

## SÉRIE DE WORKING PAPERS

- Working Paper 1** *Young Children Develop in an Environment of Relationships* (2004)
- Working Paper 2** *Children's Emotional Development is Built into the Architecture of their Brain* (2004)
- Working Paper 3** *Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain* (2005, atualizado em 2014)
- Working Paper 4** *Early Exposure to Toxic Substances Damages Brain Architecture* (2006)
- Working Paper 5** *The Timing and Quality of Early Experiences Combine to Shape Brain Architecture* (2007)
- Working Paper 6** *Establishing a Level Foundation for Life: Mental Health Begins in Early Childhood* (2008, updated 2012)
- Working Paper 7** *Workforce Development, Welfare Reform, and Child Well-Being* (2008)
- Working Paper 8** *Maternal Depression Can Undermine the Development of Young Children* (2009)
- Working Paper 9** *Persistent Fear and Anxiety Can Affect Young Children's Learning and Development* (2010)
- Working Paper 10** *Early Experiences Can Alter Gene Expression and Affect Long-Term Development* (2010)
- Working Paper 11** *Building the Brain's "Air Traffic Control" System: How Early Experiences Shape the Development of Executive Function* (2011)
- Working Paper 12** *The Science of Neglect: The Persistent Absence of Responsive Care Disrupts the Developing Brain* (2012)
- Working Paper 13** *Supportive Relationships and Active Skill-Building Strengthen the Foundations of Resilience* (2015)
- Working Paper 14** *Understanding Motivation: Building the Brain Architecture That Supports Learning, Health, and Community Participation* (2018)

## RELATÓRIOS

- The Science of Early Childhood Development: Closing the Gap Between What We Know and What We Do* (2007)
- A Science-Based Framework for Early Childhood Policy: Using Evidence to Improve Outcomes in Learning, Behavior, and Health for Vulnerable Children* (2007)
- Early Childhood Program Evaluations: A Decision-Maker's Guide* (2007)
- The Foundations of Lifelong Health Are Built in Early Childhood* (2010)
- Building Core Capabilities for Life: The Science Behind the Skills Adults Need to Succeed in Parenting and in the Workplace* (2016)
- From Best Practices to Breakthrough Impacts: A Science-Based Approach to Building a More Promising Future for Young Children and Families* (2016)
- Applying the Science of Child Development in Child Welfare Systems* (2016)
- Three Principles to Improve Outcomes for Children and Families* (2017)

Center on the Developing Child  HARVARD UNIVERSITY

NATIONAL SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD

---

50 Church Street, 4th Floor, Cambridge, MA 02138  
617.496.0578  
[www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu)  
[www.developingchild.net](http://www.developingchild.net)

# Conectando o cérebro ao restante do corpo: o desenvolvimento na primeira infância e a saúde ao longo da vida estão profundamente interligados

WORKING PAPER 15

15

# NATIONAL SCIENTIFIC COUNCIL ON THE DEVELOPING CHILD

*Este artigo é dedicado a Bruce S. McEwen, Ph.D. (1938-2020)*

## PATROCINADORES

The Alliance for Early Success

Buffett Early Childhood Fund

Chan Zuckerberg Initiative

Genentech

Imaginable Futures

The JPB Foundation

The LEGO Foundation

Overdeck Family Foundation

The David and Lucile Packard Foundation

Pritzker Children's Initiative

The Simms/Mann Family Foundation

Tikun Olam Foundation

## MEMBROS

### Jack P. Shonkoff, M.D., Presidente

Professor Julius B. Richmond FAMRI de Saúde e Desenvolvimento da Criança da Harvard T.H. Chan Escola de Saúde Pública e Faculdade de Educação de Harvard; Professor de Pediatria da Escola Médica de Harvard e do Hospital das Crianças de Boston; Equipe de Pesquisa do Hospital Geral de Massachusetts; Diretor do *Center on the Developing Child* (Centro para o Desenvolvimento da Criança) da Universidade de Harvard

### Pat Levitt, Ph.D, Copresidente de Ciências

Presidente Simms/Mann de Neurogenética do Desenvolvimento do Instituto para o Desenvolvimento da Mente do Hospital das Crianças de Los Angeles; Professor Reitor W.M. Keck de Neurogenética da Escola de Medicina Keck da Universidade do Sul da Califórnia

### Nathan A. Fox, Ph.D., Copresidente de Ciências

Professor Universitário Honorário do Departamento de Desenvolvimento Humano e Metodologia Quantitativa do Programa em Neurociências e Ciências Cognitivas; Diretor do Laboratório de Desenvolvimento Infantil da Universidade de Maryland

### Judy Cameron, Ph.D.

Professora de Psiquiatria, Neurociência, Ciências Reprodutivas, Ginecologia e Obstetrícia, e Ciência Clínica e Translacional da Universidade de Pittsburgh; Diretora de Surto da Escola de Medicina da Universidade de Pittsburgh

### Greg J. Duncan, Ph.D.

Professor Honorário do Departamento de Educação da Universidade da Califórnia, Irvine

### Damien Fair, PA-C, Ph.D.

Professor do Instituto de Desenvolvimento Infantil do Departamento de Pediatria; Diretor do Instituto Maçônico para o Desenvolvimento do Cérebro da Universidade de Minnesota

### Philip A. Fisher, Ph.D.

Cátedra Philip H. Knight; Professor de Psicologia da Universidade de Oregon; Membro Sênior do *Center on the Developing Child* da Universidade de Harvard

### Megan R. Gunnar, Ph.D.

Professora Titular e Honorária, e Professora Universitária McKnight do Instituto de Desenvolvimento Infantil da Universidade de Minnesota

### Takao Hensch, Ph.D.

Professor de Biologia Molecular e Celular da Faculdade de Artes e Ciências de Harvard; Professora de Neurologia da Escola Médica de Harvard no Hospital das Crianças

### Fernando D. Martinez, M.D.

Professor Titular; Diretor do Centro Respiratório do Arizona;

### Sobre os autores

O *National Scientific Council on the Developing Child* (Conselho Científico Nacional sobre a Criança em Desenvolvimento), sediado no *Center on the Developing Child* da Universidade de Harvard, é uma colaboração multidisciplinar projetada para apresentar a ciência da primeira infância e do desenvolvimento do cérebro na primeira infância para fins de tomada de decisão pública. Estabelecido em 2003, o Conselho está comprometido com uma abordagem baseada em evidências para construir uma vontade pública ampla que transcende o partidário político e reconhece as responsabilidades complementares da família, comunidade, local de trabalho e governo para promover o bem-estar de todas as crianças. Para obter mais informações, acesse [www.developingchild.net](http://www.developingchild.net).

Observação: o conteúdo deste artigo é de responsabilidade exclusiva dos autores e não representa necessariamente as opiniões dos patrocinadores.

Citação sugerida: National Scientific Council on the Developing Child. (2020). Connecting the Brain to the Rest of the Body: Early Childhood Development and Lifelong Health Are Deeply Intertwined: Working Paper No. 15. Retirado de [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu)

Tradução para o português: André Ribeiro e Melissa Harkin, Harkin Translations

Diretor do Instituto BIO5; Diretor de Ciências Clínicas e Translacionais; Professor Swift-McNear de Pediatria da Universidade do Arizona

### Bruce S. McEwen, Ph.D.\*

Professor Alfred E. Mirsky; Chefe Harold e Margaret Miliken Hatch do Laboratório de Neuroendocrinologia da Universidade Rockefeller

### Charles A. Nelson, Ph.D.

Professor de Pediatria e Neurociência da Escola Médica de Harvard; Professor de Educação da Faculdade de Educação de Harvard; Presidente Richard David Scott de Pesquisa em Medicina do Desenvolvimento Pediátrico do Hospital Infantil de Boston

### Patrícia Pelufo Silveira, M.D., Ph.D.

Professora Assistente do Departamento de Psiquiatria da Universidade McGill; Pesquisadora Principal do Centro Ludmer de Neuroinformática e Saúde Mental

*\* Dr. Bruce McEwen contribuiu de várias maneiras para a redação deste artigo antes de sua morte prematura, em janeiro de 2020. Sentimos muito a sua falta como pessoa e como um especialista com liderança mundial, cujo amplo conhecimento e bom humor foram bastante apreciados pelos membros do National Scientific Council (Conselho Científico Nacional) e por todos os seus muitos admiradores e alunos.*

## AGRADECIMENTOS

Reconhecemos com gratidão as contribuições significativas para este artigo feitas por:

Reggie Bicha, M.S.W., Shine Early Learning

W. Thomas Boyce, M.D., Universidade da Califórnia, São Francisco

Gloria Corral, M.P.P., Parent Institute for Quality Education

Iheoma U. Iruka, Ph.D., Fundação de Pesquisa Educacional HighScope

Nat Kendall-Taylor, Ph.D., Instituto FrameWorks

Joan Lombardi, Ph.D., Early Opportunities

Michael J. Meaney, Ph.D., Universidade McGill; Instituto de Ciências Clínicas de Cingapura, Agência de Ciência, Tecnologia e Pesquisa; Escola de Medicina Yong Loo Lin da Universidade Nacional de Cingapura

Aaliyah Samuel, Ed.D., NWEA

Mandy Sorge, M.A.Ed. and Beth Caron, Ph.D., Associação Nacional de Governadores

Donna Wilson, Ph.D., Conferência Nacional de Legislaturas Estaduais

# O problema: saúde e aprendizado estão inter-relacionados no corpo, mas separados na política

UMA GRADATIVA COMPREENSÃO SOBRE COMO RELACIONAMENTOS RESPONSIVOS E EXPERIÊNCIAS ricas de comunicação para crianças pequenas ajudam a construir uma base sólida para o sucesso posterior na escola, impulsionou um maior investimento e gerou inovação na aprendizagem inicial em todo o mundo. O rápido avanço das fronteiras das ciências biológicas no século 21 fornece evidências convincentes de que as bases da *saúde* ao longo da vida também são construídas precocemente, com evidências crescentes a respeito da importância do período pré-natal e dos primeiros anos após o nascimento.<sup>1</sup> A ciência é clara em dois pontos:

1. O que acontece durante esse período pode ter efeitos substanciais nos resultados de curto e longo prazo na aprendizagem, no comportamento e na saúde física e mental.
2. Todos esses domínios são notavelmente interdependentes e o potencial de aprendizagem está inexoravelmente ligado à qualidade da saúde tanto física quanto mental.

Uma criança que vive em um ambiente com relacionamentos de apoio e rotinas consistentes tem mais probabilidade de desenvolver sistemas biológicos que funcionam bem, incluindo circuitos cerebrais que promovem um desenvolvimento positivo e uma saúde duradoura. Crianças que se sentem ameaçadas ou inseguras podem desenvolver respostas fisiológicas e comportamentos de enfrentamento que estão em sintonia com as condições adversas que elas estão vivenciando no momento,<sup>2</sup> impactando, a longo prazo, seu bem-estar físico e mental, o autocontrole e a aprendizagem eficaz.<sup>3</sup> Gestores públicos responsáveis pela elaboração de políticas, lideranças dos sistemas públicos, desenvolvedores de intervenções e demais profissionais podem usar esse conhecimento para criar soluções inovadoras de forma a reduzir as disparidades em doenças evitáveis e mortes prematuras, bem como para diminuir os altos custos dos cuidados de saúde relativos a doenças crônicas que têm suas origens em adversidades na primeira infância.<sup>4,5</sup> Além disso, esses custos provavelmente crescerão, a menos que o investimento da sociedade na promoção da saúde e prevenção de doenças avance para abordar as fontes desses problemas na primeira infância.

Quase todos os aspectos do desenvolvimento infantil e, subsequentemente, da saúde são afetados pela interação entre as experiências

vividas, a herança genética, a idade da criança e os ambientes em que as crianças pequenas vivem. Essas interações influenciam todos os sistemas biológicos do corpo, com efeitos especialmente impactantes nos primeiros anos.<sup>6,7</sup> Sistemas relacionados ao desenvolvimento do cérebro, coração e função pulmonar, digestão, produção de energia, crescimento físico e combate a infecções estão todos interconectados e influenciam o

**Os ambientes que criamos e as experiências que oferecemos às crianças pequenas e suas famílias afetam não apenas o cérebro em desenvolvimento, mas também muitos outros sistemas fisiológicos.**

desenvolvimento e a função uns dos outros. Cada sistema “lê” o ambiente, se prepara para responder e compartilha essas informações com os demais. Cada sistema então “dá um sinal de retorno” para os demais por meio de ciclos de retroalimentação que já estão em funcionamento no nascimento.<sup>8</sup> Para exemplificar, taxas mais altas de infecção na primeira infância podem aumentar o nível de ansiedade em idades posteriores<sup>9</sup>, o que pode comprometer o desempenho escolar. Crianças que vivem em condições de ameaça e privação podem se transformar em adultos com maior risco de múltiplas formas de doença

cardiometabólica. Em resumo, os ambientes que criamos e as experiências que oferecemos às crianças pequenas e suas famílias afetam não apenas o cérebro em desenvolvimento, mas também muitos outros sistemas fisiológicos, desde a função cardiovascular até a resposta imune à regulação metabólica. Todos esses sistemas são responsáveis por nossa saúde e bem-estar duradouros.

O cérebro e todos os outros órgãos e sistemas do corpo são como uma equipe de atletas altamente qualificados, cada um com uma capacidade especializada que complementa os demais, estando todos eles dedicados a um objetivo comum. Os membros de uma equipe que funciona bem leem as ações uns dos outros, ajustam suas próprias ações de acordo com o que acontece ao seu redor e aprendem continuamente com cada um. Com o tempo, os sistemas biológicos do corpo amadurecem em uma unidade bem ajustada e respondem como uma unidade para uma infinidade de desafios. À medida que suas experiências ou ambientes compartilhados mudam, esses sistemas devem se ajustar, assim como os jogadores em cada posição devem responder à mudança. O desempenho no presente se baseia no que veio antes e, embora ajustes sempre sejam possíveis, é mais difícil – e mais caro – mudar estratégias, padrões e hábitos depois, ao contrário de construir uma equipe eficiente e que funcione bem desde o início. E assim como cada equipe é diferente

na forma como os jogadores respondem e se ajustam ao ambiente, o mesmo ocorre com as crianças. Os principais conceitos de desenvolvimento se aplicam a cada indivíduo, mas a forma como esses sistemas se adaptam e interagem pode variar, sendo que essas diferenças são essenciais para o desenvolvimento de estratégias eficazes de prevenção e intervenção baseadas na ciência do século 21.

As implicações para políticas e práticas relacionadas a esta área de conhecimento são impressionantes: *investimentos estratégicos nas crianças pequenas e nos adultos que cuidam delas afetam a saúde física e mental a longo prazo tanto quanto afetam a aprendizagem inicial*. Quando há um bom acesso a recursos essenciais e relacionamentos de apoio, os blocos de construção de resiliência (como autocontrole e habilidades adaptativas) e bem-estar (por exemplo, sistemas bem controlados de resposta ao estresse) são fortalecidos.<sup>10</sup> Quando adversidades ou ameaças são extremas ou persistentes, especialmente no contexto de pobreza intergeracional e/ou racismo sistêmico<sup>11</sup>, vários sistemas biológicos podem ser interrompidos. Em última instância, os resultados dessas interrupções são baixo desempenho educacional, produtividade econômica mais baixa, taxas mais altas de criminalidade e aumento dos custos com saúde.<sup>12,13,14,15</sup>

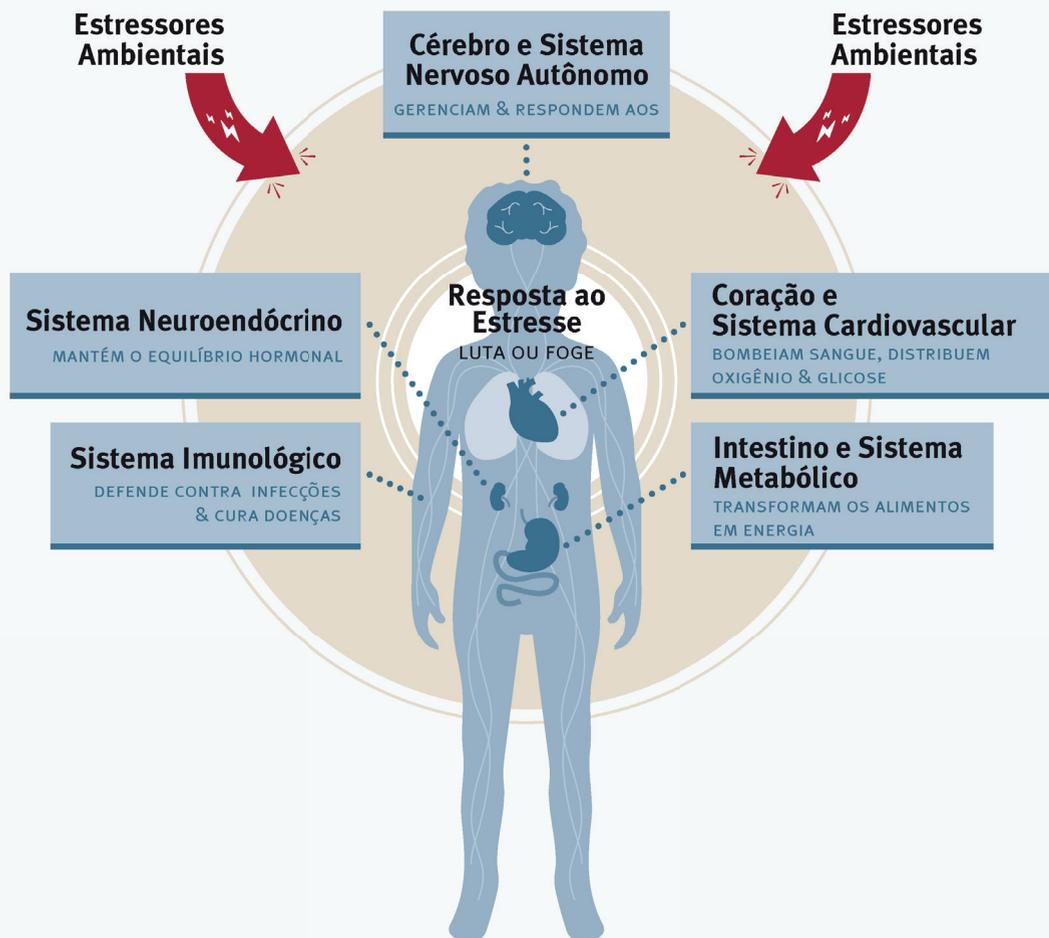
## O que a ciência do século 21 está nos ensinando

**Todos os sistemas biológicos do corpo interagem entre si e se adaptam aos contextos em que a criança está se desenvolvendo – para melhor ou para pior. E as adaptações em um sistema podem influenciar as adaptações em outros sistemas.** Pense em como todos os sistemas do corpo de uma criança devem funcionar de maneira altamente coordenada para responder a condições desafiadoras. A resposta biológica inicial é a mesma, quer a experiência seja normativa de curta duração, como o primeiro dia em uma creche, ou um trauma contínuo de abuso físico recorrente – é a duração,

a gravidade, e o momento da experiência (em conjunto com a disponibilidade de relacionamentos de apoio) que determinam se a resposta é, em última análise, prejudicial ou promotora de desenvolvimento saudável.<sup>16</sup> Em ambas as situações, os sistemas de estresse do corpo respondem coordenando vários componentes interativos: (1) o sistema nervoso autônomo aumenta a frequência cardíaca e a respiração para que o sistema cardiovascular possa bombear mais sangue rico em oxigênio para o cérebro e os músculos, de forma a impulsionar a resposta de “lutar ou fugir”; (2) o sistema imunológico é ativado para lutar contra

## Os sistemas biológicos interagem entre si e com o meio ambiente

Quando ameaças externas acionam a resposta do corpo ao estresse, vários sistemas entram em ação como uma equipe de atletas altamente qualificados, cada um com uma capacidade específica, que complementa os demais. Os sistemas relacionados à atividade cerebral, função cardíaca e pulmonar, digestão, produção de energia e combate a infecções estão todos interconectados e influenciam o desenvolvimento uns dos outros.



a possibilidade de feridas abertas e infecção; (3) os sistemas metabólicos são ajustados para gerar mais energia para abastecer as células, tecidos e órgãos do corpo; (4) o sistema neuroendócrino mantém o equilíbrio sutil dos hormônios que regulam muitas dimensões da adaptação do corpo em relação ao que se sente no ambiente.

Essa resposta integrada à ameaça é um exemplo nítido de jogadores de uma equipe trabalhando para um propósito comum: todos esses sistemas estão fortemente interconectados e, juntos, ajudam o corpo a se adaptar ao ambiente ao seu redor. O cérebro recebe sinais de cada sistema, que influenciam como ele funciona (e podem até alterar sua química

e arquitetura) e, em seguida, envia sinais de volta para outros órgãos. Por exemplo, vários estudos mostram que o exercício físico promove a saúde cardiovascular e também estimula os processos que levam a novas conexões neurais e ao aumento do fluxo sanguíneo no cérebro, sendo que isso melhora a memória e o humor.<sup>17,18,19,20,21</sup>

O diabetes está associado a problemas no metabolismo do açúcar que podem afetar minúsculos vasos sanguíneos nos olhos e rins, podendo levar a problemas de visão e disfunção renal. Esses mesmos distúrbios metabólicos também podem produzir mudanças na arquitetura do cérebro, podendo gerar alterações do humor e da memória, bem como aumento do risco de demência no futuro.<sup>22,23</sup> Esses são apenas alguns dos muitos exemplos que ilustram as conexões entre o cérebro e restante do corpo.

Nossos corpos são projetados para manter um equilíbrio fisiológico saudável e restaurá-lo quando interrompido. As interações contínuas e a retroalimentação responsiva entre diversos sistemas são concebidas para buscar e manter esse equilíbrio dentro de uma faixa relativamente estreita de operação, um processo que os cientistas chamam de *homeostase*. A temperatura corporal normal, por exemplo, é programada para permanecer em torno de 36,5 graus Celsius, e uma grande variação para mais ou para menos desencadeia várias respostas fisiológicas para restaurar a faixa normal (por exemplo, o suor diminui a temperatura corporal; os tremores a aumentam).

**A adversidade excessiva e persistente no início da vida pode sobrecarregar os sistemas biológicos e levar a consequências de longo prazo.**

Mobilizar as respostas do corpo às ameaças desvia a energia do crescimento e do desenvolvimento saudável. Se uma criança vivencia um “momento aleatório” de acesso de raiva, o desafio passará, o equilíbrio será restaurado e a biologia poderá voltar ao trabalho de construir cérebro e corpo saudáveis. Não é assim para

## Homeostase e Alostase



uma criança que sofre a ameaça persistente de maus-tratos, pois a ativação contínua da resposta ao estresse comprometerá a ‘dedicação’ do corpo ao crescimento.

O processo de adaptação corporal para controlar as ameaças, como o aumento da pressão arterial em resposta ao estresse, é o

que os cientistas chamam de *alostase*. Se uma ameaça ou sofrimento for muito intenso ou prolongado, isso resultará em carga alostática ou sobrecarga.<sup>24</sup> Como em qualquer sistema sobrecarregado, a carga alostática pode levar a rompimentos (ou seja, mudanças fisiológicas e comportamentais que podem prejudicar as saúdes física e mental). A pressão arterial elevada, por exemplo, é inicialmente parte da resposta ao estresse que leva sangue, nutrientes e oxigênio necessários para todas as células do corpo. Porém, caso ela permaneça alta demais por um longo período de tempo, danifica as artérias, podendo levar a um ataque cardíaco ou derrame.

Se o corpo receber indicações de que o ambiente é geralmente previsível e apresenta desafios administráveis, a criança pode desenvolver mais prontamente um sistema bem regulado de resposta ao estresse. No entanto, se o cérebro perceber ameaça excessiva, frequente ou persistente, ele aprende a ter a expectativa de adversidades e desenvolve um “pavio mais curto” para ativação das respostas fisiológicas em todo o corpo.<sup>25</sup> Essas adaptações podem resultar em malefícios e benefícios – elas protegem a saúde em situações agudas e de curto prazo, mas podem ser prejudiciais à saúde se ativadas em um nível alto demais por um longo período de tempo.<sup>26,27,28</sup> Essas compensações muitas vezes ocorrem quando o corpo se adapta a um ambiente (por exemplo, um local ameaçador), mas, em seguida, precisa se ajustar a diferentes condições (como uma situação neutra).

Considere, por exemplo, crianças que se desenvolvem em condições de pobreza, nas quais os pais dedicados e outros cuidadores estão sobrecarregados com os desafios da sobrevivência. Esses desafios costumam estar embutidos em desigualdades estruturais, como segregação residencial, desertos alimentares e oportunidades limitadas de emprego. Alimentos nutritivos podem não estar disponíveis, a moradia estável pode não estar garantida e preocupações econômicas constantes e imprevisibilidade podem impor limitações contínuas nas interações diárias entre adultos e crianças, o que ativa múltiplos componentes da resposta ao estresse. Algumas crianças podem desenvolver comportamentos

que as ajudam a se adaptar e lidar com essas condições de escassez ou medo (comer compulsivamente, por exemplo), mas essas adaptações de curto prazo podem se tornar problemáticas mais tarde na vida.

Para crianças que não vivem em condições de adversidades crônicas, a ativação de sistemas de resposta ao estresse que são breves e intermitentes, seguida por um retorno ao equilíbrio, leva a adaptações saudáveis que aumentam a resiliência – assim como uma simulação de incêndio prepara as crianças para uma emergência, mas restaura a ordem após um curto período de tempo. Ao contrário, se as respostas ao estresse permanecerem ativadas em níveis elevados por longos períodos, isso pode ter um efeito significativo de desgaste no cérebro e em outros sistemas biológicos.

Em outras palavras, se as crianças fossem afetadas por simulações urgentes de incêndio de forma contínua por dias, semanas ou meses, elas ficariam esgotadas ao longo do tempo e menos propensas a responder de forma eficaz a uma verdadeira emergência. No corpo, essa carga cumulativa pode levar a consequências de curto e longo prazo, que podem incluir comportamentos mal adaptados (a exemplo de dificuldades com controle de impulsos, vícios), um efeito de “intemperismo” que acelera o processo de envelhecimento, doenças crônicas na idade adulta e uma vida útil mais curta.<sup>29</sup>

Um crescente conjunto de evidências, tanto das ciências biológicas quanto das sociais, se baseia nesse conceito de desgaste crônico. Além dos efeitos cumulativos da adversidade crônica de maneira mais geral, essa pesquisa fornece uma estrutura convincente para explorar como disparidades raciais bem documentadas em relação à saúde, independentemente do status socioeconômico, podem estar enraizadas nos efeitos do racismo individual e sistêmico no desenvolvimento na primeira infância.<sup>30</sup> No nível individual, diversos estudos documentaram como o estresse da discriminação cotidiana sobre os pais ou outros cuidadores pode afetar os comportamentos de cuidadores, a saúde mental do adulto e, por extensão, o desenvolvimento infantil.<sup>31,32,33</sup> Em nível institucional, os pesquisadores estão investigando como desigualdades estruturais e leis discriminatórias afetam o contexto

em que famílias de não brancos criam seus filhos. O acesso desigual a educação de alta qualidade e serviços de saúde, oportunidades econômicas e acúmulo de riqueza, agravado por disparidades raciais no bem-estar infantil e sistemas de justiça criminal, fornecem vários

exemplos de como o legado do racismo nas políticas e nos sistemas criou condições que prejudicam desproporcionalmente a saúde e o desenvolvimento das crianças e famílias de não brancos.<sup>34</sup>

## Como a adversidade precoce afeta o desenvolvimento de sistemas biológicos

QUANDO AS RESPOSTAS AO ESTRESSE SÃO ativadas com frequência, de forma intensa e persistente durante a primeira infância, os sistemas envolvidos podem se tornar permanentemente calibrados para ativar com mais facilidade e podem não desligar tão rapidamente como deveriam.<sup>35,36,37</sup> De um ponto de vista biológico, isso é essencial para a sobrevivência. Se o mundo é um lugar perigoso, os sistemas internos projetados para nos proteger precisam se desenvolver de uma forma que antecipe ameaças frequentes. No entanto, com o tempo, essas ativações repetidas levam a um risco maior de doenças associadas ao estresse até a idade adulta – condições como doenças cardiovasculares, obesidade, diabetes tipo 2, distúrbios respiratórios e imunológicos e uma variedade de problemas de saúde mental.<sup>38,39</sup> Essa é a desvantagem de se adaptar a adversidades significativas na infância.

**Resultados precários em relação à saúde não são inevitáveis, mas são mais prováveis se não apoiarmos adequadamente as crianças e famílias que enfrentam adversidades ou desafios persistentes.**

No ambiente de uma criança jovem, o que pode estar acontecendo para transformar uma adaptação vantajosa no curto prazo em uma ativação do estresse crônico e prejudicial à saúde com consequências de longo prazo?

Entre as respostas possíveis:

- dificuldades socioeconômicas da pobreza;
- fardos materiais e psicossociais do racismo intergeracional ou outras formas de discriminação institucionalizada;

- ameaças psicológicas de maus-tratos e violência comunitária;
- desafios interpessoais da depressão materna e vícios dos pais;
- distúrbios fisiológicos da poluição do ar e de tóxicos ambientais;
- consequências metabólicas da nutrição inadequada ou excessiva;
- problemas de desenvolvimento de doenças crônicas ou deficiências.

Qualquer um desses estressores – particularmente quando perpetuados por gatilhos recorrentes e/ou barreiras sistêmicas para sua prevenção, redução ou mitigação eficaz – pode contribuir para um ambiente que poderá ativar persistente- e intensamente os sistemas de resposta ao estresse em uma criança em desenvolvimento.<sup>40</sup>

Os sistemas fisiológicos normalmente funcionam com mais eficácia quando operam dentro de uma faixa bem regulada – e desvios significativos para os extremos dessa faixa podem levar a problemas tanto na saúde física quanto mental. Por exemplo, um sistema imunológico que não reage em um nível suficientemente alto será incapaz de combater infecções graves, mas um sistema que seja hiper-reativo pode descarregar no corpo uma quantidade imensa de inflamações causadoras de doenças. Quando experiências altamente estressantes persistem, desregulações biológicas podem levar a qualquer uma das direções. O cérebro, por exemplo, pode se tornar excessivamente preparado para desencadear respostas de luta ou fuga quando as ameaças forem relativamente baixas, enquanto o sistema neuroendócrino que eleva os níveis de cortisol pode ficar enfraquecido e responder com menos vigor após ter sido ativado repetidas vezes por um tempo em demasia.

Esses níveis de cortisol paradoxalmente mais baixos são muitas vezes vistos como resultado de abuso crônico e negligência.<sup>41</sup> Embora os mecanismos causais exatos ainda não tenham sido identificados, essa ativação diminuída do cortisol foi associada a um aumento na gordura corporal<sup>42</sup>, problemas sociais e comportamentais em crianças maltratadas<sup>43</sup> e altos níveis de sintomas depressivos em mulheres de baixa renda.<sup>44</sup> Quando um tratamento eficaz é fornecido, esses sistemas podem recuperar sua responsividade.<sup>45,46</sup>

Finalmente, é essencial lembrar que existem muitas oportunidades para construir resiliência diante de adversidades significativas – começando na primeira infância e seguindo ao longo da vida – proporcionando relacionamentos de apoio em ambientes previsíveis, reduzindo as fontes de estresse significativo e construindo um conjunto de ferramentas de habilidades adaptativas. Resultados precários em relação à saúde não são inevitáveis, mas são mais prováveis se não apoiarmos adequadamente as crianças e famílias passando por dificuldades ou desafios persistentes.

Abaixo estão as descrições de como adversidades significativas afetam três sistemas biológicos – três membros da equipe de resposta ao estresse, que também incluem pulmões, sistema endócrino e microbioma intestinal (ou seja, bactérias que vivem nos intestinos), entre outros – que ilustram como todos estão inter-relacionados uns com os outros e também com outros sistemas.

**Efeitos da adversidade precoce excessiva no cérebro em desenvolvimento:** As bases da arquitetura cerebral são construídas durante os períodos do pré-natal, do bebê (no primeiro ano de vida) e da criança (nos três primeiros anos de vida) que começou a andar, e são moldadas por experiências, interagindo com os genes, em um ambiente de relacionamentos ao longo do tempo.<sup>47,48</sup> Durante esses períodos de rápido desenvolvimento, o cérebro atinge seu potencial máximo de adaptabilidade e flexibilidade. Isso significa que os circuitos cerebrais em desenvolvimento também são altamente sensíveis aos efeitos perturbadores da ativação do estresse elevado, que libera

muitos hormônios, respostas imunológicas e neurotransmissores (substâncias químicas que enviam sinais de uma célula cerebral para outra). Três sistemas cerebrais são especialmente suscetíveis: (1) sistemas de regulação da emoção, que incluem a amígdala, na qual o circuito para processar o medo e a ameaça se desenvolve no início da vida;

**A remediação pode ser possível em qualquer idade, mas os resultados são melhores e mais fáceis de alcançar quando as intervenções são realizadas mais cedo.**

(2) sistemas de memória, que incluem o hipocampo, no qual os circuitos para memória e aprendizagem simples (por exemplo, lembrar a localização de um objeto) começam cedo e continuam até a infância tardia;<sup>49</sup> e (3) sistemas de funções executivas, incluindo o córtex pré-frontal e outras regiões do cérebro, nas quais o circuito para atenção focada, controle de impulsividade e habilidades cognitivas de nível superior se desenvolve bem na idade adulta.<sup>50,51,52,53,54,55</sup> Essas funções executivas também ajudam a moderar as respostas ao estresse (regulando outras regiões do cérebro), bem como a resposta imunológica à ameaça (influenciando a quantidade de inflamação que é mobilizada para proteger o corpo). A inflamação é uma das principais características da resposta de lutar ou fugir, pois prepara o corpo para uma potencial cura de feridas e proteção contra infecções, enquanto o cérebro influencia quando e quanto ela é necessária.<sup>56,57</sup>

A ativação breve do sistema de estresse é protetora em um ambiente perigoso, pois prepara o corpo e o cérebro para responder a uma ameaça aguda. Mas esses sistemas precisam se recuperar e voltar ao equilíbrio depois que a fonte do estresse for eliminada ou reduzida. Caso contrário – se os estressores forem graves, duradouros ou houver falta de relacionamentos de apoio para ajudar a criança a acalmar essas respostas – podem resultar em um cérebro que fica “aprisionado” em um estado de alerta máximo. Com o tempo, isso pode ter efeitos prejudiciais decorrentes de desgaste. Quanto mais cedo na vida esse

## Inflamação Aguda a Crônica



tipo de resposta frequente e não moderada à adversidade, maior o risco de problemas de saúde relacionados ao estresse, que serão mais resistentes a tratamento na idade adulta. Uma pesquisa recente também descobriu que adversidades significativas antes do nascimento ou na primeira infância podem construir um cérebro que é mais suscetível a danos causados por repetidos estressores mais tarde na vida.<sup>58,59</sup> A remediação pode ser possível em qualquer idade, mas os resultados são melhores e mais fáceis de alcançar quando as intervenções são realizadas mais cedo. Além disso, a promoção do desenvolvimento saudável de sistemas biológicos desde o início é melhor e mais econômica do que tentar consertá-los no futuro.<sup>60</sup>

### Efeitos da adversidade excessiva no início do desenvolvimento do sistema imunológico:

O sistema imunológico defende o corpo contra infecções e uma variedade de substâncias tóxicas. Um dos mais importantes componentes da resposta do sistema imunológico é a inflamação, uma função fisiológica que ataca as bactérias ou vírus invasores, combate a destruição dos tecidos causada por esses microrganismos e inicia o processo de recuperação. O estresse *agudo* (desencadeado por vivência ou testemunho de um evento breve, porém traumático) ativa uma resposta inflamatória, fazendo com que as células imunológicas “se desloquem aos seus postos de batalha.” Nossos corpos precisam dessa mobilização fisiológica para fins de sobrevivência. Estresse *crônico* (vivenciado

durante um período prolongado de tempo em um ambiente ameaçador) pode causar inflamação persistente. Esse estado de alerta prolongado desencadeia poderosas substâncias inflamatórias utilizadas para matar micróbios em contato constante com órgãos do corpo, o que pode, por fim, danificá-los.

Ao mesmo tempo, um estado constante de ativação também enfraquece o sistema imunológico, tornando-o menos eficiente na luta contra os micróbios.<sup>61</sup> Este duplo golpe faz com que as crianças que vivem em ambientes adversos fiquem mais suscetíveis a infecções recorrentes e mais propensas a desenvolver doenças inflamatórias crônicas que podem durar pela vida toda<sup>62</sup>, incluindo doenças cardíacas, diabetes, depressão, artrite, distúrbios gastrointestinais, distúrbios autoimunes, vários tipos de câncer e demência, entre muitos outros.

A asma é um exemplo ilustrativo das consequências de inflamação demasiada na infância. O estresse doméstico, a exposição aos gases emitidos pelos escapamentos dos carros e outras formas de poluição, fumaça de tabaco, alergênicos e uma grande variedade de vírus podem contribuir para um aumento da resposta inflamatória nos pulmões – especialmente em crianças portadoras de genes que as tornam mais suscetíveis ao desenvolvimento de asma.<sup>63,64</sup>

Essa inflamação recorrente, por sua vez, pode estimular reações que deixam os músculos brônquicos tensos e com reação exagerada a gatilhos normalmente inofensivos. Como consequência, as vias respiratórias tornam-se muito estreitas, dificultando a respiração, e a criança tem crises de asma que requerem intervenção médica. Com o tempo, a inflamação crônica e a reação exagerada nas pequenas vias aéreas podem causar alterações estruturais nos pulmões que aumentam o risco de desenvolvimento de doença pulmonar crônica na idade adulta.<sup>65</sup> Conclusão: se experiências desafiadoras (por exemplo, exposição ao estresse, poluentes ou alergênicos) induzirem uma *resposta imune* significativa no início da vida (ou seja, inflamação), e essa resposta permanecer ativada por muito tempo, podendo resultar em um risco maior de doença por toda a vida.

Como uma das doenças crônicas mais comuns em crianças, a asma ilustra a poderosa influência da interação entre gene e ambiente na saúde física. Pesquisas mostram que essa condição é mais frequente e mais severa em crianças que vivem em famílias de baixa renda, crianças expostas a condições precárias de moradia e crianças não brancas, independentemente da renda, cujas famílias relatam sofrer discriminação.<sup>66</sup> Estas descobertas ilustram até que ponto as desigualdades estruturais que afetam os ambientes em que as famílias criam os filhos podem minar os fundamentos da saúde e do bem-estar nos primeiros anos de vida.<sup>67</sup>

Outro exemplo de como o sistema imunológico de uma criança se ajusta perfeitamente às experiências ou exposições ambientais vem de estudos recentes sobre bactérias e vírus que normalmente vivem em nossos intestinos (que os cientistas denominam “microbioma intestinal”). Com início das fases finais da gravidez, o feto se prepara para se adaptar a um ambiente externo repleto de uma ampla variedade de micro-organismos (ou micróbios). Após o nascimento, as maneiras diferentes como os recém-nascidos são segurados, alimentados e cuidados afetam as bactérias e os vírus que habitam seus corpos. A natureza desses micróbios é influenciada pelas diferenças entre partos vaginais e cesarianas, amamentação e mamadeira, o tipo e a qualidade dos nutrientes ingeridos e o ambiente físico no qual o cuidado é fornecido.

**Durante a primeira infância, dar atenção aos estressores que levam à inflamação crônica ao longo da vida pode reduzir drasticamente a necessidade de tratamentos caros para uma ampla gama de problemas múltiplos de saúde, incluindo doenças cardiovasculares.**

Por exemplo, crianças que vivem em fazendas no início da primeira infância estão expostas a uma diversidade de bactérias e vírus que estimulam respostas imunes adaptativas, que resultam em taxas muito mais baixas de

alergias e asma à medida que envelhecem, em comparação com crianças que vivem em áreas rurais com famílias não agrícolas.<sup>68,69</sup>

Viver em uma ampla variedade de ambientes socialmente favoráveis, com múltiplas interações entre cuidadores, irmãos, animais de estimação e outros seres humanos, permite que uma criança adquira um microbioma robusto e diverso. Em contraste, a falta de interação física com uma variedade de outras pessoas ou a limpeza obsessiva pode levar a um microbioma que não é suficientemente variado. Isso resulta em um sistema imunológico que encontra menos oportunidades para distinguir “amigo” de “inimigo” biológico e regula as respostas imunológicas em órgãos mesmo distantes do próprio intestino, podendo, portanto,

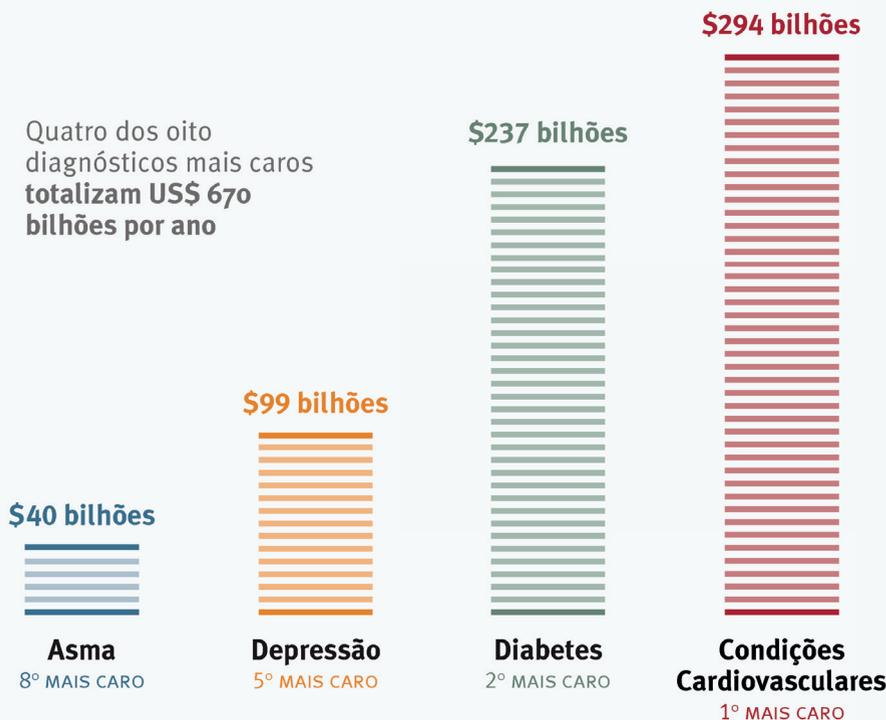
responder excessivamente a vírus e alérgenos geralmente inócuos no início da vida.

**Efeitos da adversidade precoce excessiva no desenvolvimento de sistemas cardiometabólicos:**

Essa rede produz, distribui e/ou regula o combustível fisiológico (como oxigênio e glicose) de que as células precisam em todo o corpo através da corrente sanguínea circulante. Quando a resposta ao estresse é ativada, esse sistema entra em ação (por exemplo, aumento da frequência cardíaca, pressão arterial e nível de glicemia) para fornecer maior energia e responder à ameaça, enquanto diminui outros sistemas (por exemplo, digestão), relativamente menos essenciais em uma situação aguda. Está bem

## Doenças de Adultos Associadas a Adversidades na Infância Dominam os Custos de Saúde nos EUA

Quatro dos oito diagnósticos mais caros totalizam US\$ 670 bilhões por ano



FONTES: WATERS, GRAF (MILKEN INSTITUTE, 2018); GREENBERG ET AL. (2015); AMERICAN DIABETES ASSOCIATION (2018)

documentado o impacto da má nutrição na saúde cardiovascular.<sup>70</sup> Obesidade e pressão arterial elevada também são mais prevalentes em crianças que vivenciam o estresse da pobreza, racismo, cuidado não responsivo, estimulação excessiva decorrente de barulho em excesso e aglomeração de pessoas, bem como comportamento sedentário por viver em um bairro violento e sem espaço seguro para brincar ao ar livre.<sup>71,72,73,74</sup> Há também evidências crescentes de que a inflamação é um fator importante para esse risco aumentado, e a combinação de estresse e inflamação é especialmente ameaçadora à saúde e ao bem-estar ao longo do tempo. Por exemplo, quantidades excessivas de hormônios do estresse, como o cortisol, combinados com a inflamação crônica, podem resultar em resistência à insulina – um distúrbio fisiológico que pode causar síndrome metabólica, obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares, bem como alterações cerebrais e prejuízo cognitivo.<sup>75,76,77</sup>

Em 2018, a *American Heart Association* (Associação Americana do Coração) emitiu uma declaração científica que menciona evidências substanciais que documentam uma

## Fatores nutricionais durante a gravidez e a primeira infância têm sido associados a doenças cardíacas na idade adulta.

associação entre adversidades na infância e adolescência, e distúrbios cardiometabólicos em adultos (por exemplo, obesidade, hipertensão, diabetes tipo 2 e doença cardiovascular). Com base nessa crescente base de conhecimento, a declaração afirmava o seguinte: “Pelo fato de as adversidades da infância afetarem a saúde cardiometabólica e vários domínios da saúde ao longo da vida, as intervenções que melhoram essas exposições iniciais podem ser mais apropriadas do que as intervenções que remediaram os efeitos dos fatores de risco de doenças cardiovasculares mais tarde na vida.”<sup>78,79</sup> Em outras palavras, dar atenção aos estressores na primeira infância que levam à inflamação crônica ao longo da vida pode reduzir drasticamente a necessidade de tratamentos caros para uma ampla gama de problemas de saúde, incluindo doenças cardiovasculares.

## Doenças comuns em adultos têm raízes nas adversidades na primeira infância

TRÊS PROBLEMAS CRÔNICOS DE SAÚDE NOS Estados Unidos – doenças cardiovasculares, diabetes e depressão – somam, juntos, mais de US\$ 600 bilhões em gastos com cuidados diretos com a saúde todos os anos (além dos custos indiretos, como perda de produtividade).<sup>80,81,82</sup> De acordo com centros de controle e prevenção de doenças, derrames e as doenças cardíacas matam mais de 859 mil pessoas nos Estados Unidos por ano (representando um terço de todas as mortes e uma porcentagem ainda maior nas comunidades de não brancos). Além disso, a estimativa é de que essas doenças sejam responsáveis por US\$ 131 bilhões por ano em perda de produtividade econômica. Mais de 30 milhões de pessoas têm diabetes (um número desproporcional delas são de não brancos)

e outros 84 milhões de adultos têm uma doença chamada pré-diabetes, dos quais 70% acabarão desenvolvendo diabetes.<sup>83,84</sup> Todos os transtornos de saúde mental e abuso de substâncias juntos constituem a categoria mais cara de condições crônicas, com a depressão sozinha incorrendo em US\$ 99 bilhões em custos com saúde todos os anos.<sup>85</sup> Além do custo financeiro, essas condições também têm grande impacto na qualidade de vida de indivíduos, famílias e comunidades.

A prevalência de doenças cardiovasculares, diabetes e depressão em adultos está associada a taxas mais altas de experiências adversas na infância – e os avanços na biologia estão começando a explicar como e por que isso acontece. Embora à princípio essas três doenças possam parecer não relacionadas, as três têm

em comum a associação com alta inflamação, que, conforme descrito anteriormente, pode ser influenciada por adversidades ou ameaças recorrentes na primeira infância. Essas condições estão longe de ser as únicas que poderiam ser listadas, mas estão entre as mais comuns e mais caras de muitos exemplos possíveis que apontam na mesma direção: os esforços para prevenir muitas doenças crônicas em adultos devem começar na primeira infância.

**Doença cardiovascular:** Essa categoria diversa de distúrbios inclui condições médicas que envolvem vasos sanguíneos estreitos ou bloqueados, que podem ocasionar morte súbita ou vida comprometida por causa de hipertensão, dores no peito (angina), ataque cardíaco ou derrame. O processo que causa esse estreitamento ou bloqueio é chamado de *aterosclerose*, que pode começar cedo na vida. Esse processo envolve um acúmulo de depósitos de gordura (chamadas placas)

#### POR QUE É IMPORTANTE DESCOBRIR CEDO: DISTÚRBIOS CARDIOVASCULARES

Doenças cardíacas são a principal causa de morte de homens, mulheres e a maioria dos grupos raciais e étnicos nos Estados Unidos.<sup>132</sup> O estresse tóxico na infância está frequentemente associado à alta inflamação<sup>133</sup> e aterosclerose (que diminui o fluxo sanguíneo para o coração em adultos). Embora os cientistas ainda estejam aprendendo como a resposta do sistema imunológico às adversidades no período da primeira infância influencia o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em adultos, existem evidências suficientes para testar a hipótese de que a redução da adversidade precoce pode levar a reduções significativas nas doenças cardiovasculares em adultos.

- *Os EUA gastaram US\$ 294 bilhões em custos diretos com saúde e pelo menos US\$ 137 bilhões em perda de produtividade por problemas cardiovasculares em 2018.*<sup>134</sup>

que engrossam e enrijecem as paredes das artérias, podendo levar à diminuição do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco e o cérebro, bem como a outros tecidos do corpo.

Assim como acontece com qualquer condição médica, compreender as causas subjacentes das doenças cardiovasculares pode resultar em prevenção e tratamentos eficazes. A inflamação crônica, que, como vimos, tem suas raízes na primeira infância, acelera a aterosclerose ao romper as paredes das artérias e torná-las mais propensas a ser locais de formação e acúmulo de placas. Embora ainda seja uma área de extensa pesquisa científica, um biomarcador de inflamação chamado ‘proteína C reativa’ é medido por alguns médicos como outra forma de rastrear o risco cardíaco. Essas descobertas mostram que detectar e reduzir a inflamação crônica, começando na primeira infância, podem ser tão importantes quanto a redução do colesterol para prevenir um ataque cardíaco.

Outros fatores causais subjacentes também apontam para origens na primeira infância. A maioria do público está ciente de que o risco de um ataque cardíaco ou derrame é aumentado por uma dieta pouco saudável (ou seja, rica em gorduras, sal e açúcar), falta de exercícios, excesso de peso e fumo. Muitas pessoas também entendem que altos níveis de colesterol “ruim” no sangue podem aumentar a formação de placas e, portanto, acelerar a aterosclerose – e que a hipertensão mal controlada pode resultar no endurecimento e espessamento das artérias, o que pode obstruir o fluxo sanguíneo.<sup>86</sup> Menos conhecido é até que ponto fatores nutricionais durante a gravidez e a primeira infância têm sido associados a doenças cardíacas na idade adulta.<sup>147</sup> Embora mais pesquisas sejam necessárias para explicar os mecanismos causais subjacentes a esta associação, uma hipótese convincente<sup>87</sup> aponta para condições de escassez de alimentos durante a gravidez levando a um crescimento fetal alterado (por exemplo, baixo peso ao nascer) e um sistema metabólico “programado” para ingestão relativamente excessiva de alimentos na primeira infância, resultando em um risco maior de diabetes tipo 2 e doenças cardíacas no futuro.

**Diabetes:** Esse diagnóstico inclui vários subtipos de doenças crônicas, que resultam em altos níveis de glicemia (açúcar) que persistem com o passar do tempo. A glicose fornece a principal fonte de energia para as células na maioria dos tecidos do corpo. A insulina, um hormônio produzido pelo pâncreas, controla o processo pelo qual a glicose chega à maioria dessas células. A insulina, em certo sentido, “abre as portas” para permitir que a glicose entre nas células. Se o pâncreas não produz insulina suficiente, ou se a insulina não está abrindo as portas das células de forma eficaz, a glicose permanece no sangue e seu nível aumenta. Quando altos níveis de açúcar no sangue são detectados, isso significa que as células em todo o corpo não estão recebendo a glicose necessária para funcionar bem.

No diabetes tipo 1, que tem um forte componente genético, o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina. No diabetes tipo 2, que é responsável por cerca de 90% dos diagnósticos de diabetes e está mais fortemente associado a influências ambientais, a insulina é produzida, mas não funciona tão bem como deveria.<sup>88,89</sup> Isso resulta em uma condição chamada resistência à insulina, em que a insulina é menos capaz de “abrir as portas” e a glicose permanece na corrente sanguínea. A relação entre resistência à insulina e inflamação elevada está bem documentada, embora a natureza da associação ainda não esteja totalmente esclarecida.<sup>90</sup>

A principal fonte de glicose do corpo vem do que comemos e bebemos. Alimentos nutritivos acessíveis e baratos são um importante fator de proteção contra níveis persistentemente elevados de açúcar no sangue, e a ingestão excessiva de “junk food” aumenta o risco de doenças. A ativação da resposta ao estresse aumenta os níveis de glicose no sangue, a fim de gerar mais energia para alimentar a resposta de “lutar ou fugir”, que prepara nossos músculos e cérebro para lidar com uma ameaça repentina. No entanto, quando a resposta ao estresse persiste ao longo do tempo, especialmente durante os primeiros anos de desenvolvimento, a elevação prolongada da glicose pode desencadear uma cascata de eventos que culminam em resistência à insulina, síndrome metabólica, obesidade

### POR QUE É IMPORTANTE DESCOBRIR CEDO: DIABETES

Amplas evidências indicam que distúrbios nos sistemas metabólicos de uma mulher grávida podem “programar” um risco maior no feto para desenvolvimento posterior de diabetes tipo 2 e excesso de gordura corporal.<sup>135</sup> Essas influências pré-natais incluem proteínas e calorias insuficientes na dieta da mãe – ou calorias em excesso – bem como hormônios que afetam o desenvolvimento de sistemas que regularão o peso corporal e a energia na vida do bebê após o parto. Estudos com crianças nascidas de mães grávidas durante períodos de escassez alimentar encontraram taxas mais altas de obesidade, resistência à insulina e diabetes do que em crianças nascidas na mesma área um ou dois anos antes.<sup>136,137,138</sup>

Constatações significativas de pesquisas também demonstram períodos sensíveis na primeira infância para efeitos de longo prazo da nutrição excessiva (ter mais calorias ou nutrientes do que o necessário para um crescimento saudável) sobre o risco de obesidade e diabetes posteriores.<sup>139,140,141</sup>

➤ *Os EUA gastaram US\$ 237 bilhões em custos médicos diretos e perderam US\$ 90 bilhões na redução da produtividade devido ao diabetes em 2017.*<sup>142</sup>

e, por fim, um diagnóstico de diabetes tipo 2.<sup>91,92</sup> Ao longo da vida, o açúcar no sangue cronicamente elevado pode levar a um maior risco de doenças cardiovasculares, distúrbios renais, deficiências neurológicas e problemas de visão. Resistência persistente à insulina, que pode afetar o cérebro, também é um fator de risco para deficiências cognitivas, depressão e doença de Alzheimer.<sup>93</sup>

**Depressão:** a depressão clínica (também conhecida como transtorno depressivo maior ou TDM) é um dos transtornos mentais mais comuns nos Estados Unidos e em todo o mundo. Nos EUA, mais de 7% de todos os adultos e 13% dos adolescentes vivenciaram

### POR QUE É IMPORTANTE DESCOBRIR CEDO: DEPRESSÃO

A prevalência de transtornos depressivos é acentuadamente aumentada entre pessoas que enfrentam adversidades relacionadas à pobreza, falta de moradia e exposição à violência.<sup>143,144</sup> Embora os pesquisadores ainda não entendam completamente os impactos relativos da idade em que a adversidade foi vivenciada, a duração das condições adversas ou a formação cumulativa de estresse ao longo do tempo, pesquisas recentes identificaram adversidades significativas nos primeiros três anos após o nascimento como um potencial período crítico associado a maior risco de depressão clínica na idade adulta.<sup>145</sup>

➤ *Os EUA gastaram US\$ 99 bilhões em custos diretos de saúde e US\$ 112 bilhões em custos indiretos para TDM em 2010.*<sup>146</sup>

pelo menos um episódio depressivo maior em 2017.<sup>94</sup> Indivíduos com diagnóstico de depressão apresentam uma série de sintomas que afetam a maneira como se sentem, pensam e administram as tarefas diárias. Amplas evidências indicam que o TDM é causado por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos, que interagem de várias maneiras.<sup>95</sup> A seguir estão alguns dos fatos sobre o TDM que estão bem documentados por evidências científicas:

- Adultos que sofreram traumas graves na infância correm maior risco (indicando que as experiências são um fator importante).<sup>96,97,98</sup>
- Isso ocorre com maior frequência em algumas famílias mais do que em outras (indicando que os genes também desempenham um papel).<sup>99,100,101</sup>

- É duas vezes mais comum em mulheres do que em homens (embora o motivo não seja conhecido, alguns estudos com animais encontraram diferenças sexuais em comportamentos adultos após adversidades no início da vida, incluindo padrões mais depressivos em mulheres em contraste com comportamentos mais agressivos em homens).<sup>102,103,104</sup>
- É mais comum em populações urbanas do que em áreas rurais (indicando que os ambientes sociais e físicos também podem contribuir).<sup>105</sup>
- Episódios agudos são relatados mais comumente em brancos, em contraste com taxas mais altas de depressão crônica em comunidades de não brancos.<sup>106</sup>
- Aproximadamente uma em cada sete mulheres grávidas e no pós-parto em todo o país são afetadas por transtornos de humor e ansiedade, e 40% a 60% das mulheres de baixa renda relatam esses sintomas depressivos maternos.<sup>107</sup>
- Estudos de diversas amostras de mulheres grávidas e puérperas encontraram efeitos mínimos da triagem na melhora dos sintomas depressivos ou no aumento do uso de cuidados de saúde comportamental.<sup>108</sup>

Existem amplas evidências de que a depressão clínica, como doença cardiovascular e diabetes, está associada ao aumento da ativação inflamatória e resistência à insulina.<sup>109,110</sup> Embora ainda haja muitas questões sobre se esse vínculo reflete uma causa ou um efeito, essas associações são bem documentadas e ressaltam a importância de aprender mais sobre as relações entre adversidades no início da vida, inflamação persistente, resistência à insulina e deficiências nas saúdes mental e física ao longo da idade adulta.

## Fatos sobre saúde que são muitas vezes mal entendidos

**As experiências que temos no início da vida são tão importantes para os fundamentos biológicos da saúde física e mental quanto as escolhas de estilo de vida que fazemos**

**quando adultos.** Períodos críticos ou sensíveis oferecem oportunidades incomparáveis para influências positivas e negativas no desenvolvimento de sistemas biológicos.

Acima e além dos impactos bem conhecidos no desenvolvimento inicial do cérebro, evidências crescentes também apontam para a importância do período pré-natal e dos primeiros anos após o nascimento para o desenvolvimento das funções imunológicas essenciais, regulação metabólica e outros sistemas fisiológicos que podem afetar o bem-estar a longo prazo.<sup>111,112,113</sup> Sem descartar a influência do estilo de vida adulto na saúde física (incluindo nutrição, exercícios e sono), adversidades precoces podem aumentar o risco de muitas das doenças crônicas mais comuns que aparecem mais tarde na vida e que incorrem em custos substanciais para a sociedade.

**Ambientes promotores da saúde no início da vida são extremamente importantes para a construção de uma base sólida, mas nunca é tarde para reduzir o risco.**

Embora intervenções eficazes possam gerar melhorias na saúde e no comportamento ao longo da vida, a capacidade do cérebro e de outros sistemas biológicos de se adaptar e mudar geralmente diminui à medida que envelhecemos.<sup>114</sup> O cérebro pode compensar problemas iniciais em estágios posteriores, mas “reversões” completas são raras.<sup>115</sup> Simplificando, a vida é uma contínua “via de mão única” – o que acontece em cada fase, incluindo os eventos antes da concepção e durante a gravidez, tem consequências para o que vem a seguir. Mudar o curso é possível,

mas as mudanças que fazemos mais tarde na vida devem lidar com os alicerces que foram construídos nos primeiros anos.

**Expandir o acesso aos cuidados de saúde e diminuir a utilização de serviços desnecessários não é o mesmo que produzir efeitos documentados na saúde infantil.** Embora o acesso e a prestação de serviços adequados sejam objetivos claramente importantes, são necessárias medidas diretas do estado de saúde para avaliar o bem-estar físico e mental, identificar problemas que requerem intervenção e quantificar os efeitos dos serviços recebidos. Desde o lançamento do *Head Start*, em 1965, os programas foram obrigados a promover a saúde e atender às necessidades de saúde não atendidas, garantindo que todas as crianças recebessem exames pediátricos, imunizações, atendimento odontológico e avaliações de nutrição, crescimento, visão, audição e fala.<sup>116</sup> Ao longo de mais de meio século, a métrica mais comum utilizada para avaliar os impactos na saúde tem sido a *prestação de serviços relacionados à saúde*, muitas vezes complementados por dados sobre economia de custos com a redução de visitas a serviços de emergência e internações. É clara a necessidade de maior atenção às medidas diretas de *resultados de saúde infantil* (por exemplo, índices de doenças comuns), bem como aos *indicadores de risco à saúde* (por exemplo, biomarcadores de ativação de estresse excessivo).

## Orientações futuras para políticas e práticas

OS EFEITOS DE ADVERSIDADES SIGNIFICATIVAS nas funções cerebrais associadas ao aprendizado inicial, ao desenvolvimento social e emocional, e ao preparo para a pré-escola estão bem documentados.<sup>117</sup> Esse conhecimento influenciou, por décadas, os objetivos das políticas, o escopo dos programas, a alocação de recursos e os retornos esperados do investimento no período da primeira infância.<sup>118</sup> As fronteiras das ciências biomédicas em rápida expansão agora destacam a necessidade de um aumento do paradigma, baseado em uma compreensão

mais profunda de como a adversidade inicial pode impactar negativamente vários sistemas biológicos além do cérebro, com sérias consequências para a saúde física e mental a longo prazo.<sup>119</sup>

Esse novo paradigma vê o investimento nos primeiros anos como uma prioridade necessária para fortalecer as bases da saúde e da aprendizagem ao longo da vida, abordando as origens comuns das disparidades em cada um. As implicações desse avanço rápido do conhecimento científico para uma nova era nas políticas e práticas da primeira

infância apontam para a necessidade de: (1) implementar estratégias práticas para promover a saúde e prevenir doenças e (2) superar barreiras duradouras à mudança.

## Implementação de estratégias práticas

**Os avanços na ciência devem ser usados para fortalecer projetos, testes, iterações e o consequente escalonamento de intervenções com estratégias inovadoras para proteger o cérebro em desenvolvimento e outros sistemas biológicos dos efeitos perturbadores de adversidades iniciais.**

Muito além de garantir ricas experiências de aprendizagem para crianças e informações sobre o desenvolvimento infantil para pais e outros cuidadores, a biologia da adversidade e resiliência aponta para três princípios científicos<sup>120</sup> que devem ser utilizados para qualificar políticas e programas mais eficazes em todos os setores, de modo a fortalecer os fundamentos da saúde ao longo da vida desde a primeira infância.

- **Apoiar relacionamentos responsivos.** Interações confiáveis de “ação e reação”<sup>121</sup> entre crianças pequenas e os adultos que cuidam delas ajudam a reduzir problemas fisiológicos da ativação do estresse excessivo e proteger sistemas biológicos em desenvolvimento, especialmente nos primeiros anos. Exemplos de políticas ou programas que se alinham com este princípio incluem: (1) dar aos pais e outros cuidadores principais o tempo necessário para construir as bases de relacionamentos de criação com seus filhos (por exemplo, licença familiar remunerada após nascimento ou adoção de uma criança); (2) minimizar interrupções de relacionamentos estáveis entre adultos e crianças em creches (por exemplo, reduzindo a rotatividade de funcionários ao fornecer remuneração competitiva por meio de salários e benefícios, além de exigir proporções razoáveis entre adultos e crianças; (3) oferecer aos cuidadores

principais suporte focado na construção de relacionamentos com a criança, quando necessário; (4) focar na necessidade de apoiar o contato contínuo entre crianças e pais separados no sistema de bem-estar infantil ou quando um dos pais está preso (ambos associados a disparidades raciais de longa data); e (5) proteger a coesão familiar na concepção e implementação de políticas de imigração, tanto para refugiados recém-chegados, que é uma situação na qual o risco de detenção e separação entre pais e filhos é alto, quanto para famílias com status misto, nas quais o medo da separação é constante.

- **Reduzir as fontes de estresse.** Políticas e programas que diminuem os encargos econômicos e psicossociais sobre as famílias com crianças pequenas compensam de duas maneiras. Primeiramente, reduzem a ativação crônica de sistemas de estresse em adultos e crianças. Em segundo lugar, aprimoram a capacidade do adulto de fornecer cuidados responsivos que facilitam o desenvolvimento infantil saudável. Os exemplos incluem políticas e práticas que: (1) reforçam as políticas de rede de segurança que tratam das necessidades de renda, nutrição, habitação e cuidados médicos; (2) eliminam regulamentos administrativos punitivos ou desnecessários (por exemplo, processos de elegibilidade simplificados para serviços necessários); (3) abordam a violência da comunidade e do parceiro íntimo; e (4) reduzem o racismo sistêmico e econômico<sup>122</sup> (por exemplo, práticas justas de contratação e empréstimo, programas de moradia e propriedade de imóveis, iniciativas de políticas comunitárias, bem como esforços para reduzir o viés implícito<sup>123</sup>).
- **Fortalecer as competências essenciais para a vida.** A fim de fornecer um ambiente de cuidado estável para a família e a comunidade, os adultos devem ser capazes de definir e cumprir metas, gerenciar seu próprio comportamento e emoções, estabelecer rotinas diárias para comer e dormir, assim como facilitar

o desenvolvimento socioemocional e a construção de habilidades nas crianças. Programas bem combinados podem ajudar crianças e adultos a desenvolver e aplicar essas habilidades (conhecidas como função executiva e autocontrole) por meio de instruções, suporte e prática (proporcionando assim uma abordagem baseada em pontos fortes semelhante à forma como os atletas de elite confiam no treinamento e prática para melhorar continuamente suas habilidades já aprimoradas). Reconhecer que o estresse pode comprometer a capacidade de alguém para usar suas habilidades pode ajudar os programas a oferecer técnicas de suporte e apoio, em vez de ameaças de punição, quando os esforços existentes não estiverem funcionando bem.<sup>124</sup>

**A atenção primária em saúde oferece uma ponte com base na ciência para alcançar o maior número de crianças nas idades mais tenras possíveis em um contexto sem estigma.** O cuidado baseado em equipe fornecido por meio de relacionamentos confiáveis e culturalmente responsivos oferece um modelo promissor para abordagens individualizadas para construir resiliência e prevenir, reduzir ou mitigar as consequências da adversidade inicial. A redução das disparidades nos resultados de saúde infantil em nível populacional, no entanto, exigirá uma mudança substancial no treinamento profissional, prática atual e sistemas de pagamento para enfrentar os seguintes desafios:<sup>125</sup>

- As pressões sobre médicos, como as que exigem interações rápidas, e a entrega de alto volume de serviços prejudicam a capacidade de construir relacionamentos de apoio – e é necessário mais tempo para as famílias que enfrentam adversidades. Evidências confiáveis de melhores resultados para a criança (veja abaixo) fortalecerão o caso de captação adequada de recursos financeiros, e o envolvimento de especialistas em políticas de reembolso baseadas em valor será essencial para garantir a sustentabilidade dessa captação.
- Taxas persistentemente baixas de

acompanhamento de desenvolvimento de rotina durante consultas de puericultura têm sido extremamente difíceis de melhorar, apesar de décadas de recomendações de forças-tarefa, mandatos explícitos e programas de educação continuada.<sup>126</sup> A disponibilidade de indicadores biológicos e comportamentais de ativação excessiva de estresse e resiliência em crianças pequenas pode representar oportunidades de mudar o jogo para gerar informações mais acionáveis e relevantes para profissionais da saúde e pais/cuidadores.

- Avaliações de intervenções com base em evidências, vinculadas à prática pediátrica durante os primeiros três anos após o nascimento, demonstraram impactos positivos nos comportamentos parentais autorrelatados, mas poucos desfechos relacionados à saúde da criança.<sup>127</sup> A medição direta de indicadores-chave de saúde e desenvolvimento infantil (incluindo efeitos de estresse e resiliência, bem como problemas médicos comuns) melhorará a gestão clínica e ajudará a garantir o pagamento por serviços eficazes.
- O progresso limitado do fortalecimento do conteúdo científico sobre o desenvolvimento na primeira infância (incluindo sua biologia subjacente) e o contexto cultural em programas de residência em pediatria, bem como no treinamento de outras profissões da área da saúde, indicam que não será fácil alcançar uma estratégia “do topo para a base” para transformar a prática de atenção primária. Por outro lado, a inovação fundamentada em evidências científicas e realizada em serviços comunitários com bons recursos poderia fornecer uma estratégia

**Essa nova mentalidade vê o investimento nos primeiros anos como uma prioridade necessária para fortalecer as bases da saúde e da aprendizagem ao longo da vida, abordando as origens comuns das disparidades em cada um.**

potencialmente poderosa, “da base para o topo”, para um consequente impacto em escala.

- Os elementos promissores desta última estratégia incluem a incorporação de conhecimento especializado sobre desenvolvimento infantil em modelos inovadores (por exemplo, *HealthySteps*<sup>128</sup>), envolvendo membros da equipe que refletem as características culturais e linguísticas da comunidade, usando medidas validadas rigorosamente para avaliar os resultados da criança diretamente e incorporar os cuidados primários de saúde de forma mais integrada nos sistemas de serviços baseados na comunidade em todos os setores (por exemplo, *Help Me Grow*<sup>129</sup>).

## Superação de barreiras estabelecidas

**Há uma necessidade urgente de estratégias mais eficazes para apoiar a saúde e o desenvolvimento de crianças pequenas, enfrentando a pobreza, o racismo, a violência, a instabilidade habitacional, a insegurança alimentar e outras fontes de adversidade crônica que impõem tensões significativas às famílias.** A atenção do público para esses determinantes sociais da saúde está aumentando, mas simplesmente nomear o problema, identificar crianças e famílias de “alto risco” e fazer referências aos serviços não resultou em impactos substanciais ou replicáveis.

- A designação estabelecida da raça como um fator de risco para disparidades nos resultados de saúde desvia a atenção crítica do racismo sistêmico e suas profundas raízes históricas como uma triste causa de doenças relacionadas ao estresse.<sup>130</sup> Vistos através de uma lente de equidade, os serviços e programas devem ir além de um foco exclusivo nas crianças e famílias, para um foco intencional na mudança de políticas de nível macro, que sistematicamente ameaçam a saúde e o bem-estar das famílias de não brancos.
- Intervenções baseadas em evidências que

desenvolvem a resiliência em crianças e cuidadores que enfrentam adversidades podem levar a melhores resultados individuais em nível de programa. Porém, alcançar um maior impacto em escala exigirá maiores esforços para enfrentar as desigualdades estruturais, como acesso desigual a oportunidades em educação e saúde e criação de riqueza – em um nível social. A ciência sozinha é incapaz de enfrentar esse desafio. Mas o pensamento embasado na ciência, combinado com a experiência prática e as experiências de famílias criando filhos pequenos sob diversas condições (muitas das quais são geralmente marginalizadas), podem ser um poderoso catalisador de novas estratégias em ambos os níveis.

**Todas as políticas ou programas voltadas a crianças pequenas e suas famílias em todos os setores (incluindo cuidados médicos e educação na primeira infância, dentre outros) podem e devem medir seu sucesso por meio de melhores resultados para a criança, tanto na saúde quanto no aprendizado.**

As tentativas persistentes de aumentar o acesso aos serviços, reduzir sua fragmentação, construir sistemas integrados e garantir a captação sustentável de recursos financeiros continuam sendo objetivos importantes. Entretanto, esses esforços não produzirão impactos maiores até que a medição de seu sucesso vá além de servir mais crianças e aumentar a colaboração entre diversos atores, e comece a se concentrar mais explicitamente nos resultados essenciais da criança.

- Avaliar o bem-estar da criança e determinar as necessidades do serviço com foco exclusivamente em fatores de risco demográficos (por exemplo, renda, raça, etnia, educação dos pais) ou número de experiências adversas na infância (como pontuações ACE - *Addenbrooke's Cognitive Examination*) podem resultar em rotulagem inadequada e serviços desnecessários para crianças e famílias que estão bem (“falsos positivos”), bem como oportunidades perdidas de fornecer serviços vitais para aqueles quem se beneficiariam disso (“falsos negativos”).
- Uma alocação mais informada de recursos

seria melhorada pela complementação dos dados relacionados aos determinantes sociais de saúde com dados em nível individual sobre indicadores cuidadosamente selecionados de bem-estar infantil e familiar – primeiro para determinar prioridades naquele momento e preocupações, depois para combinar

serviços específicos com as necessidades identificadas e, em seguida, para descobrir quem está se beneficiando desses serviços (o que deve levar ao dimensionamento desejado) e quem não está (o que deve catalisar uma busca por estratégias alternativas).

## Reflexões finais em um mundo com a COVID-19

DISPARIDADES NOS RESULTADOS DE SAÚDE relacionados às desigualdades socioeconômicas impõem custos humanos e financeiros substanciais a todas as sociedades no mundo.<sup>131</sup> Significativas diferenças raciais e étnicas em internações e mortes por COVID-19 nos Estados Unidos aumentaram a atenção a essa desigualdade persistente, e muitas discussões iniciais se concentraram nas condições que tornam mais propenso que pessoas não brancas sejam expostas ao vírus. Isso inclui emprego desproporcional em serviços “essenciais” sem proteção adequada contra infecções, residência em locais apertados e empregos remunerados por hora sem licença médica remunerada ou sem a possibilidade de trabalhar em casa. Também foram destacadas desigualdades no acesso a cuidados de saúde de alta qualidade e taxas mais elevadas de tratamento desigual no sistema de saúde.

Uma questão diferente, mas extremamente importante, é por que algumas pessoas expostas à COVID-19 têm maior probabilidade de ter complicações graves e menos probabilidade de sobreviver. O risco excepcionalmente alto de condições médicas pré-existentes – incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias e obesidade no topo da lista – ressalta a importância da ciência analisada neste artigo acadêmico. Condições que ameaçam a saúde no início da vida (incluindo má nutrição, exposição a poluentes e altos níveis de estresse familiar associados à pobreza, racismo e outras formas de marginalização econômica ou social) podem ter efeitos perturbadores no desenvolvimento dos sistemas imunológico e metabólico, incluindo inflamação excessiva, que leva a uma variedade de problemas de saúde até a idade adulta.

As implicações para maiores retornos sobre investimentos inovadores e informados sobre a ciência no período da primeira infância são claras e convincentes. O cérebro está de fato conectado ao restante do corpo – e a política da primeira infância no século 21 deve se concentrar nas fortes evidências de que as primeiras experiências afetam as bases do desempenho educacional e da saúde física e mental ao longo da vida.

# Referências

1. Boyce, W.T., Levitt, P., Martinez, F.D., McEwen, B.S., & Shonkoff, J.P. (2020). More Than Just the Brain (II): Advances in the Developmental Biology of Adversity and Resilience. Under review.
2. Gee D.G., Gabard-Durnam, L.J., Flannery, J., Goff, B., Humphreys, K.L., Telzer, E.H., ... Tottenham, N. (2013). Early developmental emergence of human amygdala–prefrontal connectivity after maternal deprivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110, 15638–15643.
3. Blair, C., & Raver, C.C. (2015). School readiness and self-regulation: a developmental psychobiological approach. *Annual Review of Psychology*, 66, 711–731.
4. Center on the Developing Child at Harvard University. (2010). *The Foundations of Lifelong Health Are Built in Early Childhood*. Retrieved from [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu).
5. Knudsen, E.I., Heckman, J.J., Cameron, J.L., & Shonkoff, J.P. (2006). Economic, neurobiological, and behavioral perspectives on building America's future workforce. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(27), 10155–10162.
6. The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2019). *Vibrant and Healthy Kids: Aligning Science, Practice, and Policy to Advance Health Equity*. Washington, DC: The National Academies Press.
7. O'Donnell, K.J., & Meaney, M.J. (2020). Epigenetics, development, and psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 16.
8. McEwen, B.S., Gray, J.D., & Nasca, C. (2015). 60 years of neuroendocrinology: Redefining neuroendocrinology: Stress, sex and cognitive and emotional regulation. *Journal of Endocrinology*, 226(2), T67–83.
9. Goodwin, R.D. (2011). Association between infection early in life and mental disorders among youth in the community: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 11, 878.
10. National Scientific Council on the Developing Child. (2012). *The Science of Neglect: The Persistent Absence of Responsive Care Disrupts the Developing Brain: Working Paper No. 12*. Retrieved from [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu).
11. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. (2017). *Communities in Action: Pathways to Health Equity*. Washington, DC: The National Academies Press.
12. Campbell, F., Conti, G., Heckman, J.J., Moon, S.H., Pinto, R., Pungello, E., & Pan, Y. (2014). Early childhood investments substantially boost adult health. *Science*, 343(6178), 1478–1485.
13. Heckman, J.J. (2012). The developmental origins of health. *Health Economics*, 21(1): 24–29.
14. Caspi, A., Houts, R.M., Belsky, D.W., Harrington, H., Hogan, S., Ramrakha, S., ... Moffitt, T. (2016). Childhood forecasting of a small segment of the population with large economic burden. *Nature Human Behaviour*, 1, 0005.
15. Moffitt, T.E., Arseneault, L., Belsky, D., Dickson, N., Hancox, R.J., Harrington, H.L., ... Caspi, A. (2011). A gradient of childhood self-control predicts health, wealth, and public safety. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 2693–2698.
16. National Scientific Council on the Developing Child. (2005/2014). *Excessive Stress Disrupts the Architecture of the Developing Brain: Working Paper No. 3*. Updated edition. Retrieved from [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu).
17. Rhyu, I.J., Bytheway, J.A., Kohler, S.J., Lange, H., Lee, K.J., Boklewski, J., ... Cameron, J.L. (2010). Effects of aerobic exercise training on cognitive function and cortical vascularity in monkeys. *Neuroscience*, 167(4), 1239–1248.
18. Smith, K.J., & Ainslie, P.N. (2017). Regulation of cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Experimental Physiology*, 102(11), 1356–1371.
19. Cassilhas, R.C., Tufik, S., & de Mello, M.T. (2016). Physical exercise, neuroplasticity, spatial learning and memory. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(5), 975–983.
20. Lubans, D., Richards, J., Hillman, C., Faulkner, G., Beauchamp, M., Nilsson, M., ... Biddle S. (2016). Physical activity for cognitive and mental health in youth: A systematic review of mechanisms. *Pediatrics*, 138(3), e20161642.
21. Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., ... Kramer, A.F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(7), 3017–3022.
22. Kullmann, S., Heni, M., Hallschmid, M., Fritsche, A., Preissl, H., & Häring, H.U. (2016). Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiology Reviews*, 96(4), 1169–1209.
23. McEwen, B.S., & Akil, H. (2020). Revisiting the stress concept: implications for affective disorders. *The Journal of Neuroscience*, 40(1), 12–21.
24. McEwen, B.S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine*, 338(3), 171–179.
25. McEwen & Akil (2020)
26. Caspi et al. (2016)
27. Heckman (2012)
28. Zhang, T.Y., Bagot, R., Parent, C., Nesbitt, C., Bredy, T.W., Caldji, C., ... Meaney, M.J. (2006). Maternal programming of defensive responses through sustained effects on gene expression. *Biological Psychology*, 73(1), 72–89.
29. Forde, A.T., Crookes, D.M., Suglia, S.F., & Demmer, R.T. (2019). The weathering hypothesis as an explanation for racial disparities in health: a systematic review. *Annals of Epidemiology*, 33, 1–18.e3.
30. Williams, D.R., & Sternthal, M. (2010). Understanding racial-ethnic disparities in health: Sociological contributions. *Journal of Health and Social Behavior*, 51 Suppl, S15–27.
31. Heard-Garris, N. J., Cale, M., Camaj, L., Hamati, M. C., & Dominguez, T. P. (2018). Transmitting trauma: A systematic review of vicarious racism and child health. *Social Science & Medicine*, 199, 230–240.
32. Pachter, L.M., & Coll, C.G. (2009). Racism and child health: a review of the literature and future directions. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 30(3), 255–263.
33. Clark, R., Anderson, N.B., Clark, V.R., & Williams, D.R. (1999). Racism as a stressor for African Americans: A biopsychosocial model. *American Psychologist*, 54(10), 805–816.
34. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2017)
35. McEwen, B.S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators: Central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 367–381.
36. Peña, C.J., Kronman, H.G., Walker, D.M., Cates, H.M., Bagot, R.C., Purushothaman, I., ... Nestler, E.J. (2017). Early life stress confers lifelong stress susceptibility in mice via ventral tegmental area OTX2. *Science*, 356(6343), 1185–1188.
37. Bale, T.L. (2014). Lifetime stress experience: Transgenerational epigenetics and germ cell programming. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 16(3), 297–305.
38. Hughes, K., Bellis, M.A., Hardcastle, K.A., Sethi, D., Butchart, A., Mikton, C., ... Dunne, M.P. (2017). The effect of multiple adverse childhood experiences on health: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 2(8), e356–e366.
39. Morris, G., Berk, M., Maes, M., Carvalho, A.F., & Puri, B.K. (2019). Socioeconomic deprivation, adverse childhood experiences and medical disorders in adulthood: Mechanisms and associations. *Molecular Neurobiology*, 56(8), 5866–5890.
40. National Scientific Council on the Developing Child (2005/2014)
41. McEwen, B.S. (2013). The brain on stress: Toward an integrative approach to brain, body and behavior. *Perspectives on Psychological Science*, 8(6), 673–675.
42. Miller, A.L., Clifford, C., Sturza, J., Rosenblum, K., Vazquez, D.M., Kaciroti, N., & Lumeng, J.C. (2013). Blunted cortisol response to stress is associated with higher body mass index in low-income preschool-aged children. *Psychoneuroendocrinology*, 38(11), 2611–2617.
43. Ouellet-Morin, I., Odgers, C.L., Danese, A.,

- Bowes, L., Shakoor, S., Papadopoulos, A.S., ... Arseneault, L. (2011). Blunted cortisol responses to stress signal social and behavioral problems among maltreated/bullied 12-year-old children. *Biological Psychiatry*, 70(11), 1016-1023.
44. Burke, H.M., Fernald, L.C., Gertler, P.J., & Adler, N.E. (2005). Depressive symptoms are associated with blunted cortisol stress responses in very low-income women. *Psychosomatic Medicine*, 67(2), 211-216.
45. Fisher, P.A., Stoolmiller, M., Gunnar, M.R., & Burraston, B.O. (2007). Effects of a therapeutic intervention for foster preschoolers on diurnal cortisol activity. *Psychoneuroendocrinology*, 32(8-10), 892-905.
46. Dozier, M., Peloso, E., Lewis, E., Laurenceau, J.P., & Levine, S. (2008). Effects of an attachment-based intervention on the cortisol production of infants and toddlers in foster care. *Development and Psychopathology*, 20(3), 845-859.
47. Boyce et al. (2020)
48. Zhang, T.Y., & Meaney, M.J. (2010). Epigenetics and the environmental regulation of the genome and its function. *Annual Review of Psychology* 61, 439-466.
49. Jabés, A. & Nelson, C.A. (2015). 20 years after "The Ontogeny of Human Memory: A Cognitive Neuroscience Perspective" where are we? *International Journal of Behavioral Development*, 39 (4), 293-303.
50. McEwen, B.S., Nasca, C., & Gray, J.D. (2015). Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 3-23.
51. Eiland, L., Ramroop, J., Hill, M.N., Manley, J., & McEwen, B.S. (2012). Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), 39-47.
52. Sabatini, M.J., Ebert, P., Lewis, D.A., Levitt, P., Cameron, J.L., & Mirnics, K. (2007). Amygdala gene expression correlates of social behavior in monkeys experiencing maternal separation. *The Journal of Neuroscience*, 27, 3295-3304.
53. Herzog, J.I., & Schmahl, C. (2018). Adverse childhood experiences and the consequences on neurobiological, psychosocial, and somatic conditions across the lifespan. *Frontiers in Psychiatry*, 4(9), 420.
54. Duncan, N.W., Hayes, D.J., Wiebking, C., Tired, B., Pietruska, K., Chen, D.Q., ... Northoff, G. (2015). Negative childhood experiences alter a prefrontal-insular-motor cortical network in healthy adults: A preliminary multimodal rsfMRI-fMRI-MRS-dMRI study. *Human Brain Mapping*, 36(11), 4622-4637.
55. Callaghan, B.L., & Tottenham, N. (2016). The neuro-environmental loop of plasticity: A cross-species analysis of parental effects on emotion circuitry development following typical and adverse caregiving. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 163-176.
56. Picard, M., McManus, M.J., Gray, J.D., Nasca, C., Moffat, C., Kopinski, P.K., ... Wallace, D.C. (2015). Mitochondrial functions modulate neuroendocrine, metabolic, inflammatory, and transcriptional responses to acute psychological stress. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(48), E6614-E6623.
57. Dantzer, R. (2018). Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa. *Physiological Reviews*, 98(1), 477-504.
58. Halfon, N., Larson, K., Lu, M., Tullis, E., & Russ, S. (2014). Lifecourse health development: past, present and future. *Maternal and Child Health Journal*. 18(2), 344-365.
59. McEwen & Akil (2020)
60. Cameron, J.L., Eagleson, K.L., Fox, N.A., Hensch, T.K., & Levitt, P. (2017). Social origins of developmental risk for mental and physical illness. *The Journal of Neuroscience*, 37(45), 10783-1079.
61. Reid, B.M., Coe, C.L., Doyle, C.M., Sheerar, D., Slukvina, A., Donzella, B., & Gunnar, M.R. (2019). Persistent skewing of the T-cell profile in adolescents adopted internationally from institutional care. *Brain, Behavior, and Immunity*, 77, 168-177.
62. Reichman, N.E., Corman, H., Noonan, K., & Jiménez, M.E. (2018). Infant health and future childhood adversity. *Maternal and Child Health Journal*, 22(3), 318-26.
63. Martinez, F.D., & Guerra, S. (2018). Early origins of asthma. Role of microbial dysbiosis and metabolic dysfunction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197(5), 573-579.
64. Wright, R.J. (2011). Epidemiology of stress and asthma: From contrasting communities and fragile families to epigenetics. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 31(1), 19-39.
65. Martinez, F.D. (2016). Early-life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 375, 871-878.
66. Louisias, M., & Phipatanakul, W. (2017). Managing Asthma in Low-Income, Underrepresented Minority, and Other Disadvantaged Pediatric Populations: Closing the Gap. *Current Allergy and Asthma Reports*, 17(10), 68.
67. Wright, R.J., Subramanian S.V. Advancing a multilevel framework for epidemiologic research on asthma disparities. *Chest*, 132(5 Suppl):757S-769S.
68. von Mutius, E., & Vercelli, D. (2010). Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nature Reviews Immunology*, 10, 861-868.
69. Riedler, J., Braun-Fahrlander, C., Eder, W., Schreuer, M., Waser, M., Maisch, S., ... & ALEX Study Team (2001). Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet*, 358(9288), 1129-1133.
70. Casas, R., Castro-Barquero, S., Estruch, R., & Sacanella, E. (2018). Nutrition and Cardiovascular Health. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3988.
71. Danese, A., Dove, R., Belsky, D.W., Henchy, J., Williams, B., Ambler, A., & Arseneault, L. (2014). Leptin deficiency in maltreated children. *Translational Psychiatry*, 4(9), e446.
72. Danese, A., & Tan, M. (2014). Childhood maltreatment and obesity: Systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 19(5), 544-554.
73. Evans, G.W., Wachs, T.D. (Eds.) (2010). *Chaos and Its Influence on Children's Development: An Ecological Perspective*. Washington, DC: American Psychological Association.
74. Chen, E., Miller, G.E., Yu, T., & Brody, G.H. (2018). Unsupportive parenting moderates the effects of family psychosocial intervention on metabolic syndrome in African American youth. *International Journal of Obesity (Lond)*, 42(4), 634-640
75. Hackett, R.A., & Steptoe, A. (2017). Type 2 diabetes mellitus and psychological stress—a modifiable risk factor. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(9), 547-560.
76. Kullmann, et al. (2016)
77. Dallman, M.F. (2010). Stress-induced obesity and the emotional nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 21(3), 159-165.
78. Suglia, S.F., Campo, R.A., Brown, A.G.M., Stoney, C., Boyce, C.A., ... Watamura, S.E. (2020). Social determinants of cardiovascular health: Early life adversity as a contributor to disparities in cardiovascular diseases. *The Journal of Pediatrics*, 219, 267-273.
79. Suglia, S.F., Koenen, K.C., Boynton-Jarrett, R., Chan, P.S., Clark, C.J., Danese, A., ... Zachariah, J.P. (2018). Childhood and adolescent adversity and cardiometabolic outcomes: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 137(5), e15-e28.
80. Waters, H., & Graf, M. (2018). The costs of chronic disease in the U.S., Milken Institute and Medical Expenditure Panel Survey. Retrieved from <https://milkeninstitute.org/sites/default/files/reports-pdf/ChronicDiseases-HighRes-FINAL.pdf>
81. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). *Medical Expenditure Panel Survey*. Retrieved from <http://meps.ahrq.gov/mepsweb/>
82. Greenberg, P.E., Fournier, A-A., Sisitsky, T., Pike, C.T., Kessler, R.C. (2005/2010). The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States. Retrieved from <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2015/v76n02/v76n0204.aspx>.

83. Centers for Disease Control and Prevention. (2020). National Diabetes Statistics Report, 2020. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Department of Health and Human Services.
84. Tabák, A.G., Herder, C., Rathmann, W., Brunner, E.J., & Kivimäki, M. (2012). Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. *Lancet*, 379(9833), 2279–2290.
85. Dieleman, J.L., Baral, R., & Birger, M. (2016). US Spending on Personal Health Care and Public Health, 1996–2013. *JAMA*, 316(24), 2627–2646.
86. Gisterå, A., Hansson, G.K. (2017). The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*, 13(6), 368–380.
87. Barker, D.J. (1995). Fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal*, 311(6998), 171–174.
88. Lascar, N., Brown, J., Pattison, H., Barnett, A.H., Bailey, C.J., & Bellary, S. (2018). Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 6(1), 69–80.
89. Kautzky-Willer, A., Harreiter, J., & Pacini, G. (2016). Sex and Gender Differences in Risk, Pathophysiology and Complications of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocrine Reviews*, 37(3), 278–316.
90. de Luca, C., & Olefsky, J.M. (2008). Inflammation and insulin resistance. *FEBS Letters*, 582(1), 97–105.
91. Gold, S.M., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Rogers, K., Bruehl, H., ... Convit, A. (2007). Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50(4), 711–719.
92. Yau, P.L., Castro, M.G., Tagani, A., Tsui, W.H., & Convit, A. (2012). Obesity and metabolic syndrome and functional and structural brain impairments in adolescence. *Pediatrics*, 130(4), e856–864.
93. Rasgon, N.L., & McEwen, B.S. (2016). Insulin resistance—a missing link no more. *Molecular Psychiatry*, 21(12), 1648–52.
94. National Institute of Mental Health, Information Resource Center. (2019). *Prevalence of Major Depressive Episode Among Adults*. Retrieved from [https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml#part\\_155033](https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml#part_155033).
95. American Psychiatric Association. (2017). *What Is Depression?* Retrieved from <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>.
96. Sheline, Y. I., Liston, C., & McEwen, B. S. (2019). Parsing the hippocampus in depression: Chronic stress, hippocampal volume, and major depressive disorder. *Biological psychiatry*, 85(6), 436–438.
97. Chen, Y., & Baram, T.Z. (2016). Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 197–206.
98. Kessler, R.C., Davis, C.G., & Kendler, K.S. (1997). Childhood adversity and adult psychiatric disorder in the US National Comorbidity Survey. *Psychological Medicine*, 27(5), 1101–1119.
99. McEwen, B.S. (2017). Integrative medicine: Breaking down silos of knowledge and practice an epigenetic approach. *Metabolism*, 69S, S21–S29.
100. Kendler, K.S. (1995). Genetic epidemiology in psychiatry; Taking both genes and environment seriously. *Archives of General Psychiatry*, 52(11), 895–899.
101. Sullivan, P.F., Neale, M.C., & Kendler, K.S. (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *The American Journal of Psychiatry* 157(10), 1552–1562.
102. Labaka, A., Goñi-Balentiaga, O., Lebeña, A., & Pérez-Tejada, J. (2018). Biological sex differences in depression: A systematic review. *Biological Research For Nursing*, 20(4), 383–392.
103. Hodes, G.E., Walker, D.M., Labonté, B., Nestler, E.J., & Russo, S.J. (2017). Understanding the epigenetic basis of sex differences in depression. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1–2), 692–702.
104. Van Loo, H.M., Aggen, S.H., Gardner, C.O., & Kendler, K.S. (2018). Sex similarities and differences in risk factors for recurrence of major depression. *Psychological Medicine*, 48(10), 1685–1693.
105. Weaver, A., Himle, J.A., Taylor, R.J., Matuskos, N.N., & Abelson, J.M. (2015). Urban vs rural residence and the prevalence of depression and mood disorder among African American women and non-Hispanic white women. *JAMA Psychiatry*, 72(6), 576–583.
106. Bailey, R.K., Mokongho, J., & Kumar, A. (2019). Racial and ethnic differences in depression: current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 603–609.
107. Georgetown University Health Policy Institute. (2019). *Maternal Depression Costs Society Billions Each Year, New Model Finds*. Retrieved from <https://ccf.georgetown.edu/2019/05/31/maternal-depression-costs-society-billions-each-year-new-model-finds/>.
108. Smith, M.V., & Lincoln, A.K. (2011). Integrating social epidemiology into public health research and practice for maternal depression. *American Journal of Public Health*, 101(6), 990–994.
109. Milaneschi, Y., Lamers, F., Berk, M., & Penninx, B. (2020). Depression heterogeneity and its biological underpinnings: Toward immunometabolic depression. *Biological Psychiatry*, S0006-3223(20)30048-2.
110. Danese, A., Moffitt, T.E., Pariante, C.M., Ambler, A., Poulton, R., & Caspi, A. (2008). Elevated inflammation levels in depressed adults with a history of childhood maltreatment. *Archives of General Psychiatry*, 65(6), 409–415.
111. Knop, M.R., Geng, T.-T., Gorny, A.W., Ding, R., Li, C., Ley, S.H., & Huang, T. (2018). Birth weight and risk of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and hypertension in adults: A meta-analysis of 7 646 267 participants from 135 studies. *Journal of the American Heart Association*, 7(23), e008870.
112. Olvera Alvarez, H.A., Kubzansky, L.D., Campen, M.J., & Slavich, G.M. (2018). Early life stress, air pollution, inflammation, and disease: An integrative review and immunologic model of social-environmental adversity and lifespan health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 226–242.
113. Danese, A., Lewis, S.J. (2017). Psychoneuro-immunology of early-life stress: The hidden quounds of childhood trauma? *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99–114.
114. National Scientific Council on the Developing Child. (2007). *The Timing and Quality of Early Experiences Combine to Shape Brain Architecture: Working Paper #5*. Retrieved from <https://developingchild.harvard.edu/>.
115. Bavelier, D., Levi, D.M., Li, R.W., Dan, Y., & Hensch, T.K. (2010). Removing brakes on adult brain plasticity: from molecular to behavioral interventions. *The Journal of Neuroscience*, 30(45), 14964–14971.
116. Zigler, E., & Valentine, J. (Eds.). (1979). *Project Head Start: A Legacy of the War on Poverty*. The Free Press (US).
117. Center on the Developing Child at Harvard University. (2016). *From Best Practices to Breakthrough Impacts: A Science-Based Approach to Building a More Promising Future for Young Children and Families*. Retrieved from <https://developingchild.harvard.edu>.
118. National Research Council and Institute of Medicine Committee on Integrating the Science of Early Childhood Development, Shonkoff, J. P., & Phillips, D. A. (Eds.). (2000). *From Neurons to Neighborhoods: The Science of Early Childhood Development*. National Academies Press (US).
119. Center on the Developing Child at Harvard University (2016).
120. Center on the Developing Child at Harvard University. (2017). *Three Principles to Improve Outcomes for Children and Families*. Retrieved from: [www.developingchild.harvard.edu](http://www.developingchild.harvard.edu).
121. National Scientific Council on the Developing Child (2012)
122. Collins, C., Asante-Muhammed, D., Hoxie, J., & Nieves, E. (2017). The road to zero wealth: How the racial wealth divide is hollowing out America's middle class. Washington, DC: Prosperity Now and Institute for Policy Studies.
123. Weir, K. (2016). *Policing in Black & White*. Monitor on Psychology, 47(11). Retrieved from <http://www.apa.org/monitor/2016/12/cover-policing>.
124. Center on the Developing Child at Harvard University. (2016). *Building Core Capabilities for Life: The Science Behind the Skills Adults Need to Succeed in Parenting and in the Workplace*. Retrieved from <https://developingchild.harvard.edu>.
125. Shonkoff, J.P., Boyce, W.T., Levitt, P., Martinez, F.D., & McEwen, B.S. (2020). *More Than Just the Brain (I): 21st-Century Biology and the Future of Pediatric Primary Care*. Under review.
126. Hirai, A.H., Kogan, M.D., Kandasamy, V., Reuland, C., & Bethell, C. (2018). Prevalence and variation of developmental screening and surveillance in early child-

- hood. *JAMA Pediatrics*, 172(9), 857-66.
127. Peacock-Chambers, E., Ivy, K., & Bair-Merritt, M. (2017). Primary care interventions for early childhood development: A systematic review. *Pediatrics*, 140(6), e20171661.
  128. Piotrowski, C.C., Talavera, G.A., & Mayer, J.A. (2009). Healthy Steps: A systematic review of a preventive practice-based model of pediatric care. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 30(1), 91-103.
  129. Dworkin, P. H., & Sood, A. B. (2016). A Population Health Approach to System Transformation for Children's Healthy Development. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 25(2), 307-317.
  130. Trent, M., Dooley, D.G., & Dougé, J. (2019). The impact of racism on child and adolescent health. *Pediatrics*, 144(2), e20191765.
  131. Commission on Social Determinants of Health. (2008) Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Final report of the Commission on Social Determinants of Health. Geneva, World Health Organization.
  132. Heron, M. *Deaths: Leading causes for 2017*. National Vital Statistics Reports, 68(6). Retrieved from <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>.
  133. Rasmussen, L.J.H., Moffitt, T.E., Arsenault, L., Denise, A., Eugen-Olsen, J., Fisher, H.L. ... Caspi, A. (2020). Association of adverse experiences and exposure to violence in childhood and adolescence with inflammatory burden in young people. *JAMA Pediatrics*, 174(1), 38-47.
  134. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). (2018). *Medical Expenditure Panel Survey*. Retrieved from <http://meps.ahrq.gov/mepsweb/>.
  135. Calkins, K., & Devaskar, S.U. (2011). Fetal origins of adult disease. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 41(6), 158-176.
  136. Roseboom, T.J., van der Meulen, J.H., Ravelli, A.C., Osmond, C., Barker, D.J., & Bleker, O.P. (2001). Effects of prenatal exposure to the Dutch famine on adult disease in later life: an overview. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 185(1-2), 93-98.
  137. Ravelli, G.-P., Stein, Z.A., & Susser, M.W. (1976). Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. *New England Journal of Medicine*, 295(7), 349-53.
  138. Eriksson, J.G., Forsen, T.J., Osmond, C., & Barker, D.J. (2003). Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 26(11), 3006-3010.
  139. Friedman, J.E. (2018). Developmental programming of obesity and diabetes in mouse, monkey, and man in 2018: Where are we headed? *Diabetes*, 67(11), 2137-2151.
  140. Edlow, A.G. (2017). Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenatal Diagnosis*, 37(1), 95-110.
  141. Bateson, P., Barker, D., Clutton-Brock, T., Deb, D., D'Udine, B., Foley, R.A., ... Sultan, S.E. (2004). Developmental plasticity and human health. *Nature*, 430, 419-421.
  142. American Diabetes Association. (2018). Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care*, 41(5), 917-928.
  143. Nusslock, R., & Miller, G.E. (2016). Early-life adversity and physical and emotional health across the lifespan: A neuroimmune network hypothesis. *Biological Psychiatry*, 80(1), 23-32.
  144. Gilman, S.E., Kawachi, I., Fitzmaurice, G.M., & Buka, L. (2003). Socio-economic status, family disruption and residential stability in childhood: relation to onset, recurrence and remission of major depression. *Psychological Medicine*, 33(8), 1341-1355.
  145. Dunn, E., Soare, T., Zhu, Y., Simpkin, A.J., Suderman, M.J., Klengel, T., ... Relton, C.L. (2019). Sensitive periods for the effect of childhood adversity on DNA methylation: Results from a prospective, longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 85(10), 838-849.
  146. Greenberg, et al. (2005/2010)
  147. Gluckman, P. D., Hanson, M.A., Cooper, C., & Thornburg, K.L. (2008). Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *The New England Journal of Medicine*, 359(1), 61-73.