

A INFLUÊNCIA DO TRAUMA EMOCIONAL NA MODULAÇÃO EPIGENÉTICA E SUAS IMPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS

THE INFLUENCE OF EMOTIONAL TRAUMA ON EPIGENETIC MODULATION AND ITS PHYSIOPATHOLOGICAL IMPLICATIONS

LA INFLUENCIA DEL TRAUMA EMOCIONAL EN LA MODULACIÓN EPIGENÉTICA Y SUS IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS



10.56238/edimpacto2025.090-051

Ingrid Thaís Nogueira dos Santos

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: ingirdthais@gmail.com

Orcid: 0009-0002-3788-0956

Ana Thalia Sousa Carvalho

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: anathaliasousa17@gmail.com

Orcid: 0009-0007-5206-6270

Alice Maely Almeida Lima

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: alicemaelyal@gmail.com

Orcid: 0009-0001-6120-8855

Andressa Cantanhede Azevedo

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: andressa.azevedo@icloud.com

Orcid: 0009-0008-6396-7717

Jhenify Beckhan Silva Moreira

Graduando em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: jhenifybeckhansilvamoreira@gmail.com

Orcid: 0009-0004-6862-1337



Vitor da Silva Moraes

Graduando em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: vitorsilvamoraesbiomed@gmail.com

Orcid: 0009-0008-1733-6738

Ágna Scarlat Silva Lopes

Graduanda em Biomedicina

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: sagnascarlat@gmail.com

Orcid: 0009-0006-8734-9038

Rafaella Coelho Oliveira

Mestranda em Biociências Aplicadas à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: raffaellaoliveira236@gmail.com

Orcid: 0009-0003-0508-9243

João Inácio Diniz Ferreira

Mestrando em Biociências Aplicada à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: jidferreiraenf@gmail.com

Orcid: 0009-0003-6059-2693

Weldson Ricardo Silva Gomes

Mestrando em Biociências Aplicadas à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: ricksilva483@gmail.com

Orcid: 0009-0009-3502-8322

Gessiane dos Santos de Souza

Mestranda em Biociências Aplicadas à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: santosgessiane33@gmail.com

Orcid: 0009-0008-4134-5394

Camila Guerra Martinez

Docente do Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde

Instituição: Centro Universitário do Maranhão (CEUMA)

E-mail: camila005150@ceuma.com.br

Orcid: 0000-0001-6116-9182

RESUMO

O trauma emocional tem emergido como um potente modulador biológico, capaz de promover alterações duradouras na homeostase neuroendócrina e imunológica. A epigenética, enquanto interface entre ambiente e genoma, revela que eventos traumáticos podem induzir modificações estáveis em padrões de metilação do DNA, acetilação de histonas e regulação por microRNAs, sem alterar a sequência genética. Evidências recentes demonstram que a exposição a estressores intensos afeta a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), especialmente por meio da hipermetilação ou hipometilação de genes como NR3C1 e FKBP5, comprometendo a retroalimentação negativa do cortisol e a plasticidade neuronal. Esses mecanismos não apenas sustentam a persistência de fenótipos

Conhecimento em Rede: Explorando a Multidisciplinaridade 3ª Edição

A INFLUÊNCIA DO TRAUMA EMOCIONAL NA MODULAÇÃO EPIGENÉTICA E SUAS IMPLICAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS



de hipersensibilidade ao estresse, mas também sugerem potenciais efeitos transgeracionais mediados por gametas ou pelo ambiente materno durante o desenvolvimento embrionário. A compreensão dessas dinâmicas epigenéticas oferece novas perspectivas terapêuticas e preditivas para distúrbios psiquiátricos relacionados ao trauma, reforçando a importância da integração entre neurociência molecular, psicologia e medicina translacional.

Palavras-chave: Epigenética. Trauma Emocional. Eixo Hipotálamo-hipófise-adrenal. NR3C1. FKBP5.

ABSTRACT

Emotional trauma has emerged as a potent biological modulator capable of inducing long-lasting alterations in neuroendocrine and immune homeostasis. Epigenetics, as the interface between the environment and the genome, reveals that traumatic experiences can trigger stable modifications in DNA methylation patterns, histone acetylation, and microRNA regulation without altering the genetic sequence. Recent evidence demonstrates that exposure to severe stressors disrupts the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, particularly through hyper- or hypomethylation of genes such as NR3C1 and FKBP5, impairing cortisol negative feedback and neuronal plasticity. These mechanisms not only sustain persistent hypersensitivity to stress but also suggest potential transgenerational effects mediated by germ cells or maternal environments during embryonic development. Understanding these epigenetic dynamics offers new therapeutic and predictive perspectives for trauma-related psychiatric disorders, underscoring the importance of integrating molecular neuroscience, psychology, and translational medicine.

Keywords: Epigenetics. Emotional Trauma. Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis. NR3C1. FKBP5.

RESUMEN

El trauma emocional se ha revelado como un potente modulador biológico, capaz de promover alteraciones duraderas en la homeostasis neuroendocrina e inmunológica. La epigenética, como interfaz entre el ambiente y el genoma, revela que los eventos traumáticos pueden inducir modificaciones estables en los patrones de metilación del ADN, la acetilación de histonas y la regulación de microARN, sin alterar la secuencia genética. Evidencia reciente demuestra que la exposición a factores estresantes intensos afecta la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal (HHA), especialmente a través de la hipermetilación o hipometilación de genes como NR3C1 y FKBP5, comprometiendo la retroalimentación negativa del cortisol y la plasticidad neuronal. Estos mecanismos no solo respaldan la persistencia de fenotipos de hipersensibilidad al estrés, sino que también sugieren posibles efectos transgeneracionales mediados por los gametos o el ambiente materno durante el desarrollo embrionario. Comprender estas dinámicas epigenéticas ofrece nuevas perspectivas terapéuticas y predictivas para los trastornos psiquiátricos relacionados con el trauma, reforzando la importancia de integrar la neurociencia molecular, la psicología y la medicina traslacional.

Palabras clave: Epigenética. Trauma Emocional. Eje Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. NR3C1. FKBP5.



1 INTRODUÇÃO

O trauma abrange exposições a eventos que ameaçam a integridade física ou psicológica do indivíduo, como violência, acidentes graves, desastres naturais, abuso sexual ou perda súbita de entes queridos, e inclui tanto experiências agudas quanto adversidades crônicas. A exposição a pelo menos um evento potencialmente traumático é altamente prevalente. Estimativas sugerem que aproximadamente sete em cada dez indivíduos relatam, ao longo da vida, pelo menos um evento traumático, com diferenças entre populações e tipos de exposição (Benjet C., *et al.*, 2016). Esses números ressaltam que a experiência traumática é um fenômeno de ampla ocorrência populacional e não um evento restrito a subgrupos clínicos.

Embora a exposição ao trauma seja frequente, a manifestação clínica mais grave associada a essas experiências, o transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), acomete uma minoria da população exposta (WHO, 2024). Levantamentos mundiais indicam que cerca de 5,6% entre os indivíduos expostos ao trauma irão desenvolver TEPT, sendo a prevalência quase três vezes maior em mulheres (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH; WHO, 2024).

A transição entre a exposição traumática e manifestações clínicas duradouras é mediada por múltiplos processos biológicos, psicológicos e sociais. No campo molecular, crescentes evidências apontam para modificações epigenéticas, alterações herdáveis da expressão gênica que não implicam mudança na sequência de nucleotídeos, como mecanismos cruciais pelos quais experiências adversas precoces e eventos traumáticos agudos podem “marcar” circuitos neuroendócrinos, imunológicos e neuronais (Pfeiffer JR. *et al.*, 2018). As formas mais estudadas de modulação epigenética relacionadas ao trauma incluem metilação do DNA em regiões promotoras e em ilhas CpG, modificações pós-translacionais de histonas e alterações em pequenos RNAs regulatórios; essas modificações podem afetar a expressão de genes envolvidos na regulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), nas vias de resposta inflamatória e na plasticidade sináptica (Pfeiffer JR. *et al.*, 2018; Wilker S. *et al.*, 2023).

Diante disso, a comunidade científica tem buscado compreender quais modificações epigenéticas são modificadas em casos traumáticos, e como essas alterações são transmitidas para as gerações futuras. A interseção entre trauma e a epigenética apresenta desafios e oportunidades para a ciência contemporânea. A compreensão de como fatores ambientais modulam a expressão gênica por meio de mecanismos epigenéticos abre possibilidades para o desenvolvimento de biomarcadores de risco, estratégias terapêuticas personalizadas e abordagens preventivas (Provencal; Binder, 2015; Kelly *et al.*, 2015). Estudos indicam que as alterações epigenéticas resultantes do trauma podem ser estáveis e transmitidas entre gerações, evidenciando um legado biológico que ultrapassa a experiência individual e afeta descendentes (Yehuda; Lehrner, 2018). Essa herança epigenética reforça a



necessidade de uma abordagem que considere o trauma como um processo integrado fisiologicamente e mentalmente.

2 A REGULAÇÃO EPIGENÉTICA

A epigenética designa o conjunto de processos moleculares que regulam a expressão gênica sem alterar a sequência nucleotídica do DNA, constituindo uma camada funcional de informação que determina estados transpcionais e fenotípicos celulares (Gibney ER & Nolan CM, 2010). Ao modular a acessibilidade do genoma e a eficiência da maquinaria transcrecional, os mecanismos epigenéticos possibilitam que células com mesmo genoma assumam destinos diferenciados ao longo do desenvolvimento, mantenham identidades teciduais e adaptem respostas fisiológicas a estímulos ambientais e metabólicos (Keating ST & El-Osta A, 2015). Essa dimensão regulatória é dinâmica e, em grande medida, reversível, o que a distingue de variações puramente genéticas e a torna central para a compreensão da plasticidade biológica na saúde e na doença (Ecker S. *et al.*, 2018).

Do ponto de vista molecular, as principais categorias de mecanismos epigenéticos incluem a metilação do DNA, as modificações covalentes das histonas, o remodelamento da cromatina mediado por complexos ATP-dependentes e a regulação por RNAs não codificantes (Davletgildeeva AT. *et al.*, 2024). A metilação de citosinas em contextos CpG é mediada pelas DNA metiltransferases (DNMTs) e tende a associar-se, quando localizada em promotores ou *enhancers*, à repressão transcrecional (Loaeza-Loaeza J. *et al.*, 2020). As modificações de histonas, como acetilação, metilação, fosforilação e ubiquitinação, alteram a interação histona–DNA e recrutam proteínas que favorecem conformações de cromatina mais permissivas ou mais condensadas, influenciando a iniciação e elongação da transcrição (Cui IY. *et al.*, 2025). Adicionalmente, complexos remodeladores nucleossômicos (por exemplo SWI/SNF, ISWI e CHD) promovem deslocamento ou reposicionamento dos nucleossomos, modulando a disponibilidade de sítios reguladores (Becker PB & Workman JL, 2013). Por fim, RNAs não codificantes, incluindo microRNAs e *long noncoding RNAs*, operam em níveis pós-transcrecionais e transcrecionais, atuando tanto no silenciamento direto de transcritos quanto na organização espacial de complexos epigenéticos em locus específicos (Costa FF, 2008). Essas camadas interagem de modo complexo, formando redes regulatórias capazes de resposta rápida e persistente a sinais fisiológicos.

A modulação epigenética manifesta-se em múltiplos domínios da fisiopatologia de doenças complexas. Na oncologia, perfis aberrantes de metilação e modificações de histonas configuram assinaturas tumorais que contribuem para a ativação de oncogenes, o silenciamento de genes supressores e a heterogeneidade intratumoral; essas assinaturas têm valor prognóstico e potencial utilidade diagnóstica, além de orientarem estratégias terapêuticas epigenéticas (Suraweera A. *et al.*, 2025). Em doenças metabólicas e cardiovasculares, alterações epigenéticas associadas a padrões nutricionais e exposições ambientais correlacionam-se com resistência à insulina, inflamação crônica



e remodelamento vascular (Ramos-Lopez O. *et al.*, 2021). No sistema nervoso, mecanismos epigenéticos regulam processos fundamentais à plasticidade sináptica, consolidação da memória e respostas emocionais, e anomalias epigenéticas têm sido implicadas em transtornos do neurodesenvolvimento, depressão e demências (Borodinova AA. *et al.*, 2020). Em muitos desses contextos, a reversibilidade parcial das marcas epigenéticas motivou a investigação de possíveis “epifármacos” para uma ampla gama de doenças (Heerboth S. *et al.*, 2014; Wagner W, 2022). Essas abordagens terapêuticas, entretanto, exigem cautela translacional, dado o risco de efeitos pleiotrópicos e a necessidade de seletividade para evitar reprogramações indesejadas.

Além do desenvolvimento farmacológico, a epigenética tem relevância na identificação de biomarcadores clínicos. Alterações de metilação em locus específicos, perfis de expressão de miRNAs circulantes e assinaturas de modificação de histonas são objetos de pesquisa como preditores de risco, prognóstico e resposta terapêutica (Kamińska K. *et al.*, 2019; Soler-Botija C. *et al.*, 2019). Contudo, a transposição desses marcadores para a prática clínica encontra desafios metodológicos substanciais visto que os padrões epigenéticos variam conforme o tecido, refletem tanto efeitos causais quanto consequência de doença, e são sensíveis a fatores como idade, composição celular e exposições recentes (Berdasco M & Esteller M, 2019; Wagner W, 2022). Assim, a validação de biomarcadores epigenéticos requer coortes longitudinais bem caracterizadas, protocolos padronizados de amostragem e análises integrativas.

No entanto, é necessário reconhecer limitações intrínsecas às abordagens epigenômicas. Estudos baseados em amostras periféricas podem não refletir com precisão padrões epigenéticos em tecidos alvo, como o cérebro; as metodologias de medida apresentam sensibilidades e resoluções distintas; e a inferência causal entre marca epigenética e fenótipo requer desenhos experimentais que levem em consideração a pré-exposição. Essas questões metodológicas orientam a priorização de estudos que integrem múltiplas camadas, genômica, epigenômica, transcriptômica e fenotípica, para estabelecer mecanismos robustos e potenciais alvos de intervenção.

Por fim, embora esta seção tenha sido intencionalmente dedicada à definição, aos mecanismos e à relevância clínica geral da epigenética, é importante antecipar que esse arcabouço molecular fornece a base conceitual e técnica para investigar como experiências ambientais e psicossociais, incluindo adversidades e eventos traumáticos, podem induzir alterações epigenéticas persistentes. Na seção subsequente, será abordado de forma detalhada as evidências que conectam trauma emocional a modificações epigenéticas em genes e vias relevantes para o eixo HPA, imunomodulação e plasticidade neuronal, discutindo implicações fisiopatológicas e traduções potenciais para biomarcadores e intervenções.



3 O EIXO HIPOTÁLAMO-PITUITÁRIA-ADRENAL (HPA) E AS RESPOSTAS FISIOLÓGICAS AO TRAUMA

O eixo HPA emerge como um dos sistemas centrais na resposta neuroendócrina ao estresse traumático e na mediação das adaptações fisiológicas que podem configurar vulnerabilidade ou resiliência (Khan Z. *et al.*, 2025). O eixo HPA inicia-se no hipotálamo, que secreta o hormônio liberador de corticotropina (CRH), e em muitos casos arginina-vasopressina (AVP), em resposta a estímulos de estresse, segue pela hipófise (pituitária) com a liberação de adrenocorticotrofina (ACTH) e culmina nas glândulas adrenais que produzem glicocorticoides, entre os quais o cortisol é o principal mediador em humanos (Palego L. *et al.*, 2021). O cortisol, por sua vez, atua em múltiplos alvos periféricos e centrais, promovendo mobilização energética, modulação imunológica, manutenção da função cardiovascular e supressão de sistemas de defesa oxidativa, além de engajar mecanismo de feedback negativo no circuito HPA para retornar à homeostase (de Kloet ER & Joëls M, 2024).

Em condições de estresse agudo, a ativação do eixo HPA representa uma resposta adaptativa clássica, aumenta a secreção de CRH, ACTH e cortisol, o que permite ao organismo responder com rapidez a uma ameaça, elevando glicemia, mobilizando glicogênio e ácidos graxos, suprimindo temporariamente funções não-essenciais à sobrevivência imediata (como digestão ou reprodução) e modulando a ativação de vias imunoinflamatórias (Herman JP. *et al.*, 2016). Entretanto, em situações de trauma emocional intenso ou prolongado, sobretudo quando os mecanismos de retorno à homeostase são sobrecarregados ou as barreiras adaptativas são ultrapassadas, ocorre uma disfunção do eixo HPA que pode manifestar-se por hipersensibilidade ao mecanismo de retroalimentação, hiporreatividade ou mesmo atonia funcional, de modo que a resposta inicial deixa de se resolver adequadamente e o sistema permanece em estado de ativação modificada ou compensatória (Griffin GD. *et al.*, 2014; Lei AA. *et al.*, 2025).

A literatura aponta para alterações no funcionamento do eixo HPA entre pessoas com TEPT ou com exposição traumática significativa (Khan Z. *et al.*, 2025). No entanto, os dados ainda são inconsistentes (Schumacher S. *et al.*, 2019; Speer KE. *et al.*, 2019). Alguns dados indicam que os níveis basais de cortisol em adultos com TEPT são mais baixos do que os encontrados em pacientes não expostos ao trauma, possivelmente, devido a um aumento do mecanismo de retroalimentação negativo na resposta ao estresse. Enquanto outros estudos mostram níveis mais altos de cortisol durante a exposição a estímulos relacionados ao trauma, em comparação com controles saudáveis (Elzinga BM. *et al.*, 2003; Schaffter N. *et al.*, 2021; Lawrence S. *et al.*, 2024). Medidas dos níveis de cortisol em sobreviventes de trauma com e sem TEPT foram iguais durante 5 meses após o evento traumático, com uma redução igual em ambos os grupos (Shalev AY. *et al.*, 2008). No entanto, O TEPT em mulheres foi associado a níveis mais elevados de ACTH. Logo, fatores como tipo de trauma, tempo decorrido desde a exposição, sexo biológico, uso de medicações e comorbidades psiquiátricas



influenciam os achados (Shalev AY. *et al.*, 2008). Isso sugere um padrão complexo e frequentemente inconsistente na resposta hormonal ao estresse em indivíduos com TEPT, o que evidencia a complexidade da regulação do eixo HPA pós-trauma.

Em termos fisiopatológicos, a disfunção do eixo HPA induz um conjunto de adaptações adversas, o aumento crônico ou inadequado de cortisol pode levar a resistência glicocorticoide, com consequente falha em silenciar processos inflamatórios (Silverman MN & Sternberg EM, 2012). Por outro lado, a hiporreatividade pode implicar menor capacidade de mobilização homeostática diante de novos estressores (Ostrander MM. *et al.*, 2006). A ativação prolongada ou mal regulada do eixo HPA está associada à atrofia hipocampal, redução de volume de estruturas límbicas, desregulação autonômica e alteração de plasticidade sináptica, o que articula a ponte entre o trauma psicológico inicial e as consequências somáticas ou psiquiátricas tardias (como estados depressivos, ansiedade crônica, disfunção metabólica ou imunológica) (Mikulska J. *et al.*, 2021; Dunlop BW, Wong A., 2019; Lei AA.*et al.*, 2025). Em particular, a sensibilidade aumentada a retroalimentação negativa do HPA, observada algumas vezes em TEPT, pode levar a níveis persistentemente baixos de cortisol circulante, o que paradoxalmente favorece ativação hiperalta de catecolaminas e uma resposta de alarme contínua, mesmo na ausência de estressor ativo (Dunlop BW, Wong A., 2019).

Dessa forma, o eixo HPA desempenha papel central tanto na resposta inicial ao trauma como na mediação dos efeitos fisiológicos de longo prazo decorrentes da exposição traumática. A complexa interação entre ativação, retorno à homeostase e vulnerabilidade individual (genética, epigenética, resiliência psicossocial) define não apenas o risco de progressão para TEPT como também o perfil de impacto somático do trauma. Esse panorama justifica que o próximo estágio da análise investigue especificamente como moduladores epigenéticos interagem com o eixo HPA após trauma e quais as implicações para a saúde de longo prazo e potenciais intervenções terapêuticas.

4 A MODULAÇÃO EPIGENÉTICA EM RESPOSTA AO TRAUMA

Apesar de 70% da população em algum momento vivenciar um evento potencialmente traumático, o TEPT afeta cerca de 3,9% dos indivíduos ao longo da vida (NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH; WHO, 2024). Essa prevalência evidência que, embora o trauma seja amplamente distribuído, apenas uma fração evolui para manifestações clínicas persistentes, o que reforça a necessidade de investigar os mecanismos biológicos de vulnerabilidade e resiliência. Nesse contexto, a regulação do eixo HPA emerge como mecanismo central para compreender a transdução de adversidade psicológica em disfunção biológica.

O gene NR3C1 codifica o receptor de glicocorticoides (GR, por sua sigla em inglês, *glucocorticoid receptor*), proteína nuclear que media os efeitos do cortisol e dos demais



glicocorticoides no organismo (Palma-Gudiel H. *et al.*, 2015). Quando o cortisol se difunde no citosol das células alvo, ele se liga ao GR em complexo com chaperonas, como a HSP90; esse complexo, ao mudar conformação, dissocia-se de alguns cofatores, atravessa a membrana nuclear, liga-se a elementos de resposta a glicocorticoides (GREs) no DNA e regula a transcrição de múltiplos genes relacionados à homeostase metabólica, imunológica, cardiovascular e ao próprio controle do eixo HPA (Kirschke E. *et al.*, 2014). O GR exerce, portanto, uma função crítica no feedback negativo desse eixo, ao se ativar, ele inibe o CRH no hipotálamo e o ACTH na hipófise, reduzindo a ativação das glândulas adrenais e a produção de cortisol. Essa regulação garante que a resposta ao estresse seja eficaz, mas transitória, e que o organismo retorne à homeostase (Gjerstad JK. *et al.*, 2018).

Do ponto de vista da regulação genética e epigenética de NR3C1, estudos revelaram associações entre metilação de ilhas de CpG em regiões promotoras ou exônicas deste gene e exposição a adversidades na infância ou à vida adulta (Rensen N. *et al.*, 2017; Liu PZ & Nusslock R., 2018; Watkeys OJ. *et al.*, 2018). Níveis elevados de metilação do promotor de NR3C1 se associam com menor expressão do gene e, por consequência, possível redução da função do GR (Watkeys OJ. *et al.*, 2018). Em termos práticos, essa redução da expressão do GR traduz-se em menor sensibilidade ao cortisol, resultando em menor eficácia da retroalimentação negativa do eixo HPA, aumento da atividade do eixo, maior exposição aos glicocorticoides e, sob condições de sobrecarga, risco aumentado de disfunção (Holmes L Jr. *et al.*, 2019). Ainda, a hipermetilação do exon 1F de NR3C1 está associada à adversidade precoce e à depressão na vida adulta. Essas alterações epigenéticas em NR3C1 podem persistir ao longo da vida, configurando uma “memória” biológica das adversidades iniciais (Tyrka AR. *et al.*, 2015; Holmes L Jr. *et al.*, 2019).

O gene FKBP5 (*FK506 binding protein 5*) codifica a cochaperona FKBP51, pertencente à família das imunofilinas, que regula a complexa interação entre o glicocorticoide, o receptor de glicocorticoides e o maquinário nuclear (Pan G. *et al.*, 2021). Em termos funcionais, quando o GR se liga ao cortisol e se ativa, ele induz a transcrição de FKBP5; o aumento de FKBP51 então reduz a afinidade do GR pelo cortisol, diminui sua translocação nuclear e, consequentemente, reduz a ativação transcrecional mediada pelo GR (Liu Y. *et al.*, 2025). Assim, FKBP5 participa de um ciclo de retroalimentação interna que regula a sensibilidade do eixo HPA e modula o tempo de resposta ao estresse.

A metilação da citosina em genes associados à sinalização de glicocorticoides constitui uma modificação epigenética central na programação do desenvolvimento e da responsividade do eixo HPA (Kappeler & Meaney, 2010). Evidências empíricas indicam que alterações epigenéticas em tais genes podem emergir em resposta a eventos traumáticos severos e, subsequentemente, influenciar a regulação do estresse em gerações subsequentes. Um estudo conduzido com sobreviventes do Holocausto e seus descendentes demonstrou que os sobreviventes apresentaram níveis



significativamente mais elevados de metilação no gene **FKBP5** quando comparados a controles não expostos, ao passo que seus filhos exibiram níveis reduzidos de metilação na mesma região gênica (Yehuda et al., 2013).

Adicionalmente, variações genéticas no **FKBP5**, notadamente os polimorfismos *rs1360780*, *rs9296158*, *rs3800373* e *rs9470080*, têm sido descritas como moderadoras da interação entre adversidade precoce e risco psicopatológico, predizendo maior suscetibilidade ao desenvolvimento do TEPT, depressão e comportamento suicida na vida adulta. Especificamente, a presença do alelo de risco *rs1360780* em indivíduos expostos a experiências adversas na infância associa-se a menores níveis de metilação do **FKBP5**, resultando em aumento de sua expressão, redução da sensibilidade ao GR e prolongamento da ativação do eixo HPA (Klengel et al., 2013). O **FKBP5** apresenta regiões funcionais críticas, entre as quais se destaca o **intron 7**, que contém um elemento regulatório do tipo *enhancer*. Evidências indicam que níveis mais elevados de metilação do DNA nessa região estão associados à diminuição da ativação transcrecional do gene mediada por glicocorticoides, sugerindo um mecanismo epigenético pelo qual o trauma e a variabilidade genética interagem para modular a responsividade ao estresse (Klengel et al., 2013).

No contexto do trauma, os dois genes, NR3C1 e FKBP5, têm sido amplamente investigados como alvos de disfunção epigenética que mediam vulnerabilidade à TEPT e a outros transtornos relacionados ao estresse. Em coortes de sobreviventes de trauma, níveis menores de metilação em FKBP5 (o que se traduz em maior expressão) e níveis aumentados de metilação em NR3C1 (o que se traduz em menor expressão do GR) foram associados a desregulação do eixo HPA, aumento da reatividade ao estresse e pior prognóstico clínico (Miller O. et al., 2020; Chatzitofis A. et al., 2021). A metilação de sítios específicos em FKBP5 e NR3C1 estavam significativamente associadas à severidade dos sintomas de TEPT, crescimento pós-traumático e resiliência. Sendo a metilação no sítio *cg07485685* do gene FKBP5 um preditor tanto da gravidade dos sintomas de TEPT quanto da resiliência, em direções opostas (Miller O. et al., 2020) As interações genético-epigenéticas sugerem que a exposição traumática não apenas ativa o eixo HPA agudamente, mas pode “reprogramar” a regulação desse eixo ao nível molecular, promovendo vulnerabilidade a disfunção neuroendócrina, imunológica e metabólica de longo prazo.

Logo, NR3C1 e FKBP5 constituem dois vértices centrais no arcabouço molecular da regulação do eixo HPA, NR3C1 como o mediador principal da ação dos glicocorticoides e feedback negativo, e FKBP5 como modulador fino da sensibilidade do GR e da duração da resposta ao estresse. Suas regulações epigenéticas, como a metilação de CpGs, interação com variantes genéticas de risco, respostas a glicocorticoides e exposição traumática, oferecem explicações plausíveis para a heterogeneidade observada nas respostas ao trauma e para a transição da adaptação para a disfunção persistente. Ademais, essas vias moleculares explicam como experiências adversas podem provocar



efeitos duradouros e integrados entre sistemas neuroendócrino, imunológico e metabólico, criando uma ponte entre o trauma inicial e manifestações clínicas de saúde física ou mental.

5 CONCLUSÃO

As evidências reunidas nos últimos anos consolidam a compreensão de que o trauma emocional ultrapassa os limites do campo psicológico, configurando-se como um fenômeno biológico complexo, mensurável e duradouro. As alterações epigenéticas observadas em genes reguladores do eixo HPA, como NR3C1 e FKBP5, revelam que as experiências adversas são capazes de modificar de forma estável a expressão gênica, reprogramando a resposta ao estresse e influenciando a vulnerabilidade individual a distúrbios psiquiátricos, imunológicos e metabólicos. Essas marcas epigenéticas, longe de serem estáticas, interagem com múltiplos sistemas fisiológicos e podem inclusive ser transmitidas para as gerações seguintes, perpetuando padrões biológicos de adaptação e sofrimento.

Assim, o trauma emocional deve ser entendido como um modulador da fisiologia humana, cujos efeitos transcendem o indivíduo e se inscrevem na herança molecular das gerações. Reconhecer essas conexões é essencial para compreender como o sofrimento psíquico pode gerar consequências somáticas mensuráveis e duradouras, e como a plasticidade epigenética representa tanto uma vulnerabilidade quanto uma oportunidade para intervenções terapêuticas futuras. Em última instância, a integração entre emoção, epigenética e fisiopatologia redefine o modo como entendemos a relação entre experiência e a biologia, revelando que a história emocional do ser humano é também escrita em seu genoma.



REFERÊNCIAS

Becker PB, Workman JL. Nucleosome remodeling and epigenetics. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2013 Sep 1;5(9):a017905.

Benjet C, Bromet E, Karam EG, Kessler RC, McLaughlin KA, Ruscio AM, Shahly V, Stein DJ, Petukhova M, Hill E, Alonso J, Atwoli L, Bunting B, Bruffaerts R, Caldas-de-Almeida JM, de Girolamo G, Florescu S, Gureje O, Huang Y, Lepine JP, Kawakami N, Kovess-Masfety V, Medina-Mora ME, Navarro-Mateu F, Piazza M, Posada-Villa J, Scott KM, Shalev A, Slade T, ten Have M, Torres Y, Viana MC, Zarkov Z, Koenen KC. The epidemiology of traumatic event exposure worldwide: results from the World Mental Health Survey Consortium. *Psychol Med.* 2016 Jan;46(2):327-43

Berdasco M, Esteller M. Clinical epigenetics: seizing opportunities for translation. *Nat Rev Genet.* 2019 Feb;20(2):109-127.

Borodinova AA, Balaban PM. Epigenetic Regulation as a Basis for Long-Term Changes in the Nervous System: In Search of Specificity Mechanisms. *Biochemistry (Mosc).* 2020 Sep;85(9):994-966.

Chatzitofis A, Boström ADE, Ciuculete DM, Öberg KG, Arver S, Schiöth HB, Jokinen J. HPA axis dysregulation is associated with differential methylation of CpG-sites in related genes. *Sci Rep.* 2021 Oct 11;11(1):20134.

Costa FF. Non-coding RNAs, epigenetics and complexity. *Gene.* 2008 Feb 29;410(1):9-17.

Cui Y, Deng J, Zhang Y, Du L, Jiang F, Li C, Chen W, Zhang H, He Z. Epigenetic regulation by DNA methylation, histone modifications and chromatin remodeling complexes in controlling spermatogenesis and their dysfunction with male infertility. *Cell Mol Life Sci.* 2025 Oct 6;82(1):343

Davletgildeeva AT, Kuznetsov NA. The Role of DNMT Methyltransferases and TET Dioxygenases in the Maintenance of the DNA Methylation Level. *Biomolecules.* 2024 Sep 4;14(9):1117.

de Kloet ER, Joëls M. The cortisol switch between vulnerability and resilience. *Mol Psychiatry.* 2024 Jan;29(1):20-34.

Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019 Mar 8;89:361-379.

Ecker S, Pancaldi V, Valencia A, Beck S, Paul DS. Epigenetic and Transcriptional Variability Shape Phenotypic Plasticity. *Bioessays.* 2018 Feb;40(2).

Elzinga BM, Schmahl CG, Vermetten E, van Dyck R, Bremner JD. Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology.* 2003 Sep;28(9):1656-65.

George MY, Abdel Mageed SS, Mansour DE, Fawzi SF. The cortisol axis and psychiatric disorders: an updated review. *Pharmacol Rep.* 2025 Sep 16.

Gibney ER, Nolan CM. Epigenetics and gene expression. *Heredity (Edinb).* 2010 Jul;105(1):4-13.

Gjerstad JK, Lightman SL, Spiga F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. *Stress.* 2018 Sep;21(5):403-416.



Griffin GD, Charron D, Al-Daccak R. Post-traumatic stress disorder: revisiting adrenergics, glucocorticoids, immune system effects and homeostasis. *Clin Transl Immunology*. 2014 Nov 14;3(11):e27.

Heerboth S, Lapinska K, Snyder N, Leary M, Rollinson S, Sarkar S. Use of epigenetic drugs in disease: an overview. *Genet Epigenet*. 2014 May 27;6:9-19.

Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, Scheimann J, Myers B. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):603-21

Holmes L Jr, Shutman E, Chinaka C, Deepika K, Pelaez L, Dabney KW. Aberrant Epigenomic Modulation of Glucocorticoid Receptor Gene (NR3C1) in Early Life Stress and Major Depressive Disorder Correlation: Systematic Review and Quantitative Evidence Synthesis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Nov 4;16(21):4280.

Kamińska K, Nalejska E, Kubiak M, Wojtysiak J, Żołna Ł, Kowalewski J, Lewandowska MA. Prognostic and Predictive Epigenetic Biomarkers in Oncology. *Mol Diagn Ther*. 2019 Feb;23(1):83-95.

Kappeler L, Meaney MJ. Epigenetics and parental effects. *Bioessays*. 2010 Sep;32(9):818-27.

Keating ST, El-Osta A. Epigenetics and metabolism. *Circ Res*. 2015 Feb 13;116(4):715-36.

Kelly, J. R. et al. (2015). Breaking down the barriers: The gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 9, 392.

Khan Z, Messiri NE, Iqbal E, Hassan H, Tanweer MS, Sadia SR, Taj M, Zaidi U, Yusuf K, Syed NI, Zaidi M. On the role of epigenetic modifications of HPA axis in posttraumatic stress disorder and resilience. *J Neurophysiol*. 2025 Mar 1;133(3):742-759.

Kirschke E, Goswami D, Southworth D, Griffin PR, Agard DA. Glucocorticoid receptor function regulated by coordinated action of the Hsp90 and Hsp70 chaperone cycles. *Cell*. 2014 Jun 19;157(7):1685-97.

Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, Pace TW, Mercer KB, Mayberg HS, Bradley B, Nemerooff CB, Holsboer F, Heim CM, Ressler KJ, Rein T, Binder EB. Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat Neurosci*. 2013 Jan;16(1):33-41.

Lawrence S, Scofield RH. Post traumatic stress disorder associated hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and physical illness. *Brain Behav Immun Health*. 2024 Aug 20;41:100849.

Lei AA, Phang VWX, Lee YZ, Kow ASF, Tham CL, Ho YC, Lee MT. Chronic Stress-Associated Depressive Disorders: The Impact of HPA Axis Dysregulation and Neuroinflammation on the Hippocampus-A Mini Review. *Int J Mol Sci*. 2025 Mar 24;26(7):2940.

Liu PZ, Nusslock R. How Stress Gets Under the Skin: Early Life Adversity and Glucocorticoid Receptor Epigenetic Regulation. *Curr Genomics*. 2018 Dec;19(8):653-664.

Liu Y, Lian J, Fu Y, Wang S, Liu Y, Zhang R, Han H. *FKBP5/FKBP51*-mediated signaling pathways in neuropsychiatric diseases: Insights for biomarker development and targeted therapies. *Neurobiol Stress*. 2025 Sep 18;39:100762.



Loaeza-Loaeza J, Beltran AS, Hernández-Sotelo D. DNMTs and Impact of CpG Content, Transcription Factors, Consensus Motifs, lncRNAs, and Histone Marks on DNA Methylation. *Genes* (Basel). 2020 Nov 12;11(11):1336.

Mikulska J, Juszczysz G, Gawrońska-Grzywacz M, Herbet M. HPA Axis in the Pathomechanism of Depression and Schizophrenia: New Therapeutic Strategies Based on Its Participation. *Brain Sci.* 2021 Sep 30;11(10):1298.

Miller O, Shakespeare-Finch J, Bruenig D, Mehta D. DNA methylation of NR3C1 and FKBP5 is associated with posttraumatic stress disorder, posttraumatic growth, and resilience. *Psychol Trauma.* 2020 Oct;12(7):750-755.

NATIONAL INSTITUTE OF MENTAL HEALTH. *Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD).* Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/post-traumatic-stress-disorder-ptsd>. Acesso em: 1 nov. 2025.

Ostrander MM, Ulrich-Lai YM, Choi DC, Richtand NM, Herman JP. Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. *Endocrinology.* 2006 Apr;147(4):2008-17.

Palego L, Giannaccini G, Betti L. Neuroendocrine Response to Psychosocial Stressors, Inflammation Mediators and Brain-periphery Pathways of Adaptation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2021;21(1):2-19.

Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Leza JC, Fañanás L. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Aug;55:520-35.

Pan G, King A, Wu F, Simpson-Yap S, Woodhouse A, Phipps A, Vickers JC. The potential roles of genetic factors in predicting ageing-related cognitive change and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2021 Sep;70:101402.

Pfeiffer JR, Mutesa L, Uddin M. Traumatic Stress Epigenetics. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2018 Mar;5(1):81-93.

Provencal, N., & Binder, E. B. (2015). The effects of early life stress on the epigenome: From the womb to adulthood and even before. *Experimental Neurology*, 268, 10–20.

Ramos-Lopez O, Milagro FI, Rieu-Boj JI, Martinez JA. Epigenetic signatures underlying inflammation: an interplay of nutrition, physical activity, metabolic diseases, and environmental factors for personalized nutrition. *Inflamm Res.* 2021 Jan;70(1):29-49.

Rensen N, Gemke RJ, van Dalen EC, Rotteveel J, Kaspers GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 6;11(11):CD008727.

Schaffter N, Ledermann K, Pazhenkottil AP, Barth J, Schnyder U, Znoj H, Schmid JP, Meister-Langraf RE, von Känel R, Princip M. Serum cortisol as a predictor for posttraumatic stress disorder symptoms in post-myocardial infarction patients. *J Affect Disord.* 2021 Sep 1;292:687-694.

Schumacher S, Niemeyer H, Engel S, Cwik JC, Laufer S, Klusmann H, Knaevelsrud C. HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis focusing on potential moderators. *Neurosci Biobehav Rev.* 2019 May;100:35-57.



Shalev AY, Videlock EJ, Peleg T, Segman R, Pitman RK, Yehuda R. Stress hormones and post-traumatic stress disorder in civilian trauma victims: a longitudinal study. Part I: HPA axis responses. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 May;11(3):365-72. doi: 10.1017/S1461145707008127. Epub 2007 Oct 31. PMID: 17971262.

Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Jul;1261:55-63.

Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genís A. Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases. *Front Genet.* 2019 Oct 9;10:950.

Speer KE, Semple S, Naumovski N, D'Cunha NM, McKune AJ. HPA axis function and diurnal cortisol in post-traumatic stress disorder: A systematic review. *Neurobiol Stress.* 2019 Jun 4;11:100180.

Suraweera A, O'Byrne KJ, Richard DJ. Epigenetic drugs in cancer therapy. *Cancer Metastasis Rev.* 2025 Feb 26;44(1):37.

Tyrka AR, Parade SH, Eslinger NM, Marsit CJ, Lesseur C, Armstrong DA, Philip NS, Josefson B, Seifer R. Methylation of exons 1D, 1F, and 1H of the glucocorticoid receptor gene promoter and exposure to adversity in preschool-aged children. *Dev Psychopathol.* 2015 May;27(2):577-85.

Wagner W. How to Translate DNA Methylation Biomarkers Into Clinical Practice. *Front Cell Dev Biol.* 2022 Feb 23;10:854797.

Watkeys OJ, Kremerskothen K, Quidé Y, Fullerton JM, Green MJ. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) DNA methylation in association with trauma, psychopathology, transcript expression, or genotypic variation: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Dec;95:85-122.

Wilker S, Vukojevic V, Schneider A, Pfeiffer A, Inerle S, Pauly M, Elbert T, Papassotiropoulos A, de Quervain D, Kolassa IT. Epigenetics of traumatic stress: The association of NR3C1 methylation and posttraumatic stress disorder symptom changes in response to narrative exposure therapy. *Transl Psychiatry.* 2023 Jan 19;13(1):14.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Post-traumatic stress disorder.* 27 maio 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-traumatic-stress-disorder>. Acesso em: 1 nov. 2025.

Yehuda R, Daskalakis NP, Desarnaud F, Makotkine I, Lehrner AL, Koch E, Flory JD, Buxbaum JD, Meaney MJ, Bierer LM. Epigenetic Biomarkers as Predictors and Correlates of Symptom Improvement Following Psychotherapy in Combat Veterans with PTSD. *Front Psychiatry.* 2013 Sep 27;4:118.

Yehuda R, Lehrner A. Intergenerational transmission of trauma effects: putative role of epigenetic mechanisms. *World Psychiatry.* 2018 Oct;17(3):243-257.