

**CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES –
UNIPTAN**

CURSO DE MEDICINA

Eduarda Liduário de Barros Vargas
Víctor Furtado Ribeiro

**RELAÇÃO ENTRE TRAUMA NA INFÂNCIA E O
DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DE PERSONALIDADE
BODERLINE: PERSPECTIVAS MORFOFISIOLÓGICAS E
EPIGENÉTICAS**

SÃO JOÃO DEL REI

2023

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de expressar nossa gratidão à nossa orientadora, Ana Catarina de Almeida Pinho Lara, por sua contribuição valiosa ao longo deste trabalho. Seus conhecimentos na área da psiquiatria foram fundamentais para o desenvolvimento deste projeto. Estendemos nosso agradecimento especial à Larissa Mirelle de Oliveira Pereira, cuja colaboração enriqueceu significativamente este trabalho. Sua contribuição foi fundamental para a abordagem abrangente e aprofundada que buscamos atingir.

Agradecemos a ambas pela disponibilidade, pelos valiosos *insights* e pelo apoio ao longo desta jornada acadêmica. Este trabalho não teria alcançado seu potencial sem a orientação e colaboração de vocês.

Agradecemos também a todos os professores, amigos e familiares que apoiaram e incentivaram nosso percurso acadêmico. Suas palavras de encorajamento foram fonte de inspiração.

Este TCC representa não apenas o nosso esforço, mas o resultado de uma colaboração significativa e do apoio de pessoas notáveis.

Gratidão!

Eduarda Vargas e Víctor Furtado

Eduarda Liduário de Barros Vargas
Vitor Furtado Ribeiro

**RELAÇÃO ENTRE TRAUMA NA INFÂNCIA E O DESENVOLVIMENTO DO
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE: PERSPECTIVAS
MORFOFISIOLÓGICAS E EPIGENÉTICAS**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Colaboradores:

Profª. Dr. : Douglas Roberto Guimarães Silva

Profª.Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

Profª. Ana Catarina de Almeida Pinho

SÃO JOÃO DEL REI

2023

Eduarda Liduário de Barros Vargas
Víctor furtado Ribeiro

**RELAÇÃO ENTRE TRAUMA NA INFÂNCIA E O DESENVOLVIMENTO DO
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE: PERSPECTIVAS
MORFOFISIOLÓGICAS E EPIGENÉTICAS**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado para
obtenção do grau de médico no Curso de Medicina
do Centro Universitário Presidente Tancredo de
Almeida Neves, UNIPTAN.

Colaboradores:

Profª. Dr. : Douglas Roberto Guimarães Silva

Profª.Dra. Larissa Mirelle de Oliveira Pereira

Profª. Ana Catarina de Almeida Pinho

São João del Rei, 04 de dezembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA

Douglas Roberto Guimarães Silva

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira - Doutora (UNIPTAN)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Critérios Diagnósticos para Transtorno de Personalidade Boderline.....	10
Quadro 2 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.....	13

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.....	15
Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal Transtorno de Personalidade Borderline com os demais termos associados.	15
Tabela 3 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação.....	17
Tabela 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão	19
Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão	21

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa.....	16
Figura 2 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores.....	18

RESUMO

O Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) é caracterizado por labilidade emocional, distorções na autoimagem e um senso persistente de vazio. A dificuldade em regular respostas emocionais intensas, agravada pelo medo do abandono, contribui para conflitos interpessoais e déficits em várias esferas da vida. O trauma durante a infância é identificado como o principal elemento ambiental associado ao TPB. Estudos revelam que, entre os indivíduos diagnosticados com esse transtorno, de 30% a 90% experienciaram algum tipo de abuso ou negligência durante sua fase infantil. A relação entre trauma infantil e TPB é complexa, com traumas funcionando como gatilhos para características do transtorno. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo explorar as implicações clínicas, neurológicas e epigenéticas dessa relação, destacando sua etiologia multifacetada, abrangendo mecanismos morfofisiológicos e epigenéticos associados ao trauma infantil como fator de risco para o TPB, contribuindo para uma compreensão mais profunda e informada dessa condição complexa. Desse modo, realizou-se uma revisão sistemática da literatura levando em conta os últimos 26 anos. A pesquisa ocorreu nas bases de dados da SCIELO, Google Acadêmico, PubMed e Science.gov, resultando em 839 artigos, dos quais 55, selecionados por critérios de inclusão, serviram de base para este estudo. Ao finalizar a revisão, constatou-se uma correlação significativa entre traumas na infância e o desenvolvimento do TPB. A interconexão entre fatores biológicos, genéticos e ambientais destaca a necessidade contínua de investigação e compreensão aprofundada desses elementos para informar abordagens terapêuticas e intervenções eficazes no contexto do TPB.

Palavras-chave: Eixo HHA. Estudos de Neuroimagem. Mecanismos Epigenéticos. Neuroplasticidade. Neurotransmissão. Sistema Opióide Endógeno. Trauma Infantil. Transtorno de Personalidade Boderline.

ABSTRACT

The Borderline Personality Disorder (BPD) is characterized by emotional instability, distortions in self-image, and a persistent sense of emptiness. Difficulty in regulating intense emotional responses, compounded by the fear of abandonment, contributes to interpersonal conflicts and deficits in various life domains. Childhood trauma is identified as the primary environmental factor associated with BPD. Studies reveal that among individuals diagnosed with this disorder, 30% to 90% have experienced some form of abuse or neglect during their childhood. The relationship between childhood trauma and BPD is complex, with traumas acting as triggers for the disorder's characteristics. In this context, the present study aimed to explore the clinical, neurological, and epigenetic implications of this relationship, highlighting its multifaceted etiology. This encompasses morphophysiological and epigenetic mechanisms associated with childhood trauma as a risk factor for BPD, contributing to a deeper and informed understanding of this complex condition. Thus, a systematic literature review was conducted, considering the last 26 years. The research took place in databases such as SCIELO, Google Scholar, PubMed, and Science.gov, resulting in 839 articles, of which 55, selected based on inclusion criteria, formed the basis for this study. Upon concluding the review, a significant correlation between childhood traumas and the development of BPD was observed. The interconnection between biological, genetic, and environmental factors underscores the ongoing need for investigation and in-depth understanding of these elements to inform therapeutic approaches and effective interventions in the context of BPD.

Keywords: Borderline Personality Disorder. Childhood Trauma. Endogenous Opioid System. Epigenetic Mechanisms. HHA Axis. Neuroimaging Studies. Neuroplasticity. Neurotransmission.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2.1 Desenho do estudo	12
2.2 Estratégias de busca.....	13
2.3 Metodologia	14
3 RESULTADOS.....	15
3.1 Seleção de Estudos.....	15
3.1 Características dos estudos selecionados.....	18
4 DISCUSSÃO	31
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS.....	44

RELAÇÃO ENTRE TRAUMA NA INFÂNCIA E O DESENVOLVIMENTO DO TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE: PERSPECTIVAS MORFOFISIOLÓGICAS E EPIGENÉTICAS

Eduarda Liduário de Barros Vargas¹
Victor Furtado Ribeiro*
Douglas Roberto Guimarães Silva²
Larissa Mirelle de Oliveira Pereira³
Ana Catarina de Almeida Pinho Lara

RESUMO

O Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) é caracterizado por labilidade emocional, distorções na autoimagem e um senso persistente de vazio. A dificuldade em regular respostas emocionais intensas, agravada pelo medo do abandono, contribui para conflitos interpessoais e déficits em várias esferas da vida. O trauma durante a infância é identificado como o principal elemento ambiental associado ao TPB. Estudos revelam que, entre os indivíduos diagnosticados com esse transtorno, de 30% a 90% experienciaram algum tipo de abuso ou negligência durante sua fase infantil. A relação entre trauma infantil e TPB é complexa, com traumas funcionando como gatilhos para características do transtorno. Neste contexto, o presente trabalho teve como objetivo explorar as implicações clínicas, neurológicas e epigenéticas dessa relação, destacando sua etiologia multifacetada, abrangendo mecanismos morfofisiológicos e epigenéticos associados ao trauma infantil como fator de risco para o TPB, contribuindo para uma compreensão mais profunda e informada dessa condição complexa. Desse modo, realizou-se uma revisão sistemática da literatura levado em conta os últimos 26 anos. A pesquisa ocorreu nas bases de dados da SCIELO, Google Acadêmico, PubMed e Science.gov, resultando em 839 artigos, dos quais 55, selecionados por critérios de inclusão, serviram de base para este estudo. Ao finalizar a revisão, constatou-se uma correlação significativa entre traumas na infância e o desenvolvimento do TPB. A interconexão entre fatores biológicos, genéticos e ambientais destaca a necessidade contínua de investigação e compreensão aprofundada desses elementos para informar abordagens terapêuticas e intervenções eficazes no contexto do TPB.

Palavras-chave: Eixo HHA. Estudos de Neuroimagem. Mecanismos Epigenéticos. Neuroplasticidade. Neurotransmissão. Sistema Opióide Endógeno. Trauma Infantil. Transtorno de Personalidade Borderline.

¹ Graduandos do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancred de Almeida Neves – UNIPTAN.

² Professor do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancred de Almeida Neves – UNIPTAN.

³ Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancred de Almeida Neves – UNIPTAN.

Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancred de Almeida Neves – UNIPTAN.

ABSTRACT

The Borderline Personality Disorder (BPD) is characterized by emotional instability, distortions in self-image, and a persistent sense of emptiness. Difficulty in regulating intense emotional responses, compounded by the fear of abandonment, contributes to interpersonal conflicts and deficits in various life domains. Childhood trauma is identified as the primary environmental factor associated with BPD. Studies reveal that among individuals diagnosed with this disorder, 30% to 90% have experienced some form of abuse or neglect during their childhood. The relationship between childhood trauma and BPD is complex, with traumas acting as triggers for the disorder's characteristics. In this context, the present study aimed to explore the clinical, neurological, and epigenetic implications of this relationship, highlighting its multifaceted etiology. This encompasses morphophysiological and epigenetic mechanisms associated with childhood trauma as a risk factor for BPD, contributing to a deeper and informed understanding of this complex condition. Thus, a systematic literature review was conducted, considering the last 26 years. The research took place in databases such as SCIELO, Google Scholar, PubMed, and Science.gov, resulting in 839 articles, of which 55, selected based on inclusion criteria, formed the basis for this study. Upon concluding the review, a significant correlation between childhood traumas and the development of BPD was observed. The interconnection between biological, genetic, and environmental factors underscores the ongoing need for investigation and in-depth understanding of these elements to inform therapeutic approaches and effective interventions in the context of BPD.

Keywords: Borderline Personality Disorder. Childhood Trauma. Endogenous Opioid System. Epigenetic Mechanisms. HHA Axis. Neuroimaging Studies. Neuroplasticity. Neurotransmission.

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) tem como característica principal um padrão persistente de vivência interior marcada por uma notável labilidade emocional, distorções na autoimagem e sensação persistente de vazio. A incapacidade subjacente para regular respostas emocionais intensas, aguçada pelo receio do abandono, está diretamente ligada a um retorno lento a linha de base emocional, exacerbando assim os conflitos interpessoais e acarretando déficits em várias esferas da experiência humana (1).

Maldonado (2), em seu livro "A linha tênue do amor: meu amor Borderline" define o paciente com TPB da seguinte maneira: sentem-se o tempo todo sozinhos, abandonados e solitários, dependem um do outro para que possam se situar através dele. Buscando constantemente pessoas para se relacionarem e se sentirem menos sozinhos [...]. Vivências de angústia, ansiedade, irritabilidade e depressão, sentimentos crônicos de vazio e solidão são bastante comuns [...]. São pessoas muito inteligentes, sedutoras e manipuladoras, conseguem atrair as pessoas com facilidade, mas não as deixam com facilidade. O envolvimento afetivo com essas pessoas é um verdadeiro pesadelo para quem não conhece essa patologia [...]. O

borderline é 8 ou 80, ama ou odeia. Ele não consegue enxergar o meio termo, não existe equilíbrio. Muitas vezes pode ser vingativo quando contrariado ou quando não consegue aquilo que deseja por causa de alguém que atrapalhou seus planos.

Nesse sentido, o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais em sua última edição (DSM-5) (1), leva em consideração os seguintes critérios diagnósticos, de acordo com o Quadro 1.

Quadro 1: Critérios Diagnósticos para Transtorno de Personalidade Boderline.

1.Esforços desesperados para evitar abandono real ou imaginado. (Nota: Não incluir comportamento suicida ou de automutilação, coberto pelo Critério 5.)
2. Um padrão de relacionamentos interpessoais instáveis e intensos caracterizado pela alternância entre extremos de idealização e desvalorização.
3. Perturbação da identidade: instabilidade acentuada e persistente da autoimagem ou da percepção de si mesmo.
4.Impulsividade em pelo menos duas áreas potencialmente autodestrutivas (p. ex., gastos, sexo, abuso de substância, direção imprudente, compulsão alimentar). (Nota: Não incluir comportamento suicida ou de automutilação, coberto pelo Critério 5.)
5.Recorrência de comportamento, gestos ou ameaças suicidas ou de comportamento automutilante.
6.Instabilidade afetiva devida a uma acentuada reatividade de humor (p. ex., disforia episódica, irritabilidade ou ansiedade intensa com duração geralmente de poucas horas e apenas raramente de mais de alguns dias).
7. Sentimentos crônicos de vazio.
8.Raiva intensa e inapropriada ou dificuldade em controlá-la (p. ex. mostras frequentes de irritação, raiva constante, brigas físicas recorrentes).
9.Ideação paranoide transitória associada a estresse ou sintomas dissociativos intensos.

Fonte: DSM-5.

A taxa de prevalência de TPB na população não psiquiátrica está entre 0,7 e 5%, enquanto em ambientes clínicos atinge 10% de todos os pacientes ambulatoriais psiquiátricos e 15 a 20% dos pacientes internados (3).

De acordo com o DSM-5 (1), o TPB é cerca de cinco vezes mais comum em parentes biológicos de primeiro grau de pessoas com o transtorno do que na população geral. Também

há aumento do risco familiar para transtornos por uso de substância, transtorno da personalidade antissocial e transtornos depressivos ou bipolares.

A TPB é caracterizada por comprometimento funcional grave, uso intenso de serviços de saúde, medicamentos e uma taxa de suicídio de 10 a 50 vezes maior do que a taxa na população em geral (3). Há um consenso de base empírica sugerindo que a história infantil de abuso relatado não é necessária nem suficiente para o desenvolvimento do TPB, mas

sabe-se atualmente, que evidências de exposição a traumas na infância e adolescência, como abuso físico, sexual, emocional e negligência, são fatores de risco que podem explicar o desenvolvimento de Transtorno de Personalidade *Borderline*. Além disso, pode-se dizer que os modelos de estilo parental também são fatores importantes para a formação das percepções de mundo e do sujeito, podendo ser um fator agravante ou atenuante para transtornos clínicos ou de personalidade (4).

Nesse contexto, traumas precoces funcionam como gatilhos para a evolução de diversas características do TPB, afetando diretamente o funcionamento normal do cérebro no que diz respeito à regulação e estabilidade emocional, controle de impulsos, habilidades interpessoais e cognição (1). Assim, a compreensão das complexas interações entre experiências traumáticas na infância e o desenvolvimento do Transtorno de Personalidade *Borderline* (TPB) é essencial para desvelar as camadas que moldam a psique humana (4). Este processo complexo não apenas permeia as fronteiras do comportamento e das emoções, mas estende-se às alterações epigenéticas, neurobiológicas e morfológicas que ecoam ao longo do curso evolutivo. Ao explorar a relação entre o trauma infantil e o TPB, emergem perspectivas cruciais que transcendem o âmbito psicológico, adentrando os domínios molecular e estrutural do desenvolvimento humano (3).

Diante do cenário apresentado, o Transtorno de Personalidade *Borderline* representa uma condição psiquiátrica complexa, de etiologia multifacetada com diversas implicações clínicas, neurológicas e epigenéticas. Deste modo, este trabalho buscou investigar os mecanismos morfofisiológicos e epigenéticos envolvidos no trauma sofrido na infância como fator de risco para o desenvolvimento de TPB. Evidenciando suas possíveis raízes biológicas e epigenéticas, podendo contribuir para *insights* em pesquisas futuras, incentivando a comunidade a investigar sobre a complexidade dessa relação, promovendo uma compreensão tanto da sociedade em geral quanto entre profissionais da saúde.

Assim, no presente artigo, utilizou-se da revisão sistemática com objetivo de compilar e organizar as informações e resultados provenientes de diversos trabalhos científicos, livros e outros materiais coletados nas plataformas *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), Google Acadêmico (SCHOLAR), PubMed e Science.gov. A revisão visou abordar a seguinte questão central: quais são os mecanismos morfofisiológicos e epigenéticos associados ao trauma infantil como fator de risco para o desenvolvimento do Transtorno de Personalidade Borderline (TPB)?

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Desenho do estudo

Os esforços implicados nesta pesquisa voltaram-se para uma Revisão Sistemática da literatura. De acordo com Lauren A. Maggio (5), “a revisão da literatura é uma parte vital da pesquisa em educação médica e deve ocorrer durante todo o processo de pesquisa. A revisão de literatura ajuda os pesquisadores a projetarem um estudo forte e comunicarem de forma eficaz, os resultados e a importância do estudo”.

O método escolhido para elaboração deste estudo visou aprofundar a compreensão por meio da análise crítica e da síntese da literatura já existente, trazendo luz ao tópico, criando conexões entre estudos revisados, identificando tendências e padrões, possibilitando direções futuras de pesquisa. Desse modo, buscou-se esboçar um panorama geral sobre a relação entre o trauma sofrido na infância e o desenvolvimento do Transtorno de Personalidade Borderline (TPB), voltado para uma perspectiva morfofisiológica e epigenética.

No que diz respeito às técnicas e recursos de coleta de dados e pesquisa, considerações sobre o trauma anterior à TPB foram examinadas. Em primeira instância, uma investigação qualitativa foi realizada com o intuito de aprofundar a compreensão das nuances relacionadas ao trauma como um fator de risco e/ou agravante no desenvolvimento TPB. Essa abordagem possibilitou investigar minuciosamente as complexidades.

Numa visão teórico-descritiva, diversos textos foram lidos e tratados com a finalidade de entender sobre o tema e compilar as principais publicações na área, incluindo revisões sistemáticas, integrativas e narrativas da literatura, estudos observacionais de coorte, estudos

de caso-controle, ensaios clínicos randomizados e livros texto. A seleção de textos para este trabalho incluiu pesquisa em bases eletrônicas de dados e busca manual por citações nas publicações selecionadas.

O intervalo de tempo considerado para a pesquisa foi delimitado entre os anos de 1997 e 2023. Na busca em bases de dados, foram empregadas palavras-chave que consistiam em um termo principal e termos associados, conforme apresentado no Quadro 2. Essas palavras-chave foram combinadas, e a pesquisa foi conduzida tanto em inglês quanto em português.

Quadro 2 – Termos utilizados na busca em bancos de dados.

Grupo 1: Termo principal	Grupo 2: Termos associados
“Transtorno de Personalidade Boderline (TPB)”	“Trauma Infantil” Epigenética “Alterações Neuromorfológicas” “Alterações Neuroendócrinas”

Fonte: os autores.

2.2 Estratégias de busca

De acordo com Ilza Leite Lopes (6), a estratégia de busca em banco de dados é “como uma técnica ou conjunto de regras para tornar possível o encontro entre uma pergunta formulada e a informação armazenada em uma base de dados”.

Durante as buscas em banco de dados, o sistema compara os registros para encontrar quais deles contêm os termos pesquisados. Uma maneira de fazer este procedimento ocorre quando o sistema faz essa comparação usando os operadores booleanos. Baseada na teoria da lógica aristotélica, a álgebra booleana consiste em um conjunto lógico, binário e bivalente criado pelo matemático George Boole na metade do século XIX.

Operadores Booleanos são palavras que informam ao sistema de busca como combinar os termos da pesquisa. Para Marcia J Bates (7),

os operadores booleanos são palavras ou grupos de palavras que podem ser combinados de diferentes formas para modificar o resultado da pesquisa. Os operadores lógicos de pesquisa ou operadores booleanos relacionam as palavras ou grupos de palavras no processo de montagem da pesquisa.

A relação entre os termos da busca se estabelece por meio dos operadores conectivos: AND, OR e NOT e significam, respectivamente, E, OU e NÃO. Estes devem sempre ser digitados em letras maiúsculas para diferenciá-los dos termos centrais pesquisados. Para realização da busca utilizou-se o operador booleano AND, a fim de combinar o termo principal com cada um dos termos secundários associados.

2.3 Metodologia

A pesquisa foi conduzida por meio de uma abordagem sistemática composta por três fases distintas:

1. Coleta de Fontes: a primeira etapa consistiu na coleta de títulos e resumos de diversas fontes bibliográficas, incluindo artigos científicos, livros, dissertações, teses e relatórios.
2. Seleção de Referências: na segunda fase, as referências coletadas foram cuidadosamente lidas e avaliadas, com o intuito de identificar aquelas que eram relevantes para o estudo em questão.
3. Análise e Citações: a terceira etapa envolveu uma análise minuciosa dos textos selecionados, culminando na escolha das citações que seriam incorporadas à revisão de literatura

Para a obtenção dos artigos, inicialmente, uma pesquisa foi conduzida em bancos de dados utilizando os termos indicados no Quadro 2. Posteriormente, uma refinada busca foi realizada para aprimorar os resultados obtidos. Essa abordagem empregou dois grupos de termos, sendo o primeiro grupo composto pelo termo principal e o segundo grupo constituído por termos secundários, como exemplificado no Quadro 2. O termo principal do primeiro

grupo foi combinado com cada termo do segundo grupo utilizando o operador booleano "AND".

Os títulos e resumos de todos os artigos identificados durante a pesquisa eletrônica foram submetidos a uma revisão criteriosa e, em seguida, arquivados com os respectivos *links* de acesso. Na sequência, esses dados foram inseridos em uma planilha da *Microsoft Excel* para fins de armazenamento. As buscas nos bancos de dados foram conduzidas em dois idiomas, português e inglês, para garantir uma cobertura abrangente.

Os critérios de inclusão dos textos vincularam-se a serem artigos de pesquisa, revisões sistemáticas, integrativas e narrativas da literatura, estudos observacionais de coorte, estudos de caso-controle, ensaios clínicos randomizados e Livros, em que houvesse dados sobre TPB, sua associação com o trauma infantil e suas repercussões, além da influência epigenética. Foram excluídos os textos que não foram disponibilizados, os textos incompletos, os textos que apareceram em duplicata e os textos que citavam o TPB, mas não discutiam sobre o tema. Os textos selecionados foram obtidos integralmente, lidos e devidamente analisados.

3 RESULTADOS

3.1 Seleção de Estudos

Por meio de consulta às plataformas e portais, em uma busca inicial, encontrou-se 32.862 trabalhos relacionados à Transtorno de Personalidade Borderline (TPB). O Portal Google Acadêmico demonstrou ter a maior representatividade dentre as publicações vislumbradas. Em seguida, a *Science. Gov*, a PubMed e, por fim, a *Scielo*, como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1 - Número de estudos por base/portal.

	Fontes da Pesquisa	Número de trabalhos registrados
1	Google acadêmico	29.100
2	PubMed	3.559
3	Science.Gov	155
4	Scielo	48

Fonte: conforme as bases em out. 2023.

Com a utilização do termos-chave na busca otimizada, exclui-se 17.615 textos. A Tabela 2 apresenta o total de referências obtidas na busca inicial utilizando os termos chave.

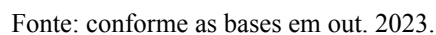
Tabela 2 - Resultado da combinação do termo principal Transtorno de Personalidade Borderline com os demais termos associados. A combinação (COMB.) foi realizada utilizando o operador (Op.) booleano “AND” .

Grupo 1	Grupo 2	Op.	Artigos identificados			
			PUBMED	SCIELO	GOOGLE ACADEMICO	SCIENCE.GOV
Transtorno de personalidade borderline	trauma infantil	AND	229	2	2	25
	epigenética		28	0	6280	59
	alterações neuromorfológicas		1	0	50	1
	alterações neuroendócrinas		4	0	8550	16
TOTAL			262	2	14.882	101

Fonte: conforme as bases em out. 2023.

Após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão e refinamento da busca, foram selecionados 839 registros, dos quais foram excluídos 71 trabalhos por datação anterior a 1º de janeiro de 1997, outros 219 registros por estarem escritos em idioma diferente do inglês ou português, enquanto outros 347 não foram considerados por indisponibilidade do texto completo. O *status* de elegibilidade para os 202 artigos restantes foi determinado de acordo com base no título, resumo e revisão cuidadosa e completa do manuscrito. Restando para a

Figura 1 - Diagrama dos artigos incluídos na síntese qualitativa.



Dos textos selecionados, 94,6% estavam em língua inglesa e os 5,4% remanescentes em português. O estudo mais antigo no período fixado para a busca apresentava data de 1997 e o mais recente, 2023. A escolha dos estudos considerou aqueles com dados originais que

descreviam de que maneira o trauma infantil impacta a morfofisiologia cerebral e a regulação epigenética, o que contribui para o desenvolvimento do TPB.

3.1 Características dos estudos selecionados

As características principais das referências incluídas neste trabalho estão apresentadas na Tabela 3 e Figura 2 respectivamente. Dos 55 estudos selecionados, 23 deles foram publicados entre os anos de 1997 e 2010, outros 14, publicados entre 2011 e 2014, dos 18 artigos restantes, publicados entre os anos de 2015 a 2023, 3 foram publicadas no ano de 2015, 2 publicadas em 2016, 3 publicadas em 2017, 2 em 2018, 1 em 2019, 1 em 2020, 4 no ano de 2021, 1 em 2022 e 1 em 2023, como mostrado na Tabela 3. As bibliografias incluídas tinham origem em diferentes países, incluindo Alemanha, Brasil, Estados Unidos, Espanha, Inglaterra, Holanda, Itália, Chile, Iran, Canadá, Austrália e suíça, conforme mostrado na Figura 2.

Tabela 3 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=55).
 (Continua).

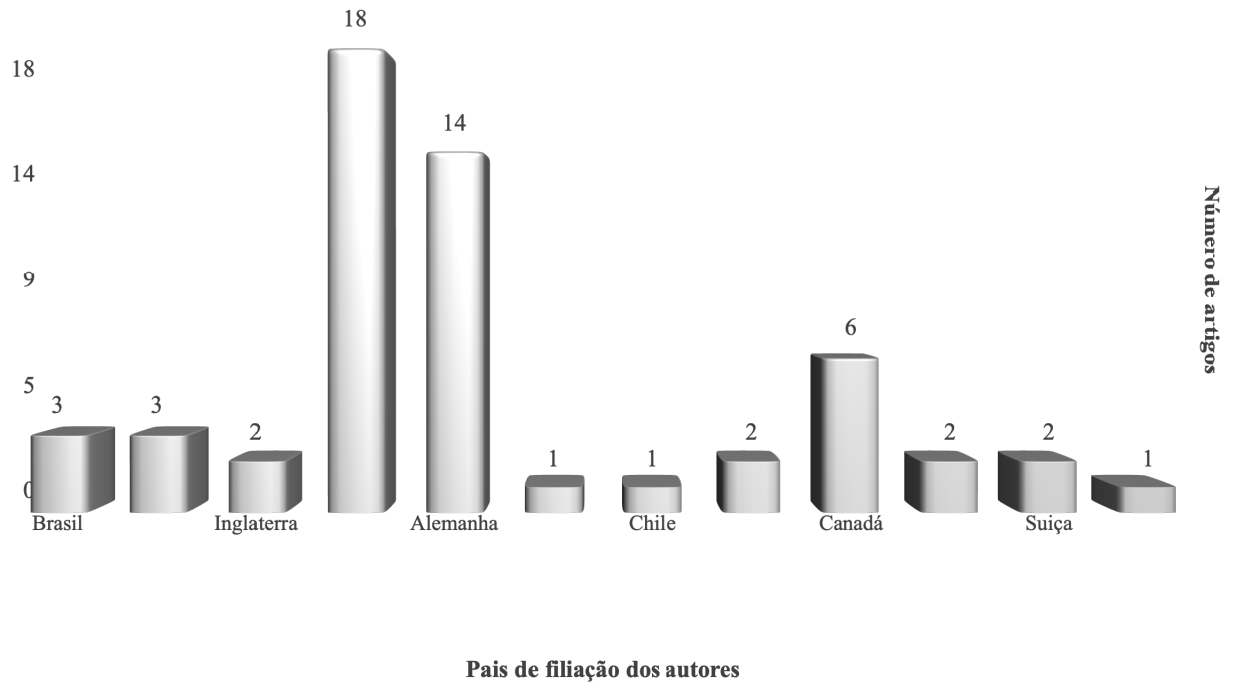
Ano da publicação	n (%)	Artigos incluídos
1997	1 (1,8%)	Figuerola [27]
2000	1 (1,8%)	Driessen M [31]
2001	2 (3,6%)	Zubieta JK [21] Herpertz SC [35]
2002	2 (3,6%)	Rinne T [20] Caspi A [49]
2003	2 (3,6%)	Bremner JD [15] Herman JP [37]
2004	3 (5,4%)	Friedel RO[26], Baattle CL [11] Lieb K [16]
2005	2 (3,6%)	Pruessner JC [38] Irle E [40]
2007	3 (5,4%)	Wingenfeld K [19] Ludascher P [23] Grosjean B [30]
2009	5 (9%)	Love TM[24] Wagner S [60] Slatkin M[44]Schmahl C[33] McGowan PO[54]
2010	2 (3,6%)	Prossin AR [25] Wagner S [61]
2011	2 (3,6%)	Mc Gowan PO [52] Perroud N [53]
2012	5 (9%)	Ruocco AC[32]Levine A [45]Soloff PH[39] Dannlowski U [41]Labonte B [58]
2013	4 (7,2%)	Carvalho Fernando S [21] Kuhlmann A [36] Snyder MA [28] Klengel T [57]
2014	3 (5,4%)	Maniam J [18] Suderman M [55] Hecht KF [12]
2015	3 (5,4%)	Issler O [46] Nuner FL[10] Kahn RS[29]
2016	2 (3,6%)	Nestler EJ [47] Martin- Blanco A[8]
2017	3 (5,4%)	Marinova Z [42] Cattane N[13] Rebeschini C [4]
2018	2 (3,6%)	Wolf EJ[43] Bulbena Cabre A [50]
2019	1 (1,8%)	Hausl AS[14]

Tabela 3 - Artigos incluídos na revisão classificados quanto ao ano de publicação (n=55). (Conclusão).

Ano da publicação	n (%)	Artigos incluídos
2020	1 (1,8%)	Mainali P[17]
2021	4 (7,2%)	Honorio LGF[34] Bozzatello P [9] Arranz MJ[51], Bozzatello P[3]
2022	1 (1,8%)	Quevedo Y [48]
2023	1 (1,8%)	Mahdi Malekpour[56]

Fonte: próprio autor.

Figura 2 - Quantidade de estudos selecionados por país de filiação dos autores.



Fonte: próprio autor.

Dos 55 artigos selecionados, 15 possuíam conteúdo de revisão bibliográfica, analisando sintomas, diagnóstico, terapias eficazes para TPB e mecanismos epigenéticos, alteração neuromorfofisiológicas e neuroendócrinas devido ao transtorno. Outras 2 bibliografias incluídas eram de natureza do tipo revisão sistemática. Dentre os estudos analisados, 12 consistiam em estudos observacionais na área do TPB sendo associada com trauma infantil e classificações com bases em medidas cerebrais. Os demais métodos encontrados nos estudos incluíram estudo longitudinal, metanálise, caso controle, coorte, e ensaios clínicos randomizados. Uma síntese dessas informações é apresentada na Tabela 4.

Tabela 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática da influência de traumas sofridos na infância com o posterior desenvolvimento do TPB.
(Continua)

Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
Figuerola [27]; 1997 - Estados Unidos	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Driessen M [31] ; 2000 - Estados Unidos	-	Qualitativo	Revisão bibliográfica
Zubieta JK [22]; 2001- Estados Unidos	20	Quantitativo	Ensaio clinico randomizado
Herpertz SC [35]; 2001 - Alemanha	24	Quantitativo	Caso - controle
Rinne T [20]; 2002 - Holanda	62	Quantitativo	Ensaio clinico randomizado
Caspi A [49]; 2002 - Reino Unido	953	Quantitativo	Estudo longitudinal
Bremner JD [15]; 2003 - Estados Unidos	41	Quantitativo	Caso - controle
Herman JP [37]; 2003 - Alemanha	63	Quantitativo	Caso - controle
Baattle CL [11]; 2004 - Estados Unidos	600	Quantitativo	Estudo observacional
Friedel RO [26]; 2004 - Estados Unidos	-	Qualitativo	Revisão bibliográfica
Lieb K [16]; 2004 - Alemanha	47	Quantitativo	Estudo observacional
Pruessner JC [38]; 2005 - Canadá	39	Quantitativo	Estudo Observacional
Irle E [40]; 2005 - Alemanha	55	Quantitativo	Caso - controle
Wingenfeld K [19]; 2007 - Alemanha	45	Quantitativo	Caso - controle
Ludascher P [23]; 2007 - Alemanha	24	Quantitativo	Ensaio clinico randomizado
Grosjean B [30]; 2007 - Estados Unidos	-	Qualitativo	Revisão bibliográfica
Love TM [24]; 2009 - Estados Unidos	19	Quantitativo	Estudo observacional
Wagner S [59]; 2009 - Alemanha	159	Qualitativo	Estudo observacional
Slatkin M[44]; 2009 - Estados Unidos	-	Qualitativo	Revisão sistemática
Schmahl C[33]; 2009 - Alemanha	125	Quantitativo	Caso - controle
McGowan PO[54]; 2009 - Canadá	36	Qualitativo	Caso - controle
Prossin AR [25]; 2010 - Estados Unidos	32	Qualitativo	Estudo observacional
Wagner S [60];2010 - Alemanha	159	Qualitativa	Estudo observacional
Mc Gowan PO [52]; 2011 - Canadá	-	Qualitativa	Estudo observacional
Perroud N [53]; 2011 - Suíça	2015	Qualitativa	Estudo observacional prospectivo
Ruocco AC [32]; 2012 - Canadá	425	Qualitativa	Metanalise

Tabela 4 - Principais características dos artigos incluídos nesta revisão sobre a temática da influência de traumas sofridos na infância com o posterior desenvolvimento do TPB.

Autor, ano e país	n	Tipo de estudo	Método
Levine A [45]; 2012 - Estados Unidos	-	Qualitativa	Estudo observacional
Soloff PH [39]; 2012 - Estados Unidos	120	Qualitativa	Caso - controle
Dannlowski U [41]; 2012- Alemanha	148	Quantitativo	Caso - controle
Labonte B [58]; 2012 - Canadá	41	Quantitativo	Caso - controle

Carvalho Fernando S [21]; 2013 - Alemanha	64	Quantitativo	Ensaio clinico randomizado
Kuhlmann A [36]; 2013- Alemanha	63	Quantitativo	Caso - controle
Snyder MA [28]; 2013- Estados Unidos	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Klengel T [57]; 2013 - Estados Unidos	-	Qualitativa	Revisão sistemática
Maniam J [18]; 2014 - Australia	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Suderman M [55]; 2014 - Canadá	40	Quantitativo	Estudo de coorte
Hecht KF [12]; 2014 - Estados Unidos	599	Quantitativo	Estudo de coorte
Issler O [46]; 2015 - Alemanha	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Nuner FL [10]; 2015 - Brasil	-	Qualitativo	Retrospectivo
Kahn RS [29]; 2015 - Holanda	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Nestler EJ [47]; 2016 - Estados Unidos	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Martin- Blanco A [8]; 2016 - Espanha	923	Quantitativo	Caso - controle
Marinova Z [42]; 2017 - Suíça	31	Quantitativo	Estudo Observacional
Cattane N[13]; 2017 - Inglaterra	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Rebeschini C [4]; 2017 - Brasil	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Wolf EJ [43]; 2018 - Estados Unidos	2186	Quantitativo	Metanalise
Bulbena Cabre A [50]; 2018 - Estados Unidos	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Hausl AS [14]; 2019 - Alemanha	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Mainali P [17]; 2020 - Estados Unidos	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Honorio LGF [34]; 2021 - Brasil	-	Qualitativa	Revisão Narrativa
Bozzatello P [9]; 2021 - Italia	-	Qualitativa	Revisão bibliográfica
Arranz MJ[51]; 2021 - Espanha	407	Quantitativo	Estudo de coorte
Bozzarelo P [1]; 2021 - Italia	-	Qualitativo	Revisão sistemática
Quevedo Y [48]; 2022 - Chile	11	Quantitativo	Estudo observacional
Mahdi Malekpour [56]; 2023 - Iran	-	Quantitativo	Revisão bibliográfica

Fonte: os autores.

Os estudos incluídos abordavam temas sobre a relação entre trauma na infância e o desenvolvimento do Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) com enfoque nas repercussões neuromorfológicas e epigenéticas. A Tabela 5 mostra as principais conclusões de cada um dos estudos analisados

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	n	Conclusões
-------------------	---	------------

Figueroa [27] 1997 Estados Unidos	-	O tipo e a amplitude do paciente com hiperreatividade da TPB ao ambiente, que muitas vezes se manifesta como hipersensibilidade em situações interpessoais, provavelmente é mediada por mecanismos noradrenérgicos, e esses processos estar mais intimamente relacionados a uma história de abuso sexual na infância. Por outro lado, a impulsividade, que está relacionada aos mecanismos serotoninérgicos, é a principal predisposição constitucional para o TPB, independentemente de haver ou não um histórico de trauma. A combinação de hiperatividade ambiental com impulsividade pode levar a um quadro clínico, muitas vezes visto no TPB, onde a impulsividade e o comportamento autodestrutivo são empregados para lidar com o estresse, o sofrimento e a disforia de ser hipersensível a estímulos interpessoais e outros estímulos ambientais.
Driessen M [31] 2000 Estados Unidos	-	Os sintomas e comportamentos do TPB estão parcialmente associados à interrupções nos processos neurocognitivos básicos, em particular, nos sistemas executivos de neurocognição e memória. Um corpo crescente de dados indica que o sistema glutamatérgico, em particular, o receptor do subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA), desempenha um papel importante na plasticidade neuronal, cognição e memória e pode estar subjacente à fisiopatologia de múltiplos distúrbios psiquiátricos.
Zubieta JK [22] 2001 Estados Unidos	20	O sistema opioide endógeno está envolvido nas respostas ao estresse, na regulação da experiência da dor e na ação dos opiáceos analgésicos. Ao examinar a função do sistema opioide e dos receptores μ -opioides no cérebro de indivíduos humanos saudáveis submetidos a dor sustentada, a dor induziu a liberação regional de opioides endógenos interagindo com os receptores μ -opioides em várias regiões cortical e subcortical do cérebro. A ativação do sistema receptor μ -opioide foi associada a reduções nas classificações sensoriais e afetivas da experiência da dor, com envoltimentos neuroanatômicos distintos. Esses dados demonstram o papel central dos receptores μ -opioides e seus ligantes endógenos na regulação dos componentes sensoriais e afetivos da experiência da dor.
Herpertz SC [35] 2001 Alemanha	24	Sugere-se que a ativação aprimorada da amígdala no TPB reflete as emoções intensas e lentamente diminuindo comumente observadas em resposta até mesmo a estressores de baixo nível. O córtex perceptivo dos indivíduos limítrofes pode ser modulado através da amígdala, levando ao aumento da atenção aos estímulos ambientais emocionalmente relevantes.
Rinne T [20] 2002 Holanda	62	Pacientes com TPB cronicamente abusados tiveram uma resposta significativamente aumentada de corticotropina (ACTH) e cortisol ao desafio DEX/CRH em comparação com indivíduos não abusados.

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	n	Conclusões
Caspi A [49] 2002 Reino Unido	953	Verificou-se que um polimorfismo funcional no gene que codifica a enzima metabolizadora de neurotransmissores monoamina oxidase A (MAOA) modera o efeito do mau tratamento. Crianças maltratadas com um genótipo que conferia altos níveis de expressão de MAOA eram menos propensas a desenvolver problemas antissociais. Essas descobertas podem explicar em parte por que nem todas as vítimas de maus-tratos crescem para vitimar outras pessoas, e fornecem evidências epidemiológicas de que os genótipos podem moderar a sensibilidade das crianças a insultos ambientais.

Bremner JD [15] 2003 Estados Unidos	41	Pacientes com Transtorno de estresse pós traumático (TEPT) tiveram níveis médios de cortisol em grupo 61% mais altos no período de tempo que levou ao desafio cognitivo e níveis de cortisol em 46% mais altos durante o período de tempo do desafio cognitivo, em comparação com os controles. Tanto os pacientes com TEPT quanto os controles tiveram um aumento semelhante de 66 a 68% nos níveis de cortisol em relação à sua própria linha de base com o desafio cognitivo. Após o desafio cognitivo, os níveis de cortisol caíram em ambos os grupos e foram semelhantes nos grupos de TEPT e controle. Pacientes com TEPT pareciam ter uma resposta aumentada ao cortisol em antecipação a um desafio cognitivo em relação aos controles. Embora tenha sido encontrado o cortisol baixo na linha de base, não parece haver um comprometimento na resposta do cortisol aos estressores no TEPT.
Herman JP [37] 2003 Alemanha	63	A revisão documenta os principais mecanismos extrínsecos e intrínsecos responsáveis pela regulação dos neurônios CRH sensíveis ao estresse do núcleo paraventricular hipotalâmico, que somam entradas excitatórias e inibitórias em um sinal secretor líquido na glândula pituitária. As regiões que inervam diretamente esses neurônios estão preparadas para transmitir informações sensoriais, incluindo aferentes viscerais, nociceptores e órgãos circunventriculares, promovendo assim respostas 'reativas' de corticosteróides aos desafios homeostáticos emergentes. Entradas indiretas das estruturas associadas às límbicas são capazes de ativar essas mesmas células na ausência de desafios fisiológicos francos; tais sinais 'antecipadores' regulam a liberação de glicocorticóides em condições em que desafios físicos podem ser previstos, seja por programas inatos ou estímulos condicionados.
Baattle CL [11] 2004 Estados Unidos	600	As taxas de maus-tratos na infância entre indivíduos com transtornos de personalidade são geralmente altas (73% relatando abuso; 82% relatando negligência). Como esperado, o TPB foi mais consistentemente associado ao abuso e negligência na infância do que outros diagnósticos de transtorno de personalidade.
Friedel RO [26] 2004 Estados Unidos	-	Há evidências de que a disfunção da dopamina (DA) também pode estar associada ao TPB que a atividade de DA desempenha um papel importante no processamento de informações emocionais, controle de impulsos e cognição. Os resultados desta revisão sugerem que a disfunção da DA está associada a três dimensões da TPB, ou seja, desregulação emocional, impulsividade e comprometimento cognitivo-perceptual. A principal limitação dessa hipótese é que as evidências revisadas são circunstanciais.
Lieb K [16] 2004 Alemanha	47	Pacientes com TPB apresentaram níveis significativamente mais altos de cortisol salivar do que os controles saudáveis, como demonstrado pelo cortisol total mais alto em resposta ao despertar e níveis diários totais mais altos de cortisol. A avaliação ambulatorial do cortisol salivar é uma abordagem adequada para estudar os parâmetros básicos do eixo HHA em pacientes com TPB. O aumento da atividade adrenal e a diminuição da sensibilidade de feedback do eixo HHA podem caracterizar a TBP.

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	n	Conclusões
Pruessner JC [38] 2005 Canadá	39	Uma associação clara entre essas medidas de personalidade e o volume do hipocampo foi evidente em ambas as populações. Em populações jovens e idosas, pessoas com maior autoestima e <i>locus</i> de controle interno também tinham hipocampus maiores.

Irle E [40] 2005 Alemanha	55	Sintomas psicóticos mais fortes e traços de personalidade esquizóides em indivíduos limítrofes foram significativamente relacionados à redução da assimetria à esquerda. Sintomas clínicos mais fortes relacionados ao trauma e déficits neuropsicológicos estavam significativamente relacionados ao menor tamanho do hipocampo. Os resultados são consistentes com os achados anteriores de redução do tamanho do hipocampo em TPB e TEPT. O tamanho reduzido do córtex parietal direito em indivíduos com TPB pode refletir um déficit de neurodesenvolvimento do hemisfério direito.
Wingenfeld K [19] 2007 Alemanha	45	Explorou os níveis de cortisol livre na urina durante a noite, mostrando níveis mais elevados de cortisol em pacientes com TPB do que em controles. Foi encontrada uma associação positiva entre os escores de cortisol e depressão, enquanto o número de sintomas de TEPT foi negativamente correlacionado com a liberação de cortisol. Esses achados sugerem que alterações na liberação de cortisol no TPB estão fortemente associadas à gravidade da psicopatologia.
Ludascher P [23] 2007 Alemanha	24	Encontramos limiares de dor significativamente elevados em pacientes com TPB em comparação com controles saudáveis, mas nenhuma diferença entre pacientes e controles nos limiares de detecção. Em pacientes, foi revelada uma correlação positiva significativa entre os limiares de dor e a dissociação, bem como entre os limiares de dor e a excitação aversiva. Além de demonstrar uma estreita correlação entre os limiares de dor e os sintomas de estresse em pacientes com TPB, este estudo replicou achados anteriores de redução da percepção de dor em pacientes com TPB. Medir limiares de dor elétrica é um método válido e razoável para estudos maiores.
Grosjean B [30] 2007 Estados Unidos	-	Estudos dos componentes neurocomportamentais do TPB mostraram que seus sintomas e comportamentos estão parcialmente associados a interrupções nos processos neurocognitivos básicos, em particular, nos sistemas executivos de neurocognição e memória. Um corpo crescente de dados indica que o sistema glutamatérgico, em particular, o receptor do subtipo N-metil-D-aspartato (NMDA), desempenha um papel importante na plasticidade neuronal, cognição e memória e pode estar subjacente à fisiopatologia de múltiplos distúrbios psiquiátricos. Neste artigo, revisa-se a literatura sobre o TPB e seus déficits cognitivos e os dados atuais sobre neurotransmissão glutamatérgica e NMDA. Propõe-se que múltiplas disfunções cognitivas e sintomas apresentados por pacientes com TPB, como dissociação, psicose e nocicepção prejudicada, podem resultar da desregulação da neurotransmissão NMDA. Esse comprometimento pode ser o resultado de uma combinação de vulnerabilidade biológica e influências ambientais mediadas pela neurotransmissão NMDA.
Love TM[24] 2009 Estados Unidos	19	Alta impulsividade e baixos escores de deliberação foram associados a concentrações regionais significativamente mais altas do receptor μ -opióide e maior ativação do sistema opioide endógeno induzida pelo estresse. Os efeitos foram obtidos em regiões envolvidas no comportamento motivado e nos efeitos das drogas de abuso: córtex pré-frontal e orbitofrontal, cíngulo anterior, tálamo, núcleo accumbens e amígdala basolateral. A disponibilidade do receptor de opioides μ e a magnitude da ativação endógena de opioides induzida pelo estresse nessas regiões foram responsáveis por 21 a 49% da variância nesses traços de personalidade.

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	n	Conclusões
Wagner S [59] 2009 Alemanha	159	As análises de regressão confirmaram um efeito decrescente do abuso sexual infantil às reações cumulativas relacionadas ao evento grave de vida (EGV) e o comprometimento dos EGV no escore de soma da Barratt Impulsiveness Scale (BIS). Em relação à pontuação de soma do BIS, todos os EGV, exceto o estupro, foram associados a uma diminuição da impulsividade em portadores dos alelos SS/SL e um aumento da pontuação de soma de BIS em portadores do alelo LL.

Slatkin M[44] 2009 Estados Unidos	-	As alterações epigenéticas, que modificam a expressão gênica, são comparadas a mutações no que diz respeito ao seu efeito no risco de doença. Os resultados indicam que, se uma mudança epigenética e uma mutação têm o mesmo impacto no risco de doença e são encontradas com a mesma frequência na população, contribuirão igualmente para o risco médio. No entanto, a mutação terá uma contribuição maior para o risco de recorrência, devido à taxa mais rápida de perda de modificações epigenéticas. Isso sugere que as alterações epigenéticas hereditárias podem ter dificuldade em explicar a falta de hereditariedade em doenças complexas, a menos que sejam mais comuns ou tenham efeitos mais pronunciados do que as mutações.
Schmahl C[33] 2009 Alemanha	125	O artigo destaca a importância de classificar subgrupos de pacientes com TPB. O TEPT comorbidade pode estar relacionado a alterações volumétricas em regiões cerebrais que são de importância central para a nossa compreensão da psicopatologia limítrofe.
McGowan PO[54] 2009 Canadá	36	Os resultados sugerem uma regulação negativa específica na expressão do receptor de glicocorticoides, particularmente na variante 1F, no hipocampo de vítimas de suicídio com histórico de abuso na infância. Essa desregulação molecular pode contribuir para a compreensão dos mecanismos neurobiológicos subjacentes ao risco de suicídio em indivíduos com histórico de adversidade na infância.
Prossin AR [25] 2010 Estados Unidos	32	Os pacientes mostraram maior BPND μ -opióide regional do que os indivíduos de comparação na linha de base (estado neutro) bilateralmente no córtex orbitofrontal, caudado e núcleo accumbens e na amígdala esquerda, mas menor BPND no tálamo posterior. A indução de tristeza foi associada a maiores reduções na BPND (ativação do sistema opioide endógeno) no grupo de pacientes do que no grupo de comparação no cíngulo anterior pré-genu, córtex orbitofrontal esquerdo, plau ventral esquerdo, amígdala esquerda e córtex temporal inferior esquerdo. Os pacientes mostraram evidências de desativação endógena do sistema opioide no núcleo esquerdo accumbens, no hipotálamo e no hipocampo/para-hipocampo direito em relação aos sujeitos de comparação. As correlações das medidas de linha de base com a Escala de Experiências Dissociativas e a ativação do sistema opioide endógeno com a Escala de Impulsividade Barratt não permaneceram significativas após a correção para múltiplas comparações.
Wagner S [60] 2010 Alemanha	159	O abuso sexual na infância esta negativamente associado à agressão impulsiva em portadores do polimorfismo BDNF Val66Met. Estudos futuros devem estender nossas descobertas envolvendo variantes gênicas da via BDNF e outros fatores neurotróficos. Além disso, deve ser de particular interesse se o BDNF Val66Met está associado à regulação de outros fenótipos de TPB.
Mc Gowan PO [52] 2011 Canadá	-	Os resultados sugerem pela primeira vez que a resposta epigenética ao cuidado materno é coordenada em clusters em amplas áreas genômicas. Os dados indicam que a resposta epigenética ao cuidado materno envolve não apenas promotores gênicos candidatos únicos, mas inclui sequências transcricionais e intragênicas, bem como aquelas que residem distantemente dos locais de início da transcrição.

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	n	Conclusões
Perroud N [53] 2011 Suíça	2015	O sangue periférico pode servir como um proxy para efeitos ambientais nos processos epigenéticos. Esses achados sugerem que os eventos iniciais da vida podem impactar permanentemente o eixo HPA através de modificações epigenéticas do gene NR3C1. Este é um mecanismo pelo qual os maus-tratos na infância podem levar à psicopatologia da idade adulta.

Ruocco AC[32] 2012 Canadá	425	Os pacientes apresentaram uma diminuição média de 11% e 13% no tamanho do hipocampo e da amígdala. Essas diferenças volumétricas não foram atenuadas em pacientes sendo tratados com medicamentos psicotrópicos. Esses achados sugerem reduções modestas de volume da amígdala e do hipocampo bilateralmente no TPB, o que não pode ser atribuído ao estado de doença ou à psicopatologia comórbida. Volumes diminuídos dessas estruturas límbicas-chave podem ser promissores como endofenótipos candidatos para TPB.
Levine A [45] 2012 Estados Unidos	-	O estresse no início da vida leva a mudanças nas modificações de histonas na idade adulta, essas modificações de histonas são predominantes no córtex frontal de jovens adultos, embotam a gravidade do comportamento emotivo anormal e melhoram as respostas ao tratamento antidepressivo para adolescentes
Soloff PH[39] 2012 Estados Unidos	120	Encontraram diferenças significativas nas concentrações de matéria cinzenta entre os pacientes com TPB e os que não possuem o transtorno, sugerindo um possível papel para circuitos neurais específicos no comportamento suicida. As áreas afetadas incluem estruturas orbitais frontais, temporais, insulares e paralímbicas, amplamente envolvidas na regulação emocional, controle comportamental, função cognitiva executiva e resposta adaptativa em situações sociais. A vulnerabilidade ao comportamento suicida na TPB, especialmente o comportamento de alta letalidade, pode ser devido à interferência afetiva em momentos de estresse com as funções comportamentais específicas dessas estruturas.
Dannlowski U [41] 2012 Alemanha	148	O maus-tratos na infância está associado a mudanças funcionais e estruturais notáveis, mesmo décadas depois, na idade adulta. Essas mudanças se assemelham fortemente aos achados descritos na depressão e no TEPT. Portanto, os resultados atuais podem sugerir que a hiperresponsividade límbica e os volumes hipocámpais reduzidos podem ser mediadores entre as experiências de adversidades durante a infância e o desenvolvimento de distúrbios emocionais.
Labonte B [58] 2012 Canadá	41	Experimentos de validação mostraram que as alterações na metilação do promotor do gene ALS2 eram específicas para a fração de células neuronais. Testes funcionais revelaram que a hipermetilação em locais específicos no promotor do ALS2 reduz a atividade transcricional, associada à diminuição da expressão de uma variante importante de mRNA no HPC de indivíduos que completaram o suicídio. Esses resultados destacam a importância das modificações moleculares induzidas por adversidades na infância nas funções cerebrais. Em resumo, o estudo sugere que adversidades na infância provocam modificações sustentadas na metilação do DNA em todo o genoma, relacionadas a alterações nos padrões de transcrição que podem ser relevantes para compreender o risco de suicídio em indivíduos que sofreram abusos durante a infância.
Carvalho Fernando S [21] 2013 Alemanha	64	A administração aguda de hidrocortisona aumenta a inibição da resposta dos estímulos faciais em pacientes com TPB e controles saudáveis, independentemente de sua valência emocional. Os resultados concordam com a sugestão de que o aprimoramento moderado do cortisol aumenta a inibição de distratores irrelevantes para a tarefa.

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	n	Conclusões
Kuhlmann A [36] 2013 Alemanha	63	A substância cinzenta dos pacientes com TPB foi reduzida no hipocampo, mas aumentou no hipotálamo em comparação com participantes saudáveis. O volume hipotalâmico se correlacionou positivamente com a história de traumatização em pacientes com TPB. Nenhuma alteração significativa foi encontrada na amígdala e no córtex cingulado anterior.

Snyder MA [28] 2013 Estados Unidos	-	Evidências de modelos animais e estudos em humanos implicam uma disfunção dos NMDARs tanto na progressão da doença quanto nos sintomas da esquizofrenia. Além disso, mutações em muitos dos fatores de risco genéticos conhecidos para esquizofrenia sugerem que a hipofunção do NMDAR é um ponto de convergência para a esquizofrenia. Nesta revisão, discutimos como a função NMDAR interrompida leva ao neurodesenvolvimento alterado que pode contribuir para a progressão e desenvolvimento de sintomas de esquizofrenia, particularmente déficits cognitivos.
Klengel T [57] 2013 Estados Unidos	-	Mudanças epigenéticas, particularmente na região promotora do gene FKBP5, estão ligadas à ativação diferencial desse gene em resposta ao abuso infantil. Essas alterações na estrutura da cromatina, associadas a elevados níveis de cortisol, resultam em mudanças duradouras na metilação do DNA, afetando a resposta contínua do FKBP5 à ativação do receptor glicocorticóide. Essas modificações moleculares impactam não apenas o sistema hormonal do estresse, mas também circuitos neuronais e sistemas imunológicos, aumentando o risco de distúrbios psiquiátricos, imunológicos e metabólicos em adultos expostos a traumas na infância.
Maniam J [18] 2014 Australia	-	A investigação ambiental pode identificar fatores determinantes da vulnerabilidade e resiliência à experiência do início da vida, ajudando a minimizar a incidência de doenças metabólicas. Mecanismos subjacentes aos déficits metabólicos pós-estresse no início da vida merecem mais atenção, especialmente considerando o ambiente subsequente e sua modulação do impacto negativo nos resultados comportamentais e metabólicos.
Suderman M [55] 2014 Canadá	40	Encontramos 997 promotores de genes diferencialmente metilados (311 hipermetilados e 686 hipometilados) em associação com abuso infantil e esses promotores foram enriquecidos para genes envolvidos em vias de sinalização de células-chave relacionadas à regulação e desenvolvimento transcricional. Usando o sequenciamento de bissulfito-pirose, a metilação associada ao abuso (MeDIP) no gene da metaloproteinase, PM20D1, foi validada e depois replicada em mais 27 machos. A metilação associada ao abuso foi observada em 39 microRNAs; em 6 deles, o estado hipermetilado foi consistente com a hipometilação de seus alvos gênicos a jusante.
Hecht KF [12] 2014 Estados Unidos	599	O maus-tratos infantis foi estabelecido como um fator de risco para o transtorno de personalidade limítrofe (BPD). As crianças maltratadas tinham pontuações gerais mais altas de características limítrofes, pontuações mais altas em cada subescala individual e eram mais propensas a serem identificadas como de alto risco de desenvolvimento de TPB por meio de altas pontuações em todas as 4 subescalas. A crônica de maus-tratos previu escores de características limítrofes gerais mais altas e padrões de início e receção de maus-tratos previram significativamente se um participante atenderia aos critérios para o grupo de alto risco. Implicações das descobertas e recomendações para intervenção são discutidas.

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	n	Conclusões
Issler O [46] 2015 Alemanha	-	Estudos recentes revelaram que pacientes com distúrbios psiquiátricos alteraram os perfis de expressão do microRNA (miRNA) na circulação e no cérebro. Além disso, estudos em animais mostraram que a manipulação dos níveis de miRNAs específicos no cérebro pode alterar o comportamento. Os estudos analisados destacam o potencial dos níveis de miRNA para serem usados no diagnóstico de distúrbios psiquiátricos e sugerem que os miRNAs cerebrais podem se tornar novos alvos de tratamento para distúrbios psiquiátricos.

Nuner FL[10] 2015 Brasil	-	Os resultados apontaram para forte influência da impulsividade e do histórico de abuso emocional na infância sobre os sintomas de TPB. Histórico de abuso físico e sexual, embora estes contribuam para aumento dos sintomas, não apresentou poder de predição além do que as outras variáveis já predizem.
Kahn RS[29] 2015 Holanda	-	No momento dos primeiros sintomas psicóticos, os processos neurobiológicos subjacentes à esquizofrenia já estão em andamento há muitos anos. Embora o aumento da síntese de DA possa ser a via comum final para a psicose, a hipofunção do NMDAr, a diminuição da sinalização GABA-érgica associada e o aumento do estado pró-inflamatório do cérebro podem ser mecanismos importantes subjacentes à disfunção cognitiva. A contribuição dessas vias fisiopatológicas para o quadro clínico da esquizofrenia provavelmente varia de acordo com o indivíduo. Se pretendemos intervir antes que a janela de oportunidade seja fechada e os desvios no cérebro se tornem rígidos, será fundamental incluir a deterioração cognitiva no diagnóstico de esquizofrenia em vez de adiar o diagnóstico até o início dos sintomas psicóticos muitos anos depois. Enquanto isso, intervenções eficazes, com altos números necessários para o lar, devem ser consideradas para grupos de risco.
Nestler EJ [47] 2016 Estados Unidos	-	Os transtornos psiquiátricos, que estão entre as principais causas de carga de doenças em todo o mundo, impõem um fardo cada vez maior à humanidade. Todas as principais síndromes psiquiátricas são condições complexas e heterogêneas resultantes da interação de vários fatores, incluindo experiências genéticas, neurobiológicas, culturais e de vida. Além disso, cada uma dessas síndromes é caracterizada por alterações funcionais e transcricionais em várias regiões do cérebro límbico implicadas na regulação das respostas ao estresse, recompensa e cognição
Martin-Blanco A [8] 2016 Espanha	923	Ao investigar a contribuição de variantes genéticas no eixo HPA e explorar o efeito modulador do trauma infantil em uma grande amostra de pacientes e controles com TPB. O DNA foi obtido de uma amostra de 481 indivíduos com TPB e 442 controles. Foram analisadas as diferenças caso-controle nas frequências alélicas de 47 polimorfismos em 10 genes do eixo HPA. A modulação de associações genéticas pela presença de trauma infantil também foi investigada dividindo a amostra em três grupos: TPB com trauma, TPB sem trauma e controles. Dois polimorfismos FKBP5 (rs4713902-C e rs9470079-A) mostraram associações significativas com o TPB. Também houve associações entre BPD e combinações de haplótipos dos genes FKBP5 e CRHR1. Dois alelos FKBP5 foram mais frequentes em indivíduos com DBP com histórico de abuso físico e negligência emocional e duas variantes CRHR2 (rs4722999-C e rs12701020-C) em indivíduos com TPB com abuso sexual e físico. Nossas descobertas sugerem uma contribuição das variantes genéticas do eixo HPA para a patogênese da TPB e reforçam a hipótese do efeito modulador do trauma infantil no desenvolvimento desse transtorno.

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Continua).

Autor, ano e país	n	Conclusões
-------------------	---	------------

Marinova Z [42] 2017 Suíça	31	As modificações de metilação do DNA indicaram associações significativas em todo o experimento com os seguintes domínios complexos de sintomas pós-traumáticos: dissociação, comportamento de redução de tensão e comportamento sexual disfuncional. Os locais de CpG diferencialmente metilados foram mapeados para os genes huntington associado proteína 1 (HAP1), proteína de ligação RAN 2 (RANBP2) e subunidade do proteossoma alfa 4 (PSMA4), respectivamente. Além disso, a metilação de cg07225277 localizada na carnosina sintase 1 (CARNS1) correlacionou-se com a complexidade dos sintomas de trauma. Nossos dados piloto sugerem correlação de modificações de metilação de DNA com sintomas pós-traumáticos complexos em idosos submetidos a traumas infantis prolongados e complexos. Estudos mais abrangentes e elaborados devem ser realizados para analisar modificações epigenéticas associadas ao CPTSD.
Cattane N[13] 2017 Inglaterra	-	TPB ainda não tem uma variante genética específica ou mecanismo biológico exclusivo associado. O início desse distúrbio parece depender da combinação de predisposição genética e fatores ambientais adversos na infância. Sistemas biológicos como o eixo HPA, neurotransmissão, sistema opioide endógeno e neuroplasticidade estão implicados na patogênese do TPB, com estudos de neuroimagem indicando alterações no hipocampo e na amígdala. Eventos estressantes, especialmente o trauma infantil, são considerados influentes no desenvolvimento do TPB, possivelmente através de mecanismos epigenéticos. Embora haja indícios de interação complexa entre TPB, adversidades na infância e marcas epigenéticas, são necessárias mais pesquisas para compreender o papel do histórico genético e eventos traumáticos na infância.
Rebeschini C[4] 2017 Brasil	-	Observou-se a necessidade de mais pesquisas a respeito de todos os Transtornos da Personalidade, principalmente no que se refere à etiologia e epidemiologia destes. Além disso, aponta-se para a importância do desenvolvimento de novos instrumentos de avaliação, assim com o intervenções ainda na infância, com o objetivo de prevenir o desenvolvimento de possíveis transtornos na fase adulta.
Wolf EJ[43] 2018 Estados Unidos	218 6	Os resultados sugerem que o estresse traumático está associado à idade epigenética avançada e aumentam a possibilidade de que as células integrais à manutenção e responsividade do sistema imunológico desempenhem um papel nisso. Este estudo destaca a necessidade de pesquisas adicionais sobre os mecanismos biológicos que ligam o estresse traumático à idade acelerada da metilação do DNA e a importância de promover nossa compreensão das consequências neurobiológicas e de saúde do Transtorno de Estresse Pós Traumático.
Bulbena Cabre A [50] 2018 Estados Unidos	-	Modificações epigenéticas de genes relacionados ao neurodesenvolvimento e estresse são sugeridas para fundamentar a relação entre o adversário no início da vida e o transtorno de personalidade limítrofe. Apenas estudos limitados investigaram o papel das interações gene-ambiente e das mudanças epigenéticas na gênese dos transtornos de personalidade antissociais, esquizotípicas e evitantes. Considerando a falta de tratamento farmacológico para a maioria dos transtornos de personalidade, as evidências emergentes sobre o papel crítico do G×E e as mudanças epigenéticas na gênese dos transtornos de personalidade podem ajudar a desenvolver abordagens terapêuticas mais orientadas biologicamente.
Hausl AS[14] 2019 Alemanha	-	A proteína de ligação FK506 51 (FKBP51) foi recentemente identificada como um alvo terapêutico promissor para transtornos psiquiátricos relacionados ao estresse e resultados metabólicos relacionados à obesidade.

Tabela 5 - Principais conclusões dos artigos incluídos nesta revisão (Conclusão).

Autor, ano e país	n	Conclusões
-------------------	---	------------

Mainali P[17] 2020 Estados Unidos	-	O abuso infantil é um fator de risco para o desenvolvimento de TPB e é uma preocupação pública. Compreender o impacto dos fatores de stress negativos na vida adulta exige uma atenção séria no dia gnóstico e intervenção precoces.
Honorio LGF[34] 2021 Brasil	-	A teoria que integra a neurobiologia, epigenética ambiente parece ser a explicação mais plausível para a origem do TPB. No entanto, são necessários mais estudos para compreender se esses achados são característicos do transtorno ou resultam dele, bem como para investigar as correlações entre aspectos anatômicos, funcionais, genéticos e ambientais na patogênese do TPB
Bozzatello P [9] 2021 Italia	-	Transtorno de Personalidade Borderline (TPB), quando se manifesta em idades jovens, têm implicações significativas tanto do ponto de vista clínico quanto socioeconômico. Detectar precocemente esse transtorno é crucial, e o primeiro passo envolve a triagem de fatores de risco comuns em jovens, a fim de monitorar indivíduos em risco e estabelecer tratamentos específicos. Atualmente o diagnóstico do TPB ainda depende principalmente da avaliação clínica, apoiada por entrevistas de diagnóstico estruturadas e questionários de autorrelato. Além disso, ferramentas laboratoriais e instrumentais podem ser úteis para descartar comorbidades médicas que possam apresentar sintomas semelhantes ao TPB. É fundamental também considerar o diagnóstico diferencial com outros transtornos psiquiátricos, como os de humor.
Arranz MJ[51] 2021 Espanha	407	Estudos mostraram que modificações epigenéticas, como a metilação do DNA podem modular as interações gene x ambiente e o impacto no neurodesenvolvimento. Essas alterações do cromossomo X podem explicar parcialmente a prevalência e apresentação de gênero diferente da TPB. Em apoio a essa hipótese, as análises de enriquecimento genético também revelaram alterações epigenéticas nos genes que controlam a regulação dos estrogênios, embora seja necessária uma confirmação adicional desses achados. Alterações de metilação também foram observadas em genes envolvidos na neurogênese, diferenciação de neurônios, desenvolvimento, regulação e morfogênese.
Bozzarelo P [1] 2021 Italia	-	A associação de fatores ambientais e genéticos com experiências traumáticas precoces pode promover o início da TPB em idade precoce. A experiência de abuso, negligência e vitimização na infância, traços temperamentais de agressão impulsiva e afetividade negativa interagindo com ambiente familiar disfuncional, anormalidades volumétricas e funcionais em áreas frontolimbicas associadas a trauma precoce e polimorfismos específicos de genes (MAOA; 5-HTTLPR; FKBP5; CRHR2; 5HTTR; COMT) caracterizam indivíduos com alto risco de desenvolver TPB.
Quevedo Y [48] 2022 Chile	11	A psicoterapia focada na patologia da personalidade pode levar a alterações na metilação do DNA causando não apenas uma melhora sintomática mas também uma reprogramação da adaptação fenotípica ao ambiente interpessoal.
Mahdi Malekpour [56] 2023 Iran	-	A psicoterapia focada na patologia da personalidade pode levar a alterações na metilação do DNA causando não apenas uma melhora sintomática mas também uma reprogramação da adaptação fenotípica ao ambiente interpessoal. O gene FKBP5 tem papel vital nos transtornos psiquiátricos induzidos pelo estresse, no eixo HPA e no corpo humano. Apesar do conhecimento limitado das suas dimensões biológicas, é evidente que as mutações do FKBP5 podem contribuir significativamente para a manifestação e progressão de transtornos de personalidade e convulsões funcionais, influenciando a expressão do FKBP51 e da amígdala. Os resultados deste estudo estabelecem a importância do FKBP51 como um alvo terapêutico promissor para transtornos psiquiátricos induzidos por estresse.

Fonte: os autores.

4 DISCUSSÃO

O crescimento infantil representa um processo dinâmico, caracterizado pela construção, aquisição e interação de novas habilidades, as quais emergem a partir da remodelação cerebral, fenômeno conhecido como plasticidade cerebral, ou neuroplasticidade. Nos primeiros anos de vida, ocorre um acentuado desenvolvimento infantil, acompanhado de uma expressiva plasticidade cerebral. Qualquer perturbação, seja no ambiente circundante ou no indivíduo em si, exerce um impacto significativo na aquisição de habilidades motoras, cognitivas e psicossociais. A partir das primeiras experiências de apego, os sujeitos obtêm informações importantes sobre a sua identidade e capacidades para regular experiências internas e estratégias comportamentais para manter a proximidade com os outros (3).

A correlação entre eventos traumáticos precoces e TPB tem sido amplamente pesquisada nas últimas décadas, recebendo cada vez mais validação científica, embora nem sempre consistente. O trauma na infância é considerado o principal fator ambiental envolvido no TPB, sendo que entre os pacientes diagnosticados com o transtorno, uma taxa de 30 a 90% sofreu algum tipo de abuso ou negligência durante a infância (8). Na verdade, foi observado que traumas precoces representam um gatilho para o desenvolvimento de vários traços de TPB, como instabilidade afetiva, desregulação emocional e comportamentos autodestrutivos (ou seja, abuso de substâncias e condutas de automutilação). Essas experiências traumáticas são representadas principalmente por abuso verbal, emocional, físico e sexual, negligência emocional e física e exposição crônica à vitimização entre pares (*bullying*) (9).

Um estudo retrospectivo, com uma amostra de 748 pacientes portadores de TPB, entre 18 e 63 anos, realizado por Nunes e colaboradores (10), em que os participantes responderam a um questionário para levantamento do perfil sociodemográfico e econômico; a um questionário para avaliação de sintomas do transtorno da personalidade borderline; ao questionário sobre Traumas na Infância (QUESI) e à Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11), constatou, por meio de análises de regressão linear hierárquica, forte influência do traço de impulsividade e do histórico de abuso emocional na infância sobre os sintomas do transtorno. Tais resultados estão de acordo com os modelos teóricos mais atuais acerca dos fatores predisponentes ao transtorno da personalidade borderline, que apontam para a influência independente de vulnerabilidades individuais (como impulsividade) e traumas na infância no desenvolvimento do transtorno na idade adulta.

De acordo com as teorias de diátese-estresse de etiologia limítrofe (11), experiências traumáticas precoces em termos de abuso, negligência e vulnerabilidade herdada (traços temperamentais específicos e polimorfismos genéticos) desempenham um papel sinérgico para a promoção características de personalidade limítrofe. Nessa perspectiva, não podemos considerar fatores únicos predisponentes ao TPB precoce como insultos pontuais que produzem o transtorno por si só, mas sim como fatores sobrepostos que somados a outras condições ambientais ou biológicas contribuem para a gênese do transtorno. Além disso, há efeitos cumulativos de experiências traumáticas: as crianças que sofreram mais de um tipo de abuso e maus-tratos perpetrados ao longo dos períodos de desenvolvimento apresentaram uma gravidade significativamente maior de características de personalidade limítrofe (12).

Dentre os sistemas biológicos encontrados envolvidos na patogênese do TPB e particularmente afetados por eventos traumáticos infantis, estão: o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), os mecanismos de neurotransmissão, o sistema opióide endógeno e a neuroplasticidade. Em linha com o envolvimento destes processos, estudos de neuroimagem em pacientes com TPB mostraram reduções de volume no hipocampo e na amígdala, ambas regiões cerebrais envolvidas principalmente nas respostas ao estresse, cognição, memória e regulação emocional e um aumento nos receptores μ -opioides nas mesmas áreas (13).

Nesse contexto, as alterações neurais promovidas pelo trauma sofrido na infância são decorrentes de uma cascata de acontecimentos. A exposição a estressores crônicos ativa o eixo HHA, desencadeando a liberação de cortisol, cuja ação se manifesta no córtex pré-frontal, na amígdala e no hipocampo, precipitando os padrões comportamentais distintos observados no Transtorno de Personalidade Borderline (TPB). A hiperexcitação da substância cinzenta resulta em alterações neuromorfológicas duradouras, passíveis de serem visualizadas por meio de ressonâncias magnéticas ou escaneamentos cerebrais funcionais. Ademais, a hipermetilação do ácido ribonucleico mensageiro em diversos locais sugere um impacto profundo do abuso infantil no nível genético (11-15).

4.1- Hiperexcitação Crônica do Eixo HHA

O eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) é um dos sistemas neuroendócrinos que medeiam a resposta do corpo ao estresse. Embora o mecanismo de resposta ao estresse se destine a manter a estabilidade ou a homeostase, a sua ativação a longo prazo, como

consequência da exposição crônica ao estresse, pode ter efeitos deletérios no organismo, aumentando o risco de desenvolvimento de diferentes tipos de doenças, incluindo perturbações psiquiátricas relacionadas com o estresse (12).

Mais detalhadamente, o estresse faz com que o hipotálamo libere o hormônio liberador de corticotropina (CRH), que estimula a glândula hipófise a produzir o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH estimula as glândulas suprarrenais a liberarem hormônios glicocorticóides (GCs), como o cortisol, que circulam por todo o corpo e se ligam aos receptores glicocorticoides (GRs), levando ao controle de *feedback* negativo. A função normal do HHA é altamente influenciada pela dose e duração da exposição ao GC (14, 15).

Experiências traumáticas precoces levam à “hiperexcitação” crônica do eixo HHA, resultando em níveis mais elevados de cortisol. Vários investigadores encontraram um aumento nos níveis de cortisol (urinário, salivar e sanguíneo) em pacientes com TPB, marcando a ativação do HHA (16). A hiperestimulação do cortisol no hipocampo pode gerar uma interpretação distorcida dos sinais do ambiente como ameaças constantes, enviando assim esses sinais de perigo para a amígdala, que modula o medo e a agressão (17). Respostas emocionais intensas a pequenos estresses com maior latência para retorno às condições basais são comuns em pacientes jovens com TPB. Além disso, o funcionamento excessivo do córtex pré-frontal gera perda de racionalidade, raciocínio e capacidade de tomada de decisão em pacientes com TPB (17).

De fato, vários estudos relataram alterações no ritmo e nos níveis circadianos de cortisol, indicando uma desregulação da capacidade de resposta do eixo HHA, devido a experiências traumáticas na infância, em condições de estresse (18).

Um estudo realizado por Wingfeld e colaboradores (19) explorou os níveis de cortisol livre na urina durante a noite, mostrando níveis mais elevados de cortisol em pacientes com TPB do que em controles. Foi encontrada uma associação positiva entre os escores de cortisol e depressão, enquanto o número de sintomas de Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) foi negativamente correlacionado com a liberação de cortisol. Esses achados sugerem que alterações na liberação de cortisol no TPB estão fortemente associadas à gravidade da psicopatologia. Rinne e colaboradores (20) encontraram uma resposta exagerada de ACTH e cortisol durante o teste DEX / CRH no sangue de mulheres com TPB que sofreram abuso na infância. Carvalho Fernando e colegas (21) investigaram os efeitos da

administração de cortisol na inibição da resposta a estímulos emocionais em pacientes com TPB em comparação com controles. Eles descobriram que as elevações agudas do cortisol diminuem o tempo de reação aos estímulos alvo tanto nos pacientes com TPB quanto nos controles, mas não diferiram no desempenho da tarefa.

Todos esses resultados indicam uma conexão entre a disfunção do eixo HHA e experiências traumáticas na infância, enfatizando a participação desse sistema biológico no desenvolvimento do Transtorno de Personalidade Borderline (TPB).

4.2 Sistema Opióide Endógeno e Neurotransmissão

O sistema opióide endógeno e os receptores μ -opioides há muito tempo estão implicados na regulação da resposta emocional e ao estresse. Os receptores μ -opioides estão presentes em altas concentrações e tem como função regular várias regiões cerebrais e sistemas de neurotransmissores envolvidos no processamento de informações emocionais, respostas ao estresse e recompensa. Essas regiões incluem, entre outras, o cíngulo anterior, córtex pré-frontal, córtex insular, amígdala (22).

Em um estudo de Ressonância Magnética Funcional (fMRI), os estímulos de dor com intensidade induziram maior atividade no córtex pré-frontal, mas menor atividade na amígdala e no cíngulo anterior de pacientes com TPB em relação aos pacientes controle. Estas são regiões que fazem interface com a regulação da emoção, dor e estresse e onde os receptores μ -opioides têm importantes papéis moduladores (23,24). Essas regiões e sistemas também foram encontrados relacionados à impulsividade de traços em voluntários saudáveis em resposta a um estressor de dor (24).

Allan R. e seus colegas (25) em 2003 realizaram um estudo com 18 pacientes do sexo feminino com TPB e 14 paciente do sexo feminino saudáveis sem o transtorno para investigar as alterações na neurotransmissão mediada pelo receptor μ -opioide no TPB, utilizando técnicas de imagem molecular. Foram encontradas diferenças significativas na disponibilidade regional do receptor μ -opióide em pacientes com esse transtorno, tanto em condições neutras quanto em resposta a desafios emocionais. Acredita-se que o sistema opióide endógeno e os receptores μ desempenham um papel no transtorno, devido ao aumento dos limiares de dor, afeto negativo e fenômenos dissociativos reversíveis por antagonistas opióides.

A análise revelou uma maior disponibilidade basal do receptor μ -opioide em áreas corticais e subcorticais em pacientes com TPB. Essa elevação pode estar relacionada a um tom mais baixo do neurotransmissor endógeno. Além disso, os pacientes apresentaram uma maior ativação do sistema opioide em resposta à tristeza sustentada em diversas regiões cerebrais interconectadas.

Por outro lado, observou-se uma desaceleração relativa da neurotransmissão μ -opioide em áreas como o núcleo accumbens, hipocampo/para-hipocampo e hipotálamo. Essas regiões desempenham papéis importantes na atribuição de percepção a eventos e na regulação neuroendócrina.

As descobertas sugerem que no TPB, o sistema opioide endógeno está envolvido na supressão das respostas emocionais. No entanto, o estudo é limitado pelo tamanho da amostra e pela inclusão apenas de mulheres, exigindo cautela na generalização dos resultados.

Além da presença de disfunção do eixo HHA e opioide, vários estudos também propuseram que o trauma infantil pode afetar a transmissão glutamatérgica, serotoninérgica, dopaminérgica e noradrenérgica, sugerindo que o TPB é o resultado de alterações em vários sistemas neurotransmissores em interação (26, 27).

As neurotransmissões glutamatérgicas e N-metil-D-aspartato (NMDA) desempenham um papel crítico no neurodesenvolvimento, plasticidade sináptica, aprendizagem e memória (28, 29) e alterações em todos esses processos também estão envolvidas na vulnerabilidade e fisiopatologia do TPB (30). Por exemplo, estudos de neuroimagem em pacientes com TPB em comparação com controles demonstraram consistentemente a presença de diminuição da densidade e do volume sináptico em diversas regiões cerebrais envolvidas na memória espacial ou autobiográfica e na modulação da vigilância e estados emocionais negativos como hipocampo e amígdala que também são enriquecidos em receptores NMDA (31). Além disso, descobriu-se que o estresse crônico precoce e os maus-tratos sofridos durante a vida por pacientes com TPB são capazes de impactar a arborização dendrítica, contribuindo assim para o desenvolvimento de alterações morfológicas associadas aos sintomas do TPB (32, 33).

4.3 Alterações Morfofisiológicas

Apesar dos avanços técnicos e tecnológicos, os estudos nessa área revelam resultados heterogêneos, que incluem conclusões ambíguas e, por vezes, contraditórias. As principais investigações concentram-se em alterações neuroendócrinas, como no sistema serotoninérgico e no eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenérgico (HHA), bem como em alterações morfofuncionais, especialmente na amígdala, no córtex cingulado anterior (ACC), no córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) e no córtex orbitofrontal (OFC), além da distribuição de substância cinzenta e branca (34).

Herpertz *et al.* (35) em 2001, ao realizarem um estudo utilizando ressonância magnética para escanear a atividade cerebral em seis mulheres com TPB e sem outras comorbidades psiquiátricas com seis mulheres de controle correspondentes, identificaram um hiperfluxo de oxigenação sanguínea em ambos os lados da amígdala, com associação de ativação do córtex pré-frontal medial e inferolateral. Essa associação explica a instabilidade emocional em pacientes com TPB, mesmo com baixos estressores e aumento da latência para que a emoção retorne à linha de base.

Da mesma forma, em 2013, uma análise de Kuhlmann *et al.* (36) em 30 pacientes com TPB e 33 controles correspondentes, evidenciou aumento do volume de substância cinzenta no hipotálamo e diminuição do volume do hipocampo em mulheres com TPB em comparação com mulheres saudáveis. Além disso, ao levar em consideração a extensão da experiência traumática da infância (medida pelo *Childhood Trauma Questionnaire* - CTQ), foi observada uma correlação positiva entre o volume da massa cinzenta hipotalâmica e os escores de CTQ em pacientes com TPB.

O hipotálamo não apenas desempenha um papel crucial na regulação central do estresse, mas também serve como uma conexão vital entre o sistema endócrino e as respostas comportamentais, incluindo as reações de luta e fuga. Evidenciando assim a correlação da alta expressão de receptores de glicocorticóides juntamente com o estresse tendo implicações na perda de volume hipocampal.

As disfunções da amígdala podem ser uma explicação adicional para o aumento da expressão hipotalâmica do hormônio liberador de corticotropina e resposta exagerada de glicocorticóides.

Experiências traumáticas na infância levam a uma hiper-regulação da amígdala, assim, sendo exposta a novos estímulos ameaçadores tendo implicação na vida adulta. Como a amígdala mantém conexões com o hipotálamo, seu aumento de atividade pode gerar uma estimulação exagerada do eixo HHA, aumentando a secreção de glicocorticóides. O hipocampo, por outro lado, é uma estrutura particularmente danificada pela neurotoxicidade glicocorticóide devido a múltiplos receptores glicocorticóides. O dano no hipocampo pode levar à incapacidade do indivíduo de encerrar a resposta do eixo HHA ao estresse (37), que é apoiado pela descoberta de que a resposta do cortisol a uma tarefa de estresse se correlaciona com o volume do hipocampo (38). Em conjunto, a hiperatividade amígdalar e o dano hipocampal podem levar ao aumento da atividade hipotalâmica e do eixo HHA. O aumento da atividade hipotalâmica pode resultar no aumento do volume de matéria cinzenta e explicar as alterações do eixo HHA.

Soloff *et al.* (39) em 2012 realizaram um estudo mais extenso, incluindo 68 participantes com TPB (16 homens e 52 mulheres) e 52 grupos de controle saudáveis (28 homens e 24 mulheres), com tentativas suicidas ou comportamentos suicidas. Uma ressonância magnética estrutural mostrou uma diminuição significativa na substância cinzenta na ínsula esquerda, no giro temporal médio-superior direito, no giro orbitofrontal médio-inferior direito, no córtex insular direito, no giro fusiforme esquerdo, no giro lingual esquerdo e no giro para-hipocampal direito em pacientes com TPB e tentativas suicidas letais. Usando ressonância magnética tridimensional (3D), Irle *et al.* (40) descobriram que 30 mulheres com TPB e trauma infantil grave tiveram uma redução drástica do volume do hipocampo em 17% e uma redução no volume do córtex parietal em 11% em comparação com o grupo controle. Este estudo mostrou uma correlação proporcional direta entre a gravidade da exposição ao trauma na infância e a quantidade de redução de volume nas áreas mencionadas do cérebro. Portanto, e de acordo com os achados de um estudo de Dannlowski *et al.* (41), existe a possibilidade de que os sintomas da TPB possam ser devidos à superestimulação da área hipocampal, levando à redução gradual do volume de substância cinzenta, como é comumente

visto em pacientes vítimas de traumatização precoce e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) .

4.3 Epigenética

Estudos recentes mostraram que fatores de regulação epigenética, como a metilação do Ácido Desoxirribonucleico (DNA), podem modular as interações entre gene e ambiente e impactar no neurodesenvolvimento (2). Fatores ambientais, como estresse precoce e maus-tratos na infância, têm potencial para alterar os padrões de metilação do DNA (42, 43).

Entre os mecanismos epigenéticos mais investigados estão: (i) metilação do DNA, que ocorre nos dinucleotídeos CG, regiões do DNA onde um nucleotídeo citosina (C) seguido por um nucleotídeo guanina (G), nas chamadas ilhas (CpG) e pode influenciar a estrutura espacial do DNA e a ligação ou repressão de proteínas específicas de ligação ao DNA (44); (ii) modificações de histonas, que influenciam a condensação do DNA e regulam a acessibilidade de regiões funcionais a fatores transcricionais (45) e (iii) regulação pós-transcricional por RNAs não codificantes, como microRNAs (miRNAs) (46).

O objetivo final dos estudos epigenéticos de doenças mentais é compreender como as vulnerabilidades genéticas interagem com as experiências de vida de um indivíduo para estabelecer mudanças estáveis em *loci* genômicos precisos, que então controlam os níveis de expressão genética ou indutibilidade (47). Um número limitado de estudos mostrou relações entre os padrões de metilação do DNA e a presença de estresse infantil em indivíduos com sintomas de TPB, mostrando associações com genes envolvidos na regulação do estresse e na neuroplasticidade (48).

Caspi *et al.* (49) foram os primeiros a relatar uma interação entre genes e ambiente no que diz respeito ao comportamento. Especificamente, os autores notaram que crianças que sofreram maus-tratos e desenvolveram transtorno de conduta e transtorno de personalidade antissocial, apresentavam um genótipo associado a baixos níveis de expressão da monoamina oxidase A (MAOA), o que foi ratificado por Bulbena-Cabre *et al.* (50) em 2018.

Maria J Aramz e colegas (51), em análise ampla de epigenoma em um grupo de pacientes com TPB com (N = 49) e sem (N = 47) traumas de infância e em um grupo controle (N = 44), com resultados confirmados em uma coorte de replicação (N = 293

pacientes com TPB e N = 114 controles) usando ensaios EpiTYPER, encontram alterações epigenômicas no cromossomo X e nos genes de regulação do estrogênio que podem contribuir para o desenvolvimento da TPB e explicar, pelo menos parcialmente, as diferenças na apresentação entre os sexos. Além disso, eventos traumáticos na infância modularam a magnitude das alterações epigenômicas que contribuem para o TPB, confirmando achados anteriores.

Ademais, McGowan e seus colaboradores (52) investigaram a metilação do DNA, acetilação de histonas e expressão gênica em uma extensa região de 7 milhões de pares de bases no cromossomo 18, que inclui o gene NR3C1, no hipocampo de filhotes de ratos adultos. Estes filhotes tinham mães com diferentes padrões de cuidado maternal. Os resultados revelaram que a prole adulta que recebeu cuidados maternos elevados, em comparação com aqueles com cuidados maternos baixos, apresentou padrões diferenciais de metilação e acetilação em regiões abrangendo o gene NR3C1. Esses achados ressaltam a noção de que as alterações epigenéticas, em contexto de estresse precoce na vida, estão associadas a modificações em redes gênicas, em vez de impactar apenas um ou poucos genes.

De maneira semelhante, estudos em seres humanos relataram resultados análogos aos encontrados em roedores. Isso incluiu o aumento nos níveis de metilação na região promotora do NR3C1 em indivíduos que relataram eventos adversos no início da vida (53). Em um estudo interessante adicional, McGowan e colegas (54) descobriram que, em seres humanos, os níveis de metilação da citosina no gene promotor NR3C1 foram significativamente elevados no hipocampo *pós-mortem* obtido de vítimas de suicídio com histórico de abuso infantil, em comparação com aqueles de vítimas de suicídio sem abuso infantil ou com amostras de controle. Identificaram também níveis reduzidos de mRNA de NR3C1, sugerindo que o abuso infantil influencia o *status* de metilação e a expressão gênica do NR3C1, independentemente do suicídio.

Vários estudos epigenéticos foram conduzidos em indivíduos controle, caracterizados por uma história de trauma infantil em comparação com aqueles sem tal histórico. Suderman e colegas (55) demonstraram, usando uma abordagem de metilação do DNA promotor de todo o genoma, uma hipermetilação associada ao abuso em 31 miRNAs em uma amostra de controle de homens adultos expostos ao abuso na infância. O estado hipermetilado para 6 destes miRNAs foi consistente com um estado de hipometilação dos seus genes alvo.

Um elemento crucial no sistema de resposta ao estresse é o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). A proteína FKBP proil isomerase 51 (FKBP51) desempenha um papel fundamental como regulador negativo desse eixo. O FKBP51 exerce controle negativo sobre os efeitos do cortisol, o produto final do eixo HHA, ao inibir a interação entre os receptores de glicocorticoides (GRs) e o cortisol, resultando na redução da transcrição das moléculas de cortisol a jusante. Ao modular os efeitos do cortisol, a proteína FKBP51 pode influenciar indiretamente a sensibilidade do eixo HHA aos estímulos estressores (56).

Níveis reduzidos de metilação do gene FKBP5 em regiões contendo elementos funcionais responsivos a glicocorticoides foram encontrados no sangue de indivíduos controle expostos a abuso infantil, quando comparados a indivíduos sem histórico de trauma (57). Essa desmetilação foi associada ao aumento da transcrição genética dependente do estresse, resultando em uma desregulação a longo prazo do sistema hormonal do estresse e impactando globalmente na função das células imunitárias e nas áreas do cérebro associadas à regulação do estresse. Portanto, conforme sugerem os autores, as mudanças nos níveis de metilação do FKBP5 podem ampliar a capacidade de resposta diferencial do FKBP5 à ativação do GR, mantendo-se estáveis ao longo do tempo.

Além disso, Labontè e colaboradores (58) realizaram um estudo genômico da metilação do promotor no hipocampo de indivíduos com histórico de abuso infantil grave em comparação com indivíduos controle. Os perfis de metilação foram comparados aos perfis de expressão gênica correspondentes em todo o genoma. Entre todos os promotores diferencialmente metilados, 248 apresentaram hipermetilação, enquanto 114 demonstraram hipometilação, sendo que os genes relacionados à plasticidade celular/neuronal estavam entre os mais significativamente metilados de forma diferencial.

Martin-Blanco e colaboradores (8) investigaram a contribuição de variantes genéticas dentro de genes no eixo HHA, também no contexto de exposições a traumas infantis, em uma amostra de pacientes com TPB e controles. Os pesquisadores conduziram um estudo caso-controle focando em 47 Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs) em 10 genes relacionados ao eixo HPA. Os resultados evidenciaram uma ligação entre variantes polimórficas nos genes da Proteína de Ligação FK506 5 (FKBP5) e do Receptor do Hormônio Liberador de Corticotropina (CRHR) e o TPB. Especificamente, dois polimorfismos do FKBP5, rs4713902 e rs9470079, demonstraram uma associação significativa com o TPB.

Associações mais pronunciadas foram identificadas em pacientes que enfrentaram traumas infantis, onde os alelos de risco de outros dois polimorfismos do FKBP5, rs3798347-T e rs10947563-A, estiveram mais frequentemente presentes em pacientes com histórico de abuso físico na infância e negligência emocional, em comparação com pacientes que nunca experienciaram tais traumas e com o grupo de controle.

Alguns estudos investigaram a interação entre eventos graves de vida (EGVs), como abuso físico, estupro e abuso sexual infantil, e polimorfismos genéticos na manifestação de padrões comportamentais característicos do Transtorno de Personalidade Borderline (TPB). Em indivíduos com TPB, observou-se uma associação entre trauma e variações na impulsividade, dependendo do genótipo: menor impulsividade após EGVs foi relacionada aos genótipos SS e SL, enquanto maior impulsividade foi associada aos portadores do genótipo LL do polimorfismo longo/curto (L/S) do promotor do transportador de serotonina (5-HTTLPR) (59). Também foram examinadas as interações entre o trauma e o polimorfismo COMT rs4680, que desempenha um papel no funcionamento dopaminérgico (COMT Val158Met). Os resultados indicaram que o genótipo Val/Val (mas não os genótipos Val/Met e Met/Met) estava associado a uma redução na agressão impulsiva no Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) (60).

Em conjunto, todas essas investigações evidenciam uma interação entre o Transtorno de Personalidade Borderline (TPB), adversidades estressantes no início da vida e padrões epigenéticos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nas considerações finais deste trabalho, emerge uma compreensão abrangente sobre as conexões entre o desenvolvimento infantil, a plasticidade cerebral e o Transtorno de Personalidade Borderline (TPB). Ao longo da análise, evidenciou-se a relevância crucial dos primeiros anos de vida na formação de habilidades motoras, cognitivas e psicossociais, cuja moldagem é profundamente influenciada pela plasticidade cerebral.

A constatação de uma correlação significativa entre traumas na infância e o TPB ressalta a importância da atenção a contextos de abuso e negligência, especialmente entre aqueles diagnosticados com o transtorno. O estudo conduzido por Fabio Luiz Nunes e

colaboradores amplia essa compreensão, revelando a marcante influência do traço de impulsividade e do histórico de abuso emocional na infância nos sintomas do TPB, conforme alinhado aos modelos teóricos contemporâneos. Adicionalmente, a perspectiva de diátese-estresse destaca que experiências traumáticas precoces, predisposições individuais e fatores genéticos operam de forma interativa na gênese do TPB.

Ao explorar os sistemas biológicos subjacentes ao TPB, abordamos o eixo HHA, os mecanismos de neurotransmissão, o sistema opioide endógeno e a neuroplasticidade. As alterações identificadas nesses sistemas, especialmente através de estudos de neuroimagem, como as reduções de volume no hipocampo e na amígdala em pacientes com TPB, fornecem insights valiosos para compreender as bases biológicas do transtorno.

A discussão sobre a hiperexcitação crônica do eixo HHA, evidenciada pelo aumento nos níveis de cortisol em pacientes com TPB, sugere uma resposta complexa ao estresse, incluindo desregulação na resposta ao cortisol e alterações nos ritmos circadianos. Estas observações contribuem para a compreensão das características do TPB, como instabilidade emocional e desregulação cognitiva.

O papel do sistema opioide endógeno na regulação emocional e respostas ao estresse, juntamente com as implicações do trauma infantil nos sistemas neurotransmissores, acrescenta camadas de complexidade à nossa compreensão do TPB. Estudos destacam diferenças na disponibilidade de receptores μ -opioides em pacientes com TPB, enquanto as alterações nos sistemas neurotransmissores, como glutamatérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico, revelam a extensão do impacto biológico do transtorno.

Ao abordar as alterações morfofisiológicas em regiões cerebrais específicas, como amígdala, córtex cingulado anterior, córtex pré-frontal dorsolateral e orbitofrontal, observamos resultados heterogêneos em estudos de ressonância magnética. Destaca-se particularmente o aumento de atividade na amígdala e a correlação entre volume cerebral e experiências traumáticas na infância, oferecendo pistas valiosas para futuras investigações.

A inclusão da perspectiva epigenética enriquece ainda mais nossa compreensão, revelando-a como um mecanismo crucial na interação entre genes e ambiente. As alterações epigenéticas associadas ao TPB, especialmente em genes relacionados ao estresse, neuroplasticidade e resposta ao cortisol, apontam para a complexidade dos processos de

regulação gênica. A desmetilação do gene FKBP5, em particular, emerge como um ponto focal relevante na desregulação do eixo HHA em resposta ao estresse.

Em síntese, este trabalho proporciona uma visão holística das diversas facetas envolvidas na complexa relação entre o desenvolvimento infantil, a plasticidade cerebral e o TPB. A interconexão entre fatores biológicos, genéticos e ambientais destaca a necessidade contínua de investigação e compreensão aprofundada desses elementos para informar abordagens terapêuticas e intervenções eficazes no contexto do Transtorno de Personalidade Borderline.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Referência Rápida aos Critérios Diagnósticos do DSM-5-TR. Artmed Editora; 2023.
2. Maldonado, E. A Linha Tênuê do Amor: meu amor Borderline. Rio de Janeiro:Autografia, 2021.
3. Bozzatello P, Rocca P, Baldassarri L, Bosia M, Bellino S. The Role of Trauma in Early Onset Borderline Personality Disorder: A Biopsychosocial Perspective. *Frontiers in Psychiatry*. 2021 Set 23;12.
4. Rebeschini C. Trauma na infância e transtornos da personalidade na vida adulta: relações e diagnósticos. *Revista Saúde e Desenvolvimento Humano* [Internet]. 2017 Jun 5;2(5). Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/229394325.pdf>
5. Maggio LA, Sewell JL, Artino AR. The literature review: A foundation for high-quality medical education research. *Journal of Graduate Medical Education* [Internet]. 2016;8(3):297–303. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936839/#:~:text=A%20literature%20review%20provides%20context,continue%20throughout%20the%20research%20process>.
6. Lopes IL. Estratégia de busca na recuperação da informação: revisão da literatura. *Ciência da Informação*. 2002 Aug;31(2):60–71.
7. BATES, Marcia J. How to use information search tactics online. *Online*, v. 11, n. 5, p. 47-54, May 1987.
8. Martin-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Arranz MJ, Vega D, Calvo N, et al. O papel dos genes hipotálamo-hipófise-adrenal e do trauma infantil no transtorno de personalidade borderline. *Eur Arch Psiquiatria Clin Neurosci*. 2016; 266 (4):307–316. doi: 10.1007/s00406-015-0612-2

9. Bozzatello P, Garbarini C, Rocca P, Bellino S. Borderline Personality Disorder: Risk Factors and Early Detection. *Diagnostics* [Internet]. 2021 Nov 18;11(11):2142. Disponível em: [Link](<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8620075/>).
10. Nunes FL, Rezende HA de, Silva RS, Alves MM. Traumatic events in childhood, impulsivity, and borderline personality disorder. *Revista Brasileira de Terapias Cognitivas*. 2015;11(2). Disponível em: [Link](http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1808-56872015000200002&script=sci_arttext).
11. Battle CL, et al. Childhood Maltreatment Associated With Adult Personality Disorders: Findings From the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *Journal of Personality Disorders*. 2004 Apr;18(2):193–211.
12. Hecht KF, et al. Borderline personality features in childhood: The role of subtype, developmental timing, and chronicity of child maltreatment. *Development and Psychopathology*. 2014 Jul 22;26(03):805–15
13. Cattane N, Rossi R, Lanfredi M, Cattaneo A. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2017 Jun 15;17(1). Disponível em: [Link](<https://bmcpsychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1383-2>)
14. Häusl AS, et al. Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. *Molecular Metabolism*. 2019 Nov;29:170–81.
15. Bremner JD, et al. Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. *Psychoneuroendocrinology*. 2003 Aug;28(6):733–50.
16. Lieb K, Rexhausen JE, et al. Increased diurnal salivary cortisol in women with borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research* [Internet]. 2004 Nov 1;38(6):559–65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15458851/>
17. Mainali P, Rai T, Rutkowsky IH. From Child Abuse to Developing Borderline Personality Disorder Into Adulthood: Exploring the Neuromorphological and Epigenetic Pathway. *Cureus*. 2020 Jul 30;12(7).
18. Maniam J, Antoniadis C, Morris MJ. Early-Life Stress, HPA Axis Adaptation, and Mechanisms Contributing to Later Health Outcomes. *Frontiers in Endocrinology*. 2014 May 13;5.
19. Wingefeld K, et al. Overnight urinary cortisol release in women with borderline personality disorder depends on comorbid PTSD and depressive psychopathology. *European Psychiatry*. 2007 Jul;22(5):309–12.

20. Rinne T, et al. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. *Biological Psychiatry*. 2002 Dec;52(11):1102–12.
21. Carvalho Fernando S, et al. Acute glucocorticoid effects on response inhibition in borderline personality disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Nov;38(11):2780–8.
22. Zubieta JK, Smith YR, Bueller JA, Xu Y, Kilbourn MR, Jewett DM, Meyer CR, Koeppe RA, Stohler CS: Regulação regional do receptor mu-opiíide das dimensões sensorial e afetiva da dor. *Ciência* 2001; 293:311–315
23. Ludascher P, Bohus M, Lieb K, Philipsen A, Jochims A, Schmahl C: Limiares elevados de dor se correlacionam com dissociação e excitação aversiva em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe. *Psiquiatria Res* 2007; 149:291–296
24. Love TM, Stohler CS, Zubieta JK: Medidas PET de neurotransmissão opiíide endógena e traços de impulsividade em humanos.
25. Prossin AR, Love TM, Koeppe RA, Zubieta JK, Silk KR. Dysregulation of Regional Endogenous Opioid Function in Borderline Personality Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2010 Aug;167(8):925–33
26. Friedel RO. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2004;29(6):1029–1039. doi: 10.1038/sj.npp.1300424.
27. Figueroa E, Silk KR. Biological implications of childhood sexual abuse in borderline personality disorder. *J Personal Disord*. 1997;11(1):71–92. doi: 10.1521/pedi.1997.11.1.71
28. Snyder MA, Gao WJ. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. *Front Cell Neurosci*. 2013;7:31. doi: 10.3389/fncel.2013.00031
29. Kahn RS, Sommer IE. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Mol Psychiatry*. 2015;20(1):84–97. doi: 10.1038/mp.2014.66.
30. Grosjean B, Tsai GE. NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*. 2007;32(2):103–115.
31. Driessen M, Herrmann J, Stahl K, Zwaan M, Meier S, Hill A, et al. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(12):1115–1122. doi: 10.1001/archpsyc.57.12.1115.

32. Ruocco AC, Amirthavasagam S, Zakzanis KK. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Res.* 2012;201(3):245–252. doi: 10.1016/j.psychres.2012.02.012.
33. Schmahl C, Berne K, Krause A, Kleindienst N, Valerius G, Vermetten E, et al. Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN.* 2009;34(4):289–295.
34. Honório LGF, Kuwakino MKS, Souza JC. Teorias Etiológicas do Transtorno de Personalidade Borderline: da neurobiologia à epigenética. *Research, Society and Development.* 2021 Mar 2;10(3):e0610312929.
35. Evidência de funcionamento anormal da amígdala no transtorno de personalidade limítrofe: um estudo de ressonância magnética funcional. Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, et al. *Psiquiatria Biológica.* 2001;50:292–298.
36. Diferenças morfométricas nas estruturas centrais de regulação do estresse entre mulheres com e sem transtorno de personalidade limítrofe. Kuhlmann A, Bertsch K, Schmidinger I, Thomann PA, Herpertz SC. *J Psiquiatria Neurosci.* 2013;38:129–137
37. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, et al. Mecanismos centrais de integração do estresse: circuitos hierárquicos que controlam a capacidade de resposta hipotálamo-hipófise-adrenocortical. *Neuroendocrinol Frontal.* 2003;24:151–80.
38. Pruessner JC, Baldwin MW, Dedovic K, et al. Auto-estima, locus de controle, volume do hipocampo e regulação do cortisol na idade adulta jovem e antiga. *Neuroimagem.* 2005;28:815–26.
39. Anormalidades cerebrais estruturais e comportamento suicida no transtorno de personalidade limítrofe. Soloff PH, Pruitt P, Sharma M, Radwan J, White R, Diwadkar VA. *J Psychiatr Res.* 2012;46:516–525.
40. Tamanho reduzido e assimetria anormal do córtex parietal em mulheres com transtorno de personalidade limítrofe. Irle E, Lange C, Sachsse U. *Psiquiatria Biológica.* 2005;57:173–182.
41. Cicatrizes límbicas: consequências a longo prazo do mal-tratos na infância revelados por ressonância magnética funcional e estrutural. Dannlowski U, Stuhrmann A, Beutelmann V, et al. *Psiquiatria Biológica.* 2012;71:286–293.
42. Marinova Z, Maercker A, Grünblatt E, Wojdacz TK, Walitza S. A pilot investigation on DNA methylation modifications associated with complex posttraumatic symptoms in elderly traumatized in childhood. *BMC Res. Notes.* 2017;10:752. doi: 10.1186/s13104-017-3082-y.

43. Wolf EJ, Maniates H, Nugent N, Maihofer AX, Armstrong D, Ratanatharathorn A, et al. Traumatic stress and accelerated DNA methylation age: A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Jun;92:123–34.
44. Slatkin M. Epigenetic inheritance and the missing heritability problem. *Genetics*. 2009;182(3):845–850. doi: 10.1534/genetics.109.102798.
45. Levine A, Worrell TR, Zimnisky R, Schmauss C. Early life stress triggers sustained changes in histone deacetylase expression and histone H4 modifications that alter responsiveness to adolescent antidepressant treatment. *Neurobiol Dis*. 2012;45(1):488–498. doi: 10.1016/j.nbd.2011.09.005.
46. Issler O, Chen A. Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2015;16(4):201–212. doi: 10.1038/nrn3879.
47. Nestler EJ, Peña CJ, Kundakovic M, Mitchell A, Akbarian S. Epigenetic Basis of Mental Illness. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* [Internet]. 2016;22(5):447–63. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450593>
48. Quevedo Y, Booij L, Herrera L, Hernández C, Jiménez JP. Potential epigenetic mechanisms in psychotherapy: a pilot study on DNA methylation and mentalization change in borderline personality disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2022 Sep 12;16.
49. Caspi A, McCray J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, et al.. Papel do genótipo no ciclo de violência em crianças maltratadas . *Ciência* . (2002) 297 :851–4. 10.1126/science.1072290
50. Bulbena-Cabre A, Bassir Nia A, Perez-Rodriguez MM. Conhecimento atual sobre interações gene-ambiente em transtornos de personalidade: uma atualização . *Curr Representante de Psiquiatria*. (2018) 20:74 . 10.1007/s11920-018-0934-7
51. Arranz MJ, Gallego-Fabrega C, Martín-Blanco A, Soler J, Elices M, Dominguez-Clavé E, et al. A genome-wide methylation study reveals X chromosome and childhood trauma methylation alterations associated with borderline personality disorder. *Translational Psychiatry*. 2021 Jan 5;11(1).
52. McGowan PO, Suderman M, Sasaki A, Huang TC, Hallett M, Meaney MJ, et al. Ampla assinatura epigenética do cuidado materno no cérebro de ratos adultos. *PLoS Um*. 2011; 6 (2) doi: 10.1371/journal.pone.0014739.
53. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olie E, Salzmann A, Nicastro R, et al. Aumento da metilação do gene do receptor de glicocorticóide (NR3C1) em adultos com história de

- maus-tratos na infância: uma ligação com a gravidade e o tipo de trauma. *Psiquiatria Transl.* 2011; 1 doi: 10.1038/tp.2011.60.
54. McGowan PO, Sasaki A, D'Alessio AC, Dymov S, Labonte B, Szyf M, et al. A regulação epigenética do receptor de glicocorticóide no cérebro humano está associada ao abuso infantil. *Nat Neurosci.* 2009; 12 (3):342–348. doi: 10.1038/nn.2270.
 55. Suderman M, Borghol N, Pappas JJ, Pinto Pereira SM, Pembrey M, Hertzman C, et al. O abuso infantil está associado à metilação de múltiplos loci no DNA adulto. *BMC Med Genet.* 2014; 7:13 .
 56. Mahdi Malekpour, Dorsa Shekouh, Mohammad Ebrahim Safavinia, Shadi Shiralipour, Jalouli M, Sahar Mortezaejad, et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery. *Frontiers in Psychiatry.* 2023 Jun 16;14.
 57. Klengel T, Mehta D, Anacker C, Rex-Haffner M, Pruessner JC, Pariante CM, et al. A desmetilação do DNA FKBP5 específica do alelo medeia interações gene-trauma infantil. *Nat Neurosci.* 2013; 16 (1):33–41. doi: 10.1038/nn.3275.
 58. Labonte B, Suderman M, Maussion G, Navaro L, Yerko V, Mahar I, et al. Regulação epigenética de todo o genoma por trauma no início da vida. *Psiquiatria Arch Gen.* 2012; 69 (7):722–731. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2287.
 59. Wagner S, Baskaya Ö, Lieb K, Dahmen N, Tadić A. O polimorfismo 5-HTTLPR modula a associação de eventos graves de vida (EGV) e impulsividade em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe . *J Psiquiatria Res.* (2009) 43 :1067–72. 10.1016/j.jpsychires.2009.03.004
 60. Wagner S, Baskaya Ö, Dahmen N, Lieb K, Tadić A. Papel modulador do polimorfismo Val 66Met do fator neurotrófico derivado do cérebro sobre os efeitos de eventos graves de vida na agressão impulsiva no transtorno de personalidade limítrofe . *Genes, Comportamento Cerebral.* (2010) 9 :97–102. 10.1111/j.1601-183X.2009.00539.x