

## O POLIMORFISMO rs1006737 NO GENE DA CACNA1C MODIFICA A RELAÇÃO ENTRE ANSIEDADE SOCIAL MATERNA E O DESENVOLVIMENTO INFANTIL?

MÁRCIA DA SILVA LEMES<sup>1</sup>; RICARDO TAVARES PINHEIRO; LUCIANA  
DE ÁVILA QUEVEDO<sup>3</sup>; GABRIELE CORDENONZI GHISLENI<sup>4</sup>; ANA PAULA  
ARDAIS <sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidade Católica de Pelotas – [marciialemes@yahoo.com.br](mailto:marciialemes@yahoo.com.br)

<sup>2</sup>Universidade Católica de Pelotas – [ricardo.pinheiro@ucpel.edu.br](mailto:ricardo.pinheiro@ucpel.edu.br)

<sup>3</sup>Universidade Católica de Pelotas – [luciana.quevedo@ucpel.edu.br](mailto:luciana.quevedo@ucpel.edu.br)

<sup>4</sup>Universidade Católica de Pelotas – [gabriele.ghisleni@ucpel.edu.br](mailto:gabriele.ghisleni@ucpel.edu.br)

<sup>5</sup>Universidade Católica de Pelotas – [ana.ardais@ucpel.edu.br](mailto:ana.ardais@ucpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento humano é um processo sistemático de mudanças e estabilidade que ocorrem nas pessoas durante a vida toda e ocorrem nos domínios: físico, cognitivo e psicossocial (PAPALIA, 2013). As trajetórias do desenvolvimento são determinadas por interações entre fatores biológicos e ambientais, a união desses fatores são fundamentais para a estruturação e a organização do sistema nervoso levando em consideração os aspectos motores, cognitivos e emocionais (RE, A.H.N, 2011).

As experiências durante o desenvolvimento inicial tem importantes efeitos na função cerebral (MIGUEL, 2019). O desenvolvimento do cérebro é continuamente modificado tanto de modo positivo quanto negativo pela experiência ambiental, esse fenômeno chama-se plasticidade neural, um mecanismo que possibilita a aprendizagem e a capacidade de adaptação às mudanças no ambiente (PAPALIA, 2013).

Sendo assim, a interação ambiente versus gene são responsáveis por alterar a estrutura do DNA, essas alterações epigenéticas regulam a operação do genoma e podem ter um impacto no desenvolvimento da estrutura e função do cérebro, especialmente no início da vida (MIGUEL, 2019). Alguns estudos epigenéticos durante o período pós-natal descobriram que a experiência inicial no cuidado materno prediz uma mudança epigenética no sistema de oxitocina infantil, cujos níveis, por sua vez, refletem o temperamento infantil (KROL et al, 2019). Além disso, existe uma suscetibilidade à metilação do DNA pelo ambiente durante o desenvolvimento intrauterino e no início da vida, um exemplo são as influências maternas, incluindo nutrição, tabagismo e exposição a poluentes ambientais durante a gravidez, podem resultar em perfis alterados de metilação do DNA de regiões reguladoras de genes em recém-nascidos, muitos dos quais se traduzem em riscos de desenvolvimento de doenças (ALVARADO-CRUZ et al, 2018).

Outro fator importante, que pode influenciar no desenvolvimento e comportamento infantil, é a relação mãe-filho. Atualmente, estudos sugerem uma grande influência da mãe no desenvolvimento neurobiológico e psicológico da criança (MENDES et al, 2009). A saúde materna



frequentemente tem sido considerada um fator de risco no desenvolvimento infantil, pesquisas anteriores descobriram que filhos de mães que apresentam níveis de ansiedade apresentam maior risco de psicopatologia e problemas comportamentais (Fendrich, Warner, & Weissman, 1990; GARTSTEIN, et al. 2009). No que se refere aos transtornos de ansiedade, a etiologia do transtorno de ansiedade social parece ser heterogênea, existem caminhos possíveis para o desenvolvimento de sintomas da ansiedade social. Sabe-se que fatores genéticos e ambientais criam uma interação complexa no desenvolvimento da ansiedade social, como por exemplo, experiências traumáticas na infância que podem aumentar o risco de distúrbios de ansiedade ao longo da vida (CREMERS, 2016). Assim, destaca-se a importância do transtorno de ansiedade social e seu possível prejuízo na relação mãe-filho, embora o transtorno de ansiedade social seja um dos transtornos mais frequentes em indivíduos com transtorno de humor, ela ainda é pouco investigada na população em geral (OHAYON, 2010).

Assim, estudos epidemiológicos e genéticos são importantes para melhor decifrar os transtornos relacionados ao desenvolvimento infantil. Sabe-se que a interação gene-ambiente é um importante fator para a compreensão das alterações no desenvolvimento e comportamento infantil, no entanto, existem poucos estudos que investigam a etiologia genética e ambiental dessas alterações (HATOUM et al, 2018).

Diante dessa perspectiva, decidiu-se estudar sobre o polimorfismo em canais de cálcio, como no gene da CACNA1C, eles interagem significativamente nos processos neurais, levando a variações genéticas associadas a distúrbios psiquiátricos (BASTOS, et al. 2020). Recentemente estudos mostraram que mutações e disfunções nos canais de cálcio podem estar associadas a doenças neuropsiquiátricas como autismo, esquizofrenia, transtorno bipolar e depressão (LI, Jun et al, 2015).

Portanto, o objetivo deste estudo será o de verificar o impacto da ansiedade social materna sobre o desenvolvimento de crianças considerando um polimorfismo no gene da CACNA1C.

## 2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal aninhado em um estudo longitudinal intitulado “***Impacto da doença mental em adolescentes grávidas e em seus parceiros e as repercussões na saúde de seus filhos***”, o qual foi iniciado no ano de 2008, na cidade de Pelotas/RS. A partir do estudo maior foram selecionadas díades das etapas denominadas D1, onde foram avaliadas mães que tiveram seus filhos durante a adolescência e as crianças com idade pós-natal de 2 a 3 anos e D2 onde foram avaliadas mães que tiveram seus filhos durante a adolescência e as crianças com idade pós-natal de 4 a 5 anos. As avaliações da fobia social materna e desenvolvimento infantil ocorreram através dos instrumentos MINI-Plus e BAYLEY, respectivamente. Foi aplicado também um questionário sociodemográfico, e o DNA da criança foi extraído de células bucais para posterior genotipagem por RT-PCR. Por fim, as análises estatísticas ocorreram no SPSS 22.0. O estudo foi aprovado pelo CEP-UCPel



e o TCLE foi assinado pelas mães que também autorizaram a participação de seus filhos na pesquisa.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram acompanhadas 187 crianças, sendo 55,1% do sexo masculino e  $2,03 \pm 0,162$  anos a média de idade. A prevalência de fobia social materna foi 8,6% e a média de desenvolvimento nos domínios cognitivo, linguagem, motor e sócioemocional foram, respectivamente,  $91,16 \pm 10,98$ ,  $98,01 \pm 14,16$ ,  $98,97 \pm 13,94$  e  $88,33 \pm 17$ . As análises mostraram ausência de associação entre o polimorfismo rs1006737 e o desenvolvimento infantil. Contudo, observou-se uma associação entre a fobia social materna e desenvolvimento cognitivo ( $p=0.005$ ). Interessantemente, após estratificação pelo genótipo, a fobia social materna permaneceu associada a menores níveis de desenvolvimento cognitivo somente em crianças portadoras do alelo mutado (AG+AA) ( $p=0,006$ ). Esses resultados demonstram que um fator ambiental pode estar associado ao desenvolvimento infantil de acordo com o perfil genético.

### 4. CONCLUSÕES

De acordo com o exposto, ressalta-se a importância de investigar a influência dos transtornos de ansiedade materno, principalmente no período pós-parto onde há maior vulnerabilidade para o desenvolvimento. Deve-se levar em consideração o ambiente familiar, pois é nele que ocorrem as primeiras experiências de vida, e é através dele que as crianças exploram e conhecem o mundo, por isso, é de suma importância ter um ambiente de qualidade para a criança, uma vez que este pode influenciar diretamente no seu desenvolvimento.

Diante desta perspectiva, destaca-se a importância de acompanhar a relação mãe-filho, por muitas vezes a figura da mãe se torna a principal referência para a criança. Sendo assim, mães que apresentam algum transtorno mental, neste caso, o transtorno de ansiedade social, é interessante observar precocemente se esta condição apresenta algum impacto no desenvolvimento infantil, por isso, sugere-se novos estudos que abordem esta temática, visando evitar prejuízos no desenvolvimento e intervir precocemente para que não haja atrasos ao longo do tempo.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Livro

PAPALIA, D, E. **Desenvolvimento Humano** 12ª. Ed, Porto Alegre: AMGH, 2013, 800p.

### Artigo

ALVARADO-CRUZ, Isabel et al. Environmental epigenetic changes, as risk factors for the development of diseases in children: a systematic review. **Annals of global health**, v. 84, n. 2, p. 212, 2018.

BASTOS, Clarissa Ribeiro et al. The role of CACNA1C gene and childhood trauma interaction on bipolar disorder. **Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry**, p. 109915, 2020.

CREMERS, Henk R.; ROELOFS, Karin. Social anxiety disorder: a critical overview of neurocognitive research. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science**, v. 7, n. 4, p. 218-232, 2016.

FENDRICH, Michael; WARNER, Virginia; WEISSMAN, Myrna M. Family risk factors, parental depression, and psychopathology in offspring. **Developmental Psychology**, v. 26, n. 1, p. 40, 1990.

GARTSTEIN, Maria A. et al. Humor deprimido e relato materno de problemas de comportamento da criança: Outro olhar para a hipótese de depressão-distorção. **Journal of Applied Developmental Psychology**, v. 30, n. 2, pág. 149-160, 2009.

HATOUM, Alexander S. et al. Etiology of stability and growth of internalizing and externalizing behavior problems across childhood and adolescence. **Behavior genetics**, v. 48, n. 4, p. 298-314, 2018.

KROL, Kathleen M. et al. Epigenetic dynamics in infancy and the impact of maternal engagement. **Science advances**, v. 5, n. 10, p. eaay0680, 2019.

LI, Jun et al. Schizophrenia related variants in CACNA1C also confer risk of autism. **PloS one**, v. 10, n. 7, 2015.

MENDES, Deise Daniela et al . Estudo de revisão dos fatores biológicos, sociais e ambientais associados com o comportamento agressivo. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, São Paulo , v. 31, supl. 2, p

MIGUEL, Patrícia M. et al. Early environmental influences on the development of children's brain structure and function. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 61, n. 10, p. 1127-1133, 2019.

OHAYON, Maurice M.; SCHATZBERG, Alan F. Social phobia and depression: prevalence and comorbidity. **Journal of psychosomatic research**, v. 68, n. 3, p. 235-243, 2010.

RE, A.H.N.. Crescimento, maturação e desenvolvimento na infância e adolescência: Implicações para o esporte. **Motri.**, Vila Real , v. 7, n. 3, p. 55-67, jul. 2011