Repercussões na saúde de experiências traumáticas na infância

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

FMUC

kelicosmar@gmail.com

Raquel Costa Marques – Março 2017

Índice

1. **Resumo/*Abstract*** 3

2. **Palavras-chave/ *Keywords*** 5

3. **Introdução** 6

4. **Materiais e Métodos** 9

5. **Resultados e Discussão**

a. Definição de experiências de adversidade precoce – estudos ACE 10

b. Mecanismos fisiopatológicos de doença 12

c. Doenças médicas associadas a EAP 18

d. Limitações dos estudos realizados 23

e. Prevenção e Intervenção no contexto de experiências traumáticas 25

f. Reflexão pessoal 27

6. Conclusão 29

7. **Agradecimentos** 30

8. **Referências Bibliográficas** 31

1. Resumo/*Abstract*

The development of a person is influenced by its environment. The acquisition of social, motor and functioning skills, takes place in critical windows of development, from birth and throughout their childhood that will go on for the rest of our lives, shaped by the experiences and adversities we come across. But what if traumatic experiences occur at an early age? The purpose of this review is to reflect upon the consequences of those experiences in physical health and their presentation as medical conditions. It will also assess risk factors, and unhealthy behavior associated with childhood trauma.

The results show that childhood trauma is associated with an increased risk of developing psychiatric and physical pathology in adulthood, regarding cardiovascular, auto immune, metabolic and oncological diseases, being the leading causes of morbidity and mortality in developed countries nowadays. This increased risk is not totally explained by risk behaviors alone. However the link between Adverse Childhood Experiences and medical conditions is not linear or even cause-effect because it is shaped by multiple factors, associating risk behavior, co-morbidities and several types of trauma that contribute to higher rates of adult diseases. Further studies are required for a better understanding of the biological mechanisms related to trauma, connecting the findings from pediatrics, psychiatry and neurobiology field.

Early detection is essential for the prevention of unhealthy behaviors and both physical and psychiatric conditions associated with childhood trauma.

O desenvolvimento de um indivíduo é influenciado pelo meio em que se insere. A aquisição de competências sociais, motoras e funcionais ocorre em períodos críticos de

desenvolvimento que se processam sobretudo desde o nascimento e ao longo da infância, mas que continuam pelo resto da vida, moldados pelas experiências e adversidades vivenciadas. Mas o que acontece se ocorrerem experiências traumáticas em idade precoce?

Este trabalho pretende ser uma reflexão sobre as consequências destas experiências na saúde física e a sua apresentação como patologia médica. Irá incidir também sobre fatores de risco, comportamentos e estilos de vida não saudáveis, associados às experiências traumáticas na infância.

Os resultados obtidos confirmam que as experiências traumáticas na infância se associam a um risco aumentado de problemas do foro psiquiátrico e físico na vida adulta cursando com doenças cardiovasculares, auto-imunes, metabólicas, oncológicas, que são atualmente as causas principais de morbilidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Este risco aumentado não é completamente explicado apenas pela existência de comportamentos de risco. No entanto, a relação entre as experiências de adversidade precoce e as patologias biomédicas não é linear nem se pode dizer que seja causal, porque depende de uma variedade de fatores, associando comportamentos de risco, co-morbilidades, e diferentes tipos de trauma que no conjunto se relacionam com um risco acrescido de patologias na idade adulta.

Novos estudos são necessários para compreender melhor os mecanismos biológicos associados ao trauma, associando os achados das áreas de pediatria, psiquiatria e neurobiologia.

A deteção precoce é fundamental para prevenir: tanto comportamentos de risco que ponham em causa a saúde pública, como para evitar as co-morbilidades físicas e psiquiátricas associadas a adversidade precoce.

2. Palavras-chave/ *Keywords*

Experiências de Adversidade Precoce, Trauma Infantil, Stress tóxico

Adverse Childhood Experiences, Childhood Trauma, Early Adverse Experiences, Toxic Stress

3. Introdução

Os eventos traumáticos que decorrem durante a infância, usualmente persistem ao longo da vida. O tempo não cura, apenas esconde.[1]

Segundo Flaherty[2] as experiências traumáticas na infância são surpreendentemente comuns nos primeiros anos de vida, geralmente não são reconhecidas, podem ser identificadas durante a infância retrospetivamente pelas crianças e pelos cuidadores, e podem começar a manifestar-se como saúde problemática e somatização, mesmo durante a própria infância. Reconhecer estes factos é o primeiro passo para intervenção precoce.

Muitos dos problemas de saúde pública são o resultado de comportamentos de risco compensatórios, como o tabagismo, a sobre-ingestão alimentar, alcoolismo e a toxicodependência. É, portanto, imperativa a deteção atempada dos traumas na infância.

As experiências de adversidade precoce (EAP) compreendem cinco características: são nocivas, frequentemente crónicas, angustiantes/perturbantes, cumulativas e de gravidade variável.[3]

A sua recorrência associa-se a um maior risco patológico, quer físico quer do foro psiquiátrico, sendo o padrão mais comum das EAP; embora seja possível referir-se a apenas um evento traumático. O efeito cumulativo, também chamado de trauma complexo compreende múltiplas experiências de adversidade. O stress crónico é uma resposta prolongada do organismo que perde a sua função protetora de vigilância e tem um impacto negativo na saúde.

Por sua vez a gravidade de um trauma singular, embora possa ser qualificada em critérios convencionados, é percecionada de acordo com a interpretação pessoal da criança em causa e é influenciada por fatores endógenos, resiliência, e exógenos, como a existência de uma rede de

suporte. O contexto social e racial em qua a criança se insere também tem um papel relevante na avaliação da situação traumática pela criança. Segundo Chartier, apesar da subjectividade individual da criança, algumas categorias de adversidade, como é o caso do abuso físico e sexual, teriam uma maior influência traumática. É difícil ainda distinguir entre o impacto de maus-tratos e o impacto de ambiente adverso na infância de modo geral, e poucos estudos tentaram obter essa distinção, uma vez que os maus-tratos não são um fenómeno independente, mas ocorrem em ambientes que podem ter associados muitos atributos negativos.[4]

Estudos demonstram que crianças expostas a adversidade terão risco acrescido de desenvolver problemas psicológicos e de comportamento e de obter piores resultados académicos.[4] Existe também uma associação em jovens adultos, a maiores taxas de perturbações de ansiedade, depressão, ideação e tentativa de suicídio e consumo de substâncias ilícitas.[5]

Por outro lado, associam-se também a problemas sociais complexos na adolescência e idade adulta, como comportamentos violentos, gravidez na adolescência, sentenças de prisão e desemprego que sugerem um efeito cíclico em que indivíduos com scores ACE mais altos terão maior risco de expor os seus filhos a experiências de adversidade precoce.[6] Também se sabe que mulheres que recorreram a múltiplas interrupções voluntárias da gravidez (IVG) terão maior probabilidade de serem vítimas de experiências de adversidade precoce que mulheres que se submeteram a apenas uma (ou nenhuma) IVG.[7]

As EAP estão associadas a um risco prematuro de mortalidade [4], bem como a maiores custos com a saúde, e maior taxa de prescrição medicamentosa. [5]

O abuso infantil está relacionado a risco acrescido de pior saúde física no adulto, de

magnitude comparável à associação entre abuso infantil e pior *outcome* psicológico.[8] O bem estar físico e psicológico é indissociável, pelo que muitas vezes ocorre concomitantemente a existência de patologia biomédica e psiquiátrica, tendo esta última um aparente efeito negativo acrescido sobre o quadro médico, segundo vários estudos.

Esta revisão tem por foco o impacto na saúde física das experiências traumáticas na infância.

Ao longo deste trabalho vão ser descritas as patologias que parecem ter um risco aumentado, associado às experiências traumáticas na infância.

4. Materiais e Métodos

Recorrendo aos serviços da biblioteca dos Hospitais da Universidade de Coimbra, utilizando os termos "Adverse Childhood Experience" e "Early Adverse Experiences", numa primeira fase, em 2016, foi realizada uma pesquisa na Medline, abrangendo um período de dez anos, que compreendeu 212 artigos. Após a análise dos resumos destes artigos, foram lidos na íntegra 90 e selecionados 37, aos quais foram acrescentados 12 sugeridos nos artigos, para além de um livro da temática, da autoria do Prof. Orientador, Dr. Manuel Quartilho, intitulado "O Processo de Somatização".

Durante o processo de seleção, exclui todos os artigos que apresentavam uma amostra de estudo com características específicas não representativas da população geral, quer por serem relativos a populações isoladas, como estudos em prisões, relativos a uma só profissão, estudos em militares, ou por serem amostras populacionais de dimensões reduzidas, que não transmitiam confiança estatística, que validasse os resultados obtidos. A única exceção foram estudos nacionais de interesse sobre a realidade da comunidade portuguesa. Entre estudos semelhantes de resultados comparáveis, analisei as variáveis aplicadas e escolhi os que apresentavam uma estrutura mais clara e abrangente.

5. Resultado e Discussão

a. Definição de experiências de adversidade precoce – estudos ACE

Atualmente, as causas principais de morbilidade e mortalidade nos países desenvolvidos estão relacionadas com comportamentos em saúde e estilos de vida. Estes fatores são considerados até as próprias causas de morte [9]. Os estudos de experiências de adversidade precoce (Adverse Childhood Experiences – ACE study) realizados por Felitti et al. pretendiam averiguar retrospetivamente e prospectivamente o impacto das experiências de adversidade precoce na saúde do adulto, em termos de fatores de risco e incidências, qualidade de vida, utilização dos serviços de saúde e mortalidade. Primeiramente foi questionada clínica prévia de doença cardíaca isquémica (incluindo enfarte ou uso de nitroglicerina em angina), cancro, acidente vascular, bronquite ou enfisema, diabetes, hepatite ou icterícia e fraturas ósseas (como sinal de risco de lesões não intencionais), bem como uma pergunta de auto-avaliação do estado de saúde do indivíduo, por ser fortemente preditiva de mortalidade.

O questionário elaborado interrogava sobre a exposição a critérios definidos de adversidade precoce, limitado aos primeiros dezoito anos de vida, que se dividiam, primeiramente em dois espectros distintos: abuso sofrido por o próprio - subdividido nas categorias de abuso físico, psicológico e sexual; e disfunção no lar, relacionado com o ambiente em que o indivíduo estava inserido, categorizado em abuso de substâncias, doença mental, violência doméstica contra a mãe/madrasta e familiar a cumprir pena. O questionário consistia em dezassete questões divididas pelas sete categorias e o score obtido variava entre zero (sem exposição/ respondeu não em todas as categorias) e sete (pelo menos uma resposta afirmativa em cada categoria/ exposição a todas as categorias). (Tabela 1)

Tabela 1: Categorias de experiências traumáticas na infância

Category of childhood exposure[a]	Prevalence (%)	Prevalence (%)
Abuse by category		
Psychological		**11.1**
(Did a parent or other adult in the household . . .)		
Often or very often swear at, insult, or put you down?	10.0	
Often or very often act in a way that made you afraid that you would be physically hurt?	4.8	
Physical		**10.8**
(Did a parent or other adult in the household . . .)		
Often or very often push, grab, shove, or slap you?	4.9	
Often or very often hit you so hard that you had marks or were injured?	9.6	
Sexual		**22.0**
(Did an adult or person at least 5 years older ever . . .)		
Touch or fondle you in a sexual way?	19.3	
Have you touch their body in a sexual way?	8.7	
Attempt oral, anal, or vaginal intercourse with you?	8.9	
Actually have oral, anal, or vaginal intercourse with you?	6.9	
Household dysfunction by category		
Substance abuse		**25.6**
Live with anyone who was a problem drinker or alcoholic?	23.5	
Live with anyone who used street drugs?	4.9	
Mental illness		**18.8**
Was a household member depressed or mentally ill?	17.5	
Did a household member attempt suicide?	4.0	
Mother treated violently		**12.5**
Was your mother (or stepmother)		
Sometimes, often, or very often pushed, grabbed, slapped, or had something thrown at her?	11.9	
Sometimes, often, or very often kicked, bitten, hit with a fist, or hit with something hard?	6.3	
Ever repeatedly hit over at least a few minutes?	6.6	
Ever threatened with, or hurt by, a knife or gun?	3.0	
Criminal behavior in household		
Did a household member go to prison?	3.4	**3.4**
	Any category reported	**52.1%**

[a]An exposure to one or more items listed under the set of questions for each category.

1 Felitti et al.

Deste estudo referência no campo das experiências traumáticas, retiraram-se várias conclusões sobre as quais assentam estudos posteriores. Ficou evidente que o impacto das experiências de adversidade precoce no estado de saúde durante a vida adulta era relevante e cumulativo. A maioria dos pacientes expostos a uma categoria de abuso infantil ou disfunção no lar foram também expostos a mais pelo menos outra. Ficou patente que, mais que tentar estabelecer uma relação causal ou linear entre trauma específico e patologia no adulto, eram evidentes os efeitos na saúde de uma rede complexa de interações abrangendo uma grande variedade de comportamentos de risco e doenças que se associam às experiências de adversidade

precoce.

b. Mecanismos fisiopatológicos de doença

Segundo Felitti [10] existem dois mecanismos gerais pelos quais as EAP se transformam em doenças biomédicas: a doença como consequência tardia de mecanismos de *coping*, ou seja comportamentos de risco que levam ao aparecimento de doença, tendo como causa primária a adversidade precoce, e a doença causada pelo stress crónico, mediada pela hipercortisolémia e procitocinas inflamatórias.

Como fatores de risco comportamentais associados às causas principais de morbilidade e mortalidade atuais em países desenvolvidos, nos primeiros estudos [11] consideraram-se o tabagismo, obesidade severa, inatividade física/sedentarismo, humor deprimido, tentativas de suicídio, alcoolismo, toxicodependência, abuso de estupefacientes parentéricos, número elevado de parceiros sexuais (mais de cinquenta) e história de doenças sexualmente transmissíveis.

Estudos posteriores confirmaram esta associação entre experiências traumáticas na infância, comportamentos de risco e morbilidade na vida adulta.

Campbell et al. [12] aplicaram um questionário em larga escala, o Behavioral Risk Factor Surveillance System survey, no qual se obteve uma amostra de 48,526 adultos que completaram o módulo ACE incluído. Destes 55,4% referiram pelo menos uma experiência traumática e 13,7% referiram ter sofrido quatro ou mais EAP, o cut-off utilizado a partir do qual se evidenciam efeitos fisiológicos [13]. Numa amostra tão vasta, puderam retirar-se várias inferências, como uma distribuição de scores ACE mais elevados associado a faixas etárias mais jovens, a mulheres, a fazer parte de uma minoria, a baixa escolaridade e baixo rendimento. Sugeriu-se um efeito dose-resposta, associando o aumento de score a maiores comportamentos

de risco, depressão e incapacidade. Para além disso, de maneira geral, o aumento de score foi também acompanhado do aumento de morbilidades. Assim é de notar que um score maior ou igual a quatro acarreta probabilidade aumentada para *binge drinking*, alcoolismo marcado, tabagismo, comportamentos de risco, para contração de HIV, diabetes, enfarte do miocárdio, doença coronária, acidente vascular cerebral, depressão, incapacidade por doença e uso de equipamento especial associado a esta.

Uma das conclusões mais relevantes (obtida através de um modelo de regressão logística múltipla) é que componentes individuais de ACEs têm diferentes relações com os seus outcomes, ou seja, estão associados a diferentes comportamentos de risco e co-morbilidades. (Tabela 2).

Tabela 2: Relação entre categorias de experiências *traumáticas e comportamentos de risco/patologias associadas*

	Physical abuse[a]	Sexual abuse[a]	Verbal abuse[a]	Mental illness[a]	Substance abuse[a]	Separation/ divorce[a]	Violence in adults[a]	Incarceration[a]
Binge drinking	0.90 (0.73, 1.12)	1.13 (0.89, 1.44)	**1.29** (1.11, 1.50)**	0.96 (0.81, 1.15)	1.09 (0.95, 1.26)	1.09 (0.94, 1.26)	1.10 (0.90, 1.33)	1.03 (0.79, 1.35)
Heavy drinking	0.80 (0.59, 1.08)	1.03 (0.75, 1.41)	1.23 (0.98, 1.54)	1.08 (0.85, 1.38)	1.16 (0.95, 1.42)	1.20 (0.98, 1.46)	1.26 (0.96, 1.67)	1.18 (0.83, 1.66)
Smoking	1.14 (0.92, 1.40)	**1.26* (1.01, 1.56)**	**1.22** (1.04, 1.44)**	0.85 (0.71, 1.02)	**1.38*** (1.19, 1.60)**	**1.52*** (1.30, 1.78)**	1.13 (0.93, 1.36)	1.17 (0.92, 1.48)
Risky HIV behavior	1.35 (0.87, 2.08)	**2.03* (1.28, 3.23)**	1.15 (0.79, 1.66)	1.38 (0.94, 2.03)	1.34 (0.92, 1.94)	1.10 (0.76, 1.61)	0.80 (0.50, 1.28)	**2.21** (1.37, 3.56)**
Obesity	0.97 (0.81, 1.16)	**1.59*** (1.31, 1.92)**	1.10 (0.97, 1.25)	**0.87* (0.75, 1.00)**	1.03 (0.92, 1.15)	0.99 (0.87, 1.12)	0.97 (0.83, 1.14)	0.93 (0.74, 1.18)
Diabetes	1.10 (0.85, 1.42)	**1.45* (1.08, 1.94)**	**1.22* (1.01, 1.47)**	1.00 (0.80, 1.25)	1.11 (0.93, 1.32)	1.00 (0.83, 1.22)	**0.76* (0.60, 0.97)**	1.06 (0.73, 1.54)
Myocardial infarction	1.31 (0.98, 1.74)	0.98 (0.67, 1.43)	1.13 (0.88, 1.46)	1.19 (0.84, 1.69)	1.22 (0.96, 1.55)	0.93 (0.71, 1.23)	0.92 (0.68, 1.23)	**1.85* (1.17, 2.92)**
Coronary heart disease	1.21 (0.91, 1.61)	1.14 (0.79, 1.63)	**1.36* (1.07, 1.73)**	1.11 (0.78, 1.57)	1.07 (0.84, 1.38)	**0.72* (0.55, 0.95)**	1.04 (0.79, 1.38)	1.38 (0.83, 2.31)
Stroke	1.14 (0.76, 1.71)	1.18 (0.80, 1.75)	1.04 (0.74, 1.45)	1.15 (0.80, 1.65)	1.12 (0.82, 1.52)	1.09 (0.81, 1.48)	0.96 (0.63, 1.44)	1.50 (0.85, 2.65)
Depression	**1.36** (1.12, 1.64)**	**1.80*** (1.49, 2.17)**	**1.64*** (1.41, 1.90)**	**2.78*** (2.39, 3.24)**	**1.23** (1.06, 1.41)**	**0.80** (0.69, 0.94)**	0.92 (0.77, 1.11)	**1.32* (1.03, 1.69)**
Disability caused by poor health	**1.48*** (1.24, 1.76)**	**1.34** (1.11, 1.62)**	**1.35*** (1.18, 1.55)**	**1.64*** (1.41, 1.91)**	**1.22** (1.08, 1.38)**	0.94 (0.82, 1.09)	0.94 (0.79, 1.11)	1.29 (0.99, 1.68)
Use of special equipment because of disability	**1.37* (1.06, 1.77)**	1.20 (0.92, 1.58)	0.98 (0.80, 1.21)	1.15 (0.91, 1.43)	1.12 (0.93, 1.36)	1.14 (0.87, 1.50)	0.93 (0.72, 1.19)	1.25 (0.84, 1.85)

Note: Model incorporates individual ACE categories as binary outcomes adjusting for age, race, gender, marital status, educational attainment, employment, region, and income. Boldface indicates statistical significance (*$p<0.05$; **$p<0.01$; ***$p<0.001$).
[a]Results shown as AOR (95% CI).
ACE, adverse childhood experience.

Campbell et al / Am J Prev Med 2016;50(3):344–352

2 Campbell et al.

O mecanismo base fisiológico explicativo da associação entre as EAP e as patologias médicas devido a stress prolongado é a chamada alostase, preconizada por Sterling e Eyer [14] em que processos biológicos têm sido provavelmente moldados pela evolução a fim de manter estabilidade face a mudanças, para maximizar a sobrevivência, [15] e a capacidade de detetar mudanças ambientais (externas) e fisiológicas (internas), levam à ativação de respostas adaptativas especializadas a partir de três sistemas altamente integrados: o sistema nervoso, endócrino e imunitário, que controlam os processos alostáticos. Embora este mecanismo adaptativo não seja nocivo como resposta a situações de stress tóxico no imediato, e possa promover adaptação às adversidades psicossociais na infância, estas mudanças podem tornar-se prejudiciais se persistirem desnecessariamente após o desaparecimento da ameaça inicial.

A exposição crónica a stressores psicológicos tem sido assim associada a ativação prolongada dos sistemas alostáticos com consequências fisiológicas nocivas- carga alostática e overload alostático [16]. Para além da exposição crónica ao longo da vida, desde o nascimento e ao longo da infância e até ao início da idade adulta, os sistemas mencionados sofrem maturação incorrendo em mudanças fisiológicas decorrentes do desenvolvimento normal que podem sofrer alterações na presença de stressores. Estas alterações e os seus efeitos na clínica, no entanto, variam largamente nos diversos estudos realizados e na resposta de indivíduo para indivíduo por três motivos principais:

- A natureza, duração, *timing*, e tipo de EAP, bem como os diferentes métodos de aferição destas, utilizados nos estudos;
- As características individuais de cada um levam a respostas diferentes mesmo

face a circunstâncias adversas semelhantes, dependendo de fatores como a resiliência e vulnerabilidade da pessoa (influenciadas pelo *background* genético e experiências anteriores);

- As EAP podem ter um impacto a nível dos múltiplos sistemas alostáticos (multifinalidade), mas outros fatores não associados a estas poderão também interferir nesses mesmos sistemas (equifinalidade), atenuando ou potenciando a associação entre as experiências de adversidade e a alostase.

A resposta neurobiológica aos stressores psicológicos é iniciada pela deteção destes estímulos através de uma rede que inclui o tálamo, córtex sensorial e amígdala que evoluiu para identificar ameaças ambientais à sobrevivência [17]. A estimulação da amígdala é mediada inibitoriamente pelo hipocampo (processos de aprendizagem e memória de experiências prévias) e pelo córtex pré-frontal (funções executivas como a atenção e de meta-cognição). A resposta da amígdala aos estímulos stressores leva por um lado à ativação do cerúleo, aumentando o nível de alerta e atenção ao ambiente e desencadeando uma reação do sistema simpático (reação de fuga), que pode também desencadear inflamação; por outro lado, é também responsável pela ativação do núcleo paraventricular do hipotálamo, induzindo a resposta neuroendócrina ao stress, com aumento do aporte metabólico e cursando com o eventual controlo parassimpático de retorno à homeostase. Nas situações de stress tóxico durante períodos chave da infância, a ativação sustentada deste mecanismo leva a alterações químicas, biológicas e estruturais a nível do sistema nervoso, endócrino e imunitário, a chamada incorporação biológica. Também é de referir que o stress tóxico transmitido ao feto durante o período pré-natal também pode resultar nestas alterações.

Danese e McEwen, 2012 [18] sumarizaram as alterações descritas nos estudos até à data,

tanto em adultos como em crianças que experienciaram adversidade precoce com base em diversos biomarcadores e imagiologia.

Em relação à incorporação biológica em crianças, concluíram que a nível do sistema nervoso a alteração biológica e comportamental mais comum encontra-se associada a prejuízo no funcionamento do córtex pré-frontal. Crianças maltratadas tendiam a apresentar um menor volume do córtex pré-frontal, com défice em funções executivas e problemas comportamentais de défice de atenção, controlo da impulsividade e atividade motora aumentada. Não se descarta a hipótese de algumas destas crianças terem um aumento do volume da amígdala, mas os achados têm sido inconsistentes. É de notar que não se identificaram mudanças no hipocampo até ao presente.

Ao nível do sistema neuroendócrino, os dados sugerem que ocorre uma ativação crónica do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e uma diminuição da intensidade de resposta a estímulos stressores psicossociais, que se podem dever a uma hipo-resposta compensatória pituitária à hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e/ou ao aumento da sensibilidade dos recetores glucocorticóides ao cortisol, observados em algumas crianças maltratadas.

Ao nível do sistema imunitário, os achados apontam para níveis de inflamação elevados que conferem proteção num quadro de dano tecidular agudo, mas que poderiam associar-se a menor proteção em quadros de infeção latente ou doença crónica.

Em adultos com antecedentes de EAP, o córtex pré-frontal apresentava um volume diminuído que poderá estar relacionado com défice em funções executivas. Alguns estudos sugeriam uma diminuição das dimensões da amígdala reação de alarme aumentada. O dado mais consistente seria a redução do volume do hipocampo associado a défice da memória declarativa.

Os achados neuroendócrinos por sua vez parecem ser condicionados pela presença ou ausência de doença psiquiátrica. Tal como para as crianças, adultos com antecedentes de EAP sem patologia psiquiátrica concomitante exibiam uma ativação crónica do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) com diminuição da intensidade de resposta a estímulos stressores, enquanto que os doentes que sofriam de perturbações psiquiátricas demonstravam uma resposta exacerbada a estes estímulos, apesar da ativação crónica do eixo HHS, o que sugere que exista prejuízo dos mecanismos compensatórios.

A nível imunológico, existe uma elevação dos níveis basais dos marcadores inflamatórios que é potenciada em doentes com patologia psiquiátrica. A resposta a estímulos de stress psicossocial em laboratório também é maior em indivíduos que experienciaram adversidade na infância.

As alterações fisiológicas encontradas em vítimas de EAP são aparentemente independentes de parâmetros de avaliação objetiva e subjetiva associados à exposição ao stress na idade adulta, e são observáveis desde a infância, permanecendo durante a vida adulta, podendo promover doença à medida que estes indivíduos envelhecem.

As mudanças epigenéticas[19] têm sido recentemente alvos de estudo como a metilação de cadeias do gene promotor do recetor glucocorticóide, e como este está envolvido na modulação do stress, as experiências adversas na infância poderão ter impacto também na origem de tumores, desencadeados e sustentados por mudanças epigenéticas, o que é ainda apoiado pelo facto de a metilação de DNA aberrante ser comum em vários tipos de tumor. No entanto, ainda não existe informação conclusiva.

c. Doenças médicas associadas a EAP

Felitti et al [11] como já foi referido, consideraram história de doença isquémica nos estudos ACE entre as patologias questionadas. No seguimento deste estudo, novas investigações encontraram relação entre experiências traumáticas na infância, e alterações do foro cardiovascular.

Existe uma ligação entre experiências traumáticas na infância e aumento dos níveis de pressão arterial em jovens adultos [20]. A rigidez arterial sistémica está associada tanto a hipertensão como a doença e mortalidade cardiovascular em adultos (particularmente doença coronária), podendo mesmo preceder o aparecimento de hipertensão (fator de risco preventor de doença cardiovascular). Klassen et al. [4] concluiu que indivíduos, entre os 10 e 14 anos, do sexo masculino que experienciaram quatro ou mais eventos adversos teriam uma rigidez arterial sistémica aumentada (calculada pela medição da velocidade de onda de pulso após ter em conta outras variáveis consideradas em doença cardiovascular), comparando tanto com indivíduos do sexo masculino que relataram menos de quatro experiências traumáticas, como com os indivíduos dos sexo feminino, independentemente do número de adversidades sofridas. É, portanto, de notar que o sexo é relevante neste contexto.

Shaoyong Su et al [21] realizaram um estudo que contou com 221 adolescentes e jovens adultos saudáveis, e que demonstrou a existência de um aumento dos níveis de endotelina-1 plasmática em média de 18% e 24%, associados respetivamente a uma experiência traumática isolada e a múltiplas experiências de adversidade precoce. Os participantes que relataram exposição moderada/severa a eventos adversos (duas ou mais EAP) teriam maior índice de resistência total periférica (+12%), de pressão arterial diastólica (+5%) e de velocidade de onda de pulso (+9%). Os resultados obtidos revelaram-se independentes de variáveis como a idade,

raça, género, índice de massa corporal (IMC) e até condição socioeconómica, indicando que experiências adversas na infância promovem um risco aumentado de risco cardiovascular, especificamente pelo prejuízo da função cardíaca e vascular, detetáveis no início da idade adulta.

Na mesma linha de investigação, um estudo transversal de Pretty et al. [22] realizado em adolescentes dos 11 aos 14 anos concluiu que 4 ou mais eventos adversos se associam a um aumento da frequência cardíaca em repouso, do IMC e do perímetro abdominal, tendo sido encontrada uma relação dose-resposta entre os dois últimos e a acumulação de EAP. Os resultados foram ajustados para as variáveis escolaridade familiar, rendimento, idade, sexo, atividade física e história familiar de hipertensão. Após o controlo destas co-variáveis é patente também uma associação significativa a obesidade clínica. As alterações a nível da frequência cardíaca sugerem a existência de circulação hipercinética nestas crianças, que pode estar associada quer a um aumento da atividade simpática (também ligada a obesidade hipertensiva), quer a uma diminuição da ação parassimpática.[23,24]

Tabela 3: Efeito ajustado de EAP em factores de risco cardiovasculares:

	SBP b (SE)	HR b (SE)	BMI b (SE)	WC b (SE)
ACEs (≥4 vs <4)	0.34 (0.7)	1.82 (0.9)*	1.13 (0.3)**	3.01 (0.9)**
Child age (years)	−0.24 (0.3)	−1.69 (0.4)**	0.47 (0.1)**	1.55 (0.4)**
Sex	0.84 (0.5)	0.04 (0.7)	0.13 (0.2)	0.56 (0.7)
Height (cm)	0.16 (0.03)**	n/a	n/a	n/a
Waist circumference (cm)	n/a	0.02 (0.03)	n/a	n/a
Godin shephard (METs/week)	−0.005 (0.004)	−0.01 (0.01)**	−0.001 (0.002)	−0.007 (0.01)
Parent history of HBP	2.03 (0.6)**	0.73 (0.9)	0.88 (0.3)**	3.00 (0.9)**
Family education Level	−0.67 (0.2)**	−0.44 (0.3)	−0.32 (0.10)**	−0.85 (0.3)**
Family income (0,000)	−0.1 (0.08)	−0.2 (0.1)	−0.1 (0.04)**	−0.3 (0.1)
Overall model	$R^2 = 0.05$**	$R^2 = 0.04$**	$R^2 = 0.05$**	$R^2 = 0.06$**

Note: b values are unstandardized regression coefficients. n/a = not applicable. ACE = adverse childhood experiences; BMI = body mass index; HBP = hypertension; HR = heart rate; MET = metabolic equivalent; SBP = systolic blood pressure; SE = standard error; WC = waist circumference. n = 1234. *p < 0.05 and **p < 0.01 (two-tailed).

Pretty et al

A enxaqueca é um fator de risco para acidente vascular cerebral em mulheres jovens. Um estudo[25] detetou a relação entre enxaqueca (existência de patologia, correlação com frequência e idade de apresentação) aumento de níveis de biomarcadores inflamatórios e EAP em mulheres em idade fértil. Anda et al.[26] concluíram também que os *scores* ACE teriam uma relação dose-resposta com o aumento da prevalência e risco de enxaquecas frequentes, tanto em homens como em mulheres.

Em relação à patologia de diabetes, eventos adversos precoces, ao atuarem como stressores crónicos podem desencadear um elevado nível de triglicerídeos, ácidos gordos, glucose e insulina no sangue[27]. As alterações estruturais ao sistema nervoso por incorporação biológica e a elevação dos níveis de biomarcadores inflamatórios encontrados associados a EAP também estão envolvidos no desenvolvimento desta patologia. Um estudo de meta-análise [28] que incluiu os dados de 4 coortes e 3 estudos transversais confirmou a associação entre experiências traumáticas na infância e diabetes tipo II em adultos. Entre os tipos de trauma, a influência da negligência era mais proeminente, enquanto que o abuso físico teria uma associação menos robusta. A existência de co-morbidades do foro psiquiátrico também foi referida como tendo impacto na doença[29].

A relação entre adversidade precoce, comportamento de risco e patologia já referida é evidente no contexto da obesidade. Em Portugal, Silva e Maia[30] ao aplicar o questionário Sócio-demográfico e História de Vida (uma tradução de Family Health History, utilizado nos estudos ACE), a uma amostra de 75 obesos mórbidos, constataram que uma alarmante percentagem de oitenta e oito por cento dos inquiridos relatou a existência de pelo menos uma experiência de adversidade, e 68% a existência de quatro ou mais eventos adversos. Destes só uma pequena percentagem era obesa desde a infância (13,3%), o que sugere que o comportamento alimentar

deva ser compreendido tendo em consideração a totalidade da vida do sujeito.

Tendo em conta a base psicossomática e os traços psicológicos associados aos pacientes com Síndrome do Intestino Irritável – SII (ansiedade, sensibilidade interpessoal, depressão e hostilidade[31]), não é difícil de imaginar que as EAP tenham importância no aparecimento e contexto da doença. De facto, as adversidades precoces estão associadas ao dobro da probabilidade de desenvolver esta patologia[32], sendo que o seu status é previsto por uma história de abuso emocional e familiar com doença mental ou familiar na prisão. Verificou-se uma correlação significativa entre o score ACE quer com os sintomas de SII quer com a intensidade da dor abdominal.

A doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), patologia que constava dos estudos ACE foi posteriormente alvo de novo estudo[33], onde se constatou que para scores ACE superiores a quatro, o risco de prevalência de DPOC seria 2,6 vezes maior, 2,0 vezes o risco de hospitalização e 1,6 vezes maior taxa de prescrição medicamentosa. À medida que o score ACE aumenta, mais precoce será em média a idade de ocorrência da primeira hospitalização. Poder-se-ia pensar que o impacto das ACE nesta patologia se deve à sua associação com um comportamento de risco, o tabagismo, fator de risco conhecido para DPOC, mas surpreendentemente quando se ajusta esta variável, esta associação apenas sofre uma modesta redução, sugerindo que outros fatores independentes do tabaco contribuem para esta relação.

Na linha dos estudos ACE, também foi alargada a pesquisa de ligações entre eventos traumáticos na infância e o aparecimento de doenças oncológicas. Para Brown et al. [34] estas podem ser associadas com um risco aumentado de cancro do pulmão e morte prematura devida à patologia. Comparativamente com uma pessoa sem historial de adversidade, indivíduos com ACE score acima de cinco acarretariam um risco três vezes superior de desenvolverem cancro do

pulmão e seriam em média treze anos mais novos que os de score zero aquando da apresentação da doença). Após ajustar a variável consumo de tabaco, tal como na DPOC o risco acrescido da doença não é completamente explicado pelo tabagismo, o que sugere outros mecanismos pelos quais as EAP contribuem para o aparecimento do cancro do pulmão.

Cunningham et al.[35] detectaram relações sexo-específicas entre as experiências de adversidade precoce e a DPOC. Constataram que nas mulheres, mas não nos homens, havia uma alta probabilidade de encontrar a doença associada a abuso verbal, abuso sexual, viver com um uma pessoa com problemas de consumos, testemunhar violência doméstica e separação/divórcio dos progenitores durante a infância, bem como o número de experiências traumáticas vivenciadas (mais de quatro), tanto em fumadoras como não fumadoras. Não foi encontrada uma explicação para este fenómeno pelo que se sugere a continuação de estudos nesta área examinando as diferenças entre sexos.

Vários outros estudos [36–38] se debruçaram especificamente sobre patologias específicas do sexo feminino e a sua relação com adversidade precoce. Jacobs et al. [39] analisaram problemas de fertilidade e características do ciclo menstrual numa amostra de 742 mulheres grávidas e não grávidas em idade fértil e concluíram que com o aumento do número de EAP, aumentava também o risco de problemas de infertilidade e amenorreia enquanto que, a fecundabilidade (probabilidade de conseguir gravidez dentro de um único ciclo menstrual) diminuía. Apesar de ocorrerem padrões semelhantes em ciclos menstruais irregulares, a relação era muito mais ténue. Uma hipótese explicativa destes achados é a supressão do eixo HSS em consequência de trauma na infância em resposta a condições não ideais de reprodução.

Na linha das associações específicas das EAP ao sexo feminino, Christiaens et al.[40] chegaram à conclusão que existe uma forte relação entre aborto espontâneo pré-termo e EAP, em

que dois ou mais no score ACE se traduz num aumento para o dobro do risco de aborto, independente de idade materna, tabagismo, escolaridade ou história prévia de aborto. A intensidade da dor durante a gravidez e no parto também é influenciada pela existência de EAP, quer no aumento da intensidade de dor, como também a nível de uma distribuição de localização mais ampla da dor no terceiro trimestre de gravidez.[41]

d. Limitações dos estudos realizados

Existem vários tipos de limitações nos estudos realizados sobre experiências traumáticas na infância, uma boa parte refere-se a amostras de pequenas dimensões, o que pode enviesar os resultados. Por outro lado, esses estudos são por vezes o único material disponível sobre a associação entre os fatores específicos sobre os quais se debruçam. Outros referem-se a segmentos da população com características específicas, como comunidades isoladas, ou pertencentes a uma categoria profissional concreta, militares de carreira ou profissionais de saúde, por exemplo, que são homogéneas no grau de formação e condição económica e não refletem variabilidade passível de retirar conclusões aplicáveis à população em geral.

Relativamente ao tema das experiências traumáticas em particular, um dos maiores problemas é a dependência quase total de dados de estudos retrospectivos que têm associado um viés temporal de memória, afetando a precisão das respostas dos inquiridos. Também se discute a possibilidade de o próprio *outcome* de doença e as condições de vida atuais dos doentes interferirem na exatidão da memória [42], uma vez que doentes com pior desempenho na atualidade terão uma memória mais clara e detalhada de eventos negativos.

O facto de se tratar de abuso infantil leva também à imposição ética, moral e obrigatória

por lei de denunciar os casos detetados que levam à intervenção dos serviços de ação social e mecanismos de resolução da situação ou minimização do seu impacto, ou seja, estudos não retrospectivos pertinentes a crianças em risco estão sempre dependentes de fatores de intervenção externa que serão relevantes na alteração das variáveis, ou categorias em estudo, em prol do bem-estar da criança.

Outro viés, amplamente reconhecido, é causado pelo facto de o abuso infantil ser sub-relatado e, portanto, uma percentagem estimada de pelo menos quarenta por cento, segundo Chartier, dos casos auto-declarados em estudo, não terem possibilidade de serem verificados através de documentos oficiais.

Por fim, os estudos atuais nesta área alargaram os critérios seguidos nos estudos ACE para incorporarem novas variáveis sociais, como o nível socio económico, *neighbourhood disadvantage* e violência comunitária, mas estes conceitos não seguem uma linha orientadora geral, dependendo da interpretação dos autores do estudo em questão. Também as variáveis analisadas e análises comparativas estabelecidas entre os dados obtidos variam largamente de estudo para estudo. A título de exemplo, Huffhines et al. [29] ao realizarem uma revisão sistemática, obtiveram resultados mistos na associação de EAP com diabetes em virtude das abordagens díspares dos vários estudos sobre o assunto. Alguns, analisavam qual o tipo individual de abuso que teria maior importância no contexto da doença, sem ter em conta a existência de sobreposições de mais de uma categoria de trauma, outros debruçavam-se apenas na quantidade de eventos adversos experienciados e apenas alguns levavam em consideração a sua severidade, frequência e timing. Outros consideravam também a existência de patologia psiquiátrica concomitante relacionada com os traumas, nomeadamente a perturbação de stress pós-traumático (PTSD) e depressão. Tudo isto levava a diferentes conclusões, com alguns

estudos a evidenciar uma relação dose-resposta por exposição a maior diversidade de traumas, outros davam ênfase ao papel da severidade e frequência dos eventos sofridos, e outros consideravam que a existência de co-morbilidades do foro psiquiátrico seria o fator de maior peso na doença.

e. Prevenção e intervenção no contexto das experiências traumáticas

A deteção precoce é fundamental para prevenir tanto comportamentos de risco que ponham em causa a saúde pública como para evitar as co-morbilidades físicas e psiquiátricas associadas a adversidade precoce. A este nível, promover a aplicação em larga escala de questionários com base nos estudos ACE, como é o caso do Behaviour Risk Factor Surveilance, que é atualmente, o estudo de maior dimensão a decorrer no mundo.[43]

Deste modo, pode-se obter dados mais fidedignos da prevalência de maus tratos infantis e adversidade na infância, permitindo uma ação de combate à situação otimizada. Está provado que experiências positivas têm um efeito atenuante sobre as consequências das experiências traumáticas, ajudando na resiliência, por isso se possível aconselhava-se a sua inclusão em atividades culturais e extracurriculares. Por outro lado, crianças de baixo estatuto socioeconómico estão mais vulneráveis porque se expõem a múltiplas condições físicas e sociais adversas, assim, é imperativo um apoio social à criança, que garanta a sua segurança, e condições socioeconómicas que lhe permitam não sofrer privação, passando por programas de apoio a famílias carenciadas.

Do ponto de vista médico, é claro que é essencial garantir a prestação de cuidados médicos

regulares a estas crianças bem como estar atento a sinais de adversidade e abuso e ativar os serviços sociais rapidamente caso seja necessário. Os estudos[44] demonstram que poucos pediatras questionam sobre todos os tipos de EAP e que formação médica focada na importância de fatores de risco sociais e emocionais pode aumentar a identificação de ACE nos cuidados primários pediátricos. Nesta linha, Oral et al.[45] sumariaram um quadro de intervenção nesta problemática em diferentes fases.

Tabela 4: Resposta primária, secundária e terciária a EAP

Phase	Goal	Examples
Primary prevention	Prevent the occurrence of adverse childhood events so that fewer children experience ACEs	• Programs that prevent child abuse and neglect • Programs that increase family and community stability and resilience • Programs that teach positive and effective parenting skills
Secondary prevention	Reduce the severity and acute consequences of the child adverse experience, thereby reducing the incidence of adverse outcomes associated with ACEs	• Programs that identify and intervene on families experiencing violence and abuse • Trauma informed care to identify and immediately intervene on ACEs • Psychological first aid that reduces psychological impact of trauma
Tertiary prevention	Treat and reduce the long-term consequences of ACEs	• Trauma informed care in health care and service agencies that integrate past traumatic experiences into, for example, care for chronic illnesses • Programs that identify and reduce risky health behaviors associated with ACEs • Social marketing campaigns that build empathy with ACE consequences

These phases are cyclical and can influence each other. For example, an individual who has an ACE-related health outcome may be less likely to introduce ACEs into the life of their child if they have received trauma informed care to reduce the consequences of their health outcome.
ACE, adverse childhood experience.

Oral et al.

O fundamental do ponto de vista médico é a abordagem de cuidados trauma-informados (Trauma Informed Care – TIC) ao lidar com as crianças doentes, de maneira a evitar retraumatização e estar a par dos mecanismos de sinalização destas situações.

No âmbito da psicoterapia a técnica mais comum é a terapia cognitivo-comportamental que se tem revelado benéfica em adultos, embora a evidência para o uso desta aplicado a crianças

seja mista. A Psicoterapia Interativa entre Pais e Filhos (PCIT) também tem sido utilizada no contexto do trauma infantil. A incorporação de componentes de nutrição e exercício nas intervenções a nível da saúde mental infantil pode aumentar a adesão e participação, bem como apresentar este tipo de intervenções a pais com crianças com distúrbios do comportamento.[46] Técnicas de *mindfullness* também podem ter um papel na redução do stress tóxico.[47]

Também a adultos vítimas de experiências traumáticas na infância podem ser feitos esforços no sentido de mudar estilos de vida tóxicos, embora este tipo de intervenção não seja geralmente bem-sucedido. [48]

É de salientar o impacto das experiências de adversidade precoce nos comportamentos de risco de mulheres grávidas[49], que pode levar a consequências como aborto espontâneo, parto prematuro ou consequências para o desenvolvimento e saúde do feto ou recém-nascido, que se podem prolongar durante a vida. Assim, acompanhamento e intervenção na gravidez, tanto a nível médico como psicológico é fundamental.

Em relação ao suporte familiar, ponto essencial na resolução do problema, idealmente, uma intervenção que passasse pela formação dos pais em técnicas adequadas de *parenting*, para além do apoio económico, visto que de um ponto de vista biopsicossocial, a intervenção numa geração aumenta os recursos protetores para a geração seguinte e pode prevenir a transmissão intergeracional de EAP.[50]

f. Reflexão pessoal

Escolhi este tema por considerar que é um assunto ainda não muito explorado no contexto do ensino da medicina e pela importância de que se reveste, visto englobar várias perspetivas e uma visão biopsicossocial do doente. Uma destas vertentes é o contexto social em que o apoio às

crianças e proteção das gerações futuras é um dos objetivos maiores de um estado social como é o caso do nosso país, e a intervenção precoce em situações de risco ser extremamente importante como medida de prevenção de doença e de comportamentos de risco, com todos os encargos para a sociedade associados. Por outro lado, é um campo em constante atualização, em que os vários estudos vão contribuindo para uma maior compreensão dos mecanismos patológicos associados e das áreas problemáticas a intervir na área da saúde, bem como o esforço multidisciplinar e complexo a desenvolver para minimizar as causas e consequências dos traumas da infância.

No que diz respeito à prática clínica, ficou presente a necessidade de formação que permita detetar o problema e atuar perante uma criança exposta a adversidade precoce.

A relação entre adversidade precoce e as patologias mais comuns na idade adulta com que os médicos lidam na prática de clínica geral é motivo de reflexão, uma vez que a compreensão desta associação permite ao profissional de saúde um melhor entendimento das circunstâncias individuais de cada doente que interferem no prognóstico da doença, fatores que prejudiquem a adesão terapêutica, doenças mentais, estilos de vida e comportamentos de risco associados que possam ser melhorados se houver cooperação interdisciplinar entre as diferentes especialidades médicas e outras áreas associadas, tais como: a psicologia, nutrição, e os serviços sociais.

A minha dissertação tem por foco o impacto das experiências de adversidade precoce na saúde física, uma vez que outros trabalhos já exploraram os aspetos relativos à saúde mental e a influência das experiências traumáticas na infância nas doenças biomédicas não ser regularmente abordado no ensino e estudo das patologias mais prevalentes na nossa sociedade.

6. Conclusão

As experiências traumáticas na infância associam-se a um risco aumentado de problemas do foro psiquiátrico e físico na vida adulta cursando com doenças cardiovasculares, auto-imunes, metabólicas, oncológicas, que são atualmente as causas principais de morbilidade e mortalidade nos países desenvolvidos. Novos trabalhos surgem regularmente nesta área, no seguimento dos estudos ACE, relacionando patologias variadas e propondo novos mecanismos fisiológicos para a génese da doença.No entanto as relações entre as experiências de adversidade precoce e as patologias biomédicas não é linear nem se pode dizer que seja causal porque depende de uma variedade de fatores, associando comportamentos de risco, co-morbilidades, e diferentes tipos de trauma que no conjunto se relacionam com um risco acrescido de patologias na idade adulta.

Novos estudos são necessários para compreender melhor os mecanismos biológicos associados ao trauma, associando os achados das áreas de pediatria, psiquiatria e neurobiologia.

7. Agradecimentos

Agradeço a disponibilidade e orientação do Prof. Manuel Quartilho.

8. Referências bibliográficas

1. Felitti VJ. Adverse childhood experiences and adult health. Acad Pediatr [Internet] 9(3):131–2. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450768

2. 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 [Internet] 9(3):150–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19450774

3. Kalmakis KA, Chandler GE. Adverse childhood experiences: towards a clear conceptual meaning. J Adv Nurs [Internet] 2014;70(7):1489–501. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24329930

4. Chartier MJ, Walker JR, Naimark B. Separate and cumulative effects of adverse childhood experiences in predicting adult health and health care utilization. Child Abuse Negl 2010;34(6):454–64.

5. Fergusson DM, Boden JM, Horwood LJ. Exposure to childhood sexual and physical abuse and adjustment in early adulthood. Child Abuse Negl [Internet] 2008;32(6):607–19. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0145213408000732

6. Bellis MA, Lowey H, Leckenby N, Hughes K, Harrison D. Adverse childhood experiences: retrospective study to determine their impact on adult health behaviours and health outcomes in a UK population. J Public Health (Oxf) 2014;36(1):81–91.

7. Bleil ME, Adler NE, Pasch LA, Sternfeld B, Reijo-Pera RA, Cedars MI. Adverse childhood experiences and repeat induced abortion. Am J Obstet Gynecol 2011;204(2):122.e1-6.

8. Wegman HL, Stetler C. A meta-analytic review of the effects of childhood abuse on medical outcomes in adulthood. Psychosom Med [Internet] 2009;71(8):805–12. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19779142

9. 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 [Internet] 1998;14(4):245–58. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635069

10. Felitti VJ. Adverse childhood experiences and adult health. Acad Pediatr 9(3):131–2.

11. 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(4):245–58.

12. Campbell JA, Walker RJ, Egede LE. Associations between Adverse Childhood Experiences, High-Risk Behaviors, and Morbidity in Adulthood. Am J Prev Med [Internet] 2016;50(3):344–52. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2015.07.022

13. Klassen SA, Chirico D, O'Leary DD, Cairney J, Wade TJ. Linking

systemic arterial stiffness among adolescents to adverse childhood experiences. Child Abuse Negl [Internet] 2016;56:1–10. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27107504

14. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. Physiol Behav [Internet] 2012;106(1):29–39. Available from: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0031938411004045

15. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. Ann N Y Acad Sci [Internet] 1998;840:33–44. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9629234

16. McEwen BS, Wingfield JC. The concept of allostasis in biology and biomedicine. Horm Behav 2003;43(1):2–15.

17. LeDoux JE. Emotion circuits in the brain. Annu Rev Neurosci [Internet] 2000;23:155–84. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845062

18. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. Physiol Behav 2012;106(1):29–39.

19. Kelly-Irving M, Mabile L, Grosclaude P, Lang T, Delpierre C. The embodiment of adverse childhood experiences and cancer development: potential biological mechanisms and pathways across the life course. Int J Public Health [Internet] 2013;58(1):3–11. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22588310

20. Su S, Wang X, Pollock JS, Treiber FA, Xu X, Snieder H, et al. Adverse childhood experiences and blood pressure trajectories from childhood to young adulthood:

the Georgia stress and Heart study. Circulation [Internet] 2015;131(19):1674–81. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25858196

21. Su S, Wang X, Kapuku GK, Treiber FA, Pollock DM, Harshfield GA, et al. Adverse childhood experiences are associated with detrimental hemodynamics and elevated circulating endothelin-1 in adolescents and young adults. Hypertension 2014;64(1):201–7.

22. Pretty C, O'Leary DD, Cairney J, Wade TJ. Adverse childhood experiences and the cardiovascular health of children: a cross-sectional study. BMC Pediatr [Internet] 2013;13(2010):208. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3878623&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

23. Julius S, Pascual A V, London R. Role of parasympathetic inhibition in the hyperkinetic type of borderline hypertension. Circulation [Internet] 1971;44(3):413–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5097443

24. Tjugen TB, Flaa A, Kjeldsen SE. High heart rate as predictor of essential hypertension: the hyperkinetic state, evidence of prediction of hypertension, and hemodynamic transition to full hypertension. Prog Cardiovasc Dis [Internet] 52(1):20–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19615489

25. Tietjen GE, Khubchandani J, Herial NA, Shah K. Adverse childhood experiences are associated with migraine and vascular biomarkers. Headache 2012;52(6):920–9.

26. Anda R, Tietjen G, Schulman E, Felitti V, Croft J. Adverse childhood

experiences and frequent headaches in adults. Headache 2010;50(9):1473–81.

27. Coelho R, Viola TW, Walss-Bass C, Brietzke E, Grassi-Oliveira R. Childhood maltreatment and inflammatory markers: a systematic review. Acta Psychiatr Scand [Internet] 2014;129(3):180–92. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24205846

28. Huang H, Yan P, Shan Z, Chen S, Li M, Luo C, et al. Adverse childhood experiences and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. Metabolism [Internet] 2015;64(11):1408–18. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2015.08.019

29. Huffhines L, Noser A, Patton SR. The Link Between Adverse Childhood Experiences and Diabetes. Curr Diab Rep [Internet] 2016;16(6):1–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1007/s11892-016-0740-8

30. Silva S, Maia Â. Experiências adversas na infância: De adultos com obesidade mórbida. Acta Med Port 2007;20(6):495–501.

31. Whitehead WE, Engel BT, Schuster MM. Irritable bowel syndrome. Dig Dis Sci [Internet] 1980;25(6):404–13. Available from: http://link.springer.com/10.1007/BF01395503

32. Park SH, Videlock EJ, Shih W, Presson AP, Mayer EA, Chang L. Adverse childhood experiences are associated with irritable bowel syndrome and gastrointestinal symptom severity. Neurogastroenterol Motil 2016;28(8):1252–60.

33. Anda RF, Brown DW, Dube SR, Bremner JD, Felitti VJ, Giles WH.

Adverse childhood experiences and chronic obstructive pulmonary disease in adults. Am J Prev Med [Internet] 2008;34(5):396–403. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18407006

34. Brown DW, Anda RF, Felitti VJ, Edwards VJ, Malarcher AM, Croft JB, et al. Adverse childhood experiences are associated with the risk of lung cancer: a prospective cohort study. BMC Public Health [Internet] 2010;10:20. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2826284&tool=pmcentrez&rendertype=abstract

35. Cunningham TJ, Ford ES, Croft JB, Merrick MT, Rolle I V, Giles WH. Sex-specific relationships between adverse childhood experiences and chronic obstructive pulmonary disease in five states. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis [Internet] 2014;9:1033–43. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186575/%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4186575/pdf/copd-9-1033.pdf

36. Bleil ME, Adler NE, Pasch LA, Sternfeld B, Reijo-Pera RA, Cedars MI. Adverse childhood experiences and repeat induced abortion. Am J Obstet Gynecol [Internet] 2011;204(2):122.e1-6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21074137

37. Cambron C, Gringeri C, Vogel-Ferguson MB. Physical and mental health correlates of adverse childhood experiences among low-income women. Health Soc Work [Internet] 2014;39(4):221–9. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25369722

38. Leeners B, Rath W, Block E, Görres G, Tschudin S. Risk factors for unfavorable pregnancy outcome in women with adverse childhood experiences. J Perinat Med [Internet] 2014;42(2):171–8. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24334452

39. Jacobs MB, Boynton-Jarrett RD, Harville EW. Adverse childhood event experiences, fertility difficulties and menstrual cycle characteristics. J Psychosom Obstet Gynaecol 2015;36(2):46–57.

40. Christiaens I, Hegadoren K, Olson DM. Adverse childhood experiences are associated with spontaneous preterm birth: a case-control study. BMC Med [Internet] 2015;13:124. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063042%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4464612

41. Drevin J, Stern J, Annerback E-M, Peterson M, Butler S, Tyden T, et al. Adverse childhood experiences influence development of pain during pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2015;94(8):840–6.

42. Chartier MJ, Walker JR, Naimark B. Separate and cumulative effects of adverse childhood experiences in predicting adult health and health care utilization. Child Abuse Negl [Internet] 2010;34(6):454–64. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20409586

43. Anda RF, Butchart A, Felitti VJ, Brown DW. Building a framework for global surveillance of the public health implications of adverse childhood experiences. Am J Prev Med [Internet] 2010;39(1):93–8. Available from:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20547282

44. Kerker BD, Storfer-Isser A, Szilagyi M, Stein REK, Garner AS, O'Connor KG, et al. Do Pediatricians Ask about Adverse Childhood Experiences in Pediatric Primary Care? Acad Pediatr [Internet] 2016;16(2):154–60. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.acap.2015.08.002

45. Oral R, Ramirez M, Coohey C, Nakada S, Walz A, Kuntz A, et al. Adverse childhood experiences and trauma informed care: the future of health care. Pediatr Res [Internet] 2015;79(1–2):227–33. Available from: http://www.nature.com/pr/journal/vaop/naam/abs/pr2015197a.html

46. Marie-Mitchell A, Studer KR, O'Connor TG. How Knowledge of Adverse Childhood Experiences Can Help Pediatricians Prevent Mental Health Problems. Fam Syst Heal 2016;34(2):128–35.

47. Ortiz R, Sibinga E. The Role of Mindfulness in Reducing the Adverse Effects of Childhood Stress and Trauma. Children [Internet] 2017;4(3):16. Available from: http://www.mdpi.com/2227-9067/4/3/16

48. Quartilho MJ. O PROCESSO DE SOMATIZAÇÃO - CONCEITOS, AVALIAÇÃO E TRATAMENTO. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra; 2016.

49. Chung EK, Nurmohamed L, Mathew L, Elo IT, Coyne JC, Culhane JF. Risky health behaviors among mothers-to-be: The impact of adverse childhood experiences. Acad Pediatr 2010;10(4):245–51.

50. Larkin H, Felitti VJ, Anda RF. Social work and adverse childhood experiences research: implications for practice and health policy. Soc Work Public Health [Internet] 2014;29(1):1–16. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24188292