

Em busca de um diálogo entre a Análise do Comportamento e a Epigenética¹

(In search of a dialogue between Behavior Analysis and Epigenetics)

Luccas Danniell Maier Cechetto^{2*}, Grazielle Noro^{}, Jocelaine Martins da Silveira^{*},
Marcia Cristina Caserta Gon^{**} y Alexandre Dittrich^{*}**

^{*}Universidade Federal do Paraná

^{**}Universidade Estadual de Londrina

(Brasil)

RESUMO

A Análise do Comportamento investiga as relações de dependência entre os fenômenos comportamentais envolvidos nas interações do organismo com o meio. Outras ciências também têm se ocupado dessa investigação, entre elas a Epigenética. Existe na literatura uma gama de usos do termo “epigenética”, mas há alguns consensos: as modificações epigenéticas ocorrem no DNA, sem alterar as bases nitrogenadas, mas afetando a regulação dos genes; a causa das modificações são fatores ambientais (experienciais, metabólicos etc.); e a hereditariedade das alterações é suficientemente demonstrada em organismos não-humanos. O presente artigo tem os objetivos de apresentar algumas noções básicas de Epigenética e de discutir possíveis interfaces dessa ciência com a Análise do Comportamento. As interfaces sugeridas neste trabalho dividem-se em: teóricas/conceituais, como nas aproximações do neolamarckismo com o pensamento skinneriano e, também nos debates sobre o conceito de organismo modificado; empíricas, como na investigação de processos que ocorrem sob a pele durante as interações organismo/ambiente e na pesquisa de processos que adquirem função de ambiente (como na aprendizagem operante); e possibilidades de intervenção, como a identificação de mudanças no organismo antes que um repertório novo tenha sido instalado ou o efeito de intervenções farmacoterápicas epigenéticas na relação do organismo com o ambiente. Algum cuidado é necessário nessas aproximações, uma vez que os achados com seres humanos ainda carecem de resultados mais robustos e que ainda há certa indefinição sobre o grau de influência do ambiente no organismo e sobre como tal influência se dá. Assim, a colaboração entre pesquisadores

1) Informação sobre financiamento da pesquisa que originou o manuscrito: Trabalho realizado com auxílio da CAPES (em forma de concessão de bolsa de mestrado ao primeiro autor), do CNPq e da Fundação Araucária.

2) Endereço: Luccas Cechetto. Universidade Federal do Paraná. Endereço para correspondência para: UFPR - Universidade Federal do Paraná, Departamento de Psicologia, Praça Santos Andrade, 50 – 2º andar - sala 215. CEP 80060-240, Curitiba, PR. E-mail: Ldmc87@gmail.com

nos dois campos parece promissora e até mesmo necessária para uma avaliação adequada da relevância dos resultados da Epigenética para a Análise do Comportamento.

Palavras-chave: epigenética, organismo modificado, ambiente, mecanismos epigenéticos, análise do comportamento.

ABSTRACT

Behavior Analysis investigates the relationships of dependence between the behavioral phenomena involved in the interactions of the organism with the environment. Other sciences have also been concerned with this investigation, such as Epigenetics. However, although both answer questions about human behavior, Epigenetics and Behavior Analysis are sciences with diverse histories, and that still do not seem to have established a solid interlocution. Studies in the field of Epigenetics have been cited by behavior analysts and, although few in number, references to Epigenetics are not new to Behavior Analysis, occurring at least since the Canonical Papers, in which the term appears in replicas of authors to Skinner's texts. This article aims to present some basic notions of Epigenetics and to discuss possible interfaces of this science with Behavior Analysis. In this work, we defend the viability and usefulness of an interlocution between Behavior Analysis and Epigenetics. We highlight points where Epigenetics and Behavior Analysis can be complementary, and illustrate research possibilities based on the knowledge originated in these areas. There is a wide range of uses of the term "epigenetic" in the literature, but there is some consensus: epigenetic modifications occur in the DNA, without altering the nitrogen bases, but affecting the regulation of genes; the causes of the modifications are environmental factors (experiential, metabolic, etc.); and the heredity of the alterations is sufficiently demonstrated in non-human organisms. Several studies have suggested that certain environmental events, especially those occurring during the first years of life, are consistently related to epigenetic changes. Other studies have sought to understand the relationship between epigenetic changes and various psychiatric conditions; learning; memory formation and consolidation; brain development, etc. The interfaces suggested in this work are divided into: theoretical/conceptual, as in the connections between neolamarckism and the Skinnerian theory, and also in debates about the concept of the modified organism; empirical, as in the investigation of processes that occur under the skin during organism/environment interactions and in the research of processes that acquire environmental function (as in operant learning); and possibilities of intervention, as in the identification of changes in the organism before a new repertoire has been installed or the effect of epigenetic pharmacotherapeutic interventions on the relationship of the organism with the environment. Some caution is needed in these interfaces, since findings with human beings still lack more robust results and there is still some uncertainty about the degree of influence of the environment on the organism and about how such influence occurs. Thus, the collaboration between researchers in both fields seems promising and even necessary for an adequate evaluation of the relevance of the results of Epigenetics for Behavioral Analysis.

Keywords: epigenetics, changed organism, environment, epigenetic mechanisms, behavior analysis.

A Análise do Comportamento dedica-se à investigação dos fenômenos comportamentais envolvidos nas interações do organismo com o meio. Outras ciências também têm se ocupado em descrever tais interações no âmbito do comportamento humano, como é o caso da Genética, cujos estudos têm tornado possível relacionar características genéticas à maior probabilidade de ocorrência de comportamentos típicos de determinados quadros, como o transtorno de personalidade bipolar, a esquizofrenia, o transtorno do espectro autista, o transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, e as dificuldades de aprendizagem gerais e específicas (e.g., Bale et al., 2010; Caspi & Moffitt, 2006; Hyman, 2009). Tanto para a Análise do Comportamento como para a Genética considera-se que as variáveis ambientais presentes ao longo da vida têm um papel relevante na constituição do fenótipo³, assim como na aquisição de repertório comportamental.

Uma das ciências que têm buscado avançar na compreensão das relações entre genótipo e fenótipo é relativamente jovem: a Epigenética (Goldberg, Allis, & Bernstein, 2007). O termo foi utilizado pela primeira vez já em 1942, pelo cientista britânico Conrad Waddington (1905-1975), para se referir ao conjunto de processos de desenvolvimento de um organismo a partir de um dado genótipo (Waddington, 1942). De acordo com Tronick e Hunter (2016), ao cunhar o termo “epigenética”, Waddington o descreveu como a classe de interações internas e externas entre os genes e o ambiente que culminam no desenvolvimento do fenótipo. O termo é derivado da dedução de Waddington de que, durante o desenvolvimento do organismo, uma camada de mecanismos existe e reside “acima” (*epl*, prefixo grego que significa “sobre”) do nível dos genes, e controla seus efeitos de maneira a especificar o destino da célula (Sweatt, 2013). Desde a emergência do termo, o campo de estudos tem sido ampliado em termos de publicações, especialmente durante os últimos 20 anos. As definições contemporâneas de Epigenética são diversas, e podem se complementar ou até mesmo se confrontar, conforme veremos.

Um crescente número de estudos (Franklin, Saab, & Mansuy, 2012; Gudsnuik & Champagne, 2011; Klengel & Binder, 2015) têm mostrado como sistemas celulares são alterados na interação com o ambiente, de maneira que adquiram e mantenham características específicas que atuem na fisiologia de um indivíduo ao longo de sua vida. Entretanto, apesar de ambas responderem questões sobre o comportamento humano, Epigenética e Análise do Comportamento são ciências com históricos distintos, e que parecem ainda não ter uma interlocução sólida estabelecida.

Não obstante, estudos no campo da Epigenética vêm sendo citados por analistas do comportamento, por avaliarem influências de condições ambientais, tais como a depressão materna e os cuidados maternos pós-natais deficientes, no comportamento (e.g., Noro & Gon, 2015). A análise do comportamento operante, por sua vez, identifica variáveis ambientais das quais o responder dos organismos é função (Iwata, Dorsey, Slifer, Bauman, & Richman, 1994).

Embora escassas, referências à Epigenética não são novas para a Análise do Comportamento. Já nos *Canonical Papers* (Catania & Harnard, 1984), o termo aparece em réplicas de diversos autores a dois textos de Skinner: *Selection by Consequences* e *The Phylogeny and Ontogeny of Behavior*. Três autores (o zoólogo Barlow, o filósofo Dahlbom e o antropólogo

3) Segundo Snustad e Simmons (2017), o fenótipo é composto pelas “características observáveis de um organismo” (s/p), enquanto o genótipo é a “composição gênica de um organismo” (s/p).

Perzigian) sugerem que Skinner leve a Epigenética em consideração em suas discussões. No entanto, em nenhuma de suas réplicas Skinner comenta a Epigenética, e a interface entre esta e a Análise do Comportamento continua sendo pouco discutida (Lopes & Laurenti, 2016).

Dado que estudos em Epigenética fazem constantes referências à influência de variáveis ambientais sobre o comportamento, parece que os conceitos, hipóteses e resultados experimentais nesse campo podem interessar também aos analistas do comportamento. Assim, este artigo tem os objetivos de apresentar algumas noções básicas de Epigenética e de discutir possíveis interfaces dessa ciência com a Análise do Comportamento. Neste trabalho, defendemos a viabilidade e a utilidade de uma interlocução entre essas ciências, destacando pontos em que podem ser complementares e ilustrando possibilidades de pesquisa com base no conhecimento originado nessas áreas.

EPIGENÉTICA

Como já mencionado, existe uma gama de usos do termo “epigenética” na literatura. Para os propósitos deste artigo, exporemos brevemente algumas das discussões em torno do conceito e adotaremos aquele que parece ser mais consensual entre os especialistas.

As modificações epigenéticas no DNA (acrescentando, por exemplo, um grupo metil à estrutura do ácido), sem alterar as bases nitrogenadas, mas afetando a regulação dos genes, representam uma parte da definição que parece ser mais presente entre os autores consultados (Keverne & Curley, 2008; Lester et al., 2011; Snustad & Simmons, 2017). Outro ponto recorrente é que o que provoca essas modificações seriam “causas” ou fatores ambientais, apresentados por Hyman (2009) como “experenciais, metabólicos, microbiológicos ou farmacológicos” (p. 241). Por fim, a hereditariedade das modificações observadas na expressão alélica (decorrentes da ação dos mecanismos epigenéticos) é frequente, ainda que polêmica, nos debates em Epigenética. Lopes e Laurenti (2016) destacam, na conceituação do que seria epigenética, o papel dos processos que seriam responsáveis por transmitir modificações epigenéticas nas linhagens celulares. Para Lester et al. (2011), a herdabilidade das modificações é suficientemente demonstrada em organismos não-humanos, mas carece de evidências entre humanos, dadas as limitações dos estudos que, no caso de sujeitos humanos, costumam ser correlacionais e a partir de materiais que são posteriores à divisão celular (pós-mitóticos), não permitindo afirmações sobre sua transmissão na prole. Diante disso, Day e Sweatt (2011) sugerem que o conceito de epigenética não deve depender da hereditariedade, mas que “inclua todas as adaptações na cromatina que marcam e perpetuam estados alterados de atividade” (p. 10).

Com base nesses debates, adotaremos, para esta discussão, o conceito de Epigenética como a ciência que estuda os mecanismos envolvidos nas modificações duradouras, porém reversíveis, que afetam a expressão alélica (ativando ou inativando o gene) e que podem ser herdáveis. As modificações epigenéticas podem ser provocadas por fatores ambientais, como as experiências, o metabolismo, as variáveis microbiológicas e as farmacêuticas, conforme sugerido por Hyman (2009).

A sobrevivência dos seres vivos depende diretamente de adaptações ao ambiente, sejam essas biológicas ou comportamentais. Tais adaptações ocorrem por meio de processos como a seleção natural, que, junto de outros processos evolutivos, determinam as características de uma dada população. Entretanto, seria plausível esperar que o potencial para adaptações

modestas (ou seja, que não condicionam a seleção) tenha lugar na composição biológica de um indivíduo e durante o curso de sua vida, influenciando as relações entre o genótipo e o fenótipo. Nesse sentido, a Epigenética parece ter um papel importante na compreensão dessas relações, uma vez que os mecanismos epigenéticos participam da ativação ou desativação da expressão alélica e, dessa maneira, atuam na composição de fenótipos, inclusive aqueles que compõem as bases neurobiológicas do comportamento.

Os mecanismos epigenéticos, apesar de apresentarem-se como respostas adaptativas às variáveis ambientais, em alguns casos podem ocorrer durante o desenvolvimento do indivíduo, como acontece no fenômeno de *imprinting* genômico – tipo de herança epigenética em que a regulação de um gene ou de uma região cromossômica depende do sexo dos pais, resultando em uma expressão especificamente determinada pelo sexo do progenitor (MacDonald, 2012). Entre as variáveis ambientais randômicas que podem estimular mecanismos epigenéticos, podemos citar alterações de temperatura (Xu et al., 2019) ou até mesmo a presença de bactérias, por exemplo, a *Wolbachia pipientis* (Ye et al., 2019).

Os padrões adaptativos formados a partir de mecanismos epigenéticos (que não o *imprinting* genômico) e diretamente associados às variáveis ambientais fogem de uma distribuição tal qual se espera no estudo da genética de populações – que neste caso podem ser calculados por responderem à seleção natural ou a processos de deriva genética. Ao contrário, observam-se fenótipos individualizados e específicos – o que alimentou tentativas de aproximação da epigenética com a teoria lamarckista clássica, esta que pressupõe a transformação do desenvolvimento de algumas características em função de necessidades ambientais. A priori, esta aproximação parece plausível, porém não se sustenta, uma vez que a primeira lei de Lamarck era a “lei do uso e desuso”, que propunha que o ambiente ditaria a necessidade de uso ou desuso de um órgão, afetando o desenvolvimento deste (Burkhardt, 2019), o que não pode ser aplicado aos processos epigenéticos.

Ao longo dos últimos 25 anos, o vasto campo de estudos em Epigenética tem colaborado para a reformulação da questão fundamental sobre as relações entre variáveis naturais (*nature*) e ambientais (*nurture*) (Sweatt, 2009). No cenário científico contemporâneo não há mais espaço para a concepção de mecanismos dicotômicos entre natureza e ambiente (ou genes e experiências ambientais, colocando-se em uma análise atual). Ao invés disso, está claro que há uma ação recíproca entre genes e experiência, uma interface de mecanismos claramente delineados e bioquimicamente conduzidos entre natureza e ambiente. É a ciência que estuda essa interface que denominamos Epigenética (Sweatt, 2009, 2013).

Na sequência, apresentaremos brevemente o que está implicado no processo denominado regulação gênica – fundamental nas discussões em Epigenética – e, a título de ilustração, citaremos dois mecanismos epigenéticos⁴ comumente associados às bases neurológicas do comportamento, a metilação do DNA e as modificações de histonas.

4) Para saber mais sobre tais mecanismos, ver Luchesi (2019); Snustad e Simmons (2017); Sweatt, Meaney, Nestler e Akbariam (2013).

Regulação gênica e mecanismos epigenéticos

A expressão de um alelo implica na transcrição⁵ do DNA em RNA⁶ e na tradução⁷ deste, por sua vez, em proteína. De maneira contrária, o silenciamento de um alelo implica, de maneira geral, na interrupção ou não completude de pelo menos um de tais processos. A expressão ou silenciamento de um alelo constitui o que se conhece por regulação gênica. Tal mecanismo é fundamental para a promoção da adaptação biológica do indivíduo ao seu ambiente (Snustad & Simmons, 2017).

Nesse sentido, é importante destacar que o processo adaptativo observado na Epigenética trabalha com efeitos em cascata e de *feedbacks* (Britten, 2002), ou seja, a ativação ou silenciamento de um alelo pode ou não estimular a produção de uma determinada proteína, cuja presença pode ou não estimular especificações celulares que, por sua vez, estimularão ou não a formação de substâncias e tecidos no organismo, e assim por diante, de forma a completar seu desenvolvimento e dar continuidade ao seu funcionamento. As respostas de retorno (*feedbacks*) de cada processo funcionam como sinalizadores para ativar processos moleculares de resposta a um processo anterior. Trata-se de um funcionamento altamente sofisticado e elegante, como em uma orquestra: cada sutil sinalização de um instrumento estimula a resposta de outro, compondo uma sinfonia harmoniosa.

A metilação do DNA implica na adição de um grupo metil (-CH₃) à molécula do DNA, afetando a regulação da expressão alélica (inibindo-a ou ativando-a) em uma alteração estável e duradoura, porém reversível (Champagne, 2008). Altos níveis de metilação promovem a inibição do DNA, o que resulta em baixo crescimento celular, reparação do DNA danificado e iniciação do processo de apoptose (morte celular). Baixos níveis de metilação resultam na ativação aumentada do DNA e na ativação de genes que promovem o crescimento celular, a instabilidade cromossômica, e a perda de *imprinting* genômico – fenômeno no qual certos genes são expressos apenas por um alelo, enquanto o outro é metilado (inativado). As metilações do DNA são mantidas após a divisão celular e, então, passadas da célula mãe para a célula filha, sendo que esta modificação epigenética influenciará os produtos celulares no processo da diferenciação celular (Jones & Taylor, 1980).

5) A transcrição ocorre no núcleo da célula por um processo de formação de “unidades de transcrição” em uma das fitas de DNA e o posterior acoplamento de um complexo de transcrição que percorrerá a fita produzindo uma fita molde complementar, o RNAm. Para que o processo de transcrição ocorra, faz-se necessário que a cromatina seja descondensada e, assim, que uma das fitas do DNA seja exposta e acessada (Gudsnuk & Champagne, 2011).

6) Há diversos tipos de RNA, mas para este trabalho nos interessam três, que estão particularmente envolvidos no processo de transcrição e tradução: o RNAm (RNA mensageiro); o RNAt (RNA transportador); e o RNAr (RNA ribossômico).

7) O processo de tradução do RNA em proteína é iniciado a partir da fita de RNAm codificada, que está dividida em trinças de nucleotídeos chamadas códons. Essa fita é levada até os ribossomos do citoplasma ou do Retículo Endoplasmático Rugoso. O RNAt, que contém uma trinca de nucleotídeos chamada de anticódon, é complementar à trinca encontrada no RNAm, pareando-se a esta, transportando o aminoácido correspondente em sua outra extremidade. Como resultado dessa ligação, o aminoácido trazido pelo RNAt é ligado ao aminoácido anterior numa sequência programada de leitura do RNAm. Essa sequência particular de aminoácidos formará uma proteína primária específica (Snustad & Simmons, 2017).

As histonas também constituem uma estrutura fundamental para a manutenção do DNA dentro do núcleo celular. Entretanto, para que a ativação ou expressão dos genes seja possível, o DNA deve ser liberado dessas estruturas densas e tornar-se acessível a fatores de transcrição e outras enzimas, como a RNA polimerase, que inicia o processo de transcrição. Enquanto o DNA é um ácido, as histonas são proteínas básicas – o que torna estes compostos atraídos entre si. Uma maneira de aumentar o acesso para a transcrição é modificar as proteínas histonas de maneira que elas tornem-se menos atraídas pelo DNA. As modificações epigenéticas ocorrem nas partes “caudais” de duas histonas interligadas e podem ocorrer por acetilação – adição do grupo acetil (-CH₃CO); deacetilação – remoção do grupo acetil; metilação – adição do grupo metil (-CH₃); fosforilação – adição do grupo fosfato (-PO₄); ou ainda, ubiquitinação – marcação da histona por uma proteína chamada ubiquitina para que tal proteína seja degradada (Snustad & Simmons, 2017).

EPIGENÉTICA, AMBIENTE E COMPORTAMENTO

De acordo com Hyman (2009) e McEwen (2013), experiências de vida desde a concepção têm profunda influência na duração e qualidade de vida de um indivíduo. Os autores também enfatizam que intervenções para tratar transtornos psiquiátricos são comprovadamente mais efetivas no desenvolvimento dos primeiros anos de vida, devido às alterações fisiológicas que possam ocorrer durante esse período e suas consequências para a saúde física e emocional e para o desenvolvimento cognitivo.

Diversos estudos (Beery & Francis, 2011; Guan, Ding, & Xie, 2015; Hyman, 2009) têm sugerido que certos eventos ambientais, especialmente aqueles que ocorrem durante os primeiros anos de vida, são consistentemente relacionados a alterações epigenéticas, e estas podem ser transmitidas para a próxima geração. Conforme descrito anteriormente, os mecanismos epigenéticos podem entrar em ação a partir de eventos ambientais, como experiências durante ou após o parto. Por exemplo, depressão maternal ou cuidados maternais pós-natais deficientes têm sido associados com a metilação do DNA e acetilação de histonas que produzem a base neurológica para a vulnerabilidade ao estresse e transtornos de ansiedade (Beery & Francis, 2011; Darnaudéry & Maccari, 2008; Kundakovic & Champagne, 2015), enquanto experiências traumáticas têm sido associadas a um vasto número de mecanismos epigenéticos encontrados no transtorno do espectro autista (Millan, 2013), transtorno de personalidade *borderline* (Kaminsky et al., 2015), depressão maior (Liu et al., 2012), entre outros transtornos.

Alguns estudos também têm buscado entender a relação entre diversos quadros psiquiátricos e modificações epigenéticas, como o de Perroud et al. (2016), cujo trabalho investigou se há relação entre o efeito de maus-tratos na infância com o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade. A partir da medição do estado de metilação do DNA em um determinado gene (5-HT_{3A}R) em indivíduos que foram expostos a maus-tratos na infância, e que apresentam, na vida adulta, quadros como personalidade *borderline*, bipolaridade e déficit de atenção com hiperatividade, esses autores afirmam que a alteração epigenética do gene em questão está envolvida no mecanismo que relaciona maus-tratos na infância com a severidade de quadros psiquiátricos na vida adulta. Day e Sweatt (2011) discutem, a partir de revisão de literatura, as evidências de um “código epigenético” que mediará, no sistema nervoso central, plasticidade sináptica, aprendizagem e memória. Há, ainda, outras pesquisas (Keverne & Curley, 2008) que discutem como processos epigenéticos podem ter sido cruciais em moldar a evolução

do cérebro em mamíferos, no período pré-natal, bem como os comportamentos desses organismos. Segundo esses autores, a mãe oferece a influência ambiental mais significativa para o feto em desenvolvimento, moldando o desenvolvimento cerebral por meio da produção de modificações epigenéticas de longo prazo nos fenótipos neurais e comportamentais.

POSSÍVEIS INTERFACES ENTRE EPIGENÉTICA E ANÁLISE DO COMPORTAMENTO

A interface entre Biologia Evolutiva e Análise do Comportamento tem recebido considerável atenção da comunidade analítico-comportamental, levantando debates importantes no campo das teorias evolutivas (e.g., Hull, Langman, & Glenn, 2001; Lopes & Laurenti, 2016; Tonneau & Sokolowski, 2001). As implicações de tais empreitadas se apresentam tanto nos trabalhos teóricos, como nos empíricos e nos de intervenção.

No âmbito teórico, uma das possibilidades de interlocução entre Análise do Comportamento e Epigenética pode se dar a partir da busca por uma descrição mais precisa de como acontece a mudança do organismo em suas interações com o ambiente. Outro ponto de interesse diz respeito às aproximações entre as correntes darwinistas e lamarckistas, na Biologia, e o pensamento skinneriano. Lopes e Laurenti (2016) discutem as limitações de uma interpretação neodarwinista da evolução, a qual enfatiza variações randômicas e independentes do ambiente na seleção do gene. Os autores propõem outra interpretação, segundo a qual o ambiente interfere na evolução, selecionando genes em variações que não são completamente randômicas. Essa nova interpretação recebe o nome de neolamarckismo e, de acordo com os autores, apresenta elementos que perpassam a teoria skinneriana, no que diz respeito ao selecionismo.

Segundo Lopes e Laurenti (2016), Skinner, ao longo de sua obra, oscila entre posições neodarwinistas e aproximações com o neolamarckismo. Os autores citam dois pontos que aproximam Skinner de uma concepção epigenética de desenvolvimento, comumente atribuída a pesquisadores neolamarckistas: (1) um posicionamento contrário ao pré-formationismo, o qual sustenta que o organismo já nasce com tudo que precisará ao longo da vida em seus genes, sendo o desenvolvimento um mero “desenrolar” desse programa genético; e (2) o reconhecimento, na teoria skinneriana, do papel do ambiente no desenvolvimento.

De acordo com Lopes e Laurenti (2016), as pesquisas pioneiras de Waddington no campo da epigenética influenciaram o pensamento skinneriano, fato que o próprio Skinner (1969) teria reconhecido. Em sua proposta de como um comportamento operante pode dar origem a um comportamento denominado “instintivo”, Skinner inspira-se no conceito de assimilação genética de Waddington (1953), segundo o qual uma reação adaptativa provocada por alterações ambientais pode ser “assimilada” pelo genótipo e selecionada, ou seja, transmitida para gerações seguintes, dado um ambiente suficientemente estável por um período de tempo suficiente para a seleção atuar.

Um ponto de interlocução teórica potencialmente produtiva entre Epigenética e Análise do Comportamento diz respeito à concepção de “organismo modificado” introduzida por Skinner, e mesmo ao próprio conceito de “organismo”, que pode ser utilizado sob controle de diferentes variáveis. Fonseca e Zilio (2018) analisaram o contexto de ocorrência do termo “organismo” em oito textos de Skinner, discutindo as ambiguidades quanto à demarcação

entre organismo e ambiente nos textos examinados. O termo organismo ocorreu mais frequentemente (39,8% de todas as menções) referindo-se ao locus do comportamento (e.g., Skinner, 1974). Em segundo lugar (19,7% das menções), o termo foi usado para fazer alusão a um organismo executor de uma ação, um organismo que se comporta (e.g., Skinner, 1989). A terceira acepção mais usada (6,9% das menções) foi a de organismo na concepção morfológica (e.g., Skinner, 1969). Contudo, Fonseca e Zilio (2018) indicaram, além destas, mais 14 categorias contextuais associadas ao uso do termo organismo nas obras de Skinner.

Ainda na questão do organismo, nos *Canonical Papers* (Catania & Harnard, 1984), comentadores criticam a imprecisão na identificação do que, afinal, é modificado quando Skinner faz alusão ao “organismo modificado”. Em resposta às críticas, Skinner insiste na primazia do condicionamento operante como perspectiva de explicação das mudanças comportamentais observadas, mediante aprendizagem. Skinner sugere a parcimônia explicativa da concepção de organismo modificado: ela permitiria que a compreensão do comportamento permanecesse no âmbito das interações entre organismo e ambiente, evitando o recurso a outros níveis explicativos (biológico, mental e conceitual, por exemplo). Nesse sentido, dados empíricos recentes, oriundos de outras ciências, como as neurociências ou a Epigenética, podem ajudar a eliminar inconsistências conceituais na Análise do Comportamento – como, por exemplo, sua concepção de organismo. Ademais, o conhecimento das modificações orgânicas sofridas pelos organismos expostos a contingências faria parte, de acordo com Skinner (1969, 1974), de uma explicação completa do comportamento.

Na dimensão empírica, a Análise do Comportamento pode oferecer um detalhamento interessante para os estudiosos da Epigenética quanto à manipulação do ambiente em seu caráter indissociável do responder. Se a Epigenética se dedica à descrição de certos processos que ocorrem sob a pele durante as interações organismo/ambiente, a Análise do Comportamento, por sua vez, descreve processos que, na interação organismo/ambiente, adquirem função de ambiente (de classes de estímulo). Os princípios da aprendizagem operante e, de modo mais específico, os dados sobre os esquemas de reforço podem contribuir para uma compreensão mais abrangente das várias funções do ambiente. Um exemplo da investigação de tais funções pela Análise Experimental do Comportamento ocorre em Griffiths e Tompson (1973) e Schlinger, Derenne e Baron (2008), que observaram que o organismo tende a responder em função da combinação entre esquemas de reforço, por exemplo, fazendo pausas entre um esquema de razão mais baixa, seguido por outro de razão mais exigente.

Em resumo, se por um lado, os dados da Epigenética ajudam a compreender o que é modificado sob a pele nas interações entre organismo e ambiente, os dados da Análise do Comportamento lançam luz sobre as múltiplas possibilidades de arranjo de contingências, ou seja, de manipulação do ambiente que afeta o organismo.

No que diz respeito às possibilidades de intervenção, ainda não é possível vislumbrar interlocuções explícitas, dadas as limitações dos achados de pesquisas com seres humanos. No entanto, tais possibilidades existem, como a da identificação da mudança no organismo antes que um repertório novo tenha sido instalado. As técnicas de mensuração epigenéticas parecem identificar mudanças importantes no organismo, correlacionando-as com mudanças específicas no repertório comportamental antes que seja possível mensurá-las. Assim, por exemplo, já se estudam intervenções farmacoterápicas, com outros mamíferos, que induziriam modificações epigenéticas e alterariam a relação do organismo com o ambiente (e.g., Hyman, 2009).

PONDERAÇÕES SOBRE O DIÁLOGO ENTRE ANÁLISE DO COMPORTAMENTO E EPIGENÉTICA

Ainda que seja um campo muito promissor e com possibilidades de férteis interlocuções com a Análise do Comportamento, há de se ter cuidado na interpretação dos dados da Epigenética quanto à generalização de sua validade para seres humanos. Isso se deve, entre outros aspectos, às limitações que existem para a realização de estudos epigenéticos com seres humanos, considerando a invasividade dos procedimentos (Hyman, 2009). Segundo Klengel e Binder (2015), os mecanismos epigenéticos, ainda que frequentemente abordados separadamente, compõem uma vasta rede, com mecanismos diferentes atuando na mesma regulação transcricional, cuja operação ainda precisa ser melhor compreendida. Esses autores destacam a importância de se ter cautela com os achados da epigenética com seres humanos por ainda ser necessário conhecer mais profundamente como os mecanismos operam, particularmente durante a gravidez e os estágios iniciais da vida. A própria questão da herdabilidade transgeracional é alvo de importantes discussões (Grossniklaus, Kelly, Ferguson-Smith, Pembrey, & Lindquist, 2013) e há a possibilidade de vieses nos estudos que tratam de transtornos mentais – por exemplo, no desenho do experimento no que diz respeito ao foco em áreas específicas do genoma (Klengel & Binder, 2015).

Não obstante tais barreiras, diversas pesquisas têm buscado compreender, com os dados a que podem ter acesso, como podem operar os mecanismos epigenéticos em seres humanos. Alguns exemplos são estudos como o de Caspi e Moffitt (2006), que observou em gêmeos monozigóticos a conexão entre ambiente e alterações epigenéticas de longo prazo na suscetibilidade a doenças (i.e., esquizofrenia, depressão maníaca); o de McGowan et al. (2009), que investigou a relação entre experiências adversas no começo da vida e alterações epigenéticas a partir de tecidos do hipocampo pós-morte de vítimas de suicídio com histórico de abuso; e o de Sipahi et al. (2014), que verificou os efeitos de exposição a traumas (em indivíduos com estresse pós-traumático) na metilação do DNA em células sanguíneas periféricas.

Outro ponto de atenção diz respeito à diversidade de usos do termo “epigenética”, como apontado por Deichmann (2016), que destaca também que boa parte da pesquisa nessa área ainda trata mais de correlações do que de causas. O autor faz outra ressalva no que diz respeito a um dos termos mais mencionados nas discussões sobre epigenética: o ambiente. Faltariam ainda evidências sólidas da influência do ambiente no epigenoma, ou sobre como essa influência ocorreria (Deichmann, 2016).

De fato, não fica evidente de que maneira o ambiente provoca essas alterações, sendo utilizados termos como “influenciar”, “programar” e “induzir” para suprir essa lacuna. Além disso, em alguns momentos o papel do ambiente parece ser reduzido ao de provocar as alterações epigenéticas descritas: alterações ocorrem no ambiente; em seguida, são observadas alterações em mecanismos epigenéticos; e a partir dessa correlação afirma-se que o ambiente influencia, programa ou induz suscetibilidades à estimulação futura. Tomemos como exemplos as seguintes afirmações extraídas de estudos epigenéticos:

Nós também consideramos como mamíferos são capazes de demonstrar uma extensa plasticidade no comportamento ao longo da vida como consequência de *experiências ambientais que induzem mudanças* não herdáveis nos mecanismos epigenéticos que regulam a transcrição gênica em neurônios pós-mitóticos. (Keverne & Curley, 2008, p.1, *itálicos adicionados*)

No rato, *interações maternas com seus bebês logo no início da vida produzem efeitos persistentes nas respostas fisiológicas e comportamentais ao estresse 'programando' a responsividade* do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA). (Hyman, 2009, p. 241, *itálicos adicionados*)

A despeito de diversos pesquisadores se dedicarem à compreensão de tais processos, as críticas parecem encontrar lugar quando se considera o uso de expressões como as destacadas nas citações anteriores. O trabalho conjunto da Análise do Comportamento e da Epigenética na discussão desses termos pode trazer grandes contribuições para as duas ciências. As reflexões behavioristas sobre as referências a um “eu” iniciador, ou a estações intermediárias entre o organismo e o meio, podem ajudar a tornar mais explícitas, para os epigeneticistas, as interações entre o sujeito investigado e seu ambiente. Por outro lado, é fundamental o cuidado de não descartar descrições da Epigenética apenas por usarem termos como os destacados nas citações acima, de modo a permitir a abertura para repensar concepções da Análise do Comportamento, como a de organismo modificado, a partir dos achados em Epigenética.

CONCLUSÃO

Para uma completa compreensão da ação humana, segundo Skinner (1969, 1974), é necessário mostrar como um organismo é modificado quando exposto a contingências de reforço. Em 1974, Skinner previu que as contribuições de especialistas como os fisiologistas seriam imprescindíveis para uma melhor compreensão do comportamento humano, sem que isso invalidasse leis comportamentais.

Os avanços de áreas como as neurociências (e.g., Costa, Baxter, & Byrne, 2020) e a Epigenética (e.g., Carrell, 2019; Gescher et al., 2018; Tiffon, 2018) sugerem que os dados que encontram têm potencial para descrever como um organismo é modificado por suas interações com o ambiente, proporcionando assim um retrato mais completo de tais interações, como antecipou Skinner. Desde, pelo menos, os *Canonical Papers* (1988), os analistas do comportamento tomaram conhecimento das discussões sobre Epigenética. A pertinente pergunta sobre o que, afinal, é modificado quando se fala em “organismo modificado” encontra novos elementos para sua discussão, especialmente a partir dos dados das duas últimas décadas nas pesquisas em Epigenética.

Longe de esgotar as possibilidades de interlocuções entre essa ciência e a Análise do Comportamento, buscou-se apresentar brevemente alguns exemplos de como a relação entre variáveis ambientais e comportamento é investigada na Epigenética – notadamente de maneira correlacional, no que diz respeito a estudos sobre seres humanos – e as possíveis interfaces desta ciência com os debates analítico-comportamentais. Conforme apontamos, tais interlocuções podem afetar: (1) as pesquisas teóricas, como na discussão sobre o selecionismo skinneriano ou sobre a noção de organismo modificado; (2) as pesquisas empíricas, em trabalhos multidisciplinares sobre, por exemplo, a investigação de processos biocomportamentais e de processos que adquirem função de ambiente – como na aprendizagem operante; (3) as pesquisas aplicadas, que ainda dependem de uma melhor compreensão de como os mecanismos epigenéticos operam em seres humanos, mas que, uma vez melhor elucidados tais mecanismos, podem investigar, por exemplo, o impacto de modificações epigenéticas farmacoterapeuticamente induzidas na relação do organismo com o ambiente, assim como a aferição de medidas epigenéticas durante tratamentos psicológicos.

Dessa forma, o estudo de modificações epigenéticas mostra-se de grande relevância para qualquer cientista interessado na compreensão das relações organismo-ambiente e suas implicações para o comportamento. Não obstante, muitas das conclusões mais amplas às quais a Epigenética parece levar ainda carecem de dados experimentais. É importante notar, conforme aponta Deichmann (2016), que as pesquisas em Epigenética “não questionam o paradigma da informação genômica como uma causa fundamental da hereditariedade e do desenvolvimento” (p. 253). Não se trata, portanto, de *substituir* a Genética pela Epigenética. Contudo, tais pesquisas apontam para processos que afetam de modo relevante a expressão alélica. Os detalhes relativos à potencial herdabilidade das alterações epigenéticas, porém, ainda são alvo de viva controvérsia, tanto no que se refere a dados empíricos quanto aos métodos para coletá-los (Deichmann, 2016).

Para os analistas do comportamento, os resultados da Epigenética sugerem que o conhecimento das relações entre alterações epigenéticas e variáveis ambientais (frequentemente descritas em linguagem comportamental – e.g., cuidados maternos, experiências traumáticas, maus-tratos) pode ser relevante, dado que aponta formas pelas quais relações com o ambiente podem alterar a sensibilidade dos organismos a estímulos (em processos também descritos em linguagem comportamental: vulnerabilidade ao estresse, autismo, depressão, lembrar e aprender etc.). No entanto, vale lembrar que a Análise do Comportamento tem se mostrado capaz de descrever regularidades comportamentais independentemente da descrição dos processos biológicos subjacentes. Nesse sentido – como Skinner (e.g., 1953, 1969, 1974) insistiu em destacar – a independência da Análise do Comportamento permanece assegurada. A questão fundamental parece ser: os princípios da Análise do Comportamento são suficientes para descrever as transformações das relações comportamentais sem o auxílio dos processos epigenéticos? Mesmo que a resposta seja sim, o conhecimento de tais processos ainda se mostrará relevante, pois, no mínimo, pode colaborar para que saibamos o que significa dizer que o organismo é “modificado” pelas relações comportamentais que estabelece com o ambiente. As eventuais consequências tecnológicas de tais questões são igualmente relevantes: em que situações mudanças comportamentais poderão ser promovidas com o uso de tecnologia comportamental, biológica, ou com a concorrência de ambas?

Os resultados empíricos no campo da Epigenética não poderiam ser produzidos isoladamente por analistas experimentais do comportamento, e vice-versa. Assim, a colaboração entre pesquisadores nos dois campos se faz altamente recomendável, e mesmo necessária para uma avaliação adequada da relevância dos resultados da Epigenética para a Análise do Comportamento. Tal recomendação mostra-se ainda mais pertinente considerando que grande parte das pesquisas no campo da Epigenética “consiste de estudos sobre correlações, não causalidade” (Deichmann, 2016, p. 252). Embora tais correlações venham se mostrando consistentes, uma compreensão adequada das relações entre processos epigenéticos e comportamentais ainda aguarda o progresso das pesquisas.

Ainda assim, é possível que a Epigenética revele novas formas pelas quais os organismos são “modificados” no seu contato com o ambiente. Ao se referir ao organismo modificado, Skinner relega os fisiologistas ao papel de descrever fisiologicamente o que ocorre em um organismo exposto às contingências de reforço. Isso supõe que as contingências de reforço sejam suficientes para explicar as regularidades comportamentais registradas nas interações entre organismos e ambientes. A Epigenética, por sua vez, parece revelar novas características das interações entre eventos ambientais e comportamentais para além das descritas e previstas

pelos princípios analítico-comportamentais. Se este de fato se mostrar o caso, conhecer os processos epigenéticos será tão mais importante para analistas do comportamento, tanto do ponto de vista teórico quanto aplicado.

Em relação ao modelo de seleção por consequências (Skinner, 1981), é importante notar que este emergiu de semelhanças entre dados empíricos sobre o comportamento em diferentes níveis de descrição. Analistas do comportamento não devem ter como objetivo defender o modelo a qualquer custo, criando artificialmente versões selecionistas de processos comportamentais eventualmente descritos empiricamente. Na medida em que o modelo continuar sendo útil para descrever e sintetizar processos comportamentais complexos, será necessário avaliar cuidadosamente em que medida (se alguma) as regularidades descritas pela Epigenética ajustam-se aos princípios descritos pelo modelo. Sejam quais forem as predisposições epigenéticas de um organismo, parece óbvio que elas se devem primordialmente à filogênese. O aspecto relevante diz respeito a como tais predisposições afetam as relações comportamentais ontogênicas. Aqui, novamente, o progresso da produção empírica em Epigenética terá papel importante.

REFERÊNCIAS

- Bale, T. L., Baram, T. Z., Brown, A. S., Goldstein, J. M., Insel, T. R., McCarthy, M. M., ..., & Nestler, E. J. (2010). Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry*, 68(4), 314–319. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.028>
- Beery, A. K., & Francis, D. (2011). Adaptive significance of natural variations in maternal care in rats: A translational perspective. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(7), 1552–1561. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.03.012>
- Britten, R. J. (2002). Divergence between samples of chimpanzee and human DNA sequences is 5%, counting indels. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(21), 13633–13635. <https://doi.org/10.1073/pnas.172510699>
- Burkhardt, R. W. (2019). *Jean-Baptiste Lamarck*. Encyclopedia Britannica. Retirado de <https://www.britannica.com/biography/Jean-Baptiste-Lamarck#ref172089>
- Carrell, D. T. (2019). The sperm epigenome: Implications for assisted reproductive technologies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1166, 47–56. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21664-1_3
- Caspi, A., & Moffitt, T. E. (2006). Gene-environment interactions in psychiatry: Joining forces with neurosciences. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(7), 583–590. <https://doi.org/10.1038/nrn1925>
- Catania, A. C., & Harnad, S. (Orgs.). (1984). *Canonical papers of B. F. Skinner*. Cambridge University Press.
- Champagne, F. A. (2008). Epigenetic mechanisms and the transgenerational effects of maternal care. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29(3), 386–397. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.03.003>
- Costa, R. M., Baxter, D. A., & Byrne, J. H. (2020). Computational model of the distributed representation of operant reward memory: Combinatoric engagement of intrinsic and synaptic plasticity mechanisms. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, 27(6), 236–249. <https://doi.org/10.1101/lm.051367.120>

- Darnaudey, M., & Maccari, S. (2008). Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Research Reviews*, *57*(2), 571-585. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.11.004>
- Day, J., & Sweatt, J. (2011). Cognitive neuroepigenetics: A role for epigenetic mechanisms in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory*, *96*(1), 2-12. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.12.008>
- Deichmann, U. (2016). Epigenetics: The origins and evolution of a fashionable topic. *Developmental Biology*, *416*(2016), 249-254. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2016.06.005>
- Fonseca, K., & Zilio, D. (2018). O “organismo” na obra de B. F. Skinner: Uma exploração contextual e quantitativa acerca de seu significado. *Perspectivas em Análise do Comportamento*, *9*(2), 141-163. <https://doi.org/10.18761/PAC.2018.n2.01>
- Franklin, T. B., Saab, B. J., & Mansuy, I. M. (2012). Neural mechanisms of stress resilience and vulnerability. *Neuron*, *75*(5), 747-761. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.08.016>
- Gescher, D. M., Kahl, K. G., Hillemacher, T., Frieling, H., Kuhn, J., & Frodl, T. (2018). Epigenetics in personality disorders: Today’s insights. *Frontiers in Psychiatry*, *9*, 579. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00579>
- Goldberg, A. D., Allis, D. C., & Bernstein, E. (2007). Epigenetics: A landscape takes shape. *Cell*, *128*(4), 635-638.
- Griffiths, R. R., & Thompson, T. (1973). The post-reinforcement pause: A misnomer. *The Psychological Record*, *23*, 229-235. <https://doi.org/10.1007/BF03394160>
- Grossniklaus, U., Kelly, W., Ferguson-Smith, A., Pembrey, M., & Lindquist, S. (2013). Trans-generational epigenetic inheritance: How important is it? *Nature Reviews Genetics*, *14*, 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.006>
- Guan, J., Ding, X., & Xie, H. (2015). The role of epigenetic regulation in learning and memory. *Experimental Neurology*, *268*, 30-36. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2014.05.006>
- Gudsnuik, K. M., & Champagne, F. A. (2011). Epigenetic effects of early developmental experiences. *Clinics in Perinatology*, *38*, 703-717. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2011.08.005>
- Hull, D. L., Langman, R. E., & Glenn, S. S. (2001). A general account of selection: Biology, immunology, and behavior. *Behavioral and Brain Sciences*, *24*(3), 511-528. PMID: 11682800
- Hyman, S. E. (2009). How adversity gets under the skin. *Nature Neuroscience*, *25*(3), 241-244. <https://doi.org/10.1038/nn0309-241>
- Iwata, B. A., Dorsey, M. F., Slifer, K. J., Bauman, K. E., & Richman, G. S. (1994). Toward a functional analysis of self-injury. *Journal of Applied Behavior Analysis*, *27*(2), 197-209. <https://doi.org/10.1901/jaba.1994.27-197>
- Jones, P. A., & Taylor. (1980). Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation. *Cell*, *20*(1), 85-93. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(80\)90237-8](https://doi.org/10.1016/0092-8674(80)90237-8)
- Kaminsky, Z., Jones, I., Verma, R., Saleh, L., Trivedi, H., Guintivano, J., ..., & Potash, J. B. (2015). DNA methylation and expression of KCNQ3 in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *17*(2), 150-159. <https://doi.org/10.1111/bdi.12230>
- Keverne, E. B., & Curley, J. P. (2008). Epigenetics, brain evolution and behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *29*(2008), 398-412. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2008.03.001>
- Klengel, T., & Binder, E. (2015). Epigenetics of stress-related psychiatric disorders and gene × environment interactions. *Neuron*, *86*(6), 1343-1357. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.05.036>

- Kundakovic, M., & Champagne, F. (2015). Early-life experience, epigenetics, and the developing brain. *Neuropsychopharmacology*, 40, 141-153. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.140>
- Lester, B., Tronick, E., Nestler, E., Abel, T., Kosofsky, B., Kuzawa, C., ..., & Wood, M. A. (2011). Behavioral epigenetics. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1226, 14-33. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06037.x>
- Liu, Y., Murphy, S. K., Murtha, A. P., Fuemmeler, B. F., Schildkraut, J., Huang, Z., ..., & Hoyo, C. (2012). Depression in pregnancy, infant birth weight and DNA methylation of imprint regulatory elements. *Epigenetics*, 7(7), 735-746. <https://doi.org/10.4161/epi.20734>
- Lopes, C. E., & Laurenti, C. (2016). Elementos neolamarckistas do selecionismo skinneriano. *Interação em Psicologia*, 20(3), 257-267. <http://dx.doi.org/10.5380/psi.v20i3.47386>
- Luchesi, J. C. (2019). *Epigenetics, nuclear organization & gene function: With implications of epigenetic regulation and genetic architecture for human development and health*. Oxford University Press. <http://doi.org/10.1093/oso/9780198831204.001.0001>
- MacDonald, W. A. (2012). Epigenetic mechanisms of genomic imprinting: Common themes in the regulation of imprinted regions in mammals, plants, and insects. *Genetics Research International*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/585024>
- McEwen, B. S. (2013). Lifetime experiences, the brain and personalized medicine: An integrative perspective. *Metabolism Clinical and Experimental*, 62(Suppl. 1), S20-S26. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.020>
- McGowan, P., Sasaski, A., D'Alessio, A., Dymov, S., Labonté, B., Szyf, M., Turecki, G., & Meaney, M. J. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*, 12(3), 342-348. <https://doi.org/10.1038/nn.2270>
- Millan, M. J. (2013). An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: From pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology*, 6, 2-82. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.11.015>
- Noro, G., & Gon, M. C. C. (2015). Epigenética, cuidados maternos e vulnerabilidade ao estresse: Conceitos básicos e aplicabilidade. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, 28(4), 829-839. <https://doi.org/10.1590/1678-7153.201528422>
- Perroud, N., Zewdie, S., Stenz, L., Adouan, W., Bavamian, S., Prada, P., ..., & Dayer A. (2016). Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders: Link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depression & Anxiety*, 33(1), 45-55. <https://doi.org/10.1002/da.22406>
- Schlinger, H. D., Derenne, A., & Baron, A. (2008). What 50 years of research tell us about pausing under ratio schedules of reinforcement. *The Behavior Analyst*, 31(1), 39-60. <https://doi.org/10.1007/BF03392160>
- Sipahi, L., Wildman, D. E., Aiello, A. E., Koenen, K. C., Galea, S., Abbas, A., & Uddin, M. (2014). Longitudinal epigenetic variation of DNA methyltransferase genes is associated with vulnerability to post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 44, 3165-3179. <https://doi.org/10.1017/S0033291714000968>
- Skinner, B. F. (1953). *Science and human behavior*. Macmillan. ISBN-13: 978-0029290408
- Skinner, B. F. (1969). The phylogeny and ontogeny of behavior. *Contingencies of reinforcement: A theoretical analysis* (pp. 172-217). Appleton-Century-Crofts.

- Skinner, B. F. (1974). *About behaviorism*. Alfred A. Knopf. ISBN-13: 978-0394716183
- Skinner, B. F. (1981). Selection by consequences. *Science*, 213, 501-504. <https://doi.org/10.1126/science.7244649>
- Skinner, B. F. (1989). *Recent issues in the analysis of behavior*. Merrill. ISBN-13: 978-0675206747
- Snustad, D. P., & Simmons, M. J. (2017). *Fundamentos de genética*. Guanabara Koogan. ISBN: 9788527730860
- Sweatt, J. D. (2009). Experience-dependent epigenetic modifications in the central nervous system. *Biological Psychiatry* 65(3), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.002>
- Sweatt, J. D. (2013). The emerging field of neuroepigenetics. *Neuron*, 80(3), 624-632.
- Sweatt, J. D., Meaney, M. J., Nestler, E. J., & Akbarian, S. (2013). *Epigenetic regulation in the nervous system: Basic mechanisms and clinical impact*. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/C2011-0-06152-5>
- Tiffon, C. (2018). The impact of nutrition and environmental epigenetics on human health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3425. <https://doi.org/10.3390/ijms19113425>
- Tonneau, F., & Sokolowski, M. B. C. (2001). Is operant selectionism coherent? *Behavioral and Brain Sciences*, 24, 558-559. <https://doi.org/10.1017/S0140525X01544167>
- Tronick, E., & Hunter, R. G. (2016). Waddington, dynamic systems, and epigenetics. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 107. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00107>
- Waddington, C. (1942). The epigenotype. *Endeavour*, 1, 18-20. <https://doi.org/10.1093/ije/dyr184>
- Waddington, C. (1953, June). Genetic assimilation of acquired character. *Evolution*, 7(2), 118-126. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.1953.tb00070.x>
- Xu, R., Li, S., Guo, S., Zhao, Q., Abramson, M. J., Li, S., & Guo, Y. (2020). Environmental temperature and human epigenetic modifications: A systematic review. *Environmental Pollution*, 259, 1-48. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113840>
- Ye, Y. H., Woolfit, M., Huttley, G. A., Rance's, E., Caragata, E. P., Popovici, J., ..., & McGraw, E. A. (2013). Infection with a virulent strain of Wolbachia disrupts genome wide-patterns of cytosine methylation in the mosquito *Aedes aegypti*. *PLoS ONE*, 8(6:e66482), 1-9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066482>

(Received: February 25, 2020; Accepted: July 18, 2020)