

Asma e interação gene-ambiente: estamos no caminho certo em nossa prática clínica?

Karla Danielle Xavier do Bomfim ¹

 <https://orcid.org/0000-0002-4535-9207>

¹ Editora Associada da Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. Programa de Pós-graduação Stricto Sensu. Diretoria de Ensino. Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira. Rua dos Coelhos, 300. Boa Vista. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-902. Email: kdx13@gmail.com

Estudos emergentes sobre mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento e na persistência da asma revelam complexas interações gene-ambiente, onde os genes identificados interagem com múltiplos fatores ambientais.^{1,2} Na prática clínica, importantes esforços são despendidos para o controle medicamentoso e a identificação de fatores físico-químicos e biológicos desencadeantes ou agravantes da asma. No entanto, no seguimento ambulatorial dos pacientes, ainda parece inicial a práxis sobre como reconhecer e agir sobre fatores psicossociais fortemente implicados no desenvolvimento da asma e de outras doenças na perspectiva biopsicossocial.^{3,4} Alguns desses fatores psicossociais são estudados com a denominação de ACE (do inglês, *Adverse Childhood Experiences*), que incluem experiências adversas no início da vida, a partir da gestação até os 18 anos de idade. São exemplos de ACE: a violência por parceiro íntimo na gestação; a separação dos pais ou cuidadores; as doenças psiquiátricas e abuso de álcool e outras drogas pelos pais ou cuidadores; as violências psicológica, física e sexual, entre outras situações.^{5,6}

Os estudos sobre ACE e suas repercussões biopsicossociais na vida adulta foram iniciados por Fellitie *et al.*^{7,8} na década de 1980 — o *Adverse Childhood Experiences Study (ACE Study)*.^{7,8} As descobertas da “década do cérebro” e do projeto genoma, ambas nos anos 1990, impulsionaram ainda mais as pesquisas sobre a interação gene-ambiente, realçando a atuação da epigenética no surgimento de doenças ao longo da vida.

A epigenética caracteriza-se por mudanças na expressão gênica que ocorrem sem alterações na estrutura do DNA. No ano 2007, Ptashne⁹ definiu três critérios para caracterizar a epigenética uma alteração na atividade de um gene: 1) que não envolve uma mutação; 2) e que é iniciada por um sinal; e 3) que pode resultar em risco alterado de doença na ausência do sinal que iniciou sua alteração. Classicamente, foram identificados 4 mecanismos epigenéticos: 1) metilação do ácido desoxiribonucleico (DNAm); 2) modificação de histonas; 3) remodelação da cromatina; e 4) pequenos ácidos ribonucleicos não codificantes ou micro-RNA (miRNAs).^{1,9}



A informação epigenética é parcialmente estável no decurso da mitose e estabelece uma memória (ou assinatura) de exposições passadas, particularmente em transições de desenvolvimento. Os períodos de desenvolvimento mais vulneráveis às ações do ambiente sobre os genes são o período intrauterino e a fase pré-puberdade.^{2,10} A herança meiótica epigenética em células germinativas está sendo comprovada laboratorialmente no *Caenorhabditis elegans*, o primeiro animal a ter seu genoma totalmente sequenciado e que funciona como modelo de estudo genético de muitas doenças humanas. Esse reconhecimento de que a informação epigenética pode ser transmitida através das gerações (ou seja, através da meiose) motiva estudos sobre transmissão de doenças de forma intergeracional, transgeracional e multigeracional.^{2,11}

A herança é intergeracional quando as exposições ambientais maternas que têm efeitos diretos sobre o feto e sobre suas células germinativas levam à alteração do fenótipo do filho e, possivelmente, do neto. A herança transgeracional corresponde às exposições ambientais do pai ou da mãe antes da concepção, com efeito na geração seguinte e que se revelam nos descendentes afetados mesmo na ausência de exposição ambiental direta. A herança é multigeracional quando envolve a transmissão de informação epigenética ao longo das gerações na ausência de qualquer exposição ambiental direta ou de manipulações genéticas.¹¹

Também no ano 2007, o pediatra Peter Gluckman *et al.*¹² propuseram a Teoria da Origem Desenvolvimentista da Saúde e da Doença (DOHaD) que reforçou a importância de se considerar a plasticidade biológica do ser humano diante da interação com os eventos ambientais, especialmente os que ocorrem início da vida.¹² Nesse cenário, na última década são publicados estudos sobre a resposta ao estresse tóxico no contexto das ACE. O estresse tóxico é uma resposta imunoneuroendócrina prolongada e intensa do corpo a eventos estressantes, quando há maior produção de glicocorticóides e predisposição a eventos epigenéticos.⁶ Quanto à asma, demonstrou-se em animais que o stress materno durante a gravidez pode aumentar a inflamação das vias aéreas e a suscetibilidade a alergias na descendência.^{1,2}

Diante das evidências apresentadas, é possível inferir que os fatores psicossociais influenciam na gravidade da asma, na resposta ao tratamento preconizado e, principalmente, na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. Identificar e agir sobre situações de estresse tóxico bem como considerar a intergeracionalidade das ACE pode ter um impacto significativo no manejo de crianças e adolescentes asmáticos.

No entanto, são desafiadoras a identificação e a ação sobre possíveis contextos psicossociais tóxicos

durante os atendimentos. A comunicação do profissional com o paciente e sua família para triar situações de estresse tóxico é o primeiro desafio a ser considerado.¹³ Usualmente, a abordagem psicossocial do paciente em situação de violência não faz parte da grade curricular dos cursos de graduação na área de saúde. A aplicação de instrumentos validados para auxiliar na detecção de contextos violentos também não parece rotineira durante as consultas.^{14,15}

O segundo desafio é a condução de casos de ACE passíveis de suporte em rede intersetorial de proteção. Este *modus operandi* precisa ser mais divulgado e se estender para além do setor público de saúde, a fim de fazer parte da rotina de atendimentos também no setor privado. Quanto mais precoces as nossas intervenções sobre as ACE, maiores as chances de redução de efeitos deletérios para a saúde biopsicossocial de todos os envolvidos.

A prevalência de asma é variável em todo o mundo, mas há incrementos desde a segunda metade do século passado, trazendo maiores impactos em países em desenvolvimento.^{2,3} Reconhecer e agir sobre fatores psicossociais que afligem nossos pacientes pode ser um caminho de reparação não só para o manejo e a prevalência da asma, mas para inúmeras condições clínicas que ameaçam a saúde integral e parecem ter potencial de se perpetuarem para as futuras gerações.

Contribuição do autor

A autora realizou a concepção do artigo e declara não haver conflito de interesse.

Referências

1. Georas SN, Khurana S. Update on asthma biology. *J Allergy Clin Immunol.* 2024; 153(8): 1215-28.
2. Knudsen TM, Rezwan FI, Jiang Y, Karmaus W, Svanes, Holloway JW. Transgenerational and intergenerational epigenetic inheritance in allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Sep; 142: 765-72.
3. Moog NK, Cummings PD, Jackson KL, Aschner JL, Barrett ES, Bastain TM, *et al.* Intergenerational transmission of the effects of maternal exposure to childhood maltreatment in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2023; 8 (3): e226–37.
4. Wing R, Gjelsvik A, Nocera M, McQuaid EL. Association between adverse childhood experiences in the home and pediatric asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015; 114 (5): 379-84.

5. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, Sethi D, Butchart A, Mikton C, *et al.* The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2017; 2 (8): e356–66.
6. Bucci M, *et al.* Toxic Stress in Children and Adolescents. *Adv Pediatr.* 2016; 63 (1): 403-28.
7. 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 Preventive Med.* 1998; 14 (4): 245-58.
8. 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 Preventive Med.* 2019; 56 (6): 774-86.
9. Ptashne M. On the use of the word 'epigenetic'. *Curr Biol.* 2007; 17 (7): R233-6.
10. Rubens M, Bruenig D, Adams JAM, Suresh SM, Sathyanarayanan A, Haslam D, *et al.* Childhood maltreatment and DNA methylation: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2023; 147: 105079.
11. Scorza P, Duarte C, Hipwell AE, Posner J, Ortin A, Canino G, *et al.* Research Review: Intergenerational Transmission of Disadvantage: Epigenetics and Parents' Childhoods as the First Exposure. *J Child Psychol Psychiatry.* 2019 Feb; 60 (2): 119-32.
12. Gluckman PD, Hanson MA, Buklijas T. A conceptual framework for the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis.* 2010 Feb; 1 (1): 6-18.
13. Lemaigre C, Taylor EP, Gittoes C. Barriers and facilitators to disclosing sexual abuse in childhood and adolescence: a systematic review. *Child Abuse Neglect.* 2017; 70: 39-52.
14. Pereira FG, Viana MC. Adaptação transcultural do Adverse Childhood Experiences International Questionnaire. *Rev Saúde Pública.* 2021; 55: 79.
15. Bomfim KDX, Leite URL, Goes PSA. A systematic review of the measurement properties of self-report screening tools to detect risk or exposure to child sexual abuse for children under 12. *Heliyon.* 2023 Oct; 9 (11): e21027.

Recebido em 25 de Agosto de 2024

Versão final apresentada em 26 de Agosto de 2024

Aprovado em 27 de Agosto de 2024

À convite do Editor Chefe: Lygia Vanderlei