

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**  
PSIQUIATRIA

# **Trauma infantil e Psicose**

**Maria Ferreira Fernandes**

**M**

**2023**



## Trauma infantil e Psicose

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina

Submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

**Nome do aluno: Maria Ferreira Fernandes**

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: maria\_ferreira9@hotmail.com | up201705379@icbas.up.pt

**Orientador: Mestre João Luís Sarmento de Freitas**

Assistente Graduado Sénior de Psiquiatria no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Afiliação Colaborador externo do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: neuropsilab2.0@gmail.com

**Coorientadora: Professora Doutora Paula Maria Figueiredo Pinto de Freitas**

Assistente Graduado Sénior de Psiquiatria da Infância e da Adolescência no Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Afiliação: Professora auxiliar do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: pmfreitas@icbas.up.pt

# Trauma infantil e Psicose

A autora,



(Maria Ferreira Fernandes)

O orientador,



(Mestre João Luís Sarmento de Freitas)

A coorientadora,

Assinado por: **Paula Maria Figueiredo Pinto de Freitas**  
Num. de Identificação: 03157478  
Data: 2023.06.01 20:48:26+01'00'



(Professora Doutora Paula Maria Figueiredo Pinto de Freitas)

Porto, maio de 2023

*Ao examinar a doença, ganhamos sabedoria sobre anatomia, fisiologia e biologia. Ao examinar a pessoa com doença, ganhamos sabedoria sobre a vida.*

**- Oliver Sacks**

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Mestre João Freitas, por me ter acompanhado e orientado neste percurso, e pelas sugestões dadas ao longo da realização desta dissertação.

À Professora Doutora Paula Freitas, por ter aceitado coorientar esta dissertação.

Aos meus pais e irmã, pelo carinho, resiliência, ajuda e compreensão que demonstraram; foram os meus pilares em todos os momentos sofridos ou de genuína felicidade.

Agradeço, ainda, a todos aqueles com quem tive o prazer de conviver e a oportunidade de conhecer durante os anos em que estive na faculdade, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, que se tornaram o meu segundo lar.

## Resumo

**Introdução:** As doenças psicóticas são o resultado de processos patológicos vários, alguns com início precoce, tendo um impacto importante na qualidade de vida e funcionamento dos doentes. Há evidência que estas resultam da interação entre fatores genéticos e ambientais, sendo que o trauma infantil pode contribuir de forma notável para a patogénese destas doenças.

**Objetivos:** Avaliar a relação entre trauma na infância e o desenvolvimento de psicose, bem como os potenciais mediadores e fatores protetores, o impacto no curso clínico das patologias, na epigenética e genética, na estrutura e funcionamento cerebral com consequentes alterações cognitivas, e no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

**Metodologia:** Foram analisados artigos científicos originais e outras publicações científicas consideradas importantes indexadas nas bases de dados *PubMed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect* e *APA PsycNet*, publicadas preferencialmente entre 2007-2022, em inglês, relativos à relação entre trauma na infância e psicose. Foram ainda consideradas informações da Organização Mundial de Saúde e do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, bem como outros livros considerados relevantes para a execução desta revisão bibliográfica.

**Desenvolvimento:** A exposição a trauma na infância predispõe ao desenvolvimento de sintomas e doenças psicóticas, sendo que tipos específicos de trauma apresentam uma relação com sintomatologia específica, tal como a evidenciada entre abuso infantil e alucinações auditivas. O trauma na infância associa-se também a um curso clínico desfavorável, sendo tanto pior quanto maior o número de traumas e severidade dos mesmos bem como idade inferior aquando da exposição. Além disso, é responsável por alterações epigenéticas em genes envolvidos na plasticidade neuronal/celular, e ainda a nível da estrutura e funcionamento cerebral e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Em termos de aplicação na prática clínica, a alta prevalência de experiências traumáticas em indivíduos psicóticos salienta a importância de abordagens psicoterapêuticas, para além da farmacoterapia, no estabelecimento de uma conexão entre histórias de vida e as condições patológicas atuais.

**Conclusão:** É de extrema importância explorar os fatores ambientais envolvidos na etiologia das doenças psicóticas, nomeadamente o trauma infantil, altamente prevalente na população em geral. É fundamental haver um foco na prevenção primária, de forma a diminuir a prevalência das doenças psicóticas. Numa segunda abordagem, reconhecer como um fator de risco e conhecer a relação

direta com certos sintomas psicóticos, como por exemplo as alucinações, permite uma abordagem focalizada no trauma e não estandardizada a todos os doentes que apresentam uma sintomatologia indicativa de psicose, o que proporcionará melhores resultados a longo-prazo.

**Palavras-chave:** trauma infantil, maus-tratos infantis, adversidades infantis, abuso infantil, psicose

## **Abstract**

**Introduction:** Psychotic disorders are the culmination of various pathological processes, some with an early onset, having a major impact on the quality of life and functioning of patients. There is evidence that these disorders result from the interaction between genetic and environmental factors, and childhood trauma may contribute significantly to their pathogenesis.

**Aims:** To assess the relationship between trauma in childhood and the development of psychosis, as well as the potential mediators and protective factors, the impact on the clinical course of the pathologies, on epigenetics and genetics, on brain structure and consequent cognitive changes, and on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

**Methodology:** Original scientific articles and other important scientific publications indexed in the databases - PubMed, Google Scholar, ScienceDirect, and APA PsycNet – were analyzed. Preference was given to publications published between 2007-2022, written in English, and related to the relationship between childhood trauma and psychosis. Information from the World Health Organization and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders was also considered, as well as other books relevant to the execution of this literature review.

**Development:** Exposure to trauma in childhood favors the development of psychotic symptoms and disorders, with specific types of trauma showing a relationship with specific symptomatology, such as the association between child abuse and auditory hallucinations. Childhood trauma is also associated with an unfavorable clinical course, which is worse the greater the number of traumas and their severity, as well as younger age at exposure. Moreover, it is responsible for epigenetic changes in genes involved in neuronal/cellular plasticity, as well as in brain structure and function, particularly in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, which becomes hyperreactive. In terms of clinical practice application, the high prevalence of traumatic experiences in psychotic individuals highlights the importance of psychotherapeutic approaches, in addition to pharmacotherapy, to establish the connection between life histories and current pathological conditions.

**Conclusion:** It is of utmost importance to explore the environmental factors involved in the etiology of psychotic disorders, namely childhood trauma, which is highly prevalent in the general population. Primarily, there should be a focus on primary prevention to reduce the prevalence of psychotic disorders. However, in a second approach, recognizing trauma as a risk factor and its

direct relationship with certain psychotic symptoms, such as hallucinations, allows for a trauma-focused and non-standardized approach to all patients with psychosis, which will bring better long-term outcomes.

**Keywords:** childhood trauma, childhood maltreatment, childhood adversity, child abuse, psychosis

## Lista de abreviaturas

**AAI:** Acontecimentos Adversos na Infância  
**ACTH:** Corticotrofina  
**APA:** *American Psychiatric Association*  
**AVA:** Alucinações verbais auditivas  
**BDNF:** *Brain-derived neurotrophic factor*  
**COMT:** Catecol o-metiltransferase  
**CRH:** Hormona libertadora da corticotrofina  
**CTQ:** *Childhood Trauma Questionnaire*  
**DNA:** Ácido desoxirribonucleico  
**DSM-5:** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition*  
**FKBP5:** *FK506 binding protein 5*  
**GAF:** *Global Assessment of Function*  
**GR:** Recetor dos glucocorticóides  
**HHA:** Hipotálamo-Hipófise-Adrenal  
**KITLG:** *KIT ligand*  
**LINE-1:** *Long interspersed nuclear element-1*  
**OXTR:** *Oxytocin receptor*  
**PEE:** Primeiro Episódio Esquizofrenia  
**PEP:** Primeiro Episódio Psicótico  
**PSPT:** Perturbação de Stress Pós-Traumático  
**PSYRATS:** *Psychotic Symptoms Rating Scales*  
**SNS:** Sistema Nervoso Simpático  
**SOPS:** *Scale for Assessment of Psychosis Risk Symptoms*  
**VIH:** Vírus da Imunodeficiência Humana

## **Índice**

<b>Agradecimentos</b> .....	<b>i</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>ii</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>iv</b>
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	<b>vi</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>3</b>
<b>Metodologia</b> .....	<b>4</b>
<b>Desenvolvimento</b> .....	<b>5</b>
<b>Evidência da associação entre trauma e psicose</b> .....	<b>5</b>
<b>Dissociação e autoconceito como mediadores de trauma</b> .....	<b>10</b>
<b>Suporte social como fator protetor</b> .....	<b>12</b>
<b>Curso clínico</b> .....	<b>14</b>
<b>Diferenças entre gêneros</b> .....	<b>16</b>
<b>Estrutura e funcionamento cerebral</b> .....	<b>18</b>
<b>Alterações cognitivas</b> .....	<b>20</b>
<b>Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal</b> .....	<b>22</b>
<b>Epigenética</b> .....	<b>24</b>
<b>Genética</b> .....	<b>24</b>
<b>Conclusão</b> .....	<b>28</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>31</b>

## Introdução

O trauma infantil tem consequências sérias quer para as vítimas quer para a sociedade.<sup>1</sup> Para o propósito desta revisão bibliográfica, o trauma infantil é definido de acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fourth Edition)* e o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Fifth Edition)* como a exposição a morte real ou ameaçada, ferimentos graves ou violência sexual.<sup>2,3</sup> Isto inclui a exposição direta aos eventos, o testemunho dos eventos ou conhecimento de que os mesmos ocorreram a um amigo próximo ou familiar.<sup>2,3</sup> Na população infantil, acidentes de viação, *bullying*, terrorismo, exposição a ambiente de guerra, maus-tratos infantis e exposição a violência doméstica e comunitária, são tipos comuns de trauma que sobretudo se interpessoais, intencionais e crônicos, originam taxas maiores de PSPT, depressão, ansiedade, e, entre outros, psicose.<sup>1</sup> De acordo com a Organização Mundial de Saúde os maus-tratos na infância incluem a negligência e o abuso em indivíduos com idade inferior a 18 anos.<sup>4</sup>

O atual conceito de psicose - de acordo com a *American Psychiatric Association* e a Organização Mundial de Saúde – é definido de forma restrita como uma percepção disfuncional da realidade – disrupção da capacidade de distinguir entre experiências internas da mente e a realidade externa do ambiente - sendo mandatória a presença de sintomas que o evidenciem, tais como as alucinações (sem *insight*), delírios ou ambos.<sup>3,5-7</sup> Além disso, tanto os atuais sistemas de classificação da *APA* como da Organização Mundial da Saúde reconhecem que, no grupo das esquizofrenias, a "perturbação formal do pensamento" (ou seja, pensamento desorganizado, incluindo ilogicidade, tangencialidade, perseveração, neologismo, bloqueio do pensamento, desvio ou uma combinação destes distúrbios do pensamento) é uma das características associada, sendo que o DSM-5 tem-no, nomeadamente, como um dos possíveis critérios diagnósticos obrigatórios, a par dos delírios e alucinações.<sup>3,6,7</sup> Contudo, uma vez que o discurso desorganizado é transversal a múltiplas patologias e não específico destes diagnósticos, o grau de transtorno do pensamento necessário para cumprir este critério do DSM-5 deve ser de gravidade suficiente para prejudicar substancialmente uma comunicação efetiva.<sup>6</sup>

Na atual edição DSM-5, as doenças psicóticas são definidas como síndromes clínicas ao invés de doenças e são distinguidas entre si pela sua duração, pelo perfil de sintomas, e pela relação entre sintomas psicóticos e episódios de distúrbios de humor, bem como pela sua causa.<sup>5</sup> As psicoses podem ser categorizadas em três amplos grupos: psicoses primárias, psicoses inerentes a condições médicas (por exemplo, doenças neurodegenerativas), psicoses tóxicas (devidas a abuso de substâncias, drogas lícitas, ou toxinas).<sup>5</sup> Para o propósito desta revisão

bibliográfica, o termo psicose refere-se à presença de delírios, alucinações sem *insight*, perturbação formal do pensamento, contextualizados num primeiro episódio psicótico ou nas psicoses primárias (com exceção da psicose pós-parto).

Diferentes teorias têm lugar na etiologia da psicose, mas uma das mais comumente aceite é a hipótese do neurodesenvolvimento.<sup>8</sup> Esta hipótese sugere que a psicose corresponde ao estadio final de processos patológicos que ocorrem no desenvolvimento cerebral precoce, resultado de uma combinação entre causas genéticas e ambientais.<sup>8</sup> O desenvolvimento cerebral anormal começa tão precocemente quanto o desenvolvimento fetal, muito antes do cérebro alcançar a sua conformação anatomofisiológica adulta.<sup>8</sup> Este neurodesenvolvimento anormal leva subsequentemente à ativação de circuitos neuronais patológicos durante a adolescência ou vida adulta precoce, originando sintomas psicóticos.<sup>8</sup>

A exposição a trauma infantil tem sido recorrentemente identificada como um dos fatores de risco ambiental mais importante para o desenvolvimento de sintomas psicóticos e doenças psicóticas.<sup>9</sup> Contudo, a compreensão dos processos inerentes a esta relação é ainda escassa.<sup>9</sup> Pesquisas a nível do neurodesenvolvimento estabeleceram que o cérebro é extremamente sensível a stressores presentes precocemente na vida de um indivíduo.<sup>8</sup> De forma notável, os efeitos do stress precoce no cérebro em desenvolvimento demonstraram sobreposição importante com as anormalidades biológicas encontradas nos pacientes com doença psicótica.<sup>8</sup> Semelhanças como sobrerreatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, desequilíbrios a nível da neurotransmissão dopaminérgica, serotoninérgica e noradrenérgica, bem como alterações estruturais a nível cerebral, inclusive atrofia cerebral e alargamento ventricular, foram encontradas.<sup>8</sup>

## **Objetivos**

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo avaliar a relação entre a existência de eventos traumáticos na infância e o desenvolvimento de sintomas e doenças psicóticas primárias. Para além disso, pretende-se compreender o impacto do trauma infantil no curso clínico destas entidades, assim como as implicações que, como fator etiopatogénico, tem na fisiopatologia da doença e consequente prevenção e tratamento.

## Metodologia

A elaboração desta revisão bibliográfica teve como base artigos científicos originais, ensaios clínicos, artigos de revisão e outros estudos considerados relevantes para o tema, publicados preferencialmente nos últimos quinze anos e redigidos em língua inglesa, que procuraram estabelecer uma ligação entre trauma na infância e psicose.

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas *PubMed*, *Google Scholar*, *ScienceDirect* e *APA PsycNet* através das palavras-chave *childhood trauma*, *childhood maltreatment*, *adverse childhood experiences*, *child abuse*, *psychosis*.

Foram critérios de inclusão: artigos maioritariamente relativos à relação entre trauma na infância e psicose, publicados entre 2007 e 2022, redigidos em língua inglesa. Excluíram-se desta revisão artigos que abordassem a relação entre trauma infantil e psicoses em contexto de intoxicações, pós-parto e patologias orgânicas; e artigos não relacionados com o tópico em estudo (por exemplo artigos que visam a relação entre trauma na infância e outras patologias psiquiátricas, ou mesmo patologias físicas). Os artigos foram selecionados com base na leitura do título e do *abstract* tendo em conta os critérios de inclusão e exclusão definidos, seguida da leitura do texto integral.

De forma a complementar a fundamentação teórica, foram consultadas várias edições do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, informações da Direção Geral de Saúde e da Organização Mundial de Saúde, artigos que abordam o trauma na infância e a psicose de uma forma geral, bem como outros livros ou artigos considerados relevantes para a execução desta revisão bibliográfica.

## Desenvolvimento

### Evidência da associação entre trauma e psicose

A exposição a trauma na infância tem sido recorrentemente identificada como um fator de risco ambiental para o desenvolvimento de sintomas psicóticos e doenças psicóticas.<sup>8-28</sup> Nomeadamente, *Varese et al.* (2012) reportaram que se adversidades infantis - negligência emocional, abuso físico, abuso sexual, *bullying* e morte parental precoce - fossem completamente removidas da população, o número de indivíduos com psicose seria reduzido em 33%.<sup>10,24,29</sup>

No estudo de *Evans et al.* (2015) verificou-se que as pontuações totais do CTQ e de todas as suas subescalas eram significativamente superiores no grupo de doentes psicóticos comparativamente ao grupo não clínico.<sup>11</sup> Tal achado fora também evidente no estudo de *Varese et al.* (2012), em que se verificou que doentes psicóticos tinham pontuações de trauma infantil significativamente superiores aos controlos saudáveis, sendo que pacientes com alucinações tinham pontuações superiores em todas as subescalas de trauma, e pacientes sem alucinações tinham pontuações superiores a nível do abuso físico e negligência.<sup>12</sup>

Por outro lado, no estudo de *Baudin et al.* (2017) verificou-se que a prevalência de AAI foi relativamente alta quer no grupo de casos (doentes psicóticos), quer no grupo de controlos saudáveis, sendo que 59,63% dos casos reportaram pelo menos uma experiência traumática durante os seus primeiros dezasseis anos de vida, desde confrontos parentais, *bullying*, abuso físico, emocional ou sexual, e separação de pelo menos um dos pais por mais de seis meses *versus* 56,55% dos controlos.<sup>9</sup> Verificou-se que 33,03% dos indivíduos com psicose apresentavam história de abuso físico ou sexual comparativamente a 17,93% dos indivíduos do grupo de controlo, o que foi compatível com o estudo de *Gayer-Anderson et al.* (2015), em que se constatou que os casos incluídos nas análises tinham uma probabilidade duas vezes superior aos controlos de reportar abuso físico infantil severo.<sup>9,17</sup> Em ambos os grupos, proporções semelhantes de participantes reportaram abuso físico/sexual por um ou ambos os pais.<sup>9</sup> Contudo, os casos eram cerca de cinco vezes mais prováveis de serem vítimas de abuso físico/sexual por parte de alguém que não os pais durante a sua infância e adolescência.<sup>9</sup> Aliás, abuso físico levado a cabo por alguém que não os pais foi significativamente associado a um primeiro episódio de psicose, enquanto que o abuso físico levado a cabo pela mãe, pai, ou ambos, permaneceu estatisticamente não significativo.<sup>9</sup>

No entanto, no estudo de *Fisher et al.* (2010), verificou-se que os casos de psicose tinham uma probabilidade três vezes superior de reportarem abuso físico severo perpetrado pela sua mãe durante a infância comparativamente a controlos saudáveis, tendo sido este o único fator com significância estatística na associação com psicose.<sup>13</sup> Neste estudo foi evidenciado que um abuso severo e precoce praticado pela mãe demonstrou maior associação a doença psicótica do que se cometido pelo pai.<sup>13</sup>

Os abusos físico e sexual foram assim tidos como fatores de risco significativos para doença psicótica, sendo que o padrão observado foi sugestivo de um maior risco quando o primeiro episódio de abuso sexual ou físico ocorreu na infância, com aumento do risco quanto menor a idade da vítima aquando da primeira experiência abusiva.<sup>8-10,13</sup>

A violência inerente ao abuso físico/sexual pode ser suficiente para sobrecarregar os recursos de *coping*, proporcionando um sofrimento psicológico e fisiológico severos, bem como o despoletar de processos dissociativos em crianças e adolescentes expostos, qualquer que seja a idade de exposição.<sup>9</sup> Contudo, como crianças com menor idade têm menor tolerância a stress extremo do que adolescentes, o risco de desenvolvimento de uma doença psicótica pode ser superior.<sup>9,13,30</sup> No estudo de *Fisher et al.* (2010) verificou-se, nomeadamente, que o efeito do abuso físico materno evidenciou maior força quando iniciado durante a infância (0-11 anos), comparativamente à adolescência (12-16 anos).<sup>13</sup> A separação de um ou ambos os pais aparentou ser também um fator de risco importante para psicose, especialmente no caso da separação da mãe nos primeiros quatro anos de vida, que aumentou seis vezes o risco de desenvolvimento de uma doença psicótica.<sup>9</sup>

*Loewy et al.* (2019) avaliaram a presença de história de trauma numa população com alto risco para psicose - 16-35% de risco para o desenvolvimento de uma doença psicótica nos dois anos e meio após o diagnóstico inicial.<sup>31</sup> Ao avaliar de forma retrospectiva a presença de história de trauma previamente ao desenvolvimento de uma doença psicótica, os vieses de memória puderam ser assim minimizados.<sup>31</sup> 61% dos participantes com risco clínico elevado para psicose reportaram história de exposição a eventos traumáticos, sendo que 58% de todos os participantes com risco clínico elevado experienciaram o trauma previamente ao início do síndrome de elevado risco.<sup>31</sup>

Há evidências de que o trauma influencia diretamente o desenvolvimento de perturbações da perceção, em particular fenómenos alucinatórios, bem como o conteúdo e a avaliação subjetiva destes fenómenos, quer em adultos com quer sem uma doença psicótica primária.<sup>8,12,14-16,31-35</sup>

As alucinações auditivas correspondem ao fenómeno em que os indivíduos reportam ouvir vozes ou outros sons, com um sentido de realidade suficiente, mas sem a presença de

estimulação externa correspondente.<sup>33</sup> Um estudo avaliou a presença de alucinações verbais auditivas bem como o seu conteúdo e como diferia entre um grupo de doentes psicóticos e um grupo com alucinações mas sem diagnóstico de doença psiquiátrica do foro psicótico.<sup>32</sup> Em primeiro lugar, foi evidenciada uma maior prevalência de trauma infantil nos grupos que experienciavam alucinações auditivas comparativamente ao grupo de controlos saudáveis.<sup>32</sup>

Foram criados três *clusters*: um *cluster* de baixo trauma (pontuações baixas em todos os subtipos de trauma), um *cluster* emocional (englobando negligência emocional e abuso emocional moderados a severos) e um *cluster* multi-trauma (pontuações superiores em todos os subtipos de trauma com exceção de negligência emocional comparativamente ao *cluster* emocional).<sup>32</sup> As características fenomenológicas das alucinações foram avaliadas segundo a escala PSYRATS, em cada um dos *clusters* de trauma.<sup>32</sup> Os *clusters* diferiram significativamente a nível de conteúdo negativo, controlabilidade, e idade de início, bem como a nível das subescalas malevolência, onipotência, resistência e benevolência.<sup>32</sup> No *cluster* multi-trauma, as vozes eram mais malevolentes e havia uma maior resistência às mesmas por parte dos indivíduos, comparativamente aos *clusters* de baixo trauma e emocional.<sup>32</sup> As AVA eram mais onipotentes no *cluster* multi-trauma comparativamente ao de baixo trauma.<sup>32</sup> Finalmente, o *cluster* emocional reportou as AVA como sendo mais benevolentes relativamente ao de baixo trauma e ao multi-trauma, bem como um maior controlo sob as mesmas.<sup>32</sup> Isto pode ser sugestivo de que níveis elevados de trauma infantil, numa variedade de subtipos de trauma, podem estar particularmente relacionados com o conteúdo negativo das vozes.<sup>32</sup> Os subtipos de trauma, multi-trauma e emocional, distinguem-se sobretudo pela presença de abuso físico e sexual e negligência física, o que pode refletir uma relação particular entre estes subtipos de trauma e crenças malevolentes.<sup>32</sup> A proporção uniforme de indivíduos com alucinações com e sem doença, no *cluster* de baixo trauma, pode ser assim indicativa de que níveis baixos de trauma não serão preponderantes para o desenvolvimento de clínica em indivíduos com alucinações.<sup>32</sup> Contrariamente, no caso do grupo do *cluster* multi-trauma, 74,42% dos indivíduos tinham alucinações e doença psicótica, sugerindo que a relação entre severidade de trauma e condição clínica pode emergir quando os níveis de trauma são elevados.<sup>32</sup>

No estudo de *Daalman et al.* (2012), contudo, verificou-se que os dois grupos que experienciam AVA evidenciam um maior historial de abuso sexual e emocional do que os controlos saudáveis.<sup>34</sup> Contudo, nenhum dos subtipos de trauma providenciou um valor preditivo significativo para o conteúdo das vozes.<sup>34</sup> Neste estudo concluiu-se, assim, que o trauma tem capacidade de despoletar quer vozes de carácter positivo quer de carácter negativo, influenciando principalmente o desenvolvimento de alucinações auditivas e não o seu conteúdo.<sup>34</sup> No entanto, o conteúdo emocional das alucinações varia consoante os indivíduos

tenham ou não uma doença psicótica primária, no sentido em que um tema como “medo” possa estar presente em ambos os casos, mas a forma como é expresso ser diferente, influenciando assim o stress gerado pelas alucinações.<sup>34</sup> Indivíduos não psicóticos ouvem frequentemente mensagens encorajadoras em situações de perigo, por exemplo - “Vou avisar se houver perigo!”, “Vais ficar bem não te preocupes.” - enquanto que pacientes por outro lado podem ouvir ameaças como - “Aquele homem vai-te matar!” ou “Não mereces viver.”.<sup>34</sup> A relação entre trauma infantil e alucinações aparenta ser mais forte para abuso físico e sexual, sendo que por vezes o conteúdo das vozes está diretamente relacionado com o trauma, por exemplo, quando as pessoas ouvem a voz do respetivo agressor.<sup>8,34</sup>

Nomeadamente, no estudo de *Hardy et al.* (2005), constatou-se que no grupo que havia experienciado trauma, 12,5% tiveram alucinações com temas e conteúdo semelhantes aos seus traumas, 45% tiveram alucinações nos quais os temas eram os mesmos mas o conteúdo diferente e em 42,5% não houve associações identificáveis entre as suas alucinações e o trauma previamente experienciado.<sup>15</sup> Os traumas com maior probabilidade de associação a alucinações foram os de abuso sexual e *bullying*.<sup>15</sup>

Como a psicose envolve disfunção na integração espacial e temporal, memórias de eventos traumáticos estão severamente descontextualizadas neste grupo, levando a intrusões que ocorrem sem consciência autoéctica, podendo ser assim experienciadas como AVA.<sup>35</sup>

Diversos estudos correlacionaram subtipos específicos de trauma infantil com o desenvolvimento de sintomatologia psicótica específica, nomeadamente sintomas positivos (delírios, alucinações) e sintomas negativos (isolamento, avolição e abulia).<sup>20-22,25,36,37</sup>

Indivíduos que experienciaram abuso e negligência na sua infância são mais vulneráveis ao desenvolvimento quer de sintomas positivos quer de sintomas negativos, comparativamente a indivíduos que não experienciaram trauma.<sup>21</sup> No entanto, no estudo de *Van Dam et al.* (2015), constatou-se que o abuso e a negligência têm um impacto diferencial na sintomatologia, sendo que o abuso demonstrou uma associação mais forte com os sintomas positivos do que a negligência.<sup>21,25</sup>

*Bentall et al.* (2012) verificaram que o abuso sexual infantil está significativamente e especificamente associado ao desenvolvimento de alucinações verbais auditivas<sup>8,15,20</sup>; indivíduos que reportaram terem sido violados antes dos 16 anos de idade tinham uma probabilidade seis vezes superior de experienciar alucinações verbais auditivas nos doze meses que precederam a avaliação.<sup>37</sup> A história de abuso físico foi associada quer a delírios quer a AVA e, por outro lado, os efeitos do *bullying* no desenvolvimento de delírios e AVA não foi significativo.<sup>14,20,37</sup>

Relativamente aos delírios, foi verificada uma relação significativa com o acolhimento institucional, sendo que um indivíduo com necessidade de acolhimento institucional tinha aproximadamente onze vezes maior probabilidade de experienciar delírios do que alguém com uma história de vida mais benigna.<sup>37</sup>

As associações com a negligência são comparáveis para ambos os domínios de sintomas, sugerindo-se que a história de privação de experiências estimulantes gera défices cognitivos e psicossociais na infância, défices por sua vez associados a níveis superiores de sintomas positivos e negativos.<sup>21</sup> Contudo, certos estudos postularam uma relação mais íntima entre abuso sexual ou físico e sintomas positivos, e entre negligência e sintomas negativos.<sup>20,22</sup>

Nalguns estudos verificou-se que a negligência e o abuso emocional estão mais fortemente relacionados com psicose do que o abuso físico e sexual.<sup>20,38</sup> Talvez porque contrariamente ao abuso físico e sexual, no caso da negligência emocional o agressor é quase invariavelmente o cuidador primário e figura de apego da criança.<sup>20</sup> A negligência é caracterizada por uma falta da interação pais-criança e definida como a incapacidade de providenciar o cuidado e proteção adequados à criança, por uma maliciosa ou ignorante retenção das necessidades físicas, emocionais e educacionais da mesma.<sup>20,22</sup> Os maus-tratos por negligência emocional são crónicos e podem, assim, causar mais dano e ter efeitos mais devastadores do que o abuso sexual.<sup>20</sup>

## Dissociação e autoconceito como mediadores de trauma

Múltiplos modelos propuseram que a dissociação poderá mediar a relação entre trauma infantil e doenças psicóticas.<sup>9,11,12,34,39</sup> A dissociação é definida como “uma disrupção nas funções usualmente integradas da consciência, memória, identidade, ou percepção do ambiente”.<sup>11,12,39</sup> Na psicose, a via de desenvolvimento de alucinações e delírios pode começar com uma resposta dissociativa ao trauma infantil.<sup>11</sup>

Postula-se que uma das vias de resposta ao trauma na infância pertença ao *continuum* “dissociativo”, mais comum em raparigas e crianças mais jovens.<sup>8</sup> Contrariamente à resposta de luta ou fuga, ocorrem respostas dissociativas de “congelamento” ou “rendição”, que envolvem uma diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca.<sup>8</sup> Estas respostas podem ser adaptativas na situação imediata, mas tornarem-se mal adaptativas a longo prazo.<sup>8</sup>

Como a dissociação gera uma menor percepção da realidade, indivíduos que respondem ao trauma via dissociação têm maior probabilidade de experienciar subsequentemente experiências psicóticas, em particular alucinações.<sup>11,12,34</sup> No estudo de *Varese et al.* (2012) verificou-se que as pontuações de dissociação em pacientes com alucinações eram significativamente superiores às do grupo clínico e controlos sem alucinações.<sup>12</sup> Os achados deste estudo indicaram que a relação entre trauma infantil e desenvolvimento de alucinações foi positivamente mediada pela dissociação, tendo esta um papel particularmente significativo para experiências de abuso sexual face a outros subtipos de trauma.<sup>12</sup> Da mesma forma, *Pearce et al.* (2017) verificou que o trauma infantil prediz, de forma significativa, a dissociação, e a dissociação prediz significativamente as alucinações auditivas, não havendo evidência de que o trauma infantil é preditor do desenvolvimento de alucinações independentemente deste mediador.<sup>39</sup>

Os resultados de outro estudo evidenciaram que, os efeitos da negligência física no aumento da probabilidade de estar no grupo da psicose foram explicáveis via os efeitos mediadores da dissociação, sendo que se verificaram níveis consideravelmente superiores de dissociação no grupo da psicose comparativamente ao grupo não clínico.<sup>11</sup> Aliás, no estudo de *Evans et al.* (2015) houveram correlações positivas entre todas as subescalas de CTQ e as pontuações de dissociação, o que suporta a hipótese de que a dissociação tem uma etiologia traumática.<sup>11</sup>

Relativamente a outro tipo de experiências psicóticas, foi evidenciado também que o trauma infantil é forte preditor da dissociação e esta do desenvolvimento de delírios.<sup>39</sup> Mais uma vez, não houve evidência de que o trauma infantil seja um fator preditor do aparecimento de delírios de forma independente deste mediador.<sup>39</sup>

Um baixo nível de autoconceito é também tido como um importante mediador entre trauma infantil e psicose.<sup>11</sup> Este é definido como “o grau em que o conteúdo do autoconceito é claramente e confiavelmente definido, internamente consistente e temporalmente estável”.<sup>11</sup> Indivíduos com psicose e que experienciaram trauma infantil demonstram uma menor “elaboração do eu”, vendo-se a eles próprios como diferentes dos demais, tendo assim um maior conflito com o seu autoconceito, sugestivo de que “Possivelmente, a fragmentação do eu desenvolve-se em função do trauma precoce.”<sup>11</sup>

No estudo de *Evans et al.* (2015) verificou-se que as pontuações de autoconceito eram significativamente inferiores em doentes psicóticos, indicando uma baixa confiança, clareza e consistência na compreensão do próprio.<sup>11</sup> O nível de autoconceito foi inversamente associado ao desenvolvimento de psicose para todos os subtipos de trauma, sendo um forte mediador entre o desenvolvimento da psicose e as pontuações de trauma total, bem como dos respectivos subtipos (abuso emocional, abuso físico, negligência emocional e negligência física), com uma relação mais robusta sobretudo em relação à negligência física.<sup>11</sup> Isto é sugestivo de que um sentido de si e uma identidade incoerentes estão relacionados, de alguma forma, com os défices de percepção da realidade, confusão, desorganização e desorientação associados à psicose.<sup>11</sup>

## Suporte social como fator protetor

Se algumas características do trauma infantil podem aumentar o risco de desenvolvimento de doenças psiquiátricas, outros fatores podem diminuir esse risco.<sup>9</sup> Um dos principais fatores protetores reconhecidos é o suporte social.<sup>9,17,40</sup> Níveis superiores de suporte social, quer seja intra ou extrafamiliar, moderam as consequências a longo prazo do trauma na saúde mental.<sup>9</sup>

Há três amplas dimensões do suporte social: redes sociais (por exemplo, número de contactos e frequência do contacto), o suporte social reconhecido, e o apoio efetivo (apoio prático e emocional face a stress severo ou conflitos diários).<sup>17</sup>

Em relação à psicose, há evidência crescente de que menores redes de conexão, bem como o reconhecimento de um suporte social deficitário, precedem o início de uma doença psicótica.<sup>17</sup> A falta de suporte social é mais prevalente em indivíduos com doença psicótica comparativamente à população geral, tendo estes um contacto menos frequente com amigos, menos confidentes, menos relações de primeira importância, e uma maior probabilidade de terem uma rede social constituída apenas por membros da família, comparativamente aos controlos saudáveis.<sup>17</sup>

O impacto do abuso físico na infância na probabilidade de desenvolvimento de psicose variou com o número de pessoas de primeira importância na vida adulta.<sup>17</sup> Relativamente ao desenvolvimento de psicose, o *odds ratio* ajustado para aqueles que reportaram abuso e tinham cinco ou mais pessoas de primeira importância nas suas redes sociais era de 0,99 comparativamente a 3,24 para aqueles que reportaram abuso e tinham menos de cinco pessoas de primeira importância, evidência do efeito moderador do suporte social.<sup>17</sup>

É de salientar que no estudo de *Baudin et al.* (2017) os controlos reportaram ter recebido suporte social durante os primeiros dezasseis anos de vida com maior frequência do que os casos.<sup>9</sup> Comparativamente aos controlos, os casos tinham uma probabilidade duas vezes e meia menor de terem recebido suporte social durante a sua infância e adolescência, considerando-se este como um fator protetor do desenvolvimento de psicose.<sup>9</sup>

Na infância e adolescência, uma falta de suporte por parte dos colegas aumenta o risco de psicose independentemente dos efeitos das adversidades infantis, sendo que a sua presença diminui o risco de psicose causado pelas adversidades infantis.<sup>40</sup> No estudo de *Trauelson et al.* (2016) verificou-se que 50% do grupo com um primeiro episódio de psicose reportou não ter tido apoio por parte dos colegas, comparativamente a 5% dos controlos.<sup>40</sup> É de salientar que a presença de apoio social pelos colegas reduziu em 10% o risco de psicose causado pelas adversidades infantis, enquanto que não se verificou redução do risco no caso de apoio por

adultos.<sup>40</sup> O apoio por parte de adultos corresponde a ter algum adulto dentro ou fora da família, com quem possa falar sobre os seus problemas e sentimentos.<sup>40</sup> Um terço do grupo de pacientes com PEP reportou falta de apoio por adultos, comparativamente a 8% do grupo de controlo, o que corresponde a um risco de psicose seis vezes superior devido a este fator.<sup>40</sup> As crianças recorrem aos seus pais para apoio, porém, tendo em conta que muitas das adversidades surgem em contexto familiar, estes fatores podem estar interrelacionados.<sup>40</sup>

Deste modo, a vivência de trauma infantil, na ausência de suporte social subsequente, pode ser sentida como um duplo trauma.<sup>9</sup>

## Curso clínico

Em indivíduos com psicose, a história de acontecimentos adversos na infância está associada a piores resultados a nível da saúde física e mental bem como funcionais.<sup>18,22,23,26,31,41-</sup>

44

O trauma infantil está associado a sintomas de psicose mais severos e persistentes ao longo do tempo, havendo evidência de que os efeitos dose-resposta do trauma na psicose são de particular importância.<sup>9-11,18,20-22,28,37,45</sup> Indivíduos que são repetidamente ou mais severamente expostos a AAI têm um risco superior de desenvolver psicose.<sup>46</sup>

*D. S. van Dam et al.* (2015) verificaram que o trauma total (todos os cinco subtipos de trauma da CTQ), o abuso (emocional, físico e sexual) e a negligência (emocional e física) estão associados a doença psicótica com evidência para uma relação dose-resposta positiva em todas as análises, corroborando que quanto maior a vivência de trauma infantil mais severa a psicopatologia.<sup>21,22</sup> O mesmo se verificou noutro estudo, em que no grupo dos casos com um primeiro episódio psicótico a experiência de três ou mais eventos traumáticos foi significativamente superior aos controlos, sendo evidente a tendência de que mais experiências adversas durante a infância e adolescência aumentam o risco de desenvolver uma doença psicótica.<sup>9,37</sup>

Numa amostra de indivíduos com risco clínico elevado para psicose, verificou-se que pacientes com história de trauma na infância reportaram distúrbios percetuais e sintomas gerais/afetivos mais severos no SOPS, bem como pontuações na escala GAF mais baixas do que os indivíduos sem experiência de trauma.<sup>31</sup> Em vários estudos verificou-se relação não só com a presença mas também com o número de eventos traumáticos na infância, em relação direta com a severidade dos sintomas no SOPS, e relação inversa com as pontuações da escala GAF.<sup>31,40</sup>

No estudo de *Trauelson et al.* verificou-se, também, que numa amostra de indivíduos com um primeiro episódio de psicose, o score GAF se correlacionou negativamente com o número de adversidades infantis, sendo que um maior número de adversidades estava relacionado com uma pior funcionalidade no ano prévio ao início de tratamento.<sup>40</sup>

No entanto, no estudo de *Fisher et al.* (2010) não se verificou um efeito de dose-resposta, sendo que participantes que reportaram uma única experiência adversa comparativamente a participantes que reportaram múltiplas, tiveram uma associação a doença psicótica semelhante.<sup>13</sup> Poder-se-á postular assim que certos tipos de AAI podem ser suficientemente traumáticos para causar dano, enquanto que outras experiências adversas podem requerer uma exposição repetida para causar dano à criança.<sup>13</sup>

Além disso, indivíduos com trauma infantil reportaram níveis elevados de sintomas quer no basal quer após um *follow-up* de três anos comparativamente a indivíduos sem vivência de trauma infantil.<sup>21</sup> Isto indica que o trauma infantil não só cria uma vulnerabilidade para o desenvolvimento de sintomas psicóticos mais severos, mas também que estes níveis elevados de sintomas persistem ao longo do tempo.<sup>21</sup>

Num estudo em que se comparou pacientes com doença psicótica não-afetiva, os seus irmãos, e controlos saudáveis, verificou-se que o trauma infantil se associou a maior severidade psicótica num modo de dose-resposta.<sup>24</sup> Enquanto que os seus irmãos reportaram vivência de níveis baixos de trauma infantil, os pacientes tiveram uma exposição significativamente superior a eventos traumáticos precoces.<sup>24</sup> Dado que irmãos partilham 50% dos seus genes, estes resultados sugerem que fatores ambientais, tal como o trauma infantil, podem ser responsáveis pelo facto dos pacientes terem desenvolvido uma doença psicótica contrariamente aos seus irmãos.<sup>24</sup>

A idade da exposição a trauma, além do trauma em si, parece também ter impacto no nível de funcionalidade em doentes com psicose.<sup>41</sup> Como numa infância precoce, o cérebro é dotado de uma extrema maleabilidade e sensibilidade, nos primeiros anos de vida, eventos traumáticos podem ter impacto a longo prazo a nível emocional, comportamental, cognitivo, social, e funcionamento fisiológico.<sup>8</sup>

A história de trauma infantil está também relacionada com uma resposta fraca ao tratamento psicótico em indivíduos com esquizofrenia.<sup>42</sup> No estudo de *Misiak et al.* (2016) verificou-se que em particular o abuso emocional e a autoperceção das adversidades infantis, como eventos traumáticos, estão associados a uma fraca resposta após doze semanas de tratamento antipsicótico.<sup>42</sup> A negligência infantil, resultando com maior frequência em sintomas negativos de psicose, associa-se a um pior prognóstico e a uma responsividade diminuída à medicação.<sup>22</sup>

Em indivíduos com doença psicótica, os AAI previram de forma cumulativa a presença de PSPT, transtorno de abuso de substâncias e álcool, depressão e ansiedade, menor idade aquando da primeira hospitalização e mais dias de hospitalização, menores taxas de adesão terapêutica e necessidade de mais medicação, pensamentos suicidas e mais tentativas de suicídio, mais problemas de saúde, evidenciando uma forte relação com a presença de doenças sexualmente transmissíveis, em especial VIH.<sup>8,23,27,42,44,47</sup> A nível do funcionamento social, os AAI demonstraram associação a um maior isolamento, relação com ser sem-abrigo e envolvimento com o sistema de justiça criminal.<sup>8,23,47</sup>

## Diferenças entre géneros

Múltiplos estudos são sugestivos de que diferenças de género na relação entre trauma infantil e psicose existem.<sup>17-20,48-50</sup> O género pode afetar a suscetibilidade de uma criança a certos tipos de abuso, sendo que estas podem responder à exposição ao trauma de forma diferente consoante o género, afetando o curso da psicose.<sup>50</sup>

Indivíduos do sexo feminino e masculino diferem no seu risco de desenvolver psicose ao longo da vida bem como numa ampla variedade de medidas de resultados de doença.<sup>18</sup> Comparativamente às mulheres, homens têm uma maior taxa de incidência de doenças psicóticas, uma idade de início de doença mais baixa, taxas de remissão mais baixas, taxas de recaída mais altas e uma menor esperança média de vida.<sup>18</sup> Por outro lado, as mulheres têm uma idade de início de doença mais tardio, um melhor funcionamento social e intelectual, bem como mais sintomas positivos, menos sintomas negativos e um curso menos severo da doença.<sup>20,50</sup> Os pacientes do sexo masculino sofrem mais frequentemente de sintomas psicóticos negativos, que por sua vez afetam mais o seu funcionamento.<sup>18,20</sup>

Em pacientes com psicose, há indicação de que a prevalência de abuso sexual bem como abuso físico é maior em mulheres do que em homens.<sup>8,17,18,50</sup> Numa amostra com ambos os géneros verificou-se que 48% das mulheres diagnosticadas com esquizofrenia tinham sofrido abuso sexual infantil comparativamente a 6% dos homens, e que 52% das mulheres e 28% dos homens sofreram violência parental.<sup>8</sup> Contudo, no estudo de *Sweeney et al.* (2015) verificou-se que as mulheres têm maior probabilidade de experienciar abuso sexual mas homens tendem a ser sujeitos sobretudo a abuso físico e/ou *bullying*.<sup>19</sup> No entanto, no estudo de *Pruessner et al.* (2019) verificou-se que a prevalência de abuso sexual e físico não diferiu entre pacientes homens e mulheres, mas que significativamente mais homens reportaram experiências de negligência moderada a severa, e mulheres reportaram mais abuso emocional moderado a severo comparativamente aos homens.<sup>18</sup>

Além da maior prevalência de abuso físico e sexual severo na infância em pacientes do sexo feminino, no estudo de *Gayer-Anderson et al.* (2015) constatou-se que estes subtipos de trauma estão relacionados com o início da psicose somente em mulheres.<sup>17</sup> Noutros estudos verificou-se também que o abuso físico estava somente associado a sintomas psicóticos em pacientes do sexo feminino.<sup>20,48</sup> Quando a amostra fora estratificada por género, os casos do sexo feminino tinham uma probabilidade três vezes superior de reportar abuso físico severo antes dos 16 anos de idade comparativamente às mulheres no grupo de controlo, enquanto que não houve evidência de uma associação entre abuso físico e psicose nos homens.<sup>17,51</sup> No caso do abuso sexual infantil, as mulheres no grupo dos casos tinham uma probabilidade duas vezes

superior de reportar experiências de abuso sexual severo antes dos 16 anos de idade do que controlos do sexo feminino e, mais uma vez, a associação entre abuso sexual infantil e psicose não se verificou nos homens.<sup>17,51</sup> Em pacientes do sexo masculino, o abuso emocional foi o único preditor significativo de sintomas positivos e funcionamento global aos vinte e quatro meses de *follow-up*, enquanto que a negligência emocional foi fator preditor de sintomas negativos.<sup>18</sup>

Pacientes do sexo masculino com doença psicótica e com uma história de trauma infantil têm uma maior probabilidade de experienciar uma história de vida de sintomas físicos como problemas cardiovasculares e enxaquecas.<sup>18,19</sup> Por outro lado, mulheres com doença psicótica e história de trauma infantil têm maior propensão para desenvolver um humor deprimido e elevado, bem como estarem casadas ou numa união de facto.<sup>18,19</sup>

Deve ser salientado que já foram reportadas diferenças de género no impacto do trauma infantil a nível neuronal.<sup>20,50</sup> Apesar de quer indivíduos do sexo feminino quer do sexo masculino demonstrarem uma conectividade pré-frontal-hipocampo inferior, mulheres demonstram também uma menor conectividade na via pré-frontal-amígdala.<sup>20</sup> Este *double-hit* presente nas mulheres pode ser responsável pelos níveis superiores de ansiedade e depressão após trauma infantil comparativamente a homens, bem como pela associação significativa entre pontuações do CTQ e outros sintomas psicopatológicos nas mulheres.<sup>20</sup> Além disso, também já foi reportada uma maior reatividade do eixo HHA em mulheres, comparativamente a homens.<sup>49</sup>

## Estrutura e funcionamento cerebral

A exposição a diferentes tipos de trauma na infância pode ser responsável por alterações a nível cerebral.<sup>52-54</sup>

Segundo o modelo de neurodesenvolvimento traumatogénico da psicose, foi postulado que processos neurodesenvolvimentais anormais podem ter origem em eventos traumáticos na infância influenciando o desenvolvimento de psicose.<sup>8,42,44,48</sup> Estes eventos originam uma alteração patológica do eixo HHA e consequentemente a resposta exacerbada ao stress observada numa percentagem significativa de indivíduos com psicose.<sup>44</sup> A resposta à ameaça depende de variados graus de ativação do sistema nervoso simpático (*fight and flight*) ou parassimpático (*flag and faint*).<sup>55</sup> Uma vez ativas, respostas evitativas ou dissociativas podem ser protetoras, mas podem também tornar-se perceções de ameaça excessivamente frequentes e paradoxalmente perpetuadas.<sup>55</sup>

A amígdala, o hipocampo, e o córtex pré-frontal formam uma rede de áreas cerebrais envolvidas na deteção de stressores ambientais, sendo altamente sensíveis ao stress.<sup>56</sup> A história de trauma infantil está associada a redução do volume destas estruturas, em indivíduos adultos.<sup>8,18,20,24,44,52,53,56</sup>

*Hoy et al.* (2012) levaram a cabo um estudo dos volumes hipocampais e das amígdalas numa população de pacientes com um primeiro episódio de psicose, eliminando assim potenciais confundidores como cronicidade da doença e efeitos da medicação antipsicótica a longo prazo.<sup>52</sup> 76% destes pacientes reportaram história de trauma infantil e verificou-se que nestes mesmos pacientes o volume do hipocampo, particularmente do lado esquerdo, estava diminuído, comparativamente aos indivíduos que não reportaram trauma.<sup>52</sup> Volumes amigdalinos totais, esquerdo e direito diminuídos estavam também associados a experiências traumáticas.<sup>52,53</sup> Há evidência comportamental indireta de maior disfunção do hipocampo associada a trauma infantil nesta população: a disfunção da memória explícita foi superior em indivíduos com esquizofrenia crónica e história significativa de trauma.<sup>24,52</sup> Noutro estudo, verificou-se que quer pacientes com um primeiro episódio de esquizofrenia quer com esquizofrenia crónica exibem reduções volumétricas bilaterais significativas do hipocampo.<sup>24</sup>

As alterações evidenciadas num adulto com história de AAI são semelhantes às encontradas em crianças vítimas de maus-tratos.<sup>56</sup> Adultos com história de AAI apresentam um volume inferior do córtex pré-frontal, e de forma semelhante, em crianças vítimas de maus-tratos foram evidenciadas anormalidades no córtex pré-frontal, como um menor volume do córtex orbitofrontal comparativamente a crianças que não sofreram maus-tratos.<sup>56</sup>

Estas semelhanças são importantes pois indicam que anos após os maus-tratos terem cessado, adultos com história de AAI demonstram da mesma forma alterações significativas nos sistemas alostáticos.<sup>56</sup> Quando ativada cronicamente e fora de contexto, a alostase deixa de ser adaptativa podendo levar a sobrecarga alostática e assim promover doença à medida que os indivíduos envelhecem.<sup>56</sup>

## Alterações cognitivas

O trauma infantil pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de alterações cognitivas indutoras de um pior desempenho cognitivo.<sup>8,20,24,52,53,56</sup>

No estudo de *Aas et al.* (2012), verificou-se que o trauma infantil está negativamente correlacionado com o desempenho cognitivo nos seguintes domínios: função executiva e memória de trabalho, atenção e concentração e inteligência linguístico-verbal.<sup>53</sup>

No entanto, no estudo de *Garcia et al.* (2016), apenas uma diminuída cognição social foi associada a trauma infantil, correspondendo este conceito ao “processo pelo qual as pessoas selecionam, interpretam, relembram e usam a informação social para fazer julgamentos e decisões necessárias para a compreensão dos outros”.<sup>20</sup>

A disfunção do hipocampo, presente quer em adultos com esquizofrenia quer em vítimas de abuso infantil, prediz dificuldades, por exemplo, no desempenho de tarefas de memória explícita.<sup>8,24</sup>

Pessoas diagnosticadas com esquizofrenia demonstraram um declínio progressivo na inteligência e desempenho académico e não académico, desde o seu nível pré-mórbido até um nível inferior mas estável.<sup>8</sup> Foi descoberto, contudo, que os défices educativos em adultos com esquizofrenia, comparativamente a controlos, podem ser identificados previamente aos 8 anos de idade.<sup>8</sup> Num estudo com 547 participantes constataram que os 10% com declínios substanciais do QI entre os 4 e os 7 anos de idade tinham uma prevalência de sintomas psicóticos, aos 23 anos, aproximadamente sete vezes superior aos indivíduos que não demonstraram tal declínio do QI na infância.<sup>8,24</sup> Uma hipótese plausível é a de que o trauma infantil pode gerar défices cognitivos a curto-prazo, e que esses podem contribuir para uma sensibilidade aumentada ao stress quando um indivíduo enfrenta stressores numa fase posterior da vida.<sup>24</sup>

Um estudo demonstrou que comparando pacientes com esquizofrenia com exposição a níveis baixos ou nulos de trauma infantil com pacientes que reportaram níveis moderados a severos de trauma infantil, verificou-se nos últimos uma memória auditiva e memória episódica significativamente piores.<sup>24</sup>

A memória episódica disfuncional pode contribuir para um estado de hipervigilância ao debilitar a capacidade de um indivíduo se recordar de detalhes específicos de eventos traumáticos precoces.<sup>24</sup> A vivência de abusos repetidos em criança pode “Tornar todas as outras pessoas uma potencial ameaça que pode ser facilmente generalizada para qualquer pessoa ou coisa que lembre o agressor ou as circunstâncias envolvidas no abuso”.<sup>24</sup> Assim, as crenças negativas sobre os outros e o mundo exterior, resultantes de experiências traumáticas, podem

gerar uma hipervigilância e uma sensibilidade aumentada a stressores psicossociais, que podem então culminar no desenvolvimento de delírios.<sup>24</sup>

No estudo de *Campbell et al.* (2013), nomeadamente, constatou-se uma diferença significativa entre grupos no que diz respeito ao QI pré-mórbido e ao funcionamento intelectual atual: no grupo do trauma infantil a deterioração foi de aproximadamente 11,9 pontos desde o QI pré-mórbido para o QI atual, após um primeiro episódio de psicose.<sup>44</sup> No grupo sem trauma infantil, apesar de um QI pré-mórbido inferior, o declínio do QI pré-mórbido para o QI atual, após um primeiro episódio psicótico, foi de 2,04 pontos.<sup>44</sup> Foram evidentes diferenças estatisticamente significativas entre grupos a nível da fluência verbal semântica, memória visuoespacial de curto prazo e memória visuoespacial de longo-prazo, sugerindo que indivíduos que sofreram trauma infantil têm um pior desempenho nestas tarefas comparativamente a doentes sem história de trauma.<sup>44</sup>

## Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

O trauma infantil foi associado a alterações nos principais sistemas de resposta ao stress, nomeadamente o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.<sup>8,20,21,24,25,28,34,36,44,48,53,54,56-59</sup>

A ativação do eixo HHA é uma das manifestações primárias de resposta ao stress, sendo que o córtex adrenal, estimulado pela ACTH da hipófise, provoca a libertação de glucocorticóides.<sup>8,48</sup> Quando a exposição a stressores é persistente, verifica-se uma libertação crónica aumentada de glucocorticóides, bem como uma expressão genética diminuída de recetores de glucocorticóides no hipocampo e expressão genética aumentada de CRH no hipotálamo, contribuindo para uma desregulação do eixo HHA.<sup>8,24,25,34,54,58,59</sup>

O hipocampo contém uma elevada densidade de recetores de glucocorticóides e desempenha um papel vital no sistema de feedback que modula a ativação do eixo HHA.<sup>8</sup> Como um stress repetitivo gera uma menor densidade de recetores dos glucocorticóides no hipocampo, o feedback negativo do hipocampo sob o eixo HHA está diminuído.<sup>8,24,48</sup> Deste modo, o sistema de regulação do stress torna-se hiperativo, gerando uma reatividade emocional aumentada a stressores da vida diária, com libertação de níveis superiores de cortisol face aos mesmos, o que promove um aumento ainda superior da neurotoxicidade no hipocampo.<sup>8,24,36,58,59</sup>

As modificações no eixo HHA induzidas por eventos traumáticos na infância persistem na vida adulta, sendo que estas alterações aparentam refletir parcialmente as anormalidades biológicas presentes nas doenças psicóticas.<sup>8,60</sup> Nomeadamente, já foi evidenciado que quer crianças que sofreram maus-tratos quer adultos com história de maus-tratos infantis apresentam uma ativação crónica do eixo HHA, com níveis basais de cortisol superiores ao normal e níveis de CRH elevados no LCR.<sup>56</sup>

Indivíduos com um primeiro episódio de psicose, bem como aqueles com diagnóstico de doença psicótica, demonstram um padrão específico de anormalidades do cortisol caracterizadas por níveis de cortisol diurnos elevados, em combinação com uma menor variabilidade dos níveis de cortisol face a stressores sociais.<sup>8,20,24,56,60,61</sup> Além disso, verificou-se que uma resposta negativa ao teste de supressão com dexametasona (demonstrando uma hiperativação do eixo HHA pré-existente) está presente em indivíduos com esquizofrenia e em vítimas de abuso infantil.<sup>8,24,59</sup>

Há evidência de que o eixo HHA exerce efeitos na síntese, recaptação, e sensibilidade dos recetores da dopamina, um neurotransmissor intimamente relacionado com as doenças psicóticas.<sup>8</sup> Foi evidenciado que a exposição ao stress aumenta não só a libertação de cortisol mas também de dopamina, que a magnitude da libertação de cortisol e da ativação da dopamina

estão relacionados, que quer a administração de dopamina quer o stress podem levar à sensibilização deste eixo, e que a ativação do HHA aumenta a síntese de dopamina bem como a densidade dos seus recetores, e, sinergisticamente, a dopamina pode aumentar a ativação do HHA<sup>8,24,25,48</sup>. Este *loop* de feedback positivo pode constituir um mecanismo importante para o desenvolvimento de sintomas psicóticos bem como providenciar uma explicação para a relação entre trauma infantil e psicose.<sup>24</sup>

O sistema dopaminérgico é importante para a interpretação de estímulos de stress ou relacionados com a ameaça e consecutivamente exerce um papel no desenvolvimento de sintomas psicóticos positivos, nomeadamente, delírios persecutórios.<sup>8,25</sup> Se eventos traumáticos na infância causam uma desregulação permanente do eixo HHA, podem ser, então, a origem das anormalidades dopaminérgicas que evidenciam uma etiologia biológica para as doenças psicóticas.<sup>8,34</sup>

Um funcionamento alterado do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal tem impacto na sinalização dopaminérgica, levando à sensibilização dos neurónios dopaminérgicos do mesolímbico na vida adulta precoce, contribuindo assim para o desenvolvimento da psicose.<sup>8,20,34,42,57</sup>

## Genética

A relação entre trauma infantil e psicose envolve outros fatores, tais como variantes genéticas, explicativos do porquê de nem todos os indivíduos com experiência de AAI desenvolverem sintomas psicóticos ao longo da sua vida.<sup>25,50,62</sup>

O gene COMT, importante no metabolismo da dopamina e norepinefrina, tem sido alvo de pesquisa pois foi evidenciada uma interação gene-ambiente numa população de adolescentes, sugerindo que aqueles com um polimorfismo COMT-Val158Met e experiência de abuso infantil iriam desenvolver com maior probabilidade experiências psicóticas no futuro.<sup>50,62</sup> Nem este genótipo nem o BDNF-Val66 foram associados ao desenvolvimento de experiências psicóticas quando isolados, contudo, após a inclusão de interação com trauma infantil verificou-se associação a um risco aumentado para experiências psicóticas.<sup>62</sup> Quando estratificados pelo polimorfismo COMT-Val158Met, indivíduos com um genótipo Val/Val, que experienciaram trauma infantil, tinham uma probabilidade significativamente superior de reportar experiências psicóticas comparativamente a adolescentes Val/Met e Met/Met.<sup>62</sup> Relativamente ao genótipo BDNF-Val66Met, não foi evidenciada interação com o trauma infantil no desenvolvimento de experiências psicóticas.<sup>62</sup>

A secreção de BDNF é crucial para o crescimento e diferenciação de neurónios em desenvolvimento, quer no sistema nervoso central quer no periférico, bem como para a plasticidade sináptica na vida adulta e sobrevivência das células neuronais em resposta ao stress.<sup>25,63</sup> A variante Val está associada a uma atividade secretora neuronal de BDNF superior à variante Met.<sup>25,63</sup> Adicionalmente, a coexpressão dos alelos Val e Met, em heterozigóticos, resulta num tráfego e processamento intracelulares menos eficientes, originando uma secreção diminuída de BDNF.<sup>25</sup>

No estudo de *Alemanly et al.* (2011), contrariamente ao estudo previamente referenciado, foi detetada uma interação gene-ambiente significativa entre portadores do polimorfismo BDNF-Val66Met e abuso infantil no que diz respeito a experiências psicóticas positivas.<sup>25</sup> Neste estudo, indivíduos portadores do alelo Met tinham níveis superiores de experiências psicóticas positivas no adulto, comparativamente a portadores Val/Val homozigóticos.<sup>25</sup> Deste modo, portadores Met serão geneticamente mais vulneráveis aos efeitos do abuso infantil do que homozigóticos Val.<sup>25</sup> No entanto, não foram evidenciadas interações gene-ambiente significativas no que diz respeito à negligência infantil.<sup>25</sup>

Noutro estudo, foi demonstrado que o polimorfismo BDNF-Val66Met modula a associação entre abuso infantil e anormalidades cognitivas e cerebrais na psicose.<sup>63</sup> Portadores Met do polimorfismo BDNF-Val66Met com níveis elevados de abuso infantil demonstram

défices cognitivos mais acentuados, bem como um hipocampo de menor volume comparativamente a todos os outros grupos.<sup>63</sup>

## Epigenética

A exposição a adversidades durante janelas de desenvolvimento críticas pode promover uma alteração da expressão dos genes que regulam os sistemas de resposta ao stress.<sup>26,61</sup> Uma regulação epigenética aberrante pode assim providenciar um mecanismo para a interação gene-ambiente inerente à psicose.<sup>26</sup>

De forma similar a outros fatores ambientais, foi evidenciado um efeito sustentado do trauma infantil em mecanismos epigenéticos, especialmente de metilação do DNA, influenciando a expressão génica e capacidade de adaptação de um indivíduo.<sup>24,26,28,43,50,62</sup> São afetados sobretudo genes envolvidos na plasticidade neuronal/celular.<sup>26,28</sup>

Em humanos, o abuso infantil está associado à metilação diferencial de vários promotores, inclusive o promotor do gene NR3C1 no hipocampo e nos leucócitos.<sup>24,64</sup> O gene NR3C1 codifica a proteína dos recetores dos glucocorticóides.<sup>24</sup> Múltiplos estudos reportaram uma hipermetilação do NR3C1 em indivíduos vítimas de trauma infantil.<sup>26,59,64</sup> Mulheres que sofreram abusos demonstraram uma percentagem superior de níveis de metilação comparativamente a indivíduos que não sofreram abusos.<sup>26</sup> Uma relação dose-resposta foi observada e verificou-se que uma severidade aumentada dos abusos, bem como um número superior de experiências abusivas, resultam em níveis de metilação média superiores.<sup>26,59</sup> Quanto mais metilação, menor a expressão génica do NR3C1, o que resulta num número inferior de recetores dos glucocorticóides no hipocampo e consequentemente respostas comportamentais e hormonais exageradas aquando da vivência de stress.<sup>64</sup> A metilação da região promotora deste gene foi associada a alterações do eixo HHA.<sup>64</sup>

A hipometilação do DNA, que ocorre em genes relacionados com a resposta inflamatória, relaciona-se com uma reatividade aumentada ao stress bem como a risco de psicose.<sup>26,50</sup> A hipometilação do DNA do promotor de IL-6, uma citocina pró-inflamatória, foi associada a trauma infantil, sendo evidenciados níveis superiores de IL-6 em resposta ao *Trier Social Stress Test* bem como prolongamento da elevação da mesma após ter terminado a exposição ao stressor, no caso de indivíduos adultos com história de trauma infantil.<sup>26,50,61</sup> Foi evidenciado que quanto maior a exposição a trauma infantil, menor a metilação do DNA do promotor de IL-6, criando um fenótipo pró-inflamatório e vulnerável ao stress.<sup>26,61</sup>

No estudo de *Misiak et al.* (2015) analisou-se a metilação de sequências repetitivas do DNA, nomeadamente do gene LINE-1, nos leucócitos do sangue periférico de indivíduos com um primeiro episódio de esquizofrenia e controlos saudáveis, tendo em conta a presença de história de adversidades infantis.<sup>43</sup> A transposição do LINE-1 desempenha um papel relevante na diferenciação neuronal durante o desenvolvimento cerebral.<sup>43</sup> Verificou-se que pacientes com

um primeiro episódio de psicose e controlos saudáveis, ambos sem história de trauma infantil (-), não diferiram significativamente quanto aos níveis de metilação do LINE-1.<sup>43</sup> Contudo, pacientes PEE com história de trauma infantil (+) tinham níveis significativamente inferiores de metilação do LINE-1 comparativamente aos pacientes PEE (-) ou controlos saudáveis (-).<sup>43</sup> Pontuações superiores de abuso emocional bem como de trauma total foram fatores preditores de uma menor metilação do LINE-1, em pacientes PEE.<sup>43</sup> Nenhuma das pontuações de trauma infantil foi fator preditor do nível de metilação do LINE-1 nos controlos saudáveis.<sup>43</sup> Assim, a história de trauma infantil está relacionada com diminuição da metilação de DNA da sequência LINE-1 nos leucócitos do sangue periférico de pacientes PEE.<sup>43</sup> Desta forma, pode-se constatar que o trauma infantil induz uma hipometilação que por sua vez está associada a uma maior instabilidade genómica, observada em pacientes com esquizofrenia.<sup>26,43</sup>

Associada ao trauma infantil, foi também evidenciada a hipometilação da região promotora do gene FKBP5.<sup>26,59</sup> Este gene é um regulador funcional importante do sistema hormonal de stress.<sup>26,59</sup> É responsável pela *down-regulation* da atividade do complexo do recetor dos glucocorticóides, diminuindo a união dos ligandos e impedindo a translocação do complexo para o núcleo.<sup>26,59</sup> Em condições normais, a ativação do recetor dos glucocorticóides medeia a cessação da resposta ao stress uma vez removido o estímulo.<sup>26,59</sup> Uma hipometilação da região promotora deste gene promove um aumento da transcrição génica do mesmo e uma *down-regulation* superior da atividade do complexo GR.<sup>26,59</sup> Isto pode resultar numa desregulação a longo prazo do sistema hormonal do stress.<sup>26,59</sup>

Além dos genes previamente referidos, o trauma infantil foi associado a uma redução significativa da expressão génica de SLC6A4, KITLG e OXTR, por mecanismos de hipermetilação, com subsequente disfunção da neurotransmissão serotoninérgica (SLC6A4), reatividade ao stress (KITLG) e comportamento social (OXTR).<sup>26</sup>

## Conclusão

Tendo em conta a literatura incluída nesta revisão bibliográfica, torna-se evidente a existência de uma relação entre trauma na infância e o desenvolvimento de experiências psicóticas. Contudo, os estudos são discordantes a nível de quais os subtipos de trauma que poderão ter uma relação mais robusta com sintomas psicóticos, uns constatando o abuso físico e sexual como mais significativos, e outros a negligência e abuso emocional.

Conclui-se que qualquer tipo de AAI pode ter um papel importante na etiologia destas patologias, diferindo, contudo, na forma como se dá o seu impacto. Diferentes tipos de AAI podem contribuir de forma distinta para a sintomatologia psicótica, por exemplo, o abuso físico e sexual estão mais relacionados com o desenvolvimento de sintomas positivos, nomeadamente alucinações auditivas, e a negligência emocional com sintomas negativos.

Aliás, verificou-se a relação particular entre trauma infantil e desenvolvimento de perturbações da percepção, tal como as alucinações auditivas. Certos estudos demonstraram que o trauma infantil tem impacto não apenas no seu desenvolvimento mas também no seu conteúdo, podendo despoletar vozes de carácter positivo ou negativo, em doentes com ou sem doença psicótica. Contudo, quanto maior e mais severa a experiência de trauma, mais malevolentes, onipotentes e angustiantes serão as alucinações auditivas. Além disso, constatou-se que o conteúdo pode estar diretamente relacionado com o trauma, por exemplo, a voz corresponder à voz do seu agressor.

A nível dos mediadores, dissociação e autoconceito, verificou-se que a dissociação se relaciona de forma direta com a probabilidade de desenvolvimento de experiências psicóticas, sobretudo alucinações, em indivíduos que experienciaram trauma, e que o autoconceito se relaciona de forma inversa, havendo uma maior probabilidade de psicose quanto menor o nível de autoconceito. Deste modo, o trauma prediz estes mediadores, e os mediadores são preditores do desenvolvimento das experiências psicóticas.

Múltiplos outros fatores têm influência na forma como o trauma impacta o desenvolvimento de uma doença psicótica, por exemplo, a probabilidade aumentada de experiências psicóticas no caso do agressor ser a mãe, e a experiência traumática ocorrer numa idade mais precoce. Por outro lado, um fator protetor reconhecido é o suporte social, sendo que este pode moderar o efeito do trauma a longo prazo.

No que concerne ao curso da doença, verifica-se a existência de uma relação dose-resposta, sendo que quanto mais repetidamente ou severamente traumatizados forem os indivíduos na infância, maior a probabilidade de desenvolverem uma doença psicótica. Além disso, a exposição a AAI aumenta a gravidade do curso clínico das doenças psicóticas, estando

associada a um menor funcionamento psicossocial e podendo aumentar a presença de comorbidades como a PSPT, transtorno de abuso de substâncias e álcool, depressão e ansiedade, menor adesão terapêutica, um internamento hospitalar mais precoce, mais tentativas de suicídio, maior utilização de cuidados de saúde e maior prática de comportamentos de alto risco. Deve ser salientado que além do aumento da severidade dos sintomas psicóticos aquando da história de trauma na infância, estes se mantêm ao longo do tempo.

Além disso, entre géneros relatam-se também diferenças. Os homens têm uma taxa de incidência superior de psicose com uma menor idade de aparecimento e um curso da doença mais severo, possivelmente por sofrerem mais frequentemente de sintomas negativos, que afetam mais o funcionamento. Por outro lado, as mulheres têm uma idade de início mais tardia, e um curso menos severo da doença, com mais sintomas positivos e um melhor funcionamento social. Relativamente à prevalência de cada subtipo de trauma em função do género, os estudos não foram concordantes, mas uma maioria constatou que as mulheres padecem mais frequentemente de abuso sexual enquanto que homens sofrem mais *bullying* e negligência.

Os efeitos do trauma infantil são vastos, podendo causar alterações significativas na estrutura e funcionamento cerebral e a nível cognitivo, bem como no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Em indivíduos expostos a trauma infantil evidencia-se uma diminuição do volume do córtex pré-frontal, hipocampo e amígdala. Estes efeitos repercutem-se a nível do pior desempenho cognitivo evidenciado nestes pacientes, nomeadamente nos domínios da função executiva, memória de trabalho, atenção e concentração e inteligência linguístico-verbal.

Deve-se salientar também o impacto que tem o trauma infantil no eixo HHA, promovendo a sua sobreativação e aumentando assim a propensão para doenças psicóticas, nomeadamente por estimulação do sistema dopaminérgico.

Nesta revisão bibliográfica verificou-se que a interação entre os AAI e o fator genético é importante, sendo que certas variantes genéticas aumentam a suscetibilidade do indivíduo para perturbações psiquiátricas quando expostos a AAI. De realçar, o polimorfismo COMT-Val158Met e indivíduos homocigóticos para o alelo Val, assim como portadores do alelo Met relativamente ao polimorfismo BDNF-Val66Met.

Para além disso, os AAI podem ser responsáveis por alterações epigenéticas, sobretudo via uma metilação diferencial do DNA, sendo de salientar a influência sobre a expressão génica do NR3C1, IL-6, LINE-1, FKBP5. Estas alterações potenciam, a longo prazo, uma desregulação do sistema hormonal de stress e um fenótipo pró-inflamatório muitas vezes evidente em indivíduos vítimas de trauma e que pode estar na base do desenvolvimento da psicose.

Apesar de todos os achados desta revisão bibliográfica, é de ressaltar que a heterogeneidade das amostras dos estudos, a não uniformidade dos instrumentos de avaliação, para além de critérios pouco uniformes na definição de trauma infantil e psicose, colocam limitações às conclusões proporcionadas.

Em suma, tendo em conta o decremento que o trauma infantil tem para o desenvolvimento de um indivíduo e para a sociedade em si, mais esforços e recursos sociais são necessários para a sua prevenção, partindo de uma correta identificação de crianças em risco. Contudo, apesar de esforços de prevenção primária, haverá sempre crianças expostas a acontecimentos adversos, e assim em maior risco de desenvolvimento de patologias psiquiátricas, tal como abordado nesta revisão bibliográfica, doenças psicóticas.

Deste modo, a segunda oportunidade reside em tratar adequadamente as vítimas após a ocorrência do trauma e instalação da doença. Por vezes, é notada uma certa relutância por parte dos profissionais de saúde em questionar e explorar a ocorrência de eventos traumáticos na infância em doentes psicóticos, quer por desconhecimento da íntima relação entre as duas entidades, inerente a uma formação profissional que não aborda tais dimensões etiológicas da psicose, quer por receio de agravamento da patologia, ao trazer à luz eventos altamente stressantes para o indivíduo. Contudo, devido às múltiplas implicações prognósticas que estes eventos adversos têm nos resultados da saúde mental, é de extrema importância a formação dos profissionais neste âmbito, estabelecendo uma relação de confiança com o doente que permita que este verbalize os acontecimentos traumáticos da sua infância, contribuindo para um melhor diagnóstico e tratamento dirigido à pessoa no seu todo, englobando assim a farmacoterapia, mas também abordagens psicoterapêuticas personalizadas, com base nos subtipos de trauma e nos seus mecanismos.

Face à pertinência deste tema, uma melhor compreensão da relação entre trauma infantil e psicose, quer a nível dos mecanismos biológicos, quer a nível do impacto na funcionalidade a longo-prazo, será fundamental para a identificação de possíveis alvos para estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

## Bibliografia

1. de Bellis MD, Zisk A. The Biological Effects of Childhood Trauma. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2014;23(2):185-222.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Text Revision. 4th edition. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2000.
3. American Psychiatric Association DSM-5 Task Force. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th Edition (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
4. WHO. European report on preventing child maltreatment. Published online 2013. <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/european-report-on-preventing-child-maltreatment>
5. Lieberman JA, First MB. Psychotic Disorders. *N Engl J Med*. 2018;379(3):270-280.
6. Arciniegas, David B. Psychosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2015; 21(), 715–736.
7. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organization; 1992.
8. Read J; Perry BD; Moskowitz A; Connolly J. The Contribution of Early Traumatic Events to Schizophrenia in Some Patients: A Traumagenic Neurodevelopmental Model. *Psychiatry*. 2001, 64(4), 319–345
9. Baudin G, Szoke A, Richard JR, Pelissolo A, Leboyer M, Schürhoff F. Childhood trauma and psychosis: Beyond the association. *Child Abuse Negl*. 2017;72:227-235.
10. Varese F, Smeets F, Drukker M, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective-and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):661-671.
11. Evans GJ, Reid G, Preston P, Palmier-Claus J, Sellwood W. Trauma and psychosis: The mediating role of self-concept clarity and dissociation. *Psychiatry Res*. 2015;228(3):626-632.
12. Varese F, Barkus E, Bentall RP. Dissociation mediates the relationship between childhood trauma and hallucination-proneness. *Psychol Med*. 2012;42(5):1025-1036.
13. Fisher HL, Jones PB, Fearon P, et al. The varying impact of type, timing and frequency of exposure to childhood adversity on its association with adult psychotic disorder. *Psychol Med*. 2010;40(12):1967-1978.
14. Freeman D, Fowler D. Routes to psychotic symptoms: Trauma, anxiety and psychosis-like experiences. *Psychiatry Res*. 2009;169(2):107-112.
15. Hardy A, Fowler D, Freeman D, et al. Trauma and hallucinatory experience in psychosis. *J Nerv Ment Dis*. 2005;193(8):501-507.
16. Fisher HL, Schreier A, Zammit S, et al. Pathways between childhood victimization and psychosis-like symptoms in the ALSPAC birth cohort. *Schizophr Bull*. 2013;39(5):1045-1055.
17. Gayer-Anderson C, Fisher HL, Fearon P, et al. Gender differences in the association between childhood physical and sexual abuse, social support and psychosis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2015;50(10):1489-1500.
18. Pruessner M, King S, Vracotas N, et al. Gender differences in childhood trauma in first episode psychosis: Association with symptom severity over two years. *Schizophr Res*. 2019;205:30-37.
19. Sweeney S, Air T, Zannettino L, Galletly C. Gender differences in the physical and psychological manifestation of childhood trauma and/or adversity in people with psychosis. *Front Psychol*. 2015;6().
20. Garcia M, Montalvo I, Creus M, et al. Sex differences in the effect of childhood trauma on the clinical expression of early psychosis. *Compr Psychiatry*. 2016;68:86-96.

21. Van Dam DS, Van Nierop M, Viechtbauer W, et al. Childhood abuse and neglect in relation to the presence and persistence of psychotic and depressive symptomatology. *Psychol Med*. 2015;45(7):1363-1377.
22. Gallagher III, Bernard J.; Jones, Brian J. Childhood Stressors and Symptoms of Schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. 2013; 7(3), 124–130.
23. Rosenberg, Stanley D.; Lu W; Mueser KT.; Jankowski MK; Cournos F. Correlates of Adverse Childhood Events Among Adults With Schizophrenia Spectrum Disorders. *Psychiatric Services*. 2007; 58(2), 245–253.
24. Ruby E, Polito S, McMahon K, Gorovitz M, Corcoran C, Malaspina D. Pathways Associating Childhood Trauma to the Neurobiology of Schizophrenia. *Front Psychol Behav Sci*. 2014; 3(1): 1–17
25. Alemany S, Arias B, Aguilera M, et al. Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences. *British Journal of Psychiatry*. 2011;199(1):38-42.
26. Tomassi S, Tosato S. Epigenetics and gene expression profile in first-episode psychosis: The role of childhood trauma. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:226-237.
27. Read, J; Ross, CA. Psychological Trauma and Psychosis: Another Reason Why People Diagnosed Schizophrenic Must Be Offered Psychological Therapies. *J Am Acad Psychoanal Dyn Psychiatry*; 2003; 31(1):247-268.
28. Kelleher I; Keeley H; Corcoran P; et al. Childhood Trauma and Psychosis in a Prospective Cohort Study: Cause, Effect, and Directionality. *American Journal of Psychiatry*. 2013; 170(7), 734–741.
29. Bendall S, Alvarez-Jimenez M, Nelson B, McGorry P. Childhood trauma and psychosis: New perspectives on aetiology and treatment. *Early Interv Psychiatry*. 2013;7(1):1-4.
30. Siegel, D. J. *The developing mind: how relationships and the brain interact to shape who we are*(2nd ed.). New York: Guilford Press; 2012.
31. Loewy RL, Corey S, Amirfathi F, et al. Childhood trauma and clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2019;205:10-14.
32. Begemann MJH, Sommer IE, Brand RM, et al. Auditory verbal hallucinations and childhood trauma subtypes across the psychosis continuum: a cluster analysis. *Cogn Neuropsychiatry*. 2022;27(2-3):150-168.
33. Ho-Wai S, Marieke S, Begemann JH, Gong X, Sommer IEC. Relationship between Neuroticism, Childhood Trauma and Cognitive-Affective Responses to Auditory Verbal Hallucinations. *Sci Rep*, 2016, 6(1), 34401.
34. Daalman K, Diederik K, Derks EM, Van Lutterveld R, Kahn RS, Sommer IEC. Childhood trauma and auditory verbal hallucinations. *Psychol Med*. 2012;42(12):2475-2484.
35. Brand RM, Bendall S, Hardy A, Rossell SL, Thomas N. Trauma-focused imaginal exposure for auditory hallucinations: A case series. *Psychol Psychother*. 2021; 94(S2):408-425.
36. Isvoranu AM, Van Borkulo CD, Boyette L Lou, et al. A network approach to psychosis: Pathways between childhood trauma and psychotic symptoms. *Schizophr Bull*. 2017;43(1):187-196.
37. Bentall RP, Wickham S, Shevlin M, Varese F. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? a study from the 2007 the adult psychiatric morbidity survey. *Schizophr Bull*. 2012;38(4):734-740.
38. Whitfield CL, Dube SR, Felitti VJ, Anda RF. Adverse childhood experiences and hallucinations. *Child Abuse Negl*. 2005;29(7):797-810.
39. Pearce J, Simpson J, Berry K, Bucci S, Moskowitz A, Varese F. Attachment and dissociation as mediators of the link between childhood trauma and psychotic experiences. *Clin Psychol Psychother*. 2017;24(6):1304-1312.
40. Trauelsen AM, Bendall S, Jansen JE, et al. Childhood adversities: Social support, premorbid functioning and social outcome in first-episode psychosis and a matched case-control group. *Aust N Z J Psychiatry*. 2016;50(8):770-782.

41. Alameda L, Ferrari C, Baumann PS, Gholam-Rezaee M, Do KQ, Conus P. Childhood sexual and physical abuse: Age at exposure modulates impact on functional outcome in early psychosis patients. *Psychol Med.* 2015;45(13):2727-2736.
42. Misiak B, Frydecka D. A history of childhood trauma and response to treatment with antipsychotics in first-episode schizophrenia patients. *J Nerv Ment Dis.* 2016;204(10):787-792.
43. Misiak B, Szmidka E, Karpiński P, Loska O, Sąsiadek MM, Frydecka D. Lower LINE-1 methylation in first-episode schizophrenia patients with the history of childhood trauma. *Epigenomics.* 2015;7(8):1275-1285.
44. Campbell C, Barrett S, Shannon C, et al. The relationship between childhood trauma and neuropsychological functioning in first episode psychosis. *Psychosis.* 2013;5(1):48-59.
45. Trotta A, Murray RM, Fisher HL. The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2015;45(12):2481-2498.
46. Van Den Berg DPG, Van Der Gaag M. Treating trauma in psychosis with EMDR: A pilot study. *J Behav Ther Exp Psychiatry.* 2012;43(1):664-671.
47. Turner S, Harvey C, Hayes L, et al. Childhood adversity and clinical and psychosocial outcomes in psychosis. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2019;29(), e78
48. Kelly DL, Rowland LM, Patchan KM, et al. Schizophrenia clinical symptom differences in women vs. men with and without a history of childhood physical abuse. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health.* 2016;10(1).
49. Thomas EHX, Rossell SL, Gurvich C. Gender Differences in the Correlations between Childhood Trauma, Schizotypy and Negative Emotions in Non-Clinical Individuals. *Brain Sci.* 2022;12(2).
50. Stanton KJ, Denietolis B, Goodwin BJ, Dvir Y. Childhood Trauma and Psychosis: An Updated Review. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2020;29(1):115-129.
51. Pence AY, Pries LK, Ferrara M, Rutten BPF, van Os J, Guloksuz S. Gender differences in the association between environment and psychosis. *Schizophr Res.* 2022;243:120-137.
52. Hoy K, Barrett S, Shannon C, et al. Childhood trauma and hippocampal and amygdalar volumes in first-episode psychosis. *Schizophr Bull.* 2012;38(6):1162-1169.
53. Aas M, Navari S, Gibbs A, et al. Is there a link between childhood trauma, cognition, and amygdala and hippocampus volume in first-episode psychosis? *Schizophr Res.* 2012;137(1-3):73-79.
54. Anda RF, Felitti VJ, Bremner JD, et al. The enduring effects of abuse and related adverse experiences in childhood: A convergence of evidence from neurobiology and epidemiology. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2006;256(3):174-186.
55. Hardy A, Emsley R, Freeman D, et al. Psychological Mechanisms Mediating Effects between Trauma and Psychotic Symptoms: The Role of Affect Regulation, Intrusive Trauma Memory, Beliefs, and Depression. *Schizophr Bull.* 2016;42:S34-S43.
56. Danese A, McEwen BS. Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiol Behav.* 2012;106(1):29-39.
57. Frissen A, Lieveise R, Drukker M, van Winkel R, Delespaul P. Childhood trauma and childhood urbanicity in relation to psychotic disorder. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015;50(10):1481-1488.
58. Kraan T, van Dam DS, Velthorst E, et al. Childhood trauma and clinical outcome in patients at ultra-high risk of transition to psychosis. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):193-198.
59. Turecki G, Meaney MJ. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biol Psychiatry.* 2016;79(2):87-96.
60. Ciufolini S, Gayer-Anderson C, Fisher HL, et al. Cortisol awakening response is decreased in patients with first-episode psychosis and increased in healthy controls with a history of severe childhood abuse. *Schizophr Res.* 2019;205:38-44.

61. Janusek LW, Tell D, Gaylord-Harden N, Mathews HL. Relationship of childhood adversity and neighborhood violence to a proinflammatory phenotype in emerging adult African American men: An epigenetic link. *Brain Behav Immun*. 2017;60:126-135.
62. Ramsay H, Kelleher I, Flannery P, et al. Relationship between the COMT-Val158Met and BDNF-Val66Met polymorphisms, childhood trauma and psychotic experiences in an adolescent general population sample. *PLoS One*. 2013;8(11).
63. Aas M, Haukvik UK, Djurovic S, et al. BDNF val66met modulates the association between childhood trauma, cognitive and brain abnormalities in psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;46:181-188.
64. Tyrka AR, Price LH, Marsit C, Walters OC, Carpenter LL. Childhood adversity and epigenetic modulation of the leukocyte glucocorticoid receptor: Preliminary findings in healthy adults. *PLoS One*. 2012;7(1).

**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR**

