

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

RELATIONSHIP BETWEEN CHILDHOOD TRAUMA AND THE DEVELOPMENT OF
BORDERLINE PERSONALITY DISORDER: MORPHOPHYSIOLOGICAL AND
EPIGENETIC PERSPECTIVES

RELACIÓN ENTRE EL TRAUMA INFANTIL Y EL DESARROLLO DEL TRASTORNO
LÍMITE DE LA PERSONALIDAD: PERSPECTIVAS MORFOFISIOLÓGICAS Y
EPIGENÉTICAS

Eduarda Liduario de Barros Vargas¹

Victor Furtado Ribeiro²

Ana Catarina de Almeida Pinho Lara³

Larissa Mirelle de Oliveira Pereira⁴

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.

5366

Palavras-chave: Eixo HHA. Mecanismos Epigenéticos. Neuroplasticidade. Trauma Infantil. Transtorno de Personalidade Borderline.

¹ Estudante de medicina pela Universidade Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN).

² Estudante de medicina pela Universidade Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN).

³ Orientadora. Médica Psiquiatra CRM MG 55473/ RQE 38410 Psiquiatra da infância e adolescência RQE 41123 São João Del Rei / MG. Professora na Universidade Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN).

⁴ Coorientadora. Graduada em Ciências Biológicas pela Universidade Federal de São João Del-Rei (2008), Doutora em física e química de materiais. Atualmente é Professora no Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN).

ABSTRACT: Borderline Personality Disorder (BPD) is characterized by emotional lability, distortions in self-image, and a persistent sense of emptiness. Difficulty in regulating intense emotional responses, compounded by fear of abandonment, contributes to interpersonal conflicts and deficits in various life spheres. Childhood trauma is identified as the primary environmental element associated with BPD. Studies reveal that among individuals diagnosed with this disorder, 30% to 90% experienced some form of abuse or neglect during their childhood. The relationship between childhood trauma and BPD is complex, with trauma functioning as triggers for disorder characteristics. In this context, the present work aimed to explore the clinical, neurological, and epigenetic implications of this relationship, highlighting its multifaceted etiology, encompassing morphophysiological and epigenetic mechanisms associated with childhood trauma as a risk factor for BPD, contributing to a deeper and more informed understanding of this complex condition. Thus, a systematic literature review was conducted considering the last 26 years. The research was conducted in the databases of SCIELO, Google Scholar, PubMed, and Science.gov, resulting in 839 articles, of which 55, selected by inclusion criteria, served as the basis for this study. Upon completing the review, a significant correlation between childhood trauma and the development of BPD was found. The interconnection between biological, genetic, and environmental factors highlights 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: HPA Axis. Epigenetic Mechanisms. Neuroplasticity. Childhood Trauma. Borderline Personality Disorder.

RESUMEN: El Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) se caracteriza por la labilidad emocional, las distorsiones en la autoimagen y un sentido persistente de vacío. La dificultad para regular las respuestas emocionales intensas, agravada por el miedo al abandono, contribuye a los conflictos interpersonales y a los déficits en varias esferas de la vida. El trauma durante la infancia se identifica como el principal elemento ambiental asociado al TLP. Los estudios revelan que, entre los individuos diagnosticados con este trastorno, del 30% al 90% experimentaron algún tipo de abuso o negligencia durante su fase infantil. La relación entre el trauma infantil y el TLP es compleja, y los traumas funcionan como desencadenantes de las características del trastorno. En este contexto, el presente trabajo tuvo como objetivo explorar las implicaciones clínicas, neurológicas y epigenéticas de esta relación, destacando su etiología multifacética, abarcando mecanismos morfofisiológicos y epigenéticos asociados al trauma infantil como factor de riesgo para el TLP, contribuyendo a una comprensión más profunda e informada de esta condición compleja. De este modo, se realizó una revisión sistemática de la literatura teniendo en cuenta los últimos 26 años. La investigación se llevó a cabo en las bases de datos de SCIELO, Google Académico, PubMed y Science.gov, resultando en 839 artículos, de los cuales 55, seleccionados por criterios de inclusión, sirvieron de base para este estudio. Al finalizar la revisión, se constató una correlación significativa entre los traumas en la infancia y el desarrollo del TLP. La interconexión entre factores biológicos, genéticos y ambientales destaca la necesidad continua de investigar y comprender en profundidad estos elementos para informar enfoques terapéuticos e intervenciones eficaces en el contexto del TLP.

5367

Palabras clave: Eje HPA. Mecanismos Epigenéticos. Neuroplasticidad. Trauma Infantil. Trastorno Límite de la Personalidad.

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 (American Psychiatric Association, 2023).

Maldonado (2021), 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.

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 (Bozzatello *et al.*, 2021).

5368

De acordo com o DSM-5 (American Psychiatric Association, 2023), 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 (American Psychiatric Association, 2023). 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 (Rebeschini, 2017).

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 (American Psychiatric Association, 2023). 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 (Rebeschini, 2017). 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 (Bozzatello et al., 2021).

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.

5369

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)?

MÉTODOS

Os esforços implicados nesta pesquisa voltaram-se para uma Revisão Sistemática da literatura. De acordo com Maggio, Sewell e Artino (2016), “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.

5370

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 Borderline (TPB)”	“Trauma Infantil” Epigenética “Alterações Neuromorfológicas” “Alterações Neuroendócrinas”

Fonte: os autores.

De acordo com Lopes (2002), 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 Bates (1987), 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.

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

- **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.
- **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.
- **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.

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.

5372

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	<i>Science.Gov</i>	155
4	<i>Scielo</i>	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 composição desta revisão, 55 textos.

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. As bibliografias incluídas tinham origem em diferentes países, incluindo Alemanha, Brasil, Estados Unidos, Espanha, Inglaterra, Holanda, Itália, Chile, Iran, Canadá, Austrália e Suíça.

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.

De forma geral, 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.

Os estudos incluídos na discussão 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.

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 (Bozzatello, 2021).

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 Martin-Blanco *et al.* (2016). 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) (Bozzatello *et al.*, 2021)

Um estudo retrospectivo, com uma amostra de 748 pacientes portadores de TPB, entre 18 e 63 anos, realizado por Nunes *et al.* (2015), 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-II), 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 (Battle *et al.* 2004), 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 (Hecht *et al.*, 2014).

5375

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 opioide 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 (Cattane *et al.*, 2017).

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 (Battle *et al.*, 2014; Hecht *et al.*, 2014; Cattane *et al.*, 2017; Häusl *et al.*, 2019; Bremner *et al.*, 2003).

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 (Hecht *et al.*, 2014).

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 glicocorticóides (GRs), levando ao controle de feedback negativo. A função normal do HHA é altamente influenciada pela dose e duração da exposição ao GC (Häusl *et al.*, 2019; Bremner *et al.*, 2003).

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 (Lieb *et al.*, 2014). 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 (Mainali *et al.*, 2020). 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 (Mainali *et al.*, 2020).

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 (Maniam *et al.*, 2014).

Um estudo realizado por Wingenfeld *et al.* (2007) 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 *et al.* (2007) 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 *et al.* (2013) 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. 5377

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).

Sistema Opióide Endógeno e Neurotransmissão

O sistema opioide 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 (Zubieta, 2001).

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 (Ludascher *et al.*, 2027). Essas regiões e sistemas também foram encontrados relacionados à impulsividade de traços em voluntários saudáveis em resposta a um estressor de dor (Ludascher *et al.*, 2027).

Prossin *et al.* (2010) 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 -opioide em pacientes com esse transtorno, tanto em condições neutras quanto em resposta a desafios emocionais. Acredita-se que o sistema opioide 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 opioides.

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. 5378

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, serotonérgica, dopaminérgica e noradrenérgica, sugerindo que o TPB é o resultado de alterações em vários sistemas neurotransmissores em interação (Friedel, 2004; Figueroa *et al.*, 1997).

As neurotransmissões glutamatérgicas e N-metil-D-aspartato (NMDA) desempenham um papel crítico no neurodesenvolvimento, plasticidade sináptica, aprendizagem e memória (Snyder *et al.*, 2013; Kahn *et al.*, 2015) e alterações em todos esses processos também estão envolvidas na vulnerabilidade e fisiopatologia do TPB (Grosjean *et al.*, 2007). 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 (Driessen *et al.*, 2000). 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 (Ruocco *et al.*, 2012; Schmahl *et al.*, 2009).

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 (Honório *et al.*, 2021).

5379

Herpertz *et al.* 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.* 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 glicocorticoides.

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 glicocorticoides. O hipocampo, por outro lado, é uma estrutura particularmente danificada pela neurotoxicidade glicocorticoide devido a múltiplos receptores glicocorticoides. O dano no hipocampo pode levar à incapacidade do indivíduo de encerrar a resposta do eixo HHA ao estresse (Herman *et al.*, 2003), que é apoiado pela descoberta de que a resposta do cortisol a uma tarefa de estresse se correlaciona com o volume do hipocampo (Pruessner *et al.*, 2005). Em conjunto, a hiperatividade amigdalar 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.

5380

Soloff *et al.* 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.* (2005) 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.* (2012), 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).

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 (Maldonado, 2021). Fatores ambientais, como estresse precoce e maus-tratos na infância, têm potencial para alterar os padrões de metilação do DNA (Marinova, 2017; Wolf, 2018).

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 (Slatkin, 2009); (ii) modificações de histonas, que influenciam a condensação do DNA e regulam a acessibilidade de regiões funcionais a fatores transcricionais (Levine *et al.*, 2012) e (iii) regulação pós-transcricional por RNAs não codificantes, como microRNAs (miRNAs) (Issler *et al.*, 2015).

5381

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 (Nestler *et al.*, 2016). 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 (Quevedo *et al.*, 2022).

Caspi *et al.* (2002) 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.* em 2018.

Maria J Aramz *et al.* (2021), 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 *et al.* (2011) 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 (Perroud *et al.*, 2011). Em um estudo interessante adicional, McGowan *et al.* (2009) descobriram que, em seres humanos, os níveis de metilação da citosina no gene promotor NR3C1 foram significativamente elevados no hipocampo pós-morte 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 *et al.* (2014) 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 (Mahdi *et al.*, 2023).

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 (Klengel *et al.*, 2013). 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, Labonte *et al.* (2012) 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 (Martin-Blanco *et al.*, 2016) 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) (Wagner *et al.*, 2009). 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) (Wagner, 2010).

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

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.

5385

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.

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

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Referência Rápida aos Critérios Diagnósticos do DSM-5-TR. Artmed Editora; 2023.

BATES, Marcia J. How to use information search tactics online. Online, v. 11, n. 5, p. 47-54, May 1987.

BATTLE, C. L.; et al. Childhood Maltreatment Associated With Adult Personality Disorders: Findings From the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. **Journal of Personality Disorders**, v. 18, n. 2, p. 193-211, Apr 2004.

BOZZATELLO, P.; ROCHE, P.; BALDASSARRI, L.; BOSIA, M.; BELLINO, S. The Role of Trauma in Early Onset Borderline Personality Disorder: A Biopsychosocial Perspective. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, Sept. 23, 2021.

BOZZATELLO, P.; GARBARINI, C.; ROCHE, P.; BELLINO, S. Borderline Personality Disorder: Risk Factors and Early Detection. **Diagnostics** [Internet], v. 11, n. 11, p. 2142, Nov. 18, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8620075/>.

BREMNER, J. D.; et al. Cortisol response to a cognitive stress challenge in posttraumatic stress disorder (PTSD) related to childhood abuse. **Psychoneuroendocrinology**, v. 28, n. 6, p. 733-750, Aug. 2003.

BULBENA-CABRE, A.; BASSIR NIA, A.; PEREZ-RODRIGUEZ, M. M. Conhecimento atual sobre interações gene-ambiente em transtornos de personalidade: uma atualização. **Current Representante de Psiquiatria**, v. 20, p. 74, 2018.

CARVALHO FERNANDO, S.; et al. Acute glucocorticoid effects on response inhibition in borderline personality disorder. **Psychoneuroendocrinology**, v. 38, n. 11, p. 2780-2788, Nov. 2013.

CASPI, A.; McCRAY, J.; MOFFITT, T. E.; MILL, J.; MARTIN, J.; CRAIG, I. W.; et al. Papel do genótipo no ciclo de violência em crianças maltratadas. **Ciência**, v. 297, p. 851-854, 2002.

CATTANE, N.; ROSSI, R.; LANFREDI, M.; CATTANEO, A. Borderline personality disorder and childhood trauma: exploring the affected biological systems and mechanisms. **BMC Psychiatry** [Internet], v. 17, n. 1, June 15, 2017. Disponível em: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-017-1383-2>.

DANNLOWSKI, U.; STUHRMANN, A.; BEUTELMANN, V.; et al. Cicatrizes límbicas: consequências a longo prazo do mal-tratos na infância revelados por ressonância magnética funcional e estrutural. **Psiquiatria Biológica**, v. 71, p. 286-293, 2012.

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. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, n. 12, p. 1115-1122, 2000. doi: 10.1001/archpsyc.57.12.1115.

FIGUEROA, E.; SILK, K. R. Biological implications of childhood sexual abuse in borderline personality disorder. **Journal Personal Disorders**, v. 11, n. 1, p. 71-92, 1997. doi: 10.1521/pedi.1997.11.1.71.

- FRIEDEL, R. O. Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: a hypothesis. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, v. 29, n. 6, p. 1029-1039, 2004. doi: 10.1038/sj.npp.1300424.
- GROSJEAN, B.; TSAI, G. E. NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, v. 32, n. 2, p. 103-115, 2007.
- HERMAN, J. P.; FIGUEIREDO, H.; MUELLER, N. K.; et al. Mecanismos centrais de integração do estresse: circuitos hierárquicos que controlam a capacidade de resposta hipotálamo-hipófise-adrenocortical. *Neuroendocrinol Frontal*, v. 24, p. 151-180, 2003.
- HÄUSL, A. S.; et al. Focus on FKBP51: A molecular link between stress and metabolic disorders. *Molecular Metabolism*, v. 29, p. 170-181, Nov. 2019.
- HECHT, K. F.; et al. Borderline personality features in childhood: The role of subtype, developmental timing, and chronicity of child maltreatment. *Development and Psychopathology*, v. 26, n. 3, p. 805-815, Jul. 22, 2014.
- HERPERTZ, S. C.; DIETRICH, T. M.; WENNING, B.; et al. Evidência de funcionamento anormal da amígdala no transtorno de personalidade limítrofe: um estudo de ressonância magnética funcional. *Psiquiatria Biológica*, v. 50, p. 292-298, 2001.
- HONÓRIO, L. G. F.; KUWAKINO, M. K. S.; SOUZA, J. C. Teorias Etiológicas do Transtorno de Personalidade Borderline: da neurobiologia à epigenética. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 3, p. e0610312929, Mar. 2, 2021.
- IRLE, E.; LANGE, C.; SACHSE, U. Tamanho reduzido e assimetria anormal do córtex parietal em mulheres com transtorno de personalidade limítrofe. *Psiquiatria Biológica*, v. 57, p. 173-182, 2005.
- ISSER, O.; CHEN, A. Determining the role of microRNAs in psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 16, n. 4, p. 201-212, 2015. doi: 10.1038/nrn3879.
- KAHN, R. S.; SOMMER, I. E. The neurobiology and treatment of first-episode schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, v. 20, n. 1, p. 84-97, 2015. doi: 10.1038/mp.2014.66.
- KLENGEL, T.; MEHTA, D.; ANACKER, C.; REX-HAFFNER, M.; PRUESSNER, J. C.; PARIANTE, C. M.; et al. A desmetilação do DNA FKBP5 específica do alelo medeia interações gene-trauma infantil. *Nature Neuroscience*, v. 16, n. 1, p. 33-41, 2013. doi: 10.1038/nn.3275.
- KUHLMANN, A.; BERTSCH, K.; SCHMIDINGER, I.; THOMANN, P. A.; HERPERTZ, S. C. Diferenças morfométricas nas estruturas centrais de regulação do estresse entre mulheres com e sem transtorno de personalidade limítrofe. *Journal Psiquiatria Neuroscience*, v. 38, p. 129-137, 2013.
- 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. *Archives of General Psychiatry*, v. 69, n. 7, p. 722-731, 2012. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2287.

LEVINE, A.; WORRELL, T. R.; 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 Disorders**, v. 45, n. 1, p. 488-498, 2012. doi: 10.1016/j.nbd.2011.09.005.

LOPES, I. L. Estratégia de busca na recuperação da informação: revisão da literatura. **Ciência da Informação**, v. 31, n. 2, p. 60-71, Aug. 2002.

LUDASCHER, P.; BOHUS, M.; LIEB, K.; PHILIPSEN, A.; JOCHIMS, A.; SCHMAHL, C. Limiars elevados de dor se correlacionam com dissociação e excitação aversiva em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe. **Psiquiatria Research**, v. 149, p. 291-296, 2007.

MAGGIO, L. A.; SEWELL, J. L.; ARTINO, A. R. The literature review: A foundation for high-quality medical education research. **Journal of Graduate Medical Education** [Internet], v. 8, n. 3, p. 297-303, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936839/#:~:text=A%20literature%20review%20provides%20context,continue%20throughout%20the%20research%20process>.

MAINALI, P.; RAI, T.; RUTKOFISKY, I. H. From Child Abuse to Developing Borderline Personality Disorder Into Adulthood: Exploring the Neuromorphological and Epigenetic Pathway. **Cureus**, v. 12, n. 7, Jul. 30, 2020.

MALDONADO, E. A Linha Tênuê do Amor: meu amor Borderline. Rio de Janeiro: Autografia, 2021.

MANIAM, J.; ANTONIADIS, C.; MORRIS, M. J. Early-Life Stress, HPA Axis Adaptation, and Mechanisms Contributing to Later Health Outcomes. **Frontiers in Endocrinology**, v. 5, May 13, 2014.

5388

MARTIN-BLANCO, A.; FERRER, M.; SOLER, J.; ARRANZ, M. J.; VEGA, D.; CALVO, N.; et al. O papel dos genes hipotálamo-hipófise-adrenal e do trauma infantil no transtorno de personalidade borderline. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience**, v. 266, n. 4, p. 307-316, 2016. doi: 10.1007/s00406-015-0612-2.

MALIKPOUR, M.; SHEKOUH, D.; SAFAVINIA, M. E.; SHIRALIPOUR, S.; JALOULI, M.; MORTEZANEJAD, S.; et al. Role of FKBP5 and its genetic mutations in stress-induced psychiatric disorders: an opportunity for drug discovery. **Frontiers in Psychiatry**, v. 14, June 16, 2023.

McGOWAN, P. O.; SUDERMAN, M.; SASAKI, A.; HUANG, T. C.; HALLETT, M.; MEANEY, M. J.; et al. Ampla assinatura epigenética do cuidado materno no cérebro de ratos adultos. **PLoS Um**, v. 6, n. 2, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0014739.

McGOWAN, P. O.; SASAKI, A.; D'ALESSIO, A. C.; DYMOV, S.; LABONTE, B.; SZYF, M.; et al. A regulação epigenética do receptor de glicocorticóide no cérebro humano está associada ao abuso infantil. **Nature Neuroscience**, v. 12, n. 3, p. 342-348, 2009. doi: 10.1038/nn.2270.

MALDONADO, E. *A Linha Tênuê do Amor: meu amor Borderline*. Rio de Janeiro: Autografia, 2021.

NESTLER, E. J.; PEÑA, C. J.; KUNDAKOVIC, M.; MITCHELL, A.; AKBARIAN, S. Epigenetic Basis of Mental Illness. **The Neuroscientist**: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry [Internet], v. 22, n. 5, p. 447-463, 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26450593>.

NUNES, F. L.; REZENDE, H. A.; SILVA, R. S.; ALVES, M. M. Traumatic events in childhood, impulsivity, and borderline personality disorder. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 11, n. 2, 2015. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?pid=S1808-56872015000200002&script=sci_arttext.

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 Translacional**, v. 1, 2011. doi: 10.1038/tp.2011.60.

PROSSIN, A. R.; LOVE, T. M.; KOEPPE, R. A.; ZUBIETA, J. K.; SILK, K. R. Dysregulation of Regional Endogenous Opioid Function in Borderline Personality Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 167, n. 8, p. 925-933, Aug. 2010.

PRUESSNER, J. C.; BALDWIN, M. W.; DEDOVIC, K.; et al. Auto-estima, locus de controle, volume do hipocampo e regulação do cortisol na idade adulta jovem e antiga. **Neuroimagem**, v. 28, p. 815-826, 2005.

REBESCHINI, C. Trauma na infância e transtornos da personalidade na vida adulta: relações e diagnósticos. **Revista Saúde e Desenvolvimento Humano** [Internet], v. 2, n. 5, jun. 5, 2017. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/229394325.pdf>.

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**, v. 52, n. 11, p. 1102-1112, Dec. 2002.

RUOCCO, A. C.; AMIRTHAVASAGAM, S.; ZAKZANIS, K. K. Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. **Psychiatry Res**, v. 201, n. 3, p. 245-252, 2012. doi: 10.1016/j.psychresns.2012.02.012.

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**, v. 34, n. 4, p. 289-295, 2009.

SNYDER, M. A.; GAO, W. J. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 7, p. 31, 2013. doi: 10.3389/fncel.2013.00031.

SOLER, P. H.; PRUITT, P.; SHARMA, M.; RADWAN, J.; WHITE, R.; DIWADKAR, V. A. Anormalidades cerebrais estruturais e comportamento suicida no transtorno de personalidade limítrofe. **Journal Psychiatr Research**, v. 46, p. 516-525, 2012.

SUDERMAN, M.; BORGHOL, N.; PAPPAS, J. J.; PINTO PEREIRA, S. M.; PEMBREY, M.; HERTZMAN, C.; et al. O abuso infantil está associado à metilação de múltiplos loci no DNA adulto. **BMC Medical Genetics**, v. 7, p. 13, 2014.

WAGNER, S.; BASKAYA, Ö.; DAHMEN, N.; LIEB, K.; TADIĆ, A. O polimorfismo 5-HTTLPR modula a associação de eventos graves de vida (EGV) e impulsividade em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe. **Journal Psiquiatra Research**, v. 43, p. 1067-1072, 2009. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.03.004.

WAGNER, S.; BASKAYA, Ö.; DAHMEN, N.; LIEB, K.; TADIĆ, A. Papel modulador do polimorfismo Val66Met 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**, v. 9, p. 97-102, 2010. doi: 10.1111/j.1601-183X.2009.00539.x.

WOLF, E. J.; MANIATES, H.; NUGENT, N.; MAIHOFER, A. X.; ARMSTRONG, D.; RATANATHARATHORN, A.; et al. Traumatic stress and accelerated DNA methylation age: A meta-analysis. **Psychoneuroendocrinology**, v. 92, p. 123-134, June 2018.

ZUBIETA, J. K.; SMITH, Y. R.; BUELLER, J. A.; XU, Y.; KILBOURN, M. R.; JEWETT, D. M.; MEYER, C. R.; KOEPPE, R. A.; STOHLER, C. S. Regulação regional do receptor mu-opiíide das dimensões sensorial e afetiva da dor. **Ciência**, v. 293, p. 311-315, 2001.