímicos maternos y a lo largo de la vida permiten que los recién nacidos sean psicológicamente vulnerables a los efectos de estos factores derivados de la madre durante el desarrollo, además del temperamento difícil, y los trastornos psiquiátricos se presentan actualmente con mayor frecuencia entre las mujeres embarazadas, aumentando el riesgo de trastornos de salud mental y del comportamiento más adelante en la vida de los niños.

Palabras clave: Epigenómica; Metilación; Embarazo; Feto; Medicamentos esenciales; Ansiolíticos.

1. Introdução

A epigenética é o ramo das ciências biológicas e moleculares responsável pelo estudo das alterações hereditárias, sem envolver modificações na sequência do código genético, ou seja, o DNA. O termo epigenética apareceu em meados dos anos 1940-1942 pelo embriologista e biólogo Conrad Hal Waddington com intuito de descrever possíveis interações entre os genes (Deans & Maggert, 2015).

O principal mecanismo da epigenética é a metilação do DNA, processo base da modificação química, que é importante para a estabilidade do genoma, regulação da transcrição normal, desenvolvimento embrionário e estrutura da cromatina. Nos mamíferos a metilação consiste na substituição de um grupo metil para a posição carbono 5 no anel da citosina (Moore, et al., 2013), formando 5 metilcitosina (5mc), que acontece por meio das enzimas metiltransferase nas ilhas CpGs.

Nesse sentido, algumas situações externas podem desencadear alterações no DNA, no processo de metilação, tais como exposição ao estresse, ansiedade e depressão. Em média 50% da população do mundo são propensos a transtornos, entre outras doenças neuropsicológicas (Franklin et al., 2010). Em geral, as mulheres em idade reprodutiva sofrem mais com esses distúrbios.

Além disso, 20% das mulheres são acometidas de depressão na gravidez, apresentando sintomas de forma leve, e 7% delas demonstram a doença de forma severa, fazendo-se necessário o uso de medicamentos para controlar os sintomas e tratar a enfermidade. Apesar do benefício da terapia medicamentosa para o tratamento da doença, o uso de antidepressivos e ansiolíticos podem acarretar problemas no desenvolvimento fetal (Gavin et al., 2005).

Neste contexto, o uso de ansiolíticos e antidepressivos causam grandes riscos à vida do feto durante a gestação, trazendo efeitos colaterais definitivos no seu desenvolvimento. Nesta década, a frequência do uso de tais medicações foi drasticamente elevada. Os transtornos de humor têm uma tendência maior à metilação, sofrendo uma intervenção da natureza, do externo (Uher et al., 2014). Consequentemente quando um feto é inserido neste ambiente uterino sob o uso de medicamentos, o torna suscetível a distúrbios neuro psicopatológicos, sendo expresso, enquanto bebê, e até 4 anos de vida, sendo difícil de reverter quando mais tarde investigado (Oliver, et al., 2015).

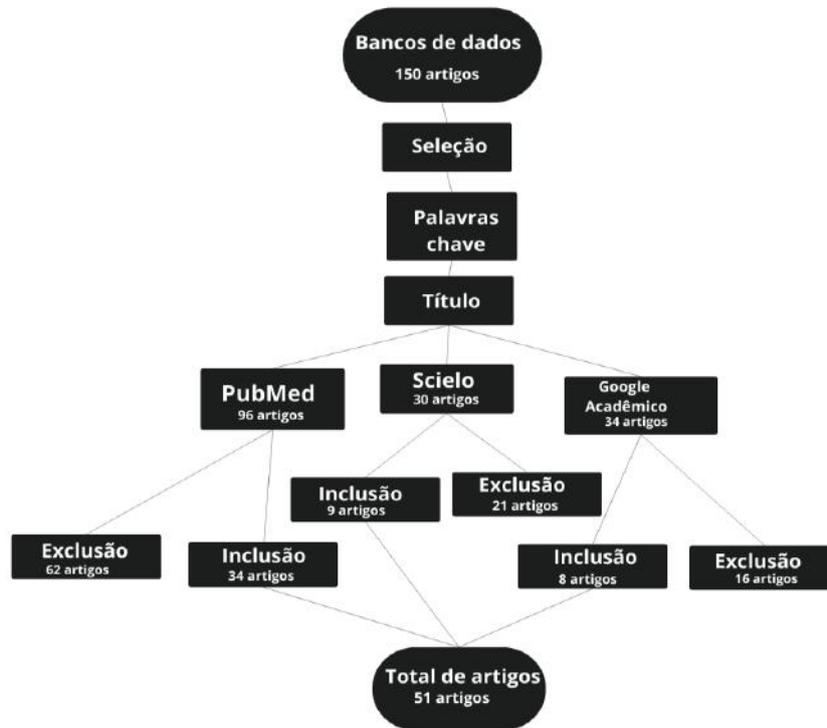
Algumas hipóteses podem ser levadas para a epigenética nesses casos, como: os níveis naturais do hormônio do estresse aumentam com o avançar da gravidez, devido ao desenvolvimento natural do bebê e o crescimento da placenta, podendo afetar o sistema nervoso central no feto (Kinsella & Monk, 2009). Tendo em vista o estresse natural pré-natal da mãe, sendo intensificado por transtornos mentais e de humor, além do uso de ansiolíticos e antidepressivos inapropriados, inibidores do tipo seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) são os mais prescritos para o tratamento, sendo eficazes e trazendo menores riscos e efeitos colaterais (Edwards et al., 2005).

Tendo em vista a grande repercussão da epigenética nos dias atuais e o aumento do consumo de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos, faz-se necessário pesquisas que busquem uma maior compreensão da relação do uso desses medicamentos com as consequências que isso pode acarretar na epigenética. Dessa forma, o objetivo desta revisão foi discorrer sobre a Epigenética e as alterações hereditárias na exposição ao estresse e transtornos de humor, e, principalmente, sobre o uso de medicamentos ansiolíticos e antidepressivos para tratar as enfermidades durante o período da gestação.

2. Metodologia

O presente estudo consiste em uma revisão narrativa, que tem como objetivo narrar e discutir sob um ponto de vista, discorrer o desenvolvimento sobre um assunto específico, de forma teórica e contextual (Bernardo, et al., 2004). Para esse intuito, foram designados 51 artigos e referências divididas em língua portuguesa e inglesa. Essas referências foram encontradas nas bases de pesquisa PubMed, SciELO e Google Acadêmico, além de livros, manuais e protocolos, prioritariamente datados entre os anos de 2014 a 2022, sendo cerca de 30% referente aos anos de 1999 a 2012. Para esta finalidade, utilizou-se das palavras-chave: “Epigenética”, “Gravidez”, “Metilação”, “Feto”, “Medicamentos essenciais” e “Ansiolíticos”, de forma única e combinadas entre si (Figura 1). Parâmetros de exclusão foram utilizados, como materiais sem conexão com os objetivos específicos do estudo ou pesquisas inconclusivas. Foi utilizado como critério de inclusão artigos relacionados ao tema em estudo, revisão de literatura como base para justificar a discussão da temática, sendo eles descritos abaixo no Quadro 1.

Figura 1 - Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Autoria própria.

Quadro 1 - Quadro Resumo dos estudos incluídos na discussão da revisão.

| Autor (es) | Ano | Tipo de estudo | Crítérios de exclusão |
|---------------------------------|------------|----------------------------------|--|
| Franklin et al. | 2010 | Estudo experimental | Transmissão epigenética do estresse nas gerações |
| Deans & Maggert | 2015 | Artigo de revisão | Definição da epigenética |
| Liberman, Wang, & Greer | 2019 | Artigo de revisão | Herança epigenética e mecanismos moleculares |
| Zhang, Lu, & Chang | 2020 | Artigo de revisão | Epigenética na saúde e na doença |
| Colouandre, Miller, & Farabaugh | 1978 | Artigo de revisão | Alteração molecular por hotspots |
| Leonhardt, Page, & Bestor | 1992 | Artigo de revisão | DNA metiltransferases em regiões promotoras |
| Goto et al. | 1994 | Estudo experimental | Expressão do gene por DNA metiltransferase |
| Okano, Bell, & Li | 1999 | Estudo experimental | Dnmts são essenciais para a metilação de novo |
| Morris, Chan, & Jacobsen | 2004 | Artigo de revisão | Silenciamento de genes por RNA |
| Moore, Le, & Fan | 2013 | Artigo de revisão | Metilação do DNA e ação em neuropsicofarmacologia |
| Angeloni & Bogdanovic | 2019 | Artigo de revisão | Metilação do DNA e regulação dos genes |
| Song et al | 2019 | Artigo de revisão | Dinâmica da metilação do DNA na transcrição |
| Xie, Wang, & Okano | 1999 | Artigo de revisão | Clonagem, expressão e localização de genes por Dnmt3 |
| Kendell et al. | 1985 | Artigo de revisão | Fatores que geram transtornos mentais puerperais |
| Orr & Miller | 1995 | Artigo de revisão | Sintomas depressivos e os riscos na gravidez |
| Souza, Burtet, & Busnello | 1997 | Artigo de revisão | Relação da gravidez com transtornos mentais e saúde |
| Gavin et al. | 2005 | Estudo comparativo | Depressão perinatal |
| Kinsella & Monk | 2009 | Artigo de revisão | Transtornos de humor desenvolvimento fetal |
| Grigoriadis et al. | 2018 | Revisão sistemática e metanálise | Ansiedade materna e seus efeitos no feto |
| Hipwell, Goossens, & Melhuish | 2000 | Estudo clínico | Psicopatologia materna grave e apego mãe-bebê |
| Klaus, Kennel, & Klaus | 2000 | Editorial | Vínculos entre mãe-bebê, apego seguro e independência |
| Jablensky et al. | 2005 | Estudo comparativo | Transtornos e implicações na gestação e bebê |
| Frizzo & Piccinini | 2005 | Artigo de revisão | Interação mãe-bebê em contexto de depressão |
| Seng et al. | 2001 | Estudo clínico | Estresse pós traumático e complicações gestacionais |
| Andrews et al. | 2007 | Relato de caso | Estudo sobre estresse pós traumático |
| Bernardo, Nobre, & Jatene | 2004 | Editorial | A prática clínica baseada em evidências |
| Oliver, Åkerud & Poromaa | 2015 | Revisão de literatura | Depressão pré-natal e antidepressivos na gravidez |
| Musillo, Berry, & Cirulli | 2022 | Artigo de revisão | Estresse psicológicos ou metabólico pré natal |
| Beck et al. | 1995 | Metanálise | Efeitos da DPP no desenvolvimento fetal |
| O'Hara et al. | 1997 | Artigo de revisão | Depressão pós-parto e desenvolvimento embrionário |
| Bloch, Daly, & Rubinow | 2003 | Artigo de revisão | Fatores endócrinos na depressão pós parto |
| Chaudron & Pies | 2003 | Artigo de revisão | Relação entre DPP e transtorno bipolar |
| Austin et al. | 2004 | Editorial | Definição de depressão pós-parto |
| Boyce & Hickey | 2005 | Artigo de revisão | Fatores de risco psicossociais para DPP |
| Garfield et al. | 2015 | Estudo clínico | DPP em mulheres de baixa renda |
| Silva, Lima, & Figueiredo | 2021 | Artigo de revisão | Alterações hereditárias em cultivo folicular in vitro |
| Sanz et al. | 2005 | Estudo comparativo | ISRSs em gestantes e abstinência neonatal |
| Sadler et al. | 2011 | Artigo de revisão | ISRSs e cardiopatias |
| Coltri et al. | 2019 | Editorial | ISRS classe utilizada |
| Van Den Berg & Marcoen | 2014 | Artigo de revisão | Ansiedade e relação de TDAH em crianças |
| Underwood & Waldie | 2017 | Estudo clínico | Depressão paterna e depressivos em filhos adolescentes |

| | | | |
|---------------------------------|------|--------------------|--|
| Osorio-de-Castro & Paumgarten | 2004 | Artigo de revisão | O uso de medicamentos na gravidez |
| Carmo & Nitri | 2004 | Estudo clínico | Prescrições de medicamentos para gestantes |
| Edwards et al. | 2005 | Estudo clínico | Antidepressivos em farmacoterapia a longo prazo |
| Chun-Fai-Chan, Koren, & Fayez | 2005 | Estudo comparativo | Exposição a bupropiona na gestação |
| Leite, Vieira, & Veber | 2008 | Estudo comparativo | Utilização de medicamentos na América Latina |
| BVS Atenção Básica de Saúde | 2013 | Editorial | Uso de antidepressivos por gestantes |
| Deligiannidis, Byatt, & Freeman | 2014 | Artigo de revisão | Farmacoterapia em psicopatologias na gravidez |
| Uher et al. | 2014 | Estudo clínico | Tratamento da depressão com escitalopram e nortriptilina |
| Balkowiec et al. | 2015 | Artigo de revisão | Farmacoterapia em transtornos depressivos |
| Ornoy, Weinstein, & Ergaz | 2017 | Artigo de revisão | Como fazer tratamento de depressão em gestantes |

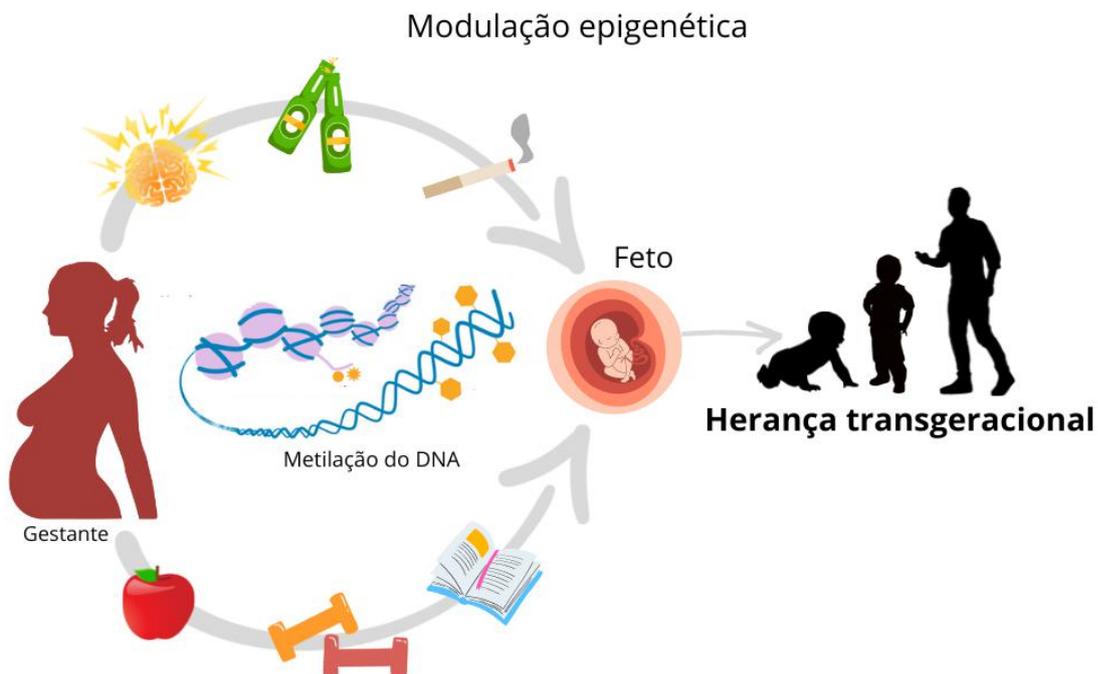
Fonte: Autoria própria.

3. Resultados e Discussão

3.1 Gestação e Transtornos psicológicos e seu Diagnóstico

Embora geralmente a gravidez seja apresentada e apreciada como a melhor fase de uma mulher, este fato não a isenta de psicopatologias. A taxa do surgimento de transtornos mentais em mulheres em período gestacional é de 12,94%. Desses transtornos, destacam-se ansiedade, estresse, transtorno obsessivo-compulsivo, síndrome do pânico, e, em sua maioria das vezes, a depressão. Apesar de ainda não se ter uma causa específica que influencie o aparecimento destas patologias, no pré e pós-natal, as mudanças hormonais nestes períodos são as causas mais estudadas, mas há outros fatores que podem desencadear, como predisposição genética, associada com a desregulação hormonal, ambiente familiar e sendo mais comum os hábitos da mãe e os fatores externos (Figura 2). A prevalência de ansiedade e depressão está interligada a episódios depressivos no puerpério (Bloch, et al., 2003).

Figura 2 - Representação da modulação genética com ênfase aos hábitos da gestante como fatores externos que afetam o feto durante o período da gestação, ocasionando as futuras mudanças transgeracionais.



Fonte: Autoria própria.

A ilustração mostra como ocorre o processo de modulação epigenética decorrente dos hábitos da mãe e os fatores externos que afetam o feto durante o período de desenvolvimento. Maus hábitos (estresse, bebidas, cigarros) e bons hábitos (alimentação saudável, prática de exercício físico) irão afetar a metilação do DNA e assim modificar a expressão gênica tanto no feto como nas próximas gerações.

Dessa forma, há muitos fatores de risco que podem gerar psicopatologias na gestação como: histórico psiquiátrico, ausência de apoio emocional, problemas matrimoniais, não ter um companheiro ou ser divorciada, gravidez na adolescência, estar emocionalmente fragilizada, aguardar o sexo oposto do desejado, poucos relacionamentos saudáveis, dentre outros (Boyce & Hickey, 2005). Esses diversos fatores podem desencadear um transtorno de humor, colocando em risco não só a vida da gestante, mas a do bebê, que acaba recebendo algumas predisposições por essas experiências em que a mãe está inserida.

Mulheres em período gestacional ou em puerpério por todo o mundo apresentam quadro de depressão semelhante ao chamado TDM que significa Transtorno Depressivo Maior, no qual são elencados sintomas específicos para realizar o diagnóstico correto. A literatura destaca que ela ocorre por um período de 15 dias, havendo perda de prazer ou desinteresse, além um humor depressivo, com manifestações clínicas como: fadiga, falta de apetite, hiperatividade ou lentidão (em ações e pensamentos), sonolência excessiva com muito cansaço ou insônia, falta de foco e pensamentos que giram em torno de suicídio e morte. O diagnóstico pode ser difícil pois muitos dos sintomas podem ser confundidos aos de gravidez, o que dificulta o tratamento (Andrews, et al., 2007). O transtorno depressivo maior (TDM) durante a gravidez está associado a múltiplos riscos de morbidade e mortalidade infantil, incluindo parto prematuro, baixo peso ao nascer, diabetes gestacional e distúrbios hipertensivos (Sanz & Chun-Fai-Chan, 2005; Underwood et al., 2017).

3.1.1 Transtornos Mentais no Pré-Natal

Durante o período gestacional, é perceptível mulheres que apresentam transtornos psicológicos, sendo os mais comuns depressão e ansiedade, devido a exposição ao estresse ou histórico depressivo anterior à gestação. Mulheres em idade fértil, tem maiores chances de serem acometidas pela condição do que mulheres adultas, apresentando uma série de sintomas que se caracterizam por um estado de euforia, evoluem e para sintomas mais graves como irritabilidade, insônia, incapacidade, insatisfação, medo, solidão, insegurança, refletindo também no físico, causando fadiga e tensão muscular e até surtos psicóticos, o que pode causar infanticídio. A depressão pós-parto, por outro lado, refere-se a um conjunto de sintomas que geralmente começam entre a quarta e a oitava semanas após o parto, alguns dos quais os autores descrevem como inquietação, choro, sentimentos de desamparo e desesperança, falta de energia e motivação, desinteresse em atividades, distúrbios sexuais, alimentares, sono, incapacidade de lidar com novas situações e desconforto psicossomático (Klaus, et al., 2000).

A ansiedade e depressão materna pré-natal traz o aumento de riscos de distúrbios de neurodesenvolvimento e predisposição às doenças psicológicas futuras no bebê, o impacto mental desse acometimento em mulheres durante a gravidez reflete na criança e se estende da infância até a adolescência, predizendo sintomas de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (Van Den Bergh & Marcoen, 2004).

As restrições de medicações no período da gestação são maiores, pois o feto fica vulnerável a receber parte das substâncias que são ingeridas pela mãe. Dessa forma, toda a gravidez deve ser acompanhada para estabelecer o tratamento mais seguro para a mãe e o bebê. Quando não acompanhado da forma adequada o tratamento, há a possibilidade de interferência no comportamento fisiológico do feto e materno, como más-formações congênitas, defeitos na formação intrauterina do feto e indução de alterações epigenéticas, incluindo fatores teratógenos, podendo também desencadear danos permanentes devido ao uso de fármacos (Carmo & Nitrini, 2004; Leite, et al., 2008). Na depressão leve, é estabelecido acompanhamento com

psicoterapeuta, não necessitando do uso de substâncias, nos transtornos moderados, faz-se o uso de medicamentos psicoativos (Osório-de-Castro, et al., 2004).

Estabilizadores de humor, como o Lítio que possui função para tratar depressão, episódios de bipolaridade e antiepilépticos, podem afetar adversamente o desenvolvimento do embrião e feto, trazendo riscos como malformações cardíacas e anomalia de Ebstein, cardiopatia rara que afeta a válvula tricúspide (Ornoy, et al., 2017). Medicamentos psicotrópicos como Sertralina, Citalopram e Fluoxetina são inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) apresentando uma segurança razoável para o feto em desenvolvimento. Antidepressivos tricíclicos aumentam os níveis de serotonina e noradrenalina, não apresentam malformações congênitas, mas podem trazer sintomas de dificuldade de sono e alimentação, além de complicações ao bebe como baixo peso ao nascer e prematuridade (Grigoriadis et al., 2016).

Os cuidados estabelecidos para o comportamento da gestante devem ocorrer durante o início da gestação. Fatores genéticos, ambientais e mudanças no comportamento da mulher afetam o desenvolvimento neurocomportamental do bebê. O feto exposto às alterações fisiológicas da mulher associadas aos transtornos psicológicos afeta a criança e esta influência materna deve ser detectada durante o pré-natal. Pesquisas mais atuais apresentam que transtornos de humor ou psiquiátrico com diagnóstico, sem tratamento em mulheres grávidas levam a consequências graves no âmbito materno-fetais, de forma que afeta a mãe por seu diagnóstico e tratamento negligenciado, como para o feto que sofre influência sobre a opressão interna da mãe (Jablensky et al., 2005; Seng et al., 2001).

3.1.2 Transtornos Mentais no Pós-Natal

Após o parto, algumas mulheres são acometidas pela ansiedade, depressão e transtornos em geral, o que pode comprometer o vínculo entre mãe e filho. Isso acontece devido ao súbito aumento da responsabilidade onde a mãe precisa se submeter para cuidar do bebê indefeso. Gestantes que possuíam histórico de transtornos mentais antes de engravidar, estão suscetíveis a apresentar mais sintomas como privação de sono, falta de interesse nas atividades diárias, tristeza, sobrecarga e interromper a amamentação precocemente (Hipwell, et al., 2000).

Fatores emocionais, físicos e estilo de vida estão ligados aos transtornos de forma prévia, geralmente aparecem nas três primeiras semanas ou após o primeiro mês variando de mulher para mulher (Kendell et al., 1985). As mães com depressão pós parto são menos afetivas, evita olhar e tocar por muito tempo o bebê, que é vulnerável ao impacto da depressão materna, devido a depender da qualidade dos cuidados e da responsabilidade emocional da mãe (Frizzo & Piccinini, 2005). Os bebês de mães deprimidas apresentam irritabilidade e choram mais, além de estarem em risco de desenvolver problemas em interações sociais quando estiverem na fase de crescimento.

Muitas crianças são expostas aos fatores estressantes no pós-parto devido às experiências adversas precoces em relação a saúde mental da gestante, sendo caracterizado como uma frequente condição pré existente que afeta o desenvolvimento do bebê durante a vida fetal (Musillo, et al., 2022).

A depressão pós-parto (DPP), é uma das condições que mais acometem mulheres em resguardo ou comumente chamado de puerpério, a taxa de mulheres que são atingidas está entre 15% a 20% por todo mundo (Garfield et al, 2015). Os sintomas no pós-parto podem ocorrer em tempo variado em relação ao estilo de vida da mãe. Dessa forma é indispensável a psicoterapia e utilização de psicotrópicos, caso exista necessidade. Ainda não se existe uma causa específica de por que a depressão pós parto acomete algumas mães, levando em conta os fatores hormonais e a predisposição aos transtornos já existentes.

3.2 Processo de Metilação do DNA

As mutações epigenéticas são responsáveis pela causa de alteração na função gênica por meio de mudanças químicas sem alterar o sequenciamento do DNA, moldando a partir do mecanismo da metilação do DNA sendo uma alteração epigenética

que ocorre no genoma humano (Silva, et al., 2021).. Esta alteração tem como princípio a adição de um grupo metil na posição C5, ou seja, ao quinto carbono do anel de citosina, sendo assim formando 5-metilcitosina. O processo de metilação, tem um padrão específico de reações de extrema importância para o desenvolvimento humano, que se faz necessário antes e depois do nascimento (Zhang, et al., 2020). A maior parte da metilação do DNA ocorre em nucleotídeos de guanina ou citosinas que precedem os sítios CpG (C-fosfato-G). Em geral, os sítios CpG estão ausentes em genomas de mamíferos, provavelmente devido ao potencial mutagênico de 5 mC para desaminação para formar timinas (Coulondre, et al., 1979).

Apesar da principal função da metilação ser silenciar pedaços do DNA através da transcrição, de forma durável, este encargo se intensifica juntamente com a presença de estímulos e propulsores hipermetilados (Angeloni & Bogdanovic, 2019). Isso gera sequências de hipermetilação eminentes, podendo ser descobertas no DNA circulantes, também chamado de DNA satélite. Quando ocorre a metilação, a ligação é estabelecida a partir de potencializadores, sendo capaz de bloquear o coeficiente de transcrição, por meio de proteínas ligadas ao grupamento metil (Lieberman, et al., 2019).

A metilação participa da regulação da expressão gênica, o padrão gera uma atividade dinâmica de metilação e desmetilação. Partindo desse princípio, as células apresentam um modelo efetivo que repara a transcrição dos genes. A metilação é responsável por controlar diversos processos celulares desde o desenvolvimento precoce até a velhice, silenciando alguns genes. Além disso, nossos hábitos são responsáveis por regular a metilação. Este processo não é acidental ou desordenado, ele representa uma propriedade específica ligando-se a uma região específica, reforçando o padrão adquirido. A alteração da expressão gênica se dá pela promoção de grupos metil, causando mudanças da composição nas principais ranhuras do DNA, que alteram a ligação proteína-DNA (Song et al., 2019).

O princípio básico da metilação é a presença de enzimas específicas, que são elas: escritoras, apagadoras e leitoras, separadas nessas três categorias. As escritoras promovem a ligação do grupamento metil. Os apagadores transformam e apagam o mesmo grupo. As leitoras identificam e se aderem ao grupo metil, gerando a expressão gênica. São nomeadas DNA metiltransferase (DNMT), especificamente três principais dessas enzimas fazem parte da catalisação do grupo metil e são elas: Dnmt1, Dnmt3a e Dnmt3b (Xie, et al., 1999). A Dnmt1 é considerada a Dnmt de reparo, por manter a cadeia de metilação padronizada, faz a alteração do DNA hemimetilado de preferência (Goto et al., 1994) e participa da replicação do DNA (Leonhardt, et al., 1992), desencadeando um papel importantíssimo na divisão celular.

Já a Dnmt3a e a Dnmt3b partem do mesmo princípio e atribuição, mas o que as diferem da Dnmt1 é o modelo de expressão gênica. São mencionadas como DnmTs *de novo*, pois podem induzir a metilação em um DNA “nu”, recém replicados, sem pontos específicos de ligação, ou seja, não possuem a preferência em se ligar à DNA hemimetilado (Okano, et al., 1999). Uma conjectura propõe a intervenção de RNA, conduzindo as DnmTs a silenciarem pedaços específicos de DNA (Morris, Chan, Jacobsen, & Looney, 2004).

3.3 Uso de Ansiolíticos e Antidepressivos na Gravidez e Seus Efeitos Transgeracionais Adversos

A utilização de medicamentos antidepressivos durante a gravidez, tem sido cada vez mais comum, uma vez que mulheres portadoras de transtornos antes ou durante a gestação apresentam maior necessidade da utilização dos fármacos. Existe algumas classes de medicamentos mais comuns e utilizados nos tratamentos de transtornos de humor, que são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores da recaptção da serotonina norepinefrina (IRSN), antidepressivos tricíclicos (ATC ou ADT), ansiolíticos (benzodiazepínicos), inibidores de recaptção noradrenalina-dopamina (IRND) e inibidores de monoaminoxidase (IMAO). Os fármacos comumente utilizados são pertencentes à classe dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), possuindo custo baixo e acessível, contendo menos efeitos colaterais e baixa toxicidade que possa afetar o bebê (Chaudron & Pies, 2003)

Por questões éticas, pouco se sabe sobre a eficácia e segurança de fato dos antidepressivos durante a gravidez, tendo em vista que há poucos testes clínicos em gestantes. A partir desse ponto surge a controvérsia, pois há uma psicopatologia a ser tratada, mas por outro lado o feto pode ter complicações, tais como má formação fetal de uma forma geral. Neste sentido, alguns estudos recentes realizados nos EUA de diversas pesquisas, levantam algumas controvérsias sobre o uso no primeiro trimestre. Além disso, fazer uma interrupção abrupta do tratamento devido à gestação pode trazer sérias consequências, pois a depressão profunda tem uma maior tendência ao uso de álcool e de drogas ilícitas, falta de apetite (Orr & Miller, 1995). Dessa forma, além de prejudicial para mãe, o feto seria diretamente afetado.

Nesse contexto, existe ainda um outro ponto a ser levado em consideração, pois além dos riscos acima, também existe um real risco de depressão pós parto ou DPP (Austin et al., 2004), além de inúmeros transtornos de humor que afetam mulheres no puerpério, as mudanças hormonais nas primeiras semanas após o parto, causam “baby blues” (O’Hara, 1997; Souza, et al., 1997), ou “puerperal blues” (Chaudron & Pies, 2003), que seria uma grande tristeza ou até melancolia presente nesse período. O tratamento não adequado ou não tratar tais transtornos, é ainda mais prejudicial para a qualidade da vida do bebê, tendo em vista que a mãe já não faz o seu papel, de acolher e mantém o bem estar da criança pois a sua condição de saúde é prejudicada (Beck et al., 1995).

Tabela 1 - Indicação de fármacos que podem ser utilizados durante a amamentação, fármacos com possível atenção durante o tratamento e contra indicação na amamentação.

| Classe | Denominação genérica | Possíveis riscos | Observações acerca do uso na gestação |
|-------------|--|---|---|
| ISRS | Bromidrato de citalopram; Cloridrato de fluvoxetina; Cloridrato de paroxetina; Cloridrato sertralina; Oxalato de escitalopram. | Nascimento prematuro; Aborto espontâneo; Baixo peso ao nascer; Hipertensão pulmonar. | Antidepressivos mais requisitados; Recaída ao interromper medicação. |
| ADT | Cloridrato de amitriptilina; Cloridrato de clomipramina; Cloridrato nortriptilina | Nascimento prematuro; Aborto espontâneo; Baixo peso ao nascer; Hipertensão pulmonar; Síndrome da má adaptação. | Monitoramento terapêutico; Ajuste da dose adequada. |
| IRND | Cloridrato de bupropiona. | Nascimento prematuro; Aborto espontâneo; Baixo peso ao nascer; Hipertensão pulmonar; Síndrome da má adaptação. | Sem observações definidas. |
| IMAO | Cloridrato de selegilina | Nascimento prematuro; Aborto espontâneo; Baixo peso ao nascer; Síndrome da má adaptação. | Hipotensão ortostática. |

Fonte: Adaptação do artigo, Borges, L.P. Impactos do uso de antidepressivos em gestantes e lactantes. 2020.

Tabela 2 - Possíveis riscos de fármacos de acordo com a classe e denominação genérica durante o uso na gestação.

| Indicações durante a amamentação | Exige atenção durante a amamentação | Contraindicação na amamentação |
|---|--|--------------------------------|
| Amitriptilina; Citalopram; Escitalopram; Fluoxetina; Fluvoxamina; Nortriptilina; Paroxetina; Sertralina. | Bupropiona; Maprotilina; Nefazodona; Venlafaxina. | Doxepina. |

Fonte: Adaptação do artigo, Borges, L.P. Impactos do uso de antidepressivos em gestantes e lactantes. 2020.

Muitos estudos não mostraram uma ligação direta entre o uso de antidepressivos e defeitos congênitos, especialmente doenças cardiovasculares. A maioria dos dados disponíveis refere-se à segurança dos ISRSs, atualmente a classe de antidepressivos comumente mais usados (Balkowiec-Iska et al., 2015). Os efeitos teratogênicos dos ISRSs podem ser devido aos efeitos direto da serotonina no feto. Agente teratogênico é o responsável físico, químico e biológico que causa modificação no processo de formação embrionária (Tabela 1). Esse agente carrega um papel considerável na formação de estruturas cardíacas específicas, dessa forma, essa classe de medicamentos impedem a recaptação de serotonina e são responsáveis por essa lesão cardiovascular (Sadler et al., 2011).

Medicamentos como citalopram, sertralina, fluoxetina e fluvoxamina são os mais indicados mundialmente para a utilização de depressão com ou sem ansiedade. Citalopram e fluoxetina em particular, não são recomendados para lactantes pois crianças expostas a substâncias contidas nestes medicamentos apresentam ganho de peso menor (Coltri et al., 2019). A fluoxetina e a paroxetina têm sido associadas a um risco aumentado de defeitos congênitos. Há uma necessidade de monitoramento contínuo sob os efeitos adversos durante o uso desses medicamentos (Tabela 2). Mas para alguns pesquisadores tanto a fluoxetina e citalopram, mas também escitalopram são medicamentos considerados aceitáveis para o tratamento, já os antidepressivos tricíclicos não são recomendados para uso no terceiro trimestre devido a indícios de abstinência neonatal (Biblioteca Virtual em Saúde, Atenção Primária em Saúde, 2018).

Alguns cuidados clínicos devem ser observados, pois, apesar desses fármacos não apresentarem evidências de causas no neurodesenvolvimento em bebês durante a gravidez, existe uma incidência de partos prematuros durante o uso prolongado do medicamento e abstinência em recém-nascidos apresentando tremores, inquietação e nervosismo durante o primeiro mês de vida. Vários antidepressivos e estabilizadores de humor comumente usados podem sofrer alterações farmacocinéticas substanciais durante a gravidez que podem alterar as concentrações do medicamento e, assim, contribuir para a resposta ao medicamento e/ou efeitos adversos (Deligiannidis, et al., 2014)

Segundo a Health Canada, foi notificado que cerca de 1,5% e 3% das crianças vêm a vida apresentando uma malformação congênita. Por volta de 70% das crianças que são acometidas, a causa não é conhecida e de 4 a 5% são medicamentos. Consequentemente, acusar o uso de drogas por toda e qualquer malformação congênita seria um complexo e equivocado.

4. Considerações Finais

Tendo em vista que a epigenética está cada dia mais presente, torna-se instrumento de estudo para melhorar a vida de muitas pessoas, através do mapeamento de alterações genéticas, o processo de metilação do DNA, abordando os prejuízos do uso de tais medicamentos e seus efeitos, que se estendem às próximas gerações, tornando uma pré-disposição genética á

transtornos de humor. Pessoas que apresentam transtornos antes mesmo da gravidez, estão suscetíveis a transmitir genes aos seus descendentes quando não tratado, assim como também o uso de medicamentos para controlar depressão, ansiedade, estresse e demais transtornos, apresentam índices baixos, porém não descartando a possibilidade de afetar o neurodesenvolvimento do bebê.

Como trabalhos futuros, espera-se a investigação mais aprofundada sobre a epigenética e o incentivo de profissionais sobre este campo extenso da ciências para melhor orientar relato de possíveis casos agregados a epigenética, além de poder levar a frente este conteúdo sobre os possíveis hábitos dos pais durante a gestação que podem afetar o feto e o desenvolvimento comportamental do bebê, para pessoas que não tenham tanto conhecimento. Esse esclarecimento pode ser realizado por meio de artigos experimentais e de revisão, projetos de extensão, mídias sociais e podcasts, com finalidade de adquirir conhecimento e buscar melhor qualidade de vida para as futuras gerações.

Referências

- Andrews, B., Brewin, C. R., Philpott, R., & Stewart, L. (2007). Transtorno de estresse pós-traumático de início tardio: uma revisão sistemática das evidências. *Am J Psiquiatria*, 164(9), 1319-1326.
- Angeloni, A., & Bogdanovic, O. (2019). Enhancer DNA methylation: implications for gene regulation. *Essays in biochemistry*, 63(6), 707-715.
- Austin, M. P. (2004). Antenatal screening and early intervention for perinatal distress, depression and anxiety: Where to from here? *Archive of Woman Mental Health*, 7(1), 1-6.
- Balkowiec, E. (2015). The safety of SSRI use in pregnancy. *Psychiatr Pol*, 49, 1113-1115.
- Bloch, M., Daly, R. C., & Rubinow, D. R. (2003). Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Compr Psychiatry*, 44(3), 234-246, 2003.
- Beck, C. T. (1995). The effects of postpartum depression on maternal-infant interaction: a meta-analysis. *Nursing research*, 44(5), 298-304
- Bernardo, W. M., Nobre, M. R. C., & Jatene, F. B. (2004) A prática clínica baseada em evidências. Parte II: buscando as evidências em fontes de informação. *Rev Assoc Med Bras*, 50(1), 1-9.
- Boyce, P., & Hickey, A. R. (2005). Psychosocial risk factors to major depression after childbirth. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, 40(8), 605-612.
- Biblioteca Virtual em Saúde, Atenção Primária em Saúde (BVS). Como tratar a depressão na gestação?
- Carmo, T. A., & Nitri, S. M. O. O. (2004). Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. *Cad Saúde Pública*, 20, 1004-13.
- Chaudron, L. H., & Pies, R. W. (2003). The relationship between postpartum psychosis and bipolar disorder: a review. *J Clin Psychiatry*, 64(11), 1284-1292.
- Chun-Fai-Chan, B., Koren, G., & Faye, I. (2005). Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192(3), 932-936.
- Coltri, F. (2019). Antidepressivos de inibidores seletivos são os mais usados - *Jornal da USP*.
- Colouandre, C., Miller J., Farabaugh, P., & Gilbert, W. (1978). Molecular basis of base substitution hotspots in *Escherichia coli*. *Nature*, 274(5673), 775-780.
- Deans, C., & Maggert, K. A. (2015). What do you mean, "epigenetic"? *Genetics*, 199(4), 887-896.
- Deligiannidis, K. M., Byatt, N., & Freeman, M. P. (2014) Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *Journal of clinical psychopharmacology*, 34(2), 244-255.
- Edwards, J. (2005). Newer and older antidepressants in long-term pharmacotherapy. Advances in psychiatric treatment. *Cambridge University Press*, 11(3), 184-194.
- Franklin, T. B., Russing, H., Weiss, I. C., Graff, J., Linder, N., Michalon, A., Vizi, S., & Mansuy, I. M. (2010). Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations. *Biological psychiatry*, 68(5), 408-415.
- Frizzo, G. B., & Piccinini, C. A. (2005) Interação mãe-bebê em contexto de depressão materna: aspectos teóricos e empíricos. *Psicologia: Estudos*, 10-1.
- Garfield, L., Holditch-Davis, D., Carter, C. S., McFarlin, B. L., Schwertz, D., & Seng, J. S. (2015). Risk factors for postpartum depressive symptoms in low-income women with very low-birth-weight infants. *Advances in Neonatal Care Journal*, 15(1), 3-8.
- Gavin, Norma, I., Gaynes, Brandley, N., Lohr, Kathleen, N., Meltzer, B., Samantha, M., Gartlehner, Gerald, M., & Swinsoni. (2005). Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics & Gynecology*, 106(5), 1071-1083.

- Goto, K., Numata, M., Komura, J., Ono, T., Bestor, T., & Kondo, H. (1994). Expression of DNA methyltransferase gene in mature and immature neurons as well as proliferating cells in mice. *Differentiation*, 56 39-44.
- Grigoriadis, S., Graves, L., Peer, M., Mamisashvili, L., Tomlinson, G., Vigod, S. N., Dennis C., Steinner, M., Brown, C., Cheung, A., Dawson, H., Rector, H. A., Guenette, M., & Richter, M. (2018). Maternal Anxiety During Pregnancy and the Association With Adverse Perinatal Outcomes: Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 79(5).
- Hipwell, A. E., Goossens, F. A., Melhuish E. C., & Kumar, R. (2000). Severe maternal psychopathology and infant-mother attachment. *Development and psychopathology*, 12(2), 157-175.
- Jablensky, A. V. (2005). Pregnancy, delivery, and neonatal complication in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*, 162(1), 79-91.
- Kendell, R. E. (1985). Emotional and physical factors in the genesis of puerperal mental disorders. *Journal of psychosomatic research*, 29, 3-11.
- Kinsella, M. T., & Monk, C. (2009). Impact of maternal stress, depression and anxiety on fetal neurobehavioral development. *Clinical obstetrics and gynecology*, 52(3), 425-440.
- Klaus, M. H., Kennel, J. H., & Klaus, P. (2000). Attachment: Building the foundation for secure attachment and independence. *Artmed*.
- Leite, S. N., Vieira, M., & Veber, A. P. (2008). Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciência Saúde Coletiva*, 13(1), 793-802.
- Leonhardt, H., Page, A., Weier, H., & Bestor, T. (1992). A targeting sequence directs DNA methyltransferase to sites of DNA replication in mammalian nuclei. *Cell*, 71(5), 865-873.
- Lieberman, N., Wang, S., & Greer, E. (2019). Transgenerational epigenetic inheritance: from phenomena to molecular mechanisms. *Current opinion in neurobiology*, 59, 189-206.
- Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology. American College of Neuropsychopharmacology*, 38(1), 23-38.
- Morris, K., Chan, S., Jacobsen, S., & Looney, D. (2004). Small interfering RNA-induced transcriptional gene silencing in human cells. *Science*, 305, 1289-1292.
- Musillo, C., Berry, A., & Cirulli, F. (2022). Prenatal psychological or metabolic stress increases the risk for psychiatric disorders: the "funnel effect" model. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 136.
- O'Hara, F. (1997). The nature of postpartum depression. Em Cooper, P., & Murray, L. Postpartum depression and child development. *New York: Guilford*. 3-31.
- Okano, M., Bell, D., Haber, D., & Li, E. (1999). DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development. *Cell*, 99(3), 247-257.
- Ornoy, A., Weinstein, L., & Ergaz, Z. (2017). Antidepressants, antipsychotics, and mood stabilizers in pregnancy: What do we know and how should we treat pregnant women with depression. *Birth defects research*, 109(12), 933-956.
- Orr, S., & Miller, C. (1995). Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiologic reviews*, 17, 165-171.
- Osorio-de-Castro C. G. S., Paumgarten, F. J. R., & Silver, L. D. (2004). O uso de medicamentos na gravidez. *Ciência Saúde Coletiva*, 9, 987-96.
- Oliver, J. D., Åkerud, H., & Poromaa, I. S. (2015). Antenatal depression and antidepressants during pregnancy: Unraveling the complex interactions for the offspring. *European journal of pharmacology*, 753, 257-262.
- Sadler, T. (2011). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and heart defects: potential mechanisms for the observed associations. *Reproductive toxicology*, 32(4), 484-489.
- Sanz, E. J. De-las-Cuevas, C., Kiuru, A., Bate, A., & Edwards, R. (2005). Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet*, 365(9458), 482-487.
- Seng, J. S. (2001). Posttraumatic stress disorder and pregnancy complications. *Obstetrics & Gynecology*, 97(1), 17-22.
- Silva, A. F. B., Lima, L. F., & Figueiredo, J. R. (2021). Estratégias para a melhoria da eficiência do cultivo folicular in vitro: Importância da suplementação do meio e estudo das alterações epigenéticas. *Research, Society and Development*, 10(9).
- Song, Y., Van Den Berg, S., Markoulaki, S., Soldner, F., Dall'agnese, A., Henninger, J., Drotar, J., Rousenau, N., Cohen, M., & Young, R. (2019). Dynamic Enhancer DNA Methylation as Basis for Transcriptional and Cellular Heterogeneity of ESCs. *Molecular cell*, 75, 905-920.
- Souza, C. A., Burtet, C. M., & Busnello, E. A. (1997). A gravidez como condição de saúde mental e de doença psiquiátrica. *Revista Científica Maternidade, Infância e Ginecologia*, 17(1), 38-47.
- Uher, R., Tansey, K. E., Dew, T., Maier, W., Mors, W., Mors, O., Hauser, J., Dernovsek, M. Z., Henigsberg N., Souery, D., Farmer, A., & McGuffin, P. (2014). An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *The American journal of psychiatry*, 171(12), 1278-1286.
- Underwood, L., & Waldie K (2017). The effect of paternal depression on depressive symptoms in adolescent offspring. *The lancet psychiatry*, 12(4), 889-890.

Van Den Berg, & Marcoen, A. (2014). High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems, and anxiety in 8- and 9-year-olds. *Child development*, 75(4), 1085-1097.

Xie, S., Wang, Z., Okano, M., Nogami, M., & Li, Y. (1999). Cloning, expression and chromosome locations of the human DNMT3 gene family. *Gene*, 236, 87-95.

Zhang, L., Lu, Q., & Chang, C. (2020). Epigenetics in Health and Disease. *Advances in experimental medicine and biology*, 1253, 3-55.