



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**FACULDADE DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**ANA RÍZZIA CUNHA CORDEIRO FORTE**

**ALTERAÇÕES IMUNOINFLAMATÓRIAS EM PACIENTES COM  
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE E SUA ASSOCIAÇÃO  
COM EPISÓDIO DEPRESSIVO AGUDO**

**FORTALEZA**

**2021**

ANA RÍZZIA CUNHA CORDEIRO FORTE

**ALTERAÇÕES IMUNOINFLAMATÓRIAS EM PACIENTES COM  
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE E SUA ASSOCIAÇÃO  
COM EPISÓDIO DEPRESSIVO AGUDO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia. Área de concentração: Farmacologia

Orientadora: Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos

Fortaleza

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- F841a Forte, Ana Rízzia Cunha Cordeiro.  
Alterações imunoinflamatórias em pacientes com transtorno de personalidade borderline e sua associação com episódio depressivo agudo / Ana Rízzia Cunha Cordeiro Forte. – 2021.  
68 f. : il. color.
- Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza, 2021.  
Orientação: Profª. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos .  
Coorientação: Prof. Dr. David Freitas de Lucena.
1. Transtorno de Personalidade Borderline. 2. Depressão. 3. Citocinas. 4. Biomarcadores. I. Título.  
CDD 615.1
-

ANA RÍZZIA CUNHA CORDEIRO FORTE

**ALTERAÇÕES IMUNOINFLAMATÓRIAS EM PACIENTES COM  
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE E SUA ASSOCIAÇÃO  
COM EPISÓDIO DEPRESSIVO AGUDO**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-Graduação em Farmacologia da  
Universidade Federal do Ceará, como  
requisito parcial à obtenção do título de  
Mestre em Farmacologia. Área de  
concentração: Farmacologia

Orientadora: Profa. Dra. Silvânia Maria  
Mendes Vasconcelos

Aprovada em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes Vasconcelos ( orientadora)

Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dra. Danielle Macedo Gaspar

Universidade Federal do Ceará

---

Prof. Dr. Mario Francisco Juruena

King's College London

---

Prof.Dr. Lauro Vieira Perdigão Neto (Suplente)

Universidade de São Paulo

## **AGRADECIMENTOS**

Existe uma porta onde a estrada de cada objetivo começa. E a porta costuma ser uma pessoa, que tem a capacidade de abrir ou fechar os caminhos que outras pessoas vão trilhar. No caso deste trabalho, a porta se abriu e respondeu ao meu email. Essa porta se chama pelo nome de Profa. Dra. Silvania Maria Mendes de Vasconcelos. Ao longo do tempo do meu desenvolvimento pessoal através do presente trabalho, ela orientou, corrigiu, ensinou. Por causa dela, um novo mundo se abriu. Um mundo de amigos que vou levar na minha caminhada. E um mundo de conhecimento, que também irá comigo, cujo objetivo é abrir portas na vida de outras pessoas. Muito obrigada, Profa.

Aos pacientes que acolheram a ideia, concordaram em contribuir para o desenvolvimento da ciência brasileira, meu muito obrigada e meu respeito.

Aos amigos próximos Adriano Chaves e Pedro Everson, que estiveram comigo na realização dos testes no laboratório de Neuropsicofarmacologia da UFC.

À profa. Dra. Rosa Maria Salani Mota, com seu acolhimento afetuoso desde a minha adolescência, e agora, com seu brilhantismo estatístico.

À base que me fortalece, anima, consola. Seu nome é família. Pais, marido, filhos, irmãos, cunhadas e cunhado, sobrinhas e sobrinhos que fazem a minha vida mais alegre e mais leve. Eles fazem parte da vida que vale a pena viver.

Por fim, eu agradeço a Deus, que se faz presente na minha vida todos os dias.

## RESUMO

O transtorno de personalidade borderline (TPB) é um transtorno grave, que acomete até 6% da população e está associado a taxas de suicídio até 50 vezes maior que a população geral. Por sua vez, também tem prevalência elevada de comorbidades com outros transtornos mentais, entre eles, a depressão. Ainda não se tem tratamentos farmacológicos efetivos, que cursa com prognóstico ruim e prejuízo para atividades da vida. O presente estudo objetivou analisar a associação entre parâmetros clínicos e biológicos, a saber, níveis séricos de marcadores oxidativos, citocinas pró- e anti-inflamatórias e neurotrofinas, de pacientes com TPB com ou sem episódio depressivo agudo. Para isso, foram recrutados por meio de entrevista psiquiátrica estruturada 26 pacientes com diagnóstico de TPB, dos quais 13 apresentam episódio depressivo agudo e 13 apresentavam-se eutímicos pela escala HAMILTON 17, além de 8 controles saudáveis. Em ambos os subgrupos de pacientes foram aplicadas as escalas de TPB e de funcionalidade global (FAST). Ademais, foram colhidas amostras de soro para determinação dos níveis de citocina ( IL-1b, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-2, IL-4), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e marcadores oxidativos (nitrito, glutathiona reduzida e malondialdeído). Como esperado, os pacientes com TPB com ou sem depressão apresentam escores significativamente mais elevados na escala de TPB, sobretudo no subitem desregulação emocional, em relação aos controles ( $P < 0.001$ ). Ambos os grupos de pacientes TPB apresentaram escores significativamente menores na escala FAST em relação aos controles saudáveis ( $P < 0.001$ ). Em relação aos marcadores biológicos, o grupo TPB com depressão apresentou níveis significativamente reduzidos de MCP-1 em relação aos controles ( $P = 0.008$ ). Ademais, em ambos os grupos TPB, foi observado uma tendência de aumento dos níveis de IL-6 ( $P = 0.096$ ) e IL1 $\beta$  ( $P = 0.081$ ) em relação aos controles, porém não significativa. A busca pela compreensão entre parâmetros clínicos e biológicos representa uma estratégia para melhor compreensão do desenvolvimento e tratamento do TPB, Nesse sentido, nossos dados sugerem a participação de mecanismos neuroimunes na gênese do TPB e a utilização dos níveis de MCP-1 séricos como possível biomarcador preditor de sintomas depressivos agudos nesses pacientes.

**Palavras-chave:** Transtorno de personalidade borderline, depressão, citocinas, biomarcadores.

## ABSTRACT

Borderline personality disorder (BPD) is a serious mental illness that affects up to 6% of population and that it is associated with suicide rates around 50 times higher than general populational indicators. In addition, there is also a high comorbidities prevalence related to other mental disorders, including depression. There are still no effective pharmacological treatments for BPD, what offers a poor prognosis and an impairment of life activities. This study intends to analyze the association between clinical and serum biological parameters - oxidative markers, pro- and anti-inflammatory cytokines and neurotrophins - in patients with BPD accompanied or not by acute depressive episode. For this goal, 26 patients with BPD were interviewed using a structured psychiatric interview - 13 had an acute depressive episode and 13 were euthymic according to the HAMILTON scale 17 – and compared to results given by 8 healthy patients that composed a control group. Both groups were tested using TPB and global functionality (FAST) scales. Meanwhile, serum samples were collected to determine cytokine levels (IL-1b, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1, IL-12, IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-2, IL-4), brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and oxidative markers (nitrite, reduced glutathione and malondialdehyde). In the results, it was found that patients with BPD accompanied or not by depression have significantly higher scores on BPD scale, especially in the emotional dysregulation item, compared to controls ( $P < 0.001$ ). Both groups of TPB patients had significantly lower scores on the FAST scale compared to healthy controls ( $P < 0.001$ ). Regarding biological markers, TPB group with depression had significantly reduced levels of MCP-1 compared to controls ( $P = 0.008$ ). Furthermore, in both TPB groups, it was seen increased levels of IL-6 ( $P = 0.096$ ) and IL1 $\beta$  ( $P = 0.081$ ) in relation to control group, but not significant. Thus, understanding links between clinical and biological parameters becomes a strategy for a better knowledge of BPD, including its development and treatment. The results suggest a participation of neuroimmune mechanisms in the genesis of BPD and a use of serum MCP-1 levels as a promising biomarker predictor of acute depressive symptoms in those patients.

**Keywords:** Borderline personality disorder, depression, cytokines, biomarkers.

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

TPB - Transtorno de Personalidade Borderline

DSM - Manual Diagnóstico dos Transtornos Mentais

CID- Classificação Internacional das Doenças

TCD- terapia comportamental dialética

TFT- terapia focada na transferência

TBM- terapia baseada na mentalização

MPG- manejo psiquiátrico geral

EROs- espécie reativa de oxigênio

NGF- Fator de crescimento neuronal

BDNF- fator neurotrófico derivado do cérebro

IL- interleucina

MCP- proteína atrativa de monócitos

NTFE3- neurotrofina-3

NTF4- neurotrofina-4

MDA- malondialdeído

TBARS- substâncias reagentes ao ácido tiobarbitúrico

DP- desvio padrão

MINI - Mini Entrevista Psiquiátrica Internacional

SNC- sistema nervoso central

DTNB- reagente de Ellman

TDO- triptofano 2,3-dioxigenase

IDO- indolamina 2,3 dioxigenase

# Sumário

1. INTRODUÇÃO: .....	10
2. MECANISMOS NEUROIMUNES ENVOLVIDOS NO TPB: .....	15
2.1 Neurotrofinas, TPB e depressão: .....	15
2.2 Citocinas inflamatórias, TPB e depressão: .....	17
2.3 Estresse oxidativo, TPB e depressão: .....	19
3. ESCALAS DE AVALIAÇÃO NAS PESQUISAS EM PSIQUIATRIA: .....	21
3.1 Mini Entrevista Psiquiátrica Internacional: .....	22
3.2 Escala de depressão de Hamilton: .....	22
3.3 Questionário de trauma na infância (CTQ): .....	23
3.4 Escala de Dificuldade de Regulação Emocional (DERS):.....	24
3.5 Escala Breve de Avaliação do Funcionamento (FAST):.....	25
4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA: .....	26
5. OBJETIVOS: .....	27
5.1 Objetivo geral:.....	27
5.2 Objetivos secundários .....	27
6. MATERIAIS E MÉTODOS: .....	28
Delineamento .....	28
Análises laboratoriais: .....	29
7. RESULTADOS: .....	31
8. DISCUSSÃO: .....	35
10. CONCLUSÃO: .....	39
11. Referências:.....	41
12. ANEXOS: .....	54

## 1 INTRODUÇÃO:

O transtorno de personalidade borderline (TPB) é um transtorno psiquiátrico grave, associado a taxas elevadas de suicídio, prejuízo funcional e ocupacional, uso intensivo de tratamento médico e psiquiátrico, além de custos altos para a sociedade ((REICHBORN-KJENNERUD et al., 2013). O nome borderline surgiu em 1938, quando o psiquiatra Adolph Stern descreveu um grupo de pacientes difícil de lidar por meio de qualquer intervenção psicoterápica e que não se encaixava nem no grupo neurótico nem no grupo psicótico (STERN, 1938). Desde então, o nome vem sendo usado, inclusive fazendo parte dos manuais diagnósticos da atualidade, como o Manual Diagnóstico dos Transtornos Mentais, 5ª edição, ou DSM-5 (APA, 2013) e a Classificação Internacional das doenças, CID-10, onde o transtorno é chamado de transtorno da personalidade emocionalmente instável, do tipo borderline (WHO,1993).

Como características clínicas, o TPB apresenta um padrão de funcionamento caracterizado por impulsividade, desregulação emocional, instabilidade da autoimagem e relacionamentos interpessoais problemáticos (LIEB et al., 2004). Segundo o DSM-5, o transtorno é diagnosticado a partir de cinco sintomas, dentro os 9 seguintes: 1) esforços desesperados para evitar abandono real ou imaginado; 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 substâncias, direção irresponsável, compulsão alimentar); 5) recorrência de comportamento, gestos ou ameaças suicidas ou de comportamento de automutilação; 6) instabilidade afetiva devida a uma acentuada reatividade do humor; 7) sentimentos crônicos de vazio; 8) raiva intensa e inapropriada ou dificuldade em controlá-la; 9) ideias paranoides transitórias associadas a estresse ou sintomas dissociativos intensos (APA, 2013). Segundo a CID-10, os critérios diagnósticos são os seguintes: transtorno de personalidade caracterizado por tendência nítida a agir de modo imprevisível sem consideração pelas consequências; humor imprevisível e caprichoso; tendência a acessos de cólera e uma incapacidade de controlar os comportamentos impulsivos; tendência a adotar um comportamento briguento e a entrar em conflito com os outros, particularmente quando os atos impulsivos são contrariados ou censurados. Dois tipos

podem ser distintos: o tipo impulsivo, caracterizado principalmente por uma instabilidade emocional e falta de controle dos impulsos; e o tipo “borderline”, caracterizado, além disto, por perturbações da autoimagem, do estabelecimento de projetos e das preferências pessoais, por uma sensação crônica de vacuidade, por relações interpessoais intensas e instáveis e por uma tendência a adotar um comportamento autodestrutivo, compreendendo tentativas de suicídio e gestos suicidas (WHO, 1993).

Considerando os dados epidemiológicos, 13 estudos transversais em diferentes países, com entrevistas presenciais, mostraram que o TPB apresentou prevalência que variou de 0,9 a 2,6 % da população estudada (TORGERSEN; KRINGLEN; CRAMER, 2001). Os estudos transversais identificam casos atuais de transtornos, mas para análise do impacto do transtorno ao longo da vida, a prevalência cumulativa fornece resultados mais fidedignos, por apresentarem resultados coletados de forma longitudinal, ao longo dos anos. Então, após 20 anos de investigação, os resultados da 2ª Pesquisa Epidemiológica Nacional sobre Álcool e Condições Afins evidenciaram que a prevalência de TPB ao longo da vida foi de 5,9% ((GUNDERSON et al., 2018), até 4 vezes mais alta que a encontrada em estudos transversais. Essas taxas de prevalência aumentam de forma significativa quando estudos são realizados em amostras clínicas. A prevalência do diagnóstico de TPB na população psiquiátrica, ambulatorial e hospitalar, varia de 15 a 28% (ZIMMERMAN; CHELMINSKI; YOUNG, 2008;). Ademais, pacientes com TPB perfazem 10 a 15% dos atendimentos em unidades de emergência psiquiátrica (CHAPUT; LEBEL, 2007) e 6% dos atendimentos da atenção básica (GROSS et al., 2002).

Quanto à fisiopatologia, estudos já mostraram que uma combinação de fatores influencia o risco de desenvolvimento do TPB (DISTEL et al., 2011). Os fatores do temperamento herdados são evidenciados em estudos com gêmeos, com taxas de herdabilidade tão altas quanto 70% (TORGERSEN et al., 2000). Associados ao temperamento, estudos mostram também elevadas taxas de violência na infância, variando entre 30 a 90% (Battle et al, 2004). Dentre as adversidades precoces na infância, encontramos principalmente o abuso sexual, embora o abuso físico, emocional e a negligência também contribuam para o desenvolvimento do transtorno (KIM et al., 2018). Além disso, o baixo cuidado parental ou, ao contrário, o excesso de envolvimento e apego da mãe, são fatores que também predisõem ao desenvolvimento do TPB (JOHNSON et al., 2006).

Em relação ao tratamento, 97% dos portadores de TPB recebem, ao longo da vida, acompanhamento ambulatorial, em média, de 6 terapeutas (SKODOL; BUCKLEY; CHARLES, 1983). A busca por tratamento é motivada pela presença de outro transtorno mental, considerando que essa população apresenta comorbidade elevada com transtorno depressivo, abuso de substâncias, transtornos de ansiedade, transtornos relacionados ao estresse, entre outros (ZANARINI et al., 1998). Somando-se a esse fato, portadores de TPB também buscam tratamento após tentativa de suicídio ou outros comportamentos autodestrutivos, perda de relacionamentos, emprego ou mau desempenho acadêmico (GUNDERSON et al., 2018). A presença de TPB complica o tratamento de outro transtorno mental e associa-se a curso crônico dessas outras condições (TRULL, 2001).

Ainda considerando o tratamento do TPB, ele começa com a comunicação do diagnóstico, a educação sobre o transtorno, a contribuição dos fatores genéticos e dos fatores ambientais, o curso esperado e, por fim, as modalidades de tratamento (GUNDERSON et al., 2018). As modalidades de terapia com evidência científica mais robusta são a terapia comportamental dialética (TCD), terapia focada na transferência (TFT), terapia baseada na mentalização (TBM) e manejo psiquiátrico geral (MPG) (CLARKIN et al., 2007; MCMAIN et al., 2009). Dessas opções de tratamento psicoterápico, somente o MPG tem como objetivo medicar o paciente e observar os estressores situacionais, cujo objetivo é melhorar o funcionamento social do portador de TPB, isto é, sua capacidade de trabalhar, estudar, de viver de forma independente, de se divertir e de ter vida amorosa (ROSA et al., 2007).

Em relação ao tratamento farmacológico, é incomum que pacientes com TPB sejam diagnosticados com o transtorno antes de terem sido submetidos a ensaios farmacológicos para outras comorbidades (ZANARINI et al., 2015). Como as comorbidades com outros transtornos mentais são elevadas, com 71% dos portadores de TPB tendo depressão (MCGLASHAN et al., 2000), 88% tendo um transtorno de ansiedade (ZANARINI et al., 1998), 20% de Transtorno de Déficit de atenção e Hiperatividade (ASHERSON et al., 2014), a presença de tratamentos com múltiplos fármacos é comum. Num seguimento ao longo de 16 anos, foi identificado que 40% dos portadores de TPB tomavam 3 ou mais medicações psicotrópicas diferentes, 20% faziam uso de 4 ou mais medicações e 10% usavam 5 ou mais classes de medicações (ZANARINI et al., 2015).

Dentre as medicações mais prescritas para pacientes com TPB, está a classe dos inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRS) (ZANARINI et al., 2015). Dentro dessa classe, a fluoxetina foi a medicação mais estudada em ensaios clínicos randomizados,

tendo sido comparada com placebo (SALZMAN et al., 1995), com terapia comportamental dialética (SIMPSON et al., 2004) e com olanzapina (ZANARINI; FRANKENBURG; PARACHINI, 2004). Ela se mostrou eficaz na diminuição da raiva, irritabilidade, impulsos agressivos e na melhora do funcionamento global. Ainda dentro da classe dos ISRS, um ensaio clínico com fluvoxamina demonstrou melhora na instabilidade afetiva (RINNE et al., 2002) e outro ensaio com sertralina mostrou melhora no sintoma de hipersensibilidade nas relações interpessoais (JARIANI et al., 2010).

A hipótese que a disfunção serotoninérgica poderia ser a causa dos comportamentos agressivos em pacientes com TPB teve como base um estudo no qual portadores de TPB apresentaram concentrações reduzidas de moléculas ácidas, tipo 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), um metabólito da serotonina, no líquido cefalorraquidiano (LCR) (VIRKKUNEN, 1989). Além disso, estudos de neuroimagem com pacientes portadores de TPB mostraram uma baixa responsividade à fenfluramina, um agente que aumenta os níveis extracelulares de serotonina em regiões do cérebro que são responsáveis pela avaliação do estímulo afetivo bem como a resposta a ele, como o córtex orbitofrontal, ventromedial e cíngulo (NEW et al., 2002). Essas áreas influenciam as respostas emocionais através de estímulo à amígdala, o que poderia justificar tais comportamentos agressivos (KEIGHTLEY et al., 2003).

Ainda dentro da classe dos antidepressivos, dois ensaios clínicos abertos com inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina, demonstraram redução de sintomas somáticos com uso de venlafaxina (MARKOVITZ; WAGNER, 1995) e, com duloxetina, redução de sintomas depressivos, acessos de raiva, impulsividade e instabilidade afetiva (BELLINO et al., 2010). Na literatura, desde 2010 não foi mais documentada pesquisa de ensaios clínicos controlados com placebo avaliando eficácia de antidepressivos para TPB (BOZZATELLO et al., 2020).

Ainda no campo da farmacoterapia, outras classes de medicações são utilizadas. Dentre elas, a classe dos estabilizadores de humor. Um ensaio clínico com o lítio mostrou eficácia na redução da raiva, irritabilidade e automutilação, tendo em contrapartida, risco de toxicidade e a necessidade de avaliação dos níveis séricos (LINKS et al., 1990). Outro fármaco dessa classe, o valproato demonstrou redução da agressividade, impulsividade, raiva, hostilidade e sensibilidade interpessoal (HOLLANDER et al., 2005). Embora ensaios clínicos prévios com a lamotrigina tivessem mostrado resultados positivos na redução da raiva, impulsividade, instabilidade afetiva e sensibilidade interpessoal (TRITT et al., 2005), um

ensaio clínico com 195 portadores de TPB, não mostrou efetividade na melhora de sintomas depressivos, automutilação, qualidade de vida e funcionamento social (CRAWFORD et al., 2018).

Por fim, uma outra classe de medicação utilizada em pacientes portadores de TPB são os antipsicóticos, prescritos para 35 a 60% desses pacientes (STOFFERS-WINTERLING; STOREBØ; LIEB, 2020). Antes de 1990, os ensaios clínicos com antipsicóticos de 1ª geração como flupentixol, clorpromazina, loxapina, trifluoperazina, haloperidol e fenelzina, apresentavam resultados controversos. Apenas o haloperidol mostrou melhora da hostilidade, irritabilidade e impulsos agressivos, mas, em contrapartida, esteve associado a sintomas depressivos no uso prolongado (BOZZATELLO et al., 2020). Após 1990, com o surgimento dos antipsicóticos de 2ª geração como olanzapina, aripiprazol, ziprasidona, quetiapina, risperidona e asenapina, vários ensaios clínicos avaliaram a eficácia dessas medicações no tratamento farmacológico dos sintomas dissociativos e alterações da sensopercepção, como alucinações, no TPB. A conclusão é que não há evidência robusta que justifique o uso (STOFFERS-WINTERLING; STOREBØ; LIEB, 2020) e, quando necessário, o ideal é fazer uso de baixas doses e durante um tempo curto (BOZZATELLO et al., 2020).

Apesar das variadas modalidades de tratamento para essa população, os resultados ainda são pouco eficazes e nenhuma medicação foi aprovada para tratamento dos sintomas do TPB (CHOI-KAIN et al., 2017). Mesmo na parcela de pacientes que recebem terapia psicossocial e terapia farmacológica, ainda há comprometimento severo no funcionamento geral (SKODOL et al., 2002). Um estudo prospectivo que acompanhou pacientes com TPB por 10 anos, encontrou resultados preocupantes, entre os quais, 56 a 73% dos pacientes com TPB precisavam receber benefícios do governo por incapacidade e, 60% dos pacientes que foram internados, precisaram de até uma década para alcançar um bom funcionamento psicossocial (ZANARINI et al., 2010). Ademais, encontramos preocupantes taxas de suicídio até 50 vezes maior que na população geral (APA, 2001) e uma idade média de mortalidade por outras causas que não o suicídio de 39 anos (KOCHANNEK et al., 2016).

Por todas essas razões acima elencadas, a compreensão do funcionamento dos sistemas neuroimunológicos do TPB se faz necessária. Especialmente pelo fato que mais de 70% dos pacientes com TPB terem comorbidade com outro transtorno grave, crônico e incapacitante, como a depressão. Juntos, esses transtornos são responsáveis por elevados números de anos perdidos por incapacidade e suicídios. A seguir, revisaremos brevemente o

que já foi descoberto sobre como os sistemas neuroimunes se apresentam no TPB, bem como quando há comorbidade com a depressão maior unipolar.

## **2 MECANISMOS NEUROIMUNES ENVOLVIDOS NO TPB:**

O estudo da neuroimunologia tem crescido nos últimos anos. A partir da década de 1950, foi-se investigada a influência comportamental sobre o sistema imune (RASMUSSEN; MARSH; BRILL, 1957). Todavia, a partir de 1970, os estudos buscaram identificar a influência do sistema imune sobre a função neural (BESEDOVSKY; SORKIN, 1977). Foi, portanto, a partir da descoberta que a influência imune-cerebral é bidirecional que se tem buscado identificar um possível marcador biológico que possa auxiliar no diagnóstico ou prognóstico do tratamento dos transtornos mentais.

### **2.1 Neurotrofinas, TPB e depressão:**

As neurotrofinas são uma família de moléculas cujo papel central é prover sobrevivência, desenvolvimento, função e plasticidade de populações de neurônios (MCALLISTER; KATZ; LO, 1997). A hipótese que norteou a busca de um fator neurotrófico acreditava que os alvos de inervação secretavam quantidades limitantes de fatores de sobrevivência. Dessa forma, um equilíbrio entre o tamanho de um órgão alvo e o número de neurônios setoriais estava garantido (HUANG; REICHARDT, 2001). O resultado dessa busca foi a descoberta, em 1950, da 1ª neurotrofina, o fator de crescimento neuronal (NGF) (COHEN; LEVI-MONTALCINI; HAMBURGER, 1954). Após o NGF, outras neurotrofinas foram descobertas, inclusive em espécies diferentes. Nos mamíferos, foram identificadas quatro neurotrofinas que derivam de um gene ancestral comum, com sequência e estrutura semelhantes, a saber: Fator de crescimento neuronal (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina-3 (NTF-3) e neurotrofina-4 (NTF-4) (HALLBÖÖK, 1999). Cada uma dessas neurotrofinas age através da ligação a receptores relacionados à tropomiosina TrkA, TrkB ou TrkC (CHAO, 2003).

Dentre as neurotrofinas, o BDNF é a molécula mais bem estudada por seus papéis variados sobre a plasticidade sináptica (WOO et al., 2005). A síntese de BDNF sofre influência da atividade neural a partir da despolarização de células neuronais, cujo influxo de cálcio através de canais de cálcio voltagem-dependente ou através de receptores do glutamato permeáveis ao cálcio, tipo NMDA, dá início a sinalizações intracelulares cujo fim é a transcrição do DNA.

O BDNF é sintetizado a partir de uma proteína precursora chamada proBDNF, que é armazenada em axônio e dendrito (LESSMANN; GOTTMANN; MALCANGIO, 2003). A clivagem proteolítica que o pro-BDNF sofre para gerar BDNF maduro pode ocorrer no ambiente intra ou extracelular (LEE et al., 2001; MOWLA et al., 2001). Tanto o proBDNF como o BDNF maduro tem ações biológicas e, inclusive, algumas são opostas, variando de acordo com o receptor de ligação (MIRANDA et al., 2019).

Enquanto o proBDNF age a partir da ligação com o receptor de baixa afinidade p75NTR (LEE et al., 2001), um receptor membro da família do receptor do fator de necrose tumoral, o BDNF maduro age se ligando com alta afinidade a um receptor pertencente a família da tirosina quinase, o TrkB (GEJL et al., 2019). Após a ligação BDNF-receptor, ocorre uma dimerização do receptor e ativação de tirosinas quinases presentes no citoplasma. Essa sinalização por meio de tirosina quinase é dependente de cálcio e promove sobrevivência e/ou diferenciação em todas as populações de neurônios (HUANG; REICHARDT, 2001). Áreas como a amígdala, hipocampo, cerebelo e córtex cerebral humano apresentam elevados níveis de expressão de BDNF (HOFER et al., 1990).

Considerando a presença de BDNF em várias áreas cerebrais, diversas funções do BDNF foram identificadas no sistema nervoso central. Por exemplo, durante o desenvolvimento, BDNF influencia o crescimento axonal (YOSHII; CONSTANTINE-PATON, 2010), bem como é necessário para o adequado desenvolvimento de neurônios dopaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e gabaérgicos (PILLAI, 2008). No cérebro adulto, BDNF participa de processos de aprendizagem e memória (LU; CHRISTIAN; LU, 2008), além de ter papel fundamental em processos cognitivos e comportamentais relacionados ao humor (AUTRY; MONTEGGIA, 2012). Dessa maneira, o BDNF passou a ser estudado como elemento chave em transtornos mentais, como o transtorno de personalidade borderline (TPB) e depressão.

Em pacientes com TPB, um estudo encontrou níveis diminuídos de BDNF nas plaquetas de 24 pacientes em comparação com controles saudáveis (KOENIGSBERG et al., 2012). Os níveis de BDNF no plasma também estavam diminuídos em 77 pacientes internados por depressão (LEE et al., 2007), resultado semelhante ao do estudo com 43 pacientes em depressão, cujos níveis de BDNF no soro e no plasma também estavam diminuídos (KAREGE et al., 2005).

Como medidas cerebrais de BDNF em humanos são difíceis, os estudos se baseiam na inferência sobre o nível de BDNF no sistema nervoso central a partir da mensuração dos níveis de BDNF no sangue periférico (ALTAR, 1999). De fato, estudos mostraram correlação consistente entre níveis de BDNF central e BDNF periférico (SARTORIUS et al., 2009; KLEIN et al., 2011).

Entretanto, somente uma pequena quantidade de BDNF no plasma está sob a forma livre, pois 99% do BDNF circulante se encontram estocado nas plaquetas (FUJIMURA et al., 2002). E, a partir de estudos com animais, evidências mostram que somente o BDNF livre é capaz de atravessar a barreira hematoencefálica bidirecionalmente (PAN et al., 1998) e que, portanto, os níveis de BDNF circulantes podem ser originados nos neurônios e células da glia (PODUSLO; CURRAN, 1996), já que produção de BDNF em outras células como células endoteliais (NAKHASHI et al., 2000) e linfócitos (NOGA et al., 2001) é considerada marginal. Portanto, a mensuração do BDNF livre corresponde aos níveis de BDNF no sistema nervoso central (RADKA et al., 1996).

Ademais, considerando a interação entre o sistema nervoso e o imunológico, revisaremos a seguir os achados da literatura sobre TPB, depressão maior e o sistema imunológico.

## **2.2 Citocinas inflamatórias, TPB e depressão:**

As citocinas são proteínas do sistema biológico de defesa em organismos avançados que evitam que o organismo seja danificado por patógenos através da sua identificação e eliminação (STEINBERG; KIRKBY; HIMMERICH, 2015). Elas representam um grupo amplo cuja história se inicia na década de 70, quando grupos de pesquisadores perceberam que os linfócitos ativados produziam proteínas cuja secreção tinha efeitos dramáticos em outros leucócitos (ZLOTNIK, 2020). O termo interleucina é amplamente aceito na descrição dessas proteínas, embora existam outras nomenclaturas ainda em uso (HOLDSWORTH; GAN, 2015).

As citocinas podem ser produzidas por células do sistema imune inato, como granulócitos, monócitos, macrófagos, células dendríticas e células citotóxicas naturais ou *natural killer*, bem como por células do sistema imune adquirido, como células T helper, T citotóxicas e células B (HIMMERICH et al., 2012).

O sistema imune, dividido entre inato e adquirido, tem a função de interpretar mudanças no ambiente e responder de forma apropriada, identificando o que é próprio do organismo e diferenciando o que é perigoso (NICHOLSON, 2016). O sistema inato representa a primeira linha de defesa, apresenta resposta rápida, com recrutamento rápido de células de defesa através da produção de citocinas e quimiocinas, dentre elas a interleucina 6, fator de necrose tumoral, a interleucina 1 (MARSHALL et al., 2018), além do proteína quimiotática de monócitos-1 (MCP-1)(LUSTER, 1998).

O sistema imune adquirido, por sua vez, pode levar até 5 dias para emitir respostas adequadas. Dentre as células do sistema imune adquirido, as T helper (Th) ou efetoras direcionam a resposta do sistema entre dois caminhos: resposta com padrão Th1 ou Th2 .O paradigma Th1-Th2, estabelecido nos início de 1980, identificou as citocinas envolvidas na resposta com padrão citotóxico Th1, por exemplo, interferon  $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), bem como identificou que a imunidade Th1 protege contra patógenos intracelulares e ativa o sistema imune inato. Nessa mesma época, identificou-se o padrão de resposta Th2, ligada à imunidade humoral e produção de citocinas como IL-4, IL-5, IL-10 (WAN, 2010). De forma geral, o padrão de resposta Th1-Th2 é dividido, respectivamente, entre padrão inflamatório e padrão anti-inflamatório.

A observação que doenças cerebrais podiam ativar o sistema imune data de tempos antigos, quando Hipócrates descreveu que pacientes com epilepsia ficavam curados quando contraíam malária. Também é conhecido que Emil Kraepelin (1856-1926), proeminente psiquiatra alemão, foi qualificado como professor universitário em Leipzig, Alemanha, com a defesa de uma tese sobre transtornos mentais orgânicos e doenças inflamatórias agudas. O objetivo dele tinha sido classificar transtornos mentais que surgiam quando a febre aumentava e quando ela desaparecia. Entretanto, além de catalogar 700 casos de transtornos mentais associados a doenças febris agudas, Kraepelin também mostrou uma inter-relação entre febre e regulação do apetite, bem como uma inter-relação entre febre e humor. Ele acreditava que a febre poderia causar transtornos mentais por acarretar alterações nos nervos, na sua condutância e metabolismo. Ademais, a febre também acarretaria aumento nos produtos de degradação no sistema nervoso central (STEINBERG; KIRKBY; HIMMERICH, 2015).

Tais resultados foram vistos como especulação, inicialmente. Entretanto, em 1930, o pesquisador Hermann Lehmann-Facijs levantou a hipótese que a esquizofrenia era resultado de uma reação autoimune, tendo a presença de anticorpos atacando o tecido cerebral

(JEPPESEN; BENROS, 2019). Foi somente em 1975 que os achados de Kraepelin foram revistos, a partir da descoberta das citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (CARSWELL et al., 1975).

Com avanço de técnicas de detecção de citocinas ao longo do século XX, como a citometria de fluxo (DITTRICH; GÖHDE, 1969), em 1968 foi possível investigar melhor o campo da imunologia psiquiátrica e encontrar associação entre um desequilíbrio do sistema imune e transtornos mentais (JEPPESEN; BENROS, 2019).

Corroborando esse fato, localizamos um estudo realizado com 22 mulheres portadoras de TPB associado à depressão. O resultado desse estudo mostrou concentrações mais altas de TNF- $\alpha$  e IL-6 naquele grupo do que no grupo de mulheres saudáveis ou no grupo de mulheres com TPB sem depressão (KAHL et al., 2005). De forma similar, um estudo com 23 mulheres com TPB e depressão também encontrou níveis elevados de TNF- $\alpha$  e IL-6 (KAHL et al., 2006).

Ainda na busca de possíveis biomarcadores presentes nos transtornos mentais, incluímos a seguir uma sessão sobre o estresse oxidativo, cuja importância tem sido reconhecida em várias patologias (FRIJHOFF et al., 2015). Dessa forma, vamos compreender a interação entre o TPB associado ou não à depressão maior e substâncias do estresse oxidativo.

### **2.3 Estresse oxidativo, TPB e depressão:**

O estresse oxidativo representa um desequilíbrio entre espécies químicas oxidantes e antioxidantes em favor dos oxidantes, acarretando uma disfunção da sinalização redox e da fisiologia celulares (SIES, 1986). As espécies oxidantes são aquelas capazes de remover e aceitar elétrons de outros átomos ou átomos eletronegativos de outras moléculas (COBLEY; FIORELLO; BAILEY, 2018). Como exemplo, temos as espécies reativas de oxigênio (EROs). Já as antioxidantes, por outro lado, são capazes de retardar ou prevenir os efeitos dos oxidantes, equilibrando o estado oxidativo de um sistema, sem se desestabilizar (WILLCOX; ASH; CATIGNANI, 2004).

O conceito de estresse oxidativo foi apresentado à comunidade científica há mais de 30 anos (SIES, 2015). Apesar de ter se tornado o maior campo de estudo da bioquímica,

medicina e ciências da vida (CIPAK GASPAROVIC et al., 2017), o termo “estresse oxidativo” considera apenas a interação entre a resposta biológica ao estresse e a química oxidativa, negligenciando a química redox, que envolve reações de oxidação e redução. Todavia, é a química redox que é fundamental para a homeostase, a sinalização e a fisiologia celulares (FREIN et al., 2005).

Considerando sua fundamental importância para a fisiologia celular, a sinalização redox atua através de modificações reversíveis sobre resíduos de cisteína, que são induzidas por EROs, tendo como alvo proteínas dentro das cascatas de quinases, canais iônicos, cascatas apoptóticas e fosfatases (FOSTER et al., 2009); (HOOL; CORRY, 2007). Ademais, as EROs, que são subprodutos do metabolismo aeróbico e incluem substâncias como o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), radicais hidroxil ( $OH\bullet$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), deixaram de ser consideradas apenas como causadoras de danos aos lipídios, carboidratos, proteínas e DNA (JANSSEN-HEININGER et al., 2008) e tiveram sua participação como moléculas de sinalização reconhecida (SCHIEBER; CHANDEL, 2014).

É, portanto, o excesso de EROs que pode ocasionar alterações químicas irreversíveis e prejudiciais ao organismo (SCHIEBER; CHANDEL, 2014). Quando EROs reagem com os lipídios, numa reação chamada peroxidação lipídica, geram um substrato chamado malondialdeído (MDA), um biomarcador de estresse oxidativo que é mensurado através da reação de substâncias reagentes ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (TSIKAS, 2017). Outras substâncias que podem refletir o nível de estresse oxidativo são a glutatona (GSH) (PIZZORNO, 2014) e o nitrito (VERMA et al., 2018).

Dessa maneira, as EROs, que podem ser resultado de processos fisiológicos e condições patológicas e são produzidas principalmente pelas mitocôndrias (DUMITRESCU et al., 2018), precisam de um acurado sistema de controle. Apesar das mitocôndrias possuírem um sistema para eliminação dessas substâncias, é importante perceber que ele não é suficiente para atender à necessidade de eliminar a quantidade de EROs produzida nessa organela (GLASAUER; CHANDEL, 2014). Portanto, as células também possuem um sistema de defesa antioxidante com base em enzimas, como a superóxido dismutase (SOD), a catalase (CAT) e a glutatona peroxidase (GPx) (DEPONTE, 2013).

Apesar desses sistemas enzimáticos e não enzimáticos de defesa antioxidante, o acúmulo de EROs pode ocorrer, sendo especialmente importante no sistema nervoso central (SNC), cuja dependência de oxigênio é alta e a desregulação da sinalização redox acarreta

neurodegeneração e está implicada em doenças neuropsiquiátricas, como TPB, depressão, ansiedade e esquizofrenia (SIES; JONES, 2020).

Considerando a depressão de forma isolada, o estresse oxidativo já está bem estabelecido na literatura científica como uma das principais causas das alterações cerebrais nesse transtorno (BELLEAU; TREADWAY; PIZZAGALLI, 2019). Uma meta-análise de 23 estudos, com 4980 participantes recrutados da comunidade ou de amostra clínica, observou associação entre depressão e estresse oxidativo. A avaliação dos marcadores de estresse oxidativo incluíram MDA, GSH, nitrito, entre outros (PALTA et al., 2014).

Já no TPB, o estudo do estresse oxidativo foi pouco realizado. Um estudo com 43 pacientes com TPB esteve associado ao aumento de 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OH-DG), que é a forma oxidada do nucleosídeo guanina, cuja elevação no sangue periférico reflete um aumento do estresse oxidativo (LEE et al., 2020). Um segundo estudo com 49 pacientes portadores de TPB encontrou um aumento significativo nos níveis plasmáticos de MDA (MACDOWELL et al., 2020).

### **3. ESCALAS DE AVALIAÇÃO NAS PESQUISAS EM PSIQUIATRIA:**

Alguns estudos epidemiológicos tem mostrado que a prevalência de transtornos mentais varia entre 30 a 50% da população ao longo da vida (WHO, 2004), inclusive no Brasil (ALMEIDA-FILHO et al., 1997). Como consequência dos transtornos mentais temos diminuição da qualidade de vida, incapacidade, problemas econômicos e associação a outros problemas de saúde, como hipertensão, diabetes, dor crônica, asma, artrite, entre outros (ABDIN et al., 2020).

A coleta precisa de dados clínicos e de diagnósticos no contexto da pesquisa em psiquiatria resultou na elaboração de instrumentos diagnósticos padronizados (AMORIM, 2000). As entrevistas diagnósticas buscam avaliar a presença e a gravidade de transtornos mentais, bem como mensurar suas consequências. Dentre os inúmeros instrumentos disponíveis, vamos nos aprofundar naqueles utilizados nesse trabalho, a saber: Mini Entrevista Psiquiátrica Internacional (MINI), módulos de depressão e transtorno de personalidade borderline, Escala de depressão de Hamilton, com 17 itens, questionário de trauma na infância (CTQ), escala de avaliação do funcionamento global( FAST), e a Escala de Dificuldade Regulação Emocional(DERS).

### **3.1 Mini Entrevista Psiquiátrica Internacional:**

A Mini Entrevista Psiquiátrica Internacional (*Mini internacional neuropsychiatric interview -MINI*) se caracteriza por ser uma entrevista clínica estruturada, breve (15-30 minutos), modulada por transtornos e compatível com os critérios do DSM e da CID (LECRUBIER et al., 1997). Foi inicialmente validada na Universidade do Sul da Flórida e no Centro de Saúde Mental de Paris e sua utilização pode ser variada, dependendo do contexto onde está sendo usada, por exemplo, na pesquisa clínica, com o objetivo de seleção rápida de populações homogêneas em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos ou ainda para a avaliação breve de critérios diagnósticos em estudos longitudinais; na prática clínica, a fim de fazer uma coleta sistemática de informações necessárias ao estabelecimento ou à confirmação de hipóteses diagnósticas, melhorando a precisão do diagnóstico e a adequação da escolha terapêutica em atenção primária e em psiquiatria. Na gestão de programas de saúde, ela pode gerar base de dados clínicos e diagnósticos, que pode ser útil para planejamento e otimização de programas de atenção em saúde mental. Por fim, no contexto do ensino, ela pode auxiliar na capacitação de estudantes e profissionais de saúde sobre as novas classificações internacionais de avaliação dos transtornos mentais (SHEEHAN et al., 1998).

No presente trabalho, usamos a versão adaptada para o português brasileiro, MINI 7.0.2 (Anexo I), módulos de depressão e transtorno de personalidade borderline.

### **3.2 Escala de depressão de Hamilton:**

A Escala de depressão de Hamilton foi desenvolvida no final da década de 1950, com o objetivo de avaliar os primeiros ensaios de antidepressivos. Ela avalia a severidade dos sintomas em pacientes diagnosticados com depressão (HAMILTON, 1960). Por mais de 40 anos, a escala de Hamilton tem sido considerada padrão ouro para avaliação de sintomas depressivos (BOBO et al., 2016).

A escala tem duas versões, uma com 17 e outra com 21 itens. Na versão com 17 itens, a escala avalia a severidade dos sintomas depressivos e exclui sintomas não relacionados à severidade da depressão, como paranóia ou sintomas obsessivos compulsivos (SHARP, 2015). Por esse motivo, no presente trabalho, optou-se pelo uso da escala na versão com 17 itens.

A pontuação da escala com 17 itens varia de 0 a 52 pontos, cujos valores entre 0 e 7 são considerados normais, entre 8 e 16 é considerado como depressão leve, entre 17 e 23 como depressão moderada e mais de 24 itens considerado depressão grave (ZIMMERMAN et al., 2013).

### **3.3 Questionário de trauma na infância (CTQ):**

O questionário de trauma na infância (*Childhood Trauma Questionnaire- CTQ*) é uma ferramenta de triagem que fornece informação sobre experiências de abuso e negligência em adolescentes e adultos. Originalmente, o CTQ era composto por 70 questões retrospectivas, cujas respostas utilizavam uma escala tipo Likert variando entre 1 (nunca) e 5 (sempre) (BERNSTEIN et al., 1994). Entretanto, ela era uma escala longa e que poderia gerar problemas em contextos onde o tempo de atendimento é um fator importante (BERNSTEIN et al., 2003). Então, uma forma breve foi adaptada a partir da versão inicial, contendo 28 questões. A validação da forma breve para uso no Brasil foi feita em 2006 (GRASSI-OLIVEIRA; STEIN; PEZZI, 2006).

O CTQ engloba 5 subescalas, cada uma contendo 5 itens, que determinam a classificação do trauma, podendo ser abuso físico, emocional, sexual e negligência emocional ou física (DE BELLIS; ZISK, 2014). Dessa maneira, ela compreende como abuso sexual qualquer contato ou conduta sexual entre um jovem menor de 18 anos e um adulto ou pessoa mais velha que ela; o abuso físico é definido como agressões corporais a uma criança por um adulto ou pessoa mais velha que representa em risco de ou resultou em ferimentos; o abuso emocional contempla agressões verbais ao senso de valor ou bem-estar de uma criança ou qualquer comportamento humilhante ou degradante dirigido a uma criança por um adulto ou pessoa mais velha; a negligência física é definida como a falha dos responsáveis em prover as necessidades físicas básicas de uma criança, incluindo comida, abrigo, roupas, segurança e cuidados de saúde, além de supervisão parental deficiente e, por fim, a negligência emocional é definida como a falha dos cuidadores em prover as necessidades básicas tanto emocionais quanto psicológicas, incluindo amor, senso de pertencimento, nutrição e apoio. Ademais, o CTQ também tem uma escala de Minimização/Negação que foi desenvolvido para detectar a subnotificação de maus-tratos, que é composta por 3 itens (BERNSTEIN et al., 2003).

Inúmeros estudos já demonstraram a correlação entre maus tratos na infância e o desenvolvimento de psicopatologia ao longo da vida (FELITTI et al., 1998). Atualmente, o

estresse no início na vida, que engloba os abusos e negligências citadas anteriormente, representa um problema social com um custo importante para a saúde pública (MARTINS et al., 2011). Como a experiência de maus tratos na infância é comum, com mais de 60% das crianças tendo vivido algum episódio até os 16 anos e mais de 30% das crianças sendo expostas a múltiplos eventos, é compreensível que prevalência aumentada de transtornos mentais nessa população, bem como a presença de um funcionamento mais comprometido (COPELAND et al., 2018).

Considerando a associação entre o TPB e maus tratos na infância, encontramos uma correlação bem estabelecida. Em diferentes amostras clínicas, sejam elas de pacientes ambulatoriais (GOLIER et al., 2003) ou internados (BRADLEY; JENEI; WESTEN, 2005), entre 30 a 90% dos portadores de TPB relataram ter sofrido algum tipo de evento traumático na infância (BALL; LINKS, 2009; BORNOVALOVA et al., 2006; CARLSON; EGELAND; SROUFE, 2009; GOLIER et al., 2003; LAPORTE; GUTTMAN, 1996; (ZANARINI, 2000). Dentre os maus-tratos enfrentados, entre 40 e 71% dos portadores de TPB descreveram ter passado por abuso sexual (ZANARINI, 2000; LOBBESTAEL; ARNTZ; BERNSTEIN, 2010), 25 e 73% mostraram abuso físico (ZANARINI, 2000; GOLIER et al., 2003) e entre 13 e 76% relataram abuso emocional (LOBBESTAEL; ARNTZ; BERNSTEIN, 2010; LAPORTE et al., 2011).

Em relação à depressão, maus tratos na infância também contribuem para o desenvolvimento e manutenção do quadro. Numa amostra de 496 crianças que passaram por maus tratos na infância, 28,8% desenvolveu depressão maior, independente do sexo (KAPLOW; WIDOM, 2007). Noutro estudo com 129 indivíduos, onde 64 preenchiam critérios para depressão, foi identificado mais abuso emocional, físico, sexual e negligência nesse grupo, de forma significativa (SALEH et al., 2017).

Por tudo isso, buscamos identificar e mensurar a gravidade de abusos sofridos por pacientes portadores de TPB, com ou sem associação à depressão, bem como correlacionar com dificuldade de regulação emocional e variáveis biológicas.

### **3.4 Escala de Dificuldade de Regulação Emocional (DERS):**

A regulação emocional pode ser definida como o processo pelo qual os indivíduos influenciam quais emoções tem, quando as tem e como as experimentam e expressam (GROSS, 1998). Essa regulação pode resultar no aumento, diminuição ou manutenção da

resposta emocional, dependendo do objetivo do indivíduo (GROSS, 1998) e a presença de dificuldades nesse processo estão presentes em vários transtornos mentais (ALDAO, 2012).

Em relação à forma como esse processo de regulação emocional acontece, ele pode ser automático ou controlado, consciente ou inconsciente, envolver processos extrínsecos ou intrínsecos, cujos objetivos são monitorar, avaliar e modificar reações emocionais. Ele também é uma das formas de tentar alterar algum aspecto da interação indivíduo-ambiente (GROSS, 1998).

A dificuldade de regulação emocional já foi associada a diversos transtornos mentais, entre eles o TPB e a depressão (GRATZ et al., 2006). Ela é elemento central para o desenvolvimento de transtornos mentais ao longo da vida (HOPFINGER et al., 2016; JENNISSSEN et al., 2016).

A fim de conseguir identificar e mensurar dificuldades com a regulação emocional, Gratz & Roemer, em 2004, desenvolveram a Escala de Dificuldade de Regulação Emocional (*Difficulties in Emotion Regulation Scale* -DERS). Ela se caracteriza por ser um questionário de auto relato, composto por 36 itens e 6 subescalas, que avaliam: não aceitação de respostas emocionais ( 6 itens) , dificuldade de agir de acordo com os objetivos (5 itens), impulsividade (6 itens), ausência de consciência emocional ( 5 itens), acesso limitado a estratégias de regulação emocional (8 itens), ausência de clareza emocional (5 itens). As respostas são dadas numa escala do tipo Likert de 5 pontos, com alcance máximo de 180 pontos. A versão brasileira foi adaptada por Miguel e colaboradores, em 2017 (MIGUEL et al., 2017).

### **3.5 Escala Breve de Avaliação do Funcionamento (FAST):**

Em psiquiatria, os desfechos dos ensaios clínicos randomizados são definidos a partir da diminuição de sintomas e classificados como resposta ou remissão, resposta parcial ou ausência de resposta. Todavia, nos últimos anos, o foco tem sido alcançar a recuperação funcional ao invés de somente ter remissão de sintomas (VIETA; TORRENT, 2016).

O conceito de funcionamento é complexo e envolve muitos domínios (ROSA et al., 2007). Nos portadores de transtornos mentais, estudos longitudinais mostraram taxas de recuperação funcional tão baixas quanto 38 % para portadores de esquizofrenia (LALLY et al., 2017), 44% para portadores de transtorno bipolar (BONNÍN et al., 2018), 32% para portadores de depressão maior (SHEEHAN et al., 2011).

Considerando a necessidade de avaliação do funcionamento como objetivo do tratamento, a Escala Breve de Avaliação do Funcionamento (*Functioning Assessment Short Test – FAST*) foi desenvolvida para avaliação clínica de prejuízos no funcionamento apresentados por pacientes portadores de transtornos mentais. Ela é um instrumento simples, de fácil aplicação, composto de 24 itens que se dividem entre aspectos: autonomia, que se refere à capacidade do paciente de fazer as coisas sozinho e de tomar suas próprias decisões; funcionamento ocupacional, que se refere à capacidade de manter um emprego remunerado, eficiência no desempenho das tarefas no trabalho, trabalhar na área em que o paciente foi formado e ganhar de acordo com o nível da posição ocupada; funcionamento cognitivo, que está relacionado à capacidade de se concentrar, realizar cálculos mentais simples, resolver problemas, aprender novas informações e lembrar as informações aprendidas; questões financeiras, envolvem a capacidade de gerir as finanças e os gastos de forma equilibrada; relacionamentos interpessoais, que se referem às relações com amigos, família, envolvimento em atividades sociais, relações sexuais e capacidade de defesa de ideias e opiniões; por fim, tempo de lazer, que investiga a capacidade de realizar atividades físicas (esportes, exercícios) e se divertir com hobbies (ROSA et al., 2007). A pontuação abaixo de 12 é considerada sem prejuízo, entre 12 e 20 é considerado prejuízo leve, entre 21 e 40, prejuízo moderado e mais de 40, prejuízo grave da funcionalidade (BONNÍN et al., 2018).

#### **4. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA:**

O transtorno de personalidade borderline tem como características sensibilidade extrema à rejeição, senso instável de si mesmo, emoções instáveis e intensas e comportamentos impulsivos. O transtorno está associado a diversos desfechos negativos, como piores empregos, pior funcionamento social, maior necessidade de benefícios por incapacidade (ZANARINI et al., 2005), desenvolvimento mais frequente de doenças crônicas como hipertensão, diabetes, obesidade, osteoartrite, dores nas costas, maior consumo de álcool e cigarro, maior consumo de remédios para dormir (FRANKENBURG; ZANARINI, 2004). Por fim, no TPB, encontra-se uma taxa de morte por suicídio de 4,5% (ZANARINI et al., 2016) e uma idade precoce, antes dos 40 anos, de morte por outras causas (KOCHANNEK et al., 2016).

Associada à gravidade do transtorno da personalidade encontra-se a comorbidade com depressão maior acometendo mais de 70 % dos pacientes (MCGLASHAN et al., 2000). É sabido que a depressão maior é a doença mais incapacitante da atualidade (MORIN et al.,

2019) e também está diretamente relacionada à altas taxas suicídio (MILLER; BLACK, 2020). Ademais, encontramos a ausência de tratamento farmacológico efetivo para o transtorno de personalidade e, que, entre os indivíduos que tem somente depressão, mesmo aqueles que entram em remissão, permanecem presentes os distúrbios do sono, do apetite, baixa energia e a presença de fadiga persistente (WANG et al., 2020). Além disso, um seguimento de 10 anos identificou que somente 50% dos portadores de TPB alcançaram recuperação funcional nesse período (ZANARINI et al., 2010), assim como na depressão até 1/3 dos pacientes nunca se recupera do ponto de vista funcional. Dessa maneira, estudar a associação entre esses dois transtornos graves e incapacitantes é de vital importância, bem como seguir na busca de identificar um biomarcador biológico, como o BDNF ou citocinas, a fim de fornecer melhor tratamento para recuperação funcional desses indivíduos.

Tendo em vista todas essas consequências do TPB para a família, indivíduo e sociedade, esse estudo busca avaliar os níveis de BDNF, estresse oxidativo, citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias no soro de pacientes com TPB associado ou não à depressão, a fim de perceber as correlações entre esses possíveis biomarcadores e a gravidade dos sintomas a partir das escalas de TPB, depressão, trauma na infância, desregulação emocional e nível de funcionamento global.

## **5 OBJETIVOS:**

### **5.1 Objetivo geral:**

Identificar alterações imune-inflamatórias, neurotróficas e oxidativas em paciente com transtorno de personalidade borderline, associada com episódio depressivo agudo, e sua associação com trauma na infância, desregulação emocional e funcionalidade.

### **5.2 Objetivos secundários**

- Identificação da quantidade de medicamentos utilizados pelos pacientes com diagnóstico de TPB;
- Quantificação da Dificuldade de regulação emocional em pacientes portadores de TPB, a partir da aplicação da escala DERS;
- Identificação do trauma na infância mais prevalente em portadores de TPB, a partir da aplicação da escala de trauma na infância (CTQ).;

- Quantificação da dificuldade na capacidade de gerir a própria vida em pacientes com TPB, a partir da aplicação da escala de funcionalidade (FAST).
- Identificação de marcador biológico no diagnóstico e/ou prognóstico de TPB e depressão maior;

## **6 MATERIAIS E MÉTODOS:**

### **Delineamento**

Esse estudo será estudo transversal e, todos os participantes serão avaliados quanto ao estresse oxidativo, BDNF e perfil imunológico das citocinas inflamatórias. Serão formados 3 grupos de participantes, a saber: pacientes portadores de TPB, pacientes portadores de TPB com comorbidade com depressão maior e os controles saudáveis.

Os pacientes portadores de TPB, com e sem depressão maior, para tal estudo, serão selecionados na Multimédicos Serviços de Saúde, localizada na Rua Silva Paulet, 1739, Aldeota, Sala 5, Fortaleza, Ceará.

Os participantes dos 3 grupos serão submetidos à aplicação da escala MINI (Amorim, 2000), subitens depressão e transtorno de personalidade borderline( Versão 7.0.2), além de responder a escala de dificuldade de regulação emocional (DERS( (Cancian, 2019),o questionário de trauma na infância (CTQ) (Grassi-Oliveira, 2006), Escala de funcionalidade(FAST) (Prado, 2019). Os pacientes que apresentarem transtorno depressivo maior como comorbidade no momento da avaliação serão avaliados também com a Escala de Depressão de Hamilton ( versão de 17 itens). Após preenchimento dos critérios de inclusão, serão encaminhados para coleta de sangue.

Em resumo, os seguintes critérios de inclusão serão usados:

- Pacientes com diagnóstico de TPB e transtorno depressivo maior, segundo o DSM V; O diagnóstico, para efeito de inclusão, será avaliado pela escala MINI(MINI ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL, Portuguese for Brazil Version 7.0.2), subitens depressão e transtorno de personalidade borderline;
- Pacientes podem estar em uso de qualquer dessas classes de medicamentos, isolados ou em associação: antidepressivos, estabilizadores de humor, ansiolíticos, anticonvulsivantes, psicoestimulantes, indutores do sono;

- Homens e mulheres;
- Idade entre 18 e 50 anos.

Os critérios de exclusão serão:

- História de tumor cerebral
- Presença de doença grave hepática, renal ou cardíaca.
- Psicose alcoólica ou tóxica
- História de dependência/abuso de substâncias psicoativas
- História de doença autoimune
- Uso de corticoides ou outra medicação imunossupressora
- Situação potencial de gravidez e (ou) lactação
- Transtorno de personalidade antissocial

Pacientes serão convidados individualmente, onde serão informados sobre o estudo, seus riscos e características de funcionamento. Pacientes somente entrarão no estudo após assinar termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Os pacientes serão encaminhados para coleta de sangue em jejum com data e horário agendado, na própria Multimédicos. A venopunção será no antebraço direito ou esquerdo.

#### **Análises laboratoriais:**

Para a determinação dos testes de estresse oxidativo e citocinas foi realizada a coleta de 10ml de sangue em tubo sem anticoagulante. Essa amostra foi mantida a temperatura ambiente e, aproximadamente dez minutos após a coleta foi centrifugada, por quinze minutos a 3.000 rpm, para obtenção do soro. Posteriormente, as amostras de soro foram aliquotadas e armazenadas a -80oC, em tubos plásticos do tipo eppendorfs, até a realização das análises, por no máximo 180 dias. As condições foram controladas, padronizadas e pré-otimizadas para assegurar a reprodutibilidade dos testes.

Análises dos parâmetros de estresse oxidativos, a saber, níveis de glutathiona reduzida, nitrito e malondialdeído foram realizados em amostras sanguíneas por técnicas de espectrofotometria padronizadas no laboratório de Neuropsicofarmacologia e Psiquiatria Translacional.

Resumidamente, para determinação do GSH, as amostras foram homogeneizadas com ácido metafosfórico a 5% e depois foram centrifugadas a 4°C (15000 x g) com tampão tris-HCL, pH 8,9 e 0,01 M de DTNB e os níveis serão determinados por espectrofotometria a 412nm (Sedlak et al, 1968).

Para determinação de TBARS/MDA, as amostras foram homogeneizadas com tampão fosfato de potássio monobásico 50 mM, pH 7,4, em seguida foram misturadas ao ácido perclórico 35% e centrifugadas (7000rpm/ 15 min). O sobrenadante foi misturado ao ácido tiobarbitúrico 1,2% e foi aquecido em banho de água fervente por 30 minutos. Após o resfriamento, a peroxidação lipídica foi determinada por absorbância 535 nm e expressão em MDA/ mg de proteína (Ohkawa et al., 1979).

Na determinação dos níveis de nitrito, as amostras foram submetidas à reação de Griess. Dessa maneira, as amostras foram adicionadas ao reativo de Griess (sulfanilamida a 1%/cloridrato de N-(1-naftil)-etilenodiamina a 0,1%/ ácido fosfórico a 5%/ água destilada, na proporção 1:1:1:1) e incubadas em temperatura ambiente por 10 minutos. A absorbância foi medida leitor de placas de 560 nm (Radenovic et al., 2015).

Para obtenção das citocinas, a saber, IL-2, IL-4, IL-6, IL-1beta, IL-12, IL-17E, MCP-1, IFN-gamma e TNF-alfa, foi usado o kit de ELISA da Pepro Tech, seguindo as recomendações do fabricante (Pepro Tech, USA).

As dosagens sanguíneas do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) foram realizadas de acordo com o manual do fabricante pela técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) com kits DuoSet ® da R&D systems no laboratório de Neuropsicofarmacologia do NPDM.

Para a determinação do BDNF foram coletadas amostras de sangue (5 mL) através de punção venosa em tubo contendo EDTA (Vacutaine, Beckton Dickson)

Vale ressaltar que foram coletados 15 ml de sangue dos pacientes.

O presente trabalho cumpriu as diretrizes éticas presente na Declaração de Helsinki e suas respectivas emendas, sendo aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará e cujo protocolo na Plataforma Brasil é 26263919.7.0000.5054.

Os dados coletados foram analisados com auxílio do programa SPSS Statistics 26. Inicialmente, os dados foram submetidos ao teste de normalidade Shapiro-Wilk. Em seguida,

os dados foram submetidos ao teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para amostras independentes e ao Teste de Correlação de Spearman, todos com  $p < 0,05$ .

## 7 RESULTADOS:

A amostra foi composta por 8 pacientes no grupo controle e 26 pacientes nos grupos TPB com e sem depressão, com 13 indivíduos em cada grupo. A presença de participantes do sexo feminino foi de, respectivamente 75%, 71% e 92% nos grupos controle, TPB e TPB+ depressão maior (Tabela 1).

**TABELA1. Dados Demográficos**

	Controle	TPB	TPB +Depressão maior
N (♀)	8 (75%)	13 (71%)	14 (92%)
Número de medicamentos	-	1,6	2,27
Abuso emocional	2(25%)	12(92,3%)	13 (100%)
Abuso físico	2(25%)	8(61%)	8 (61%)
Abuso sexual	2(25%)	4(30,7%)	9(69,2%)
Negligência física	2(25%)	7(53,8%)	6(46,1%)
Negligência emocional	3(37,5%)	11(84,6)	12(92,3%)
DERS	67,25	111,21	120,23

A média de medicações utilizadas por dia pelos participantes dos grupos TPB foi de 1,6 e no grupo TPB +depressão maior foi 2,27 (Tabela1).

Quanto à prática de atividade física, no grupo controle, 37,5% dos participantes eram fisicamente ativos, enquanto nos grupos TPB e TPB com depressão esse índice foi de 23% e 15,3%, respectivamente.

Os traumas mais prevalentes nos grupos de portadores de TPB foram abuso emocional e negligência emocional (Tabela 1).

Quanto à dificuldade de regulação emocional avaliada pela escala DERS, o grupo TPB mostrou média de 111,21 e o grupo TPB + depressão maior, 120,23 (Tabela 1).

Os grupos foram avaliados para normalidade da distribuição de variáveis quantitativas (Tabela 2).

**TABELA 2. Teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade da distribuição das variáveis quantitativas**

	MINI TPB	HAMILTON 17	FAST	GSH	NITRITO	TBARS
Controle	0,220	-	0,246	0,003	0,012	0,993
TPB sem depressão	0,002	-	0,482	0,000	0,001	0,051
TPB com depressão	0,025	0,947	0,073	0,007	0,026	0,000
	MEDIA IL-2	MEDIA IFN	MEDIA IL1B	MEDIA IL-6	MEDIA MCP1	MEDIA IL-4
Controle	0,009	0,197	0,884	0,015	0,179	0,016
TPB sem depressão	0,002	0,006	0,000	0,088	0,005	0,029
TPB com depressão	0,019	0,002	0,000	0,046	0,002	0,001
	MEDIA IL-12	MEDIA TNF-ALFA	MEDIA BDNF	MEDIA IL-17	-	-
Controle	0,249	0,007	0,003	0,040	-	-
TPB sem depressão	0,024	0,020	0,009	0,002	-	-
TPB com depressão	0,003	0,075	0,004	0,014	-	-

Ademais, os grupos foram comparados quanto à distribuição das variáveis quantitativas através do teste não paramétrico de Kruskal- Wallis para amostras independentes (Tabela 3).

**TABELA 3. Distribuição dos grupos em relação aos parâmetros cuja diferença entre grupos foi significativa**

	GRUPO	TPB sem depressão	TPB com depressão
MINI TPB	Controle	0,000	0,000
	TPB sem depressão	-	1,000
FAST	Controle	0,008	0,000
	TPB sem depressão	-	0,792
MEDIA MCP1	Controle	0,760	0,008
	TPB sem depressão	-	0,130

Quando avaliamos os resultados da Mini Entrevista Psiquiátrica Internacional, identificamos diferença estatística significativa na pontuação entre os grupos TPB com e sem depressão em relação aos controles saudáveis (média controle: 1,88, DP:  $\pm 1,64$ , n= 8,  $p < 0,01$  ; média TPB sem depressão: 7,0, DP:  $\pm 1,20$ , n= 13,  $p < 0,01$  ; média TPB com depressão: 7,36, DP:  $\pm 1,45$ , n=13,  $p < 0,01$ ).

Em relação à Escala de Hamilton, o grupo TPB com depressão apresentou pontuação média de 22,50, DP  $\pm 7,71$ , o que representa uma quadro de depressão moderada.

Os resultados da escala breve de avaliação do funcionamento global (FAST), encontramos resultados significativamente menores nos grupos TPB sem depressão (média :30,47, DP  $\pm 3,37$ ; P = 0,008) e TPB com depressão (média: 36,72, DP  $\pm 10,34$ , P < 0,001) em relação ao grupo controle ( média: 17,25, DP  $\pm 6,58$ ).

Quando os níveis dos parâmetros de estresse oxidativo, foram avaliados os níveis de GSH (média controle: 17,30, DP  $\pm 7,61$ ; média TPB sem depressão: 17,20, DP  $\pm 5,57$ ; média TPB com depressão: 12,61, DP  $\pm 8,52$ ,  $p = 0,067$ ), nitrito ( média controle: 274,22, DP  $\pm 275,64$  ; média TPB sem depressão: 218,32, DP  $\pm 267,24$ ; média TPB com depressão: 177,51, DP  $\pm 153,07$ ,  $p = 0,780$ ) e MDA (média controle: 1,84, DP  $\pm 0,66$ ; média TPB sem depressão: 3,12, DP  $\pm 2,41$ ; média TPB com depressão: 2,06, DP  $\pm 1,69$ ,  $p = 0,267$ ), porém não encontramos diferenças significativas entre os grupos testados.

Assim também, quando consideramos os níveis de BDNF não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos envolvidos (média controle: 1511,89, DP:  $\pm 1151,30$ ; média TPB sem depressão: 1294,60, DP  $\pm 1030,50$ ; média TPB com depressão: 1144,17, DP  $\pm 1045,67$ ,  $p = 0,436$ ).

Na investigação do perfil citocinérgico, os resultados encontrados no grupo de citocinas com perfil pró-inflamatório foram: IL-12 (média controle: 3645,72, DP  $\pm 2812,13$ ; média TPB sem depressão: 4354,81, DP  $\pm 3840,79$ ; média TPB com depressão: 3569,78, DP  $\pm 3669,50$ ;  $p = 0,837$ ), TNF- $\alpha$  (média controle: 312,42, DP  $\pm 262,28$ ; média TPB sem depressão: 432,54, DP  $\pm 364,03$ ; média TPB com depressão: 429,37, DP  $\pm 296,22$ ;  $p = 0,668$ ) e IFN- $\gamma$  ( média controle: 900,00, DP  $\pm 848,93$ ; média TPB sem depressão: 1286,92, DP  $\pm 1101,77$ ; média TPB com depressão: 776,51, DP  $\pm 990,01$ ;  $p = 0,363$ ) . Quando consideramos os níveis de IL-1 $\beta$  (média controle: 12,24, DP  $\pm 4,89$ ; média TPB sem depressão: 108,73, DP  $\pm 154,89$ ; média TPB com depressão: 83,44, DP  $\pm 150,73$ ;  $p = 0,096$ ) e IL-6 (média controle: 101,20, DP

$\pm 99,47$ ; média TPB sem depressão: 220,60, DP  $\pm 163,33$ ; média TPB com depressão: 166,12, DP  $\pm 142,76$ ;  $p=0,081$ ), identificamos que houve uma tendência à valores maiores entre os grupos TPB com e sem depressão em relação ao grupo controle, porém sem significância estatística.

Quando avaliamos o grupo de citocinas com perfil anti-inflamatório, também não encontramos diferença estatística em relação aos níveis de IL-2 (média controle:  $2527,32 \pm 2801,23$ ; média TPB sem depressão:  $2127,06 \pm 2394,99$ ; média TPB com depressão:  $3407,30 \pm 3202,76$ ;  $p=0,438$ ), IL-4 ( média controle:  $547,54 \pm 526,34$ ; média TPB sem depressão:  $1705,09 \pm 1733,40$ ; média TPB com depressão:  $1103,26 \pm 1939,99$ ;  $p=0,272$ ) e IL-17 ( média controle:  $602,06 \pm 473,75$ ; média TPB sem depressão:  $772,89 \pm 983,78$ ; média TPB com depressão:  $788,76 \pm 871,84$ ;  $p=0,743$ ).

Por fim, em relação aos níveis de MCP-1, um fator de ativação de monócitos, observamos níveis significativamente reduzidos dessa interleucina no grupo TPB com depressão (média: 174,17, DP  $\pm 88,04$ ) em relação ao grupo controle (média: 62,48, DP  $\pm 45,38$ ,  $p= 0,01$ ). Não foram observadas diferenças significativas no grupo TPB sem depressão em relação aos controles, nem entre os grupos TPB (comparação intra-grupo).

Na correlação de Spearman, não houve diferença estatística entre nenhum parâmetro e a gravidade da depressão (Tabela 4).

**TABELA 4. Correlação de Spearman entre a gravidade da depressão e parâmetros clínicos e biológicos**

	HAMILTON 17	
	correlação	p
MINI TPB	0,367	0,197
FAST	-0,074	0,802
GSH	0,011	0,972
NITRITO	-0,040	0,893
TBARS	-0,265	0,360
MEDIA IL-2	-0,121	0,693
MEDIA IFN	0,226	0,459
MEDIA IL-1B	-0,004	0,991
MEDIA IL-6	0,462	0,112
MEDIA MCP1	-0,468	0,107
MEDIA IL-4	0,025	0,936
MEDIA IL-12	0,088	0,775
MEDIA BDNF	-0,201	0,511
MEDIA IL-17	-0,088	0,775

## 8 DISCUSSÃO:

O presente estudo avaliou os parâmetros clínicos e biológicos de pacientes portadores de transtorno de personalidade borderline, associado ou não a um episódio depressivo agudo, considerando a variabilidade de fatores no desenvolvimento do transtorno.

A escala MINI utilizada no presente trabalho foi validada em inúmeros idiomas e apresenta sensibilidade e especificidade de, 95% e 84%, respectivamente (PETTERSSON et al., 2015), o que demonstra a sua validade como instrumento de rastreamento para inclusão nos grupos de estudo. A MINI tem sido usada em ensaios clínicos multicêntricos e estudos epidemiológicos (SHEEHAN et al., 1998), embora seu uso tenha se expandido para outros contextos de saúde como a atenção primária (PETTERSSON et al., 2018), ação de grupos de ação humanitária (KARNOUK et al., 2021) e locais com pessoas privadas de liberdade (BLACK et al., 2004).

Em relação à escala de Hamilton, o presente estudo encontrou uma pontuação de  $22,50 \pm 7,71$  dentre a amostra de pacientes portadores de TPB e depressão, cujo percentual de pessoas do sexo feminino é de 92%. Tal resultado encontra semelhança na literatura, onde identificamos um estudo realizado com 29 pacientes portadores de TPB e depressão, dos quais 69% eram do sexo feminino e cuja pontuação média na escala de Hamilton foi de  $21,2 \pm 7,2$  pontos (STANLEY; WILSON, 2006). Por outro lado, outro estudo com 24 portadores de TPB e depressão encontrou um resultado diferente, com pontuação média na escala de Hamilton de 8,6 (KOENIGSBERG et al., 2012). A diferença entre tais estudos recai sobre o sexo dos participantes, visto que, no segundo estudo, 75% da amostra eram do sexo masculino. Tal fato corrobora a influência do sexo no diagnóstico e na gravidade do transtorno depressivo. Inúmeros estudos clínicos mostram a influência do sexo na manifestação de sintomas depressivos, com o sexo feminino apresentando prevalência duas a três vezes maiores (Bromet et al., 2011).

Em relação à presença de trauma na infância, o presente trabalho mostrou que pacientes portadores de TPB isolado ou com depressão maior comórbida apresentaram níveis mais elevados de abuso emocional e negligência emocional (Tabela 1). Tais dados não se alinham com a literatura, que associa o TPB de forma mais consistente ao abuso sexual (BANDELOW et al., 2005).

Quando consideramos os níveis de funcionalidade dos pacientes portadores de TPB desse estudo, os resultados mostram níveis de prejuízo moderado no funcionamento global. Esse fato está alinhado com a literatura, que mostra que pacientes portadores de TPB apresentam maiores prejuízos em relação ao trabalho, aos relacionamentos sociais e nas atividades de lazer, necessitando de maior ajuda do governo por incapacidade (SKODOL et al., 2002). A funcionalidade desses pacientes também pode sofrer influência da estigmatização que eles carregam por serem considerados manipuladores e complicados. Além disso, são considerados como portadores de problemas contínuos e não colaborativos nos tratamentos que, por sua vez, do ponto de vista farmacológico, são pouco efetivos (BOZZATELLO et al., 2020). Ademais, eles lidam com a contestação histórica da legitimidade do diagnóstico (RING; LAWN, 2019).

Por outro lado, quando comparamos pacientes portadores de TPB sem depressão com o grupo com comorbidade com depressão, não encontramos diferença estatística na funcionalidade global. Tal fato não se alinha aos achados da literatura, pois um estudo com pacientes

bipolares mostrou que quanto mais grave a depressão, pior é a funcionalidade global (PINHO et al., 2016). Essa diferença pode ser explicada pela amostra pequena do presente trabalho, já que a pontuação média encontrada no grupo TPB com depressão foi maior que no grupo TPB.

Com relação à prática de atividade física, a porcentagem de participantes que pratica atividade física é menor no grupo TPB com comorbidade com depressão. Tal resultado se alinha à revisão da literatura com 2901 portadores de depressão, na qual 65% dos pacientes deprimidos eram fisicamente inativos (SCHUCH et al., 2017). A depressão se relaciona bidirecionalmente com a inatividade física, ou seja, o portador de depressão passa mais tempo inativo fisicamente e, a inatividade física, é um fator de risco para desenvolvimento de depressão (MAMMEN; FAULKNER, 2013). Portanto, as mudanças no estilo de vida são alvo importante no tratamento desses pacientes.

Embora exista um corpo de evidência demonstrando que níveis de BDNF estão diminuídos em pacientes com transtornos mentais, especialmente a depressão (YU; CHEN, 2011), o presente estudo não identificou diferença estatística entre os grupos portadores de TPB e o grupo controle. Tal resultado encontra respaldo na literatura, num estudo comparando 24 pacientes com TPB ao controle saudável, no qual também não houve diferença com significância estatística (KOENIGSBERG et al., 2012). Tal fato pode ser explicado pelo uso das medicações inibidoras da receptação das monoaminas, cujo relato extenso na literatura já demonstrou efetividade no aumento do BDNF (DEYAMA; DUMAN, 2020).

Quando analisamos o perfil imunológico de pacientes com TPB, com e sem sintomas depressivos agudos, nossos achados se coadunam com os resultados da literatura. Embora sem diferença estatística, mas com tendência a demonstrar níveis aumentados de IL-1 $\beta$  e IL-6, identificamos semelhança com estudo de 23 pacientes com TPB e depressão que também demonstrou tendência ao aumento de IL-6 (KAHL et al., 2006). Outro estudo com um grupo de 10 pacientes portadores de TPB e depressão apresentou níveis séricos aumentados de IL-6 e TNF- $\alpha$  quando comparado aos controles saudáveis, porém não houve diferença significativa nos níveis de IL-2 e IFN $\gamma$  quando os grupos foram comparados (KAHL et al., 2005).

A história pessoal de portadores de TPB são marcadas por níveis elevados de estresse (BOURVIS et al., 2017) e a depressão maior pode ser desencadeada pelo estresse crônico (ZOU; FENG; YANG, 2018), podendo explicar a elevada comorbidade dos transtornos. Ademais, a ativação neuroimune também está bem estabelecida na resposta ao estresse (WANG et al., 2020) e, portanto, pode justificar a tendência à elevação dos marcadores

inflamatórios IL-6 e IL-1 $\beta$  nos portadores de TPB associada ou não à depressão maior na comparação com os controles desse trabalho. Outro fator a ser considerado é o elevado percentual de pacientes inativos fisicamente, que também pode contribuir para tal resultado, visto que o exercício físico moderado tende a diminuir tais citocinas (PAOLUCCI et al., 2018).

Dentro do perfil de citocinas anti-inflamatórias, não encontramos, no presente trabalho, significativos entre os grupos controle, TPB com e sem depressão. Em nossa revisão da literatura, até o presente momento, não encontramos estudos que analisaram o perfil de citocinas anti-inflamatórias como IL-4 e IL-17 em pacientes com TPB. Todavia, o desbalanço entre citocinas pró e anti-inflamatórias está presente em quadros de depressão. Em estudos pré-clínicos, há demonstração da associação de níveis diminuídos de IL-10, uma citocina anti-inflamatória, com a depressão (MÉNARD; HODES; RUSSO, 2016). Entretanto, uma meta-análise não mostrou diferença entre indivíduos deprimidos e saudáveis e os níveis de IL-10 (DOWLATI et al., 2010).

Ainda analisando o perfil imunológico da amostra desse estudo, encontramos níveis significativamente reduzidos de MCP-1 no grupo TPB com depressão em relação aos controles saudáveis. Esse achado não se replicou no grupo TPB sem depressão, apresentando aparente efeito independente relacionado ao estado de humor nesses pacientes. Esse resultado corrobora achados prévios da literatura. Em estudos com pacientes bipolares deprimidos, a presença de MCP-1 reduzido esteve correlacionada a não resposta ao tratamento com antidepressivos convencionais (EDBERG et al., 2020). Esse achado pode auxiliar a prever a resposta de pacientes portadores de TPB e depressão, cujo tratamento farmacológico apresenta, no melhor cenário, apenas resposta parcial (RAO; BROADBEAR, 2019).

Estudos investigando parâmetros inflamatórios e estresse oxidativo em pacientes com TPB são ainda muito escassos na literatura. A investigação da íntima relação entre esses parâmetros biológicos se demonstra de suma importância, visto que, níveis elevados de citocinas inflamatórias estão associados à alterações no funcionamento mitocondrial nas células do sistema imune (BOECK et al., 2016). Por sua vez, as mitocôndrias são os principais geradores de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, elementos que podem gerar danos no DNA celular. Ademais, a ativação da via da kinurenina pelo estresse, acarretando aumento da atividade hepática da enzima triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) e indolamina 2,3 dioxigenase (IDO), acaba por diminuir a síntese de serotonina. Dessa forma, o triptofano,

precursor da síntese serotoninérgica no sistema nervoso central, é desviado para utilização na via da kinurenina e, conseqüentemente, acarreta uma depleção nos níveis de serotonina (BADAWY, 2013). A diminuição da serotonina além de estar associada à depressão, também já se correlacionou com a impulsividade e comportamento agressivo, sintomas presentes no TPB (SOLOFF et al., 2014; OQUENDO; MANN, 2000). Estudos pré-clínicos mostraram que a dexametasona aumenta a produção hepática de TDO em até 8 vezes em células hepáticas de ratos e, alguns dos metabólitos produzidos pela ação da TDO e IDO agem sobre o receptor do NMDA do glutamato, gerando neurotoxicidade. A via da Kinurenina, entretando, ainda não foi estudada no TPB, apesar de estar relacionada ao comportamento suicida e um estudo ter evidenciado diminuição da severidade dos sintomas de TPB com uso de memantina, um antagonista do receptor NMDA (KULKARNI et al., 2018). Tal via, pode ser candidata a investigação futura em portadores de TPB.

### **Limitações:**

O presente estudo apresenta limitações por apresentar um número reduzido de participantes. Ademais, por ser um estudo transversal não permite fazer inferências longitudinais sobre comportamentos dessas citocinas durante a história natural da doença. Pelo número reduzido de participantes, não foi possível determinar estatisticamente o efeito do fator sexo, idade, bem como tratamento com psicótropicos (antidepressivos, ansiolíticos, estabilizadores do humor) em uso, nos desfechos avaliados.

### **10 CONCLUSÃO:**

O presente trabalho abordou parâmetros clínicos e biológicos de um transtorno mental muito prevalente na população. Identificamos alterações do sistema imune, com diminuição do MCP-1, em portadores de TPB e depressão. Ademais, prejuízo da funcionalidade nos portadores de TPB também se apresentou de forma significativa. Todavia outros sistemas reguladores do estresse não se alteraram nessa amostra, a saber, estresse oxidativo e dosagem da neurotrofina BDNF.

A busca pela compreensão da neurobiologia do TPB, associada ou não à depressão maior, ajudará na diminuição do estigma e no desenvolvimento de tratamentos mais efetivos, com diminuição da incapacidade e taxas de suicídio associadas ao quadro.

Para subsequente publicação do artigo, vale ressaltar que o presente trabalho segue em andamento.

## 11 REFERÊNCIAS:

ABDIN, E. et al. Impact of mental disorders and chronic physical conditions on quality-adjusted life years in Singapore. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 2695, 14 dez. 2020.

ALDAO, A. Emotion regulation strategies as transdiagnostic processes: A closer look at the invariance of their form and function = Estrategias de regulación emocional como procesos transdiagnósticos: Una visión más detenida sobre la invarianza de su forma y función.

**Revista de Psicopatología y Psicología Clínica**, v. 17, n. 3, p. 261, 6 fev. 2012.

ALMEIDA-FILHO, N. et al. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. **British Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 6, p. 524–529, 2 dez. 1997.

ALTAR, C. A. Neurotrophins and depression. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 20, n. 2, p. 59–62, fev. 1999.

AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. 3, p. 106–115, set. 2000.

ASHERSON, P. et al. Differential diagnosis, comorbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. **Current Medical Research and Opinion**, v. 30, n. 8, p. 1657–1672, 7 ago. 2014.

AUTRY, A. E.; MONTEGGIA, L. M. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. **Pharmacological Reviews**, v. 64, n. 2, p. 238–258, abr. 2012.

BADAWY, A. A.-B. Tryptophan: The key to boosting brain serotonin synthesis in depressive illness. **Journal of Psychopharmacology**, v. 27, n. 10, p. 878–893, 31 out. 2013.

BALL, J. S.; LINKS, P. S. Borderline personality disorder and childhood trauma: Evidence for a causal relationship. **Current Psychiatry Reports**, v. 11, n. 1, p. 63–68, 22 fev. 2009.

BANDELOW, B. et al. Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls. **Psychiatry Research**, v. 134, n. 2, p. 169–179, abr. 2005.

BELLEAU, E. L.; TREADWAY, M. T.; PIZZAGALLI, D. A. The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. **Biological Psychiatry**, v. 85, n. 6, p. 443–453, mar. 2019.

BELLINO, S. et al. Efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with borderline personality disorder: a pilot study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 24, n. 3, p. 333–339, 21 mar. 2010.

- BERNSTEIN, D. P. et al. Initial reliability and validity of a new retrospective measure of child abuse and neglect. **The American journal of psychiatry**, v. 151, n. 8, p. 1132–6, ago. 1994.
- BERNSTEIN, D. P. et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. **Child Abuse & Neglect**, v. 27, n. 2, p. 169–190, fev. 2003.
- BESEDOVSKY, H.; SORKIN, E. Network of immune-neuroendocrine interactions. **Clinical and experimental immunology**, v. 27, n. 1, p. 1–12, jan. 1977.
- BLACK, D. W. et al. Use of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) as a screening tool in prisons: results of a preliminary study. **The journal of the American Academy of Psychiatry and the Law**, v. 32, n. 2, p. 158–62, 2004.
- BOBO, W. V. et al. Validation of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale definition of response for adults with major depressive disorder using equipercentile linking to Clinical Global Impression scale ratings: analysis of Pharmacogenomic Research Network Antidepressa. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 31, n. 3, p. 185–192, maio 2016.
- BOECK, C. et al. Inflammation in adult women with a history of child maltreatment: The involvement of mitochondrial alterations and oxidative stress. **Mitochondrion**, v. 30, p. 197–207, set. 2016.
- BONNÍN, C. M. et al. Thresholds for severity, remission and recovery using the functioning assessment short test (FAST) in bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 240, p. 57–62, nov. 2018.
- BORNOVALOVA, M. A. et al. Temperamental and Environmental Risk Factors for Borderline Personality Disorder Among Inner-City Substance Users in Residential Treatment. **Journal of Personality Disorders**, v. 20, n. 3, p. 218–231, jun. 2006.
- BOURVIS, N. et al. How Do Stress Exposure and Stress Regulation Relate to Borderline Personality Disorder? **Frontiers in Psychology**, v. 8, 30 nov. 2017.
- BOZZATELLO, P. et al. Current and emerging medications for borderline personality disorder: is pharmacotherapy alone enough? **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 21, n. 1, p. 47–61, 2 jan. 2020.
- BRADLEY, R.; JENEI, J.; WESTEN, D. Etiology of Borderline Personality Disorder. **Journal of Nervous & Mental Disease**, v. 193, n. 1, p. 24–31, jan. 2005.
- CARLSON, E. A.; EGELAND, B.; SROUFE, L. A. A prospective investigation of the development of borderline personality symptoms. **Development and Psychopathology**, v. 21, n. 4, p. 1311–1334, 14 nov. 2009.
- CARSWELL, E. A. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 72, n. 9, p. 3666–3670, 1 set. 1975.

CHAO, M. V. Neurotrophins and their receptors: A convergence point for many signalling pathways. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 4, p. 299–309, abr. 2003.

CHAPUT, Y. J. A.; LEBEL, M.-J. Demographic and Clinical Profiles of Patients Who Make Multiple Visits to Psychiatric Emergency Services. **Psychiatric Services**, v. 58, n. 3, p. 335–341, mar. 2007.

CHOI-KAIN, L. W. et al. What Works in the Treatment of Borderline Personality Disorder. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, v. 4, n. 1, p. 21–30, 3 mar. 2017.

CIPAK GASPAROVIC, A. et al. Biomarkers of oxidative and nitro-oxidative stress: conventional and novel approaches. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 12, p. 1771–1783, jun. 2017.

CLARKIN, J. F. et al. Evaluating Three Treatments for Borderline Personality Disorder: A Multiwave Study. **American Journal of Psychiatry**, v. 164, n. 6, p. 922–928, jun. 2007.

COBLEY, J. N.; FIORELLO, M. L.; BAILEY, D. M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. **Redox Biology**, v. 15, p. 490–503, maio 2018.

COHEN, S.; LEVI-MONTALCINI, R.; HAMBURGER, V. A NERVE GROWTH-STIMULATING FACTOR ISOLATED FROM SARCOM AS 37 AND 180. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 40, n. 10, p. 1014–1018, 1 out. 1954.

COPELAND, W. E. et al. Association of Childhood Trauma Exposure With Adult Psychiatric Disorders and Functional Outcomes. **JAMA Network Open**, v. 1, n. 7, p. e184493, 9 nov. 2018.

CRAWFORD, M. J. et al. The Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Lamotrigine in Borderline Personality Disorder: A Randomized Placebo-Controlled Trial. **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 8, p. 756–764, ago. 2018.

DE BELLIS, M. D.; ZISK, A. The Biological Effects of Childhood Trauma. **Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America**, v. 23, n. 2, p. 185–222, abr. 2014.

DEPONTE, M. Glutathione catalysis and the reaction mechanisms of glutathione-dependent enzymes. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects**, v. 1830, n. 5, p. 3217–3266, maio 2013.

DEYAMA, S.; DUMAN, R. S. Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 188, p. 172837, jan. 2020.

DISTEL, M. A. et al. Life events and borderline personality features: the influence of gene–environment interaction and gene–environment correlation. **Psychological Medicine**, v. 41, n. 4, p. 849–860, 1 abr. 2011.

DITTRICH, W.; GÖHDE, W. [Impulse fluorometry of single cells in suspension]. **Zeitschrift für Naturforschung. Teil B, Chemie, Biochemie, Biophysik, Biologie und verwandte Gebiete**, v. 24, n. 3, p. 360–1, mar. 1969.

DOWLATI, Y. et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446–457, mar. 2010.

DUMITRESCU, L. et al. Oxidative Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, p. 1–12, 9 dez. 2018.

EDBERG, D. et al. Plasma MCP-1 levels in bipolar depression during cyclooxygenase-2 inhibitor combination treatment. **Journal of Psychiatric Research**, v. 129, p. 189–197, out. 2020.

FELITTI, V. J. et al. Relationship of Childhood Abuse and Household Dysfunction to Many of the Leading Causes of Death in Adults. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 14, n. 4, p. 245–258, maio 1998.

FOSTER, D. B. et al. Redox signaling and protein phosphorylation in mitochondria: progress and prospects. **Journal of Bioenergetics and Biomembranes**, v. 41, n. 2, p. 159–168, 14 abr. 2009.

FRANKENBURG, F. R.; ZANARINI, M. C. The Association Between Borderline Personality Disorder and Chronic Medical Illnesses, Poor Health-Related Lifestyle Choices, and Costly Forms of Health Care Utilization. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65, n. 12, p. 1660–1665, 15 dez. 2004.

FREIN, D. et al. Redox regulation: A new challenge for pharmacology. **Biochemical Pharmacology**, v. 70, n. 6, p. 811–823, set. 2005.

FRIJHOFF, J. et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 23, n. 14, p. 1144–1170, 10 nov. 2015.

FUJIMURA, H. et al. Brain-derived neurotrophic factor is stored in human platelets and released by agonist stimulation. **Thrombosis and haemostasis**, v. 87, n. 4, p. 728–34, abr. 2002.

GEJL, A. K. et al. Associations between serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and influence of storage time and centrifugation strategy. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 9655, 4 dez. 2019.

GLASAUER, A.; CHANDEL, N. S. Targeting antioxidants for cancer therapy. **Biochemical Pharmacology**, v. 92, n. 1, p. 90–101, nov. 2014.

GOLIER, J. A. et al. The Relationship of Borderline Personality Disorder to Posttraumatic Stress Disorder and Traumatic Events. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 11, p. 2018–2024, nov. 2003.

- GRASSI-OLIVEIRA, R.; STEIN, L. M.; PEZZI, J. C. Tradução e validação de conteúdo da versão em português do Childhood Trauma Questionnaire. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 2, p. 249–255, abr. 2006.
- GRATZ, K. L. et al. An experimental investigation of emotion dysregulation in borderline personality disorder. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 115, n. 4, p. 850–855, nov. 2006.
- GROSS, J. J. The Emerging Field of Emotion Regulation: An Integrative Review. **Review of General Psychology**, v. 2, n. 3, p. 271–299, 1 set. 1998.
- GROSS, R. et al. Borderline Personality Disorder in Primary Care. **Archives of Internal Medicine**, v. 162, n. 1, p. 53, 14 jan. 2002.
- GUNDERSON, J. G. et al. Borderline personality disorder. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18029, 7 jun. 2018.
- HALLBÖÖK, F. Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 9, n. 5, p. 616–621, out. 1999.
- HAMILTON, M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 56–62, 1 fev. 1960.
- HIMMERICH, H. et al. Schizophrene Störungen. **Der Nervenarzt**, v. 83, n. 1, p. 7–15, 19 jan. 2012.
- HOFER, M. et al. Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain. **The EMBO journal**, v. 9, n. 8, p. 2459–64, ago. 1990.
- HOLDSWORTH, S. R.; GAN, P.-Y. Cytokines: Names and Numbers You Should Care About. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 12, p. 2243–2254, 7 dez. 2015.
- HOLLANDER, E. et al. Impact of Trait Impulsivity and State Aggression on Divalproex Versus Placebo Response in Borderline Personality Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 3, p. 621–624, mar. 2005.
- HOOL, L. C.; CORRY, B. Redox Control of Calcium Channels: From Mechanisms to Therapeutic Opportunities. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 9, n. 4, p. 409–435, abr. 2007.
- HOPFINGER, L. et al. Emotion regulation mediates the effect of childhood trauma on depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 198, p. 189–197, jul. 2016.
- HUANG, E. J.; REICHARDT, L. F. Neurotrophins: Roles in Neuronal Development and Function. **Annual Review of Neuroscience**, v. 24, n. 1, p. 677–736, mar. 2001.
- JANSSEN-HEININGER, Y. M. W. et al. Redox-based regulation of signal transduction: Principles, pitfalls, and promises. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 45, n. 1, p. 1–17, jul. 2008.

- JARIANI, M. et al. The effect of Olanzapine and Sertraline on personality disorder in patients with methadone maintenance therapy. **Psychiatria Danubina**, v. 22, n. 4, p. 544–7, dez. 2010.
- JENNISSEN, S. et al. Emotion dysregulation mediates the relationship between child maltreatment and psychopathology: A structural equation model. **Child Abuse & Neglect**, v. 62, p. 51–62, dez. 2016.
- JEPPESEN, R.; BENROS, M. E. Autoimmune Diseases and Psychotic Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 10, 20 mar. 2019.
- JOHNSON, J. G. et al. Parenting Behaviors Associated With Risk for Offspring Personality Disorder During Adulthood. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 5, p. 579, 1 maio 2006.
- KAHL, K. G. et al. Bone Mineral Density, Markers of Bone Turnover, and Cytokines in Young Women With Borderline Personality Disorder With and Without Comorbid Major Depressive Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 1, p. 168–174, jan. 2005.
- KAHL, K. G. et al. Cortisol, the Cortisol-Dehydroepiandrosterone Ratio, and Pro-Inflammatory Cytokines in Patients with Current Major Depressive Disorder Comorbid with Borderline Personality Disorder. **Biological Psychiatry**, v. 59, n. 7, p. 667–671, abr. 2006.
- KAPLOW, J. B.; WIDOM, C. S. Age of onset of child maltreatment predicts long-term mental health outcomes. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 116, n. 1, p. 176–187, fev. 2007.
- KAREGE, F. et al. Low Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) levels in serum of depressed patients probably results from lowered platelet BDNF release unrelated to platelet reactivity. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 9, p. 1068–1072, maio 2005.
- KARNOUK, C. et al. Development of a culturally sensitive Arabic version of the Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.-AR) and validation of the depression module. **International Journal of Mental Health Systems**, v. 15, n. 1, p. 24, 18 dez. 2021.
- KEIGHTLEY, M. L. et al. An fMRI study investigating cognitive modulation of brain regions associated with emotional processing of visual stimuli. **Neuropsychologia**, v. 41, n. 5, p. 585–596, 2003.
- KIM, M.-K. et al. Early life stress, resilience and emotional dysregulation in major depressive disorder with comorbid borderline personality disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 236, p. 113–119, ago. 2018.
- KLEIN, A. B. et al. Blood BDNF concentrations reflect brain-tissue BDNF levels across species. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 14, n. 03, p. 347–353, 7 abr. 2011.

KOCHANEK, K. D. et al. Deaths: Final Data for 2014. **National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System**, v. 65, n. 4, p. 1–122, jun. 2016.

KOENIGSBERG, H. W. et al. Platelet protein kinase C and brain-derived neurotrophic factor levels in borderline personality disorder patients. **Psychiatry Research**, v. 199, n. 2, p. 92–97, set. 2012.

KULKARNI, J. et al. Effect of the Glutamate NMDA Receptor Antagonist Memantine as Adjunctive Treatment in Borderline Personality Disorder: An Exploratory, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **CNS Drugs**, v. 32, n. 2, p. 179–187, 16 fev. 2018.

LALLY, J. et al. Remission and recovery from first-episode psychosis in adults: systematic review and meta-analysis of long-term outcome studies. **British Journal of Psychiatry**, v. 211, n. 6, p. 350–358, 2 dez. 2017.

LAPORTE, L. et al. Psychopathology, Childhood Trauma, and Personality Traits in Patients with Borderline Personality Disorder and Their Sisters. **Journal of Personality Disorders**, v. 25, n. 4, p. 448–462, ago. 2011.

LAPORTE, L.; GUTTMAN, H. Traumatic Childhood Experiences as Risk Factors for Borderline and other Personality Disorders. **Journal of Personality Disorders**, v. 10, n. 3, p. 247–259, set. 1996.

LECRUBIER, Y. et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. **European Psychiatry**, v. 12, n. 5, p. 224–231, 16 abr. 1997.

LEE, B.-H. et al. Decreased plasma BDNF level in depressive patients. **Journal of Affective Disorders**, v. 101, n. 1–3, p. 239–244, ago. 2007.

LEE, R. et al. Regulation of Cell Survival by Secreted Proneurotrophins. **Science**, v. 294, n. 5548, p. 1945–1948, 30 nov. 2001.

LEE, R. J. et al. Narcissistic and Borderline Personality Disorders: Relationship With Oxidative Stress. **Journal of Personality Disorders**, v. 34, n. Supplement, p. 6–24, mar. 2020.

LESSMANN, V.; GOTTMANN, K.; MALCANGIO, M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. **Progress in Neurobiology**, v. 69, n. 5, p. 341–374, abr. 2003.

LIEB, K. et al. Borderline personality disorder. **The Lancet**, v. 364, n. 9432, p. 453–461, jul. 2004.

LINKS, P. S. et al. Lithium Therapy for Borderline Patients: Preliminary Findings. **Journal of Personality Disorders**, v. 4, n. 2, p. 173–181, jun. 1990.

- LOBBESTAEL, J.; ARNTZ, A.; BERNSTEIN, D. P. Disentangling the Relationship Between Different Types of Childhood Maltreatment and Personality Disorders. **Journal of Personality Disorders**, v. 24, n. 3, p. 285–295, jun. 2010.
- LU, Y.; CHRISTIAN, K.; LU, B. BDNF: A key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? **Neurobiology of Learning and Memory**, v. 89, n. 3, p. 312–323, mar. 2008.
- LUSTER, A. D. Chemokines — Chemotactic Cytokines That Mediate Inflammation. **New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 7, p. 436–445, 12 fev. 1998.
- MACDOWELL, K. S. et al. Inflammatory and antioxidant pathway dysfunction in borderline personality disorder. **Psychiatry Research**, v. 284, p. 112782, fev. 2020.
- MAMMEN, G.; FAULKNER, G. Physical Activity and the Prevention of Depression. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 45, n. 5, p. 649–657, nov. 2013.
- MARKOVITZ, P. J.; WAGNER, S. C. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. **Psychopharmacology bulletin**, v. 31, n. 4, p. 773–7, 1995.
- MARSHALL, J. S. et al. An introduction to immunology and immunopathology. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 14, n. S2, p. 49, 12 set. 2018.
- MARTINS, C. M. S. et al. Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: A systematic review. **Psychology & Neuroscience**, v. 4, n. 2, p. 219–227, 2011.
- MCALLISTER, A. K.; KATZ, L. C.; LO, D. C. Opposing Roles for Endogenous BDNF and NT-3 in Regulating Cortical Dendritic Growth. **Neuron**, v. 18, n. 5, p. 767–778, maio 1997.
- MCGLASHAN, T. H. et al. The Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study: baseline Axis I/II and II/II diagnostic co-occurrence. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 102, n. 4, p. 256–264, out. 2000.
- MCMAIN, S. F. et al. A Randomized Trial of Dialectical Behavior Therapy Versus General Psychiatric Management for Borderline Personality Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 166, n. 12, p. 1365–1374, dez. 2009.
- MÉNARD, C.; HODES, G. E.; RUSSO, S. J. Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. **Neuroscience**, v. 321, p. 138–162, maio 2016.
- MIGUEL, F. K. et al. A Brazilian Investigation of the 36- and 16-Item Difficulties in Emotion Regulation Scales. **Journal of Clinical Psychology**, v. 73, n. 9, p. 1146–1159, set. 2017.
- MILLER, J. N.; BLACK, D. W. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. **Current Psychiatry Reports**, v. 22, n. 2, p. 6, 18 fev. 2020.
- MIRANDA, M. et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Key Molecule for Memory in the Healthy and the Pathological Brain. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 13, p. 363, 2019.

- MORIN, R. T. et al. Impaired Financial Capacity in Late-Life Depression: Revisiting Associations with Cognitive Functioning. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 25, n. 10, p. 1088–1093, 6 nov. 2019.
- MOWLA, S. J. et al. Biosynthesis and Post-translational Processing of the Precursor to Brain-derived Neurotrophic Factor. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 16, p. 12660–12666, abr. 2001.
- NAKASHI, T. et al. Vascular endothelial cells synthesize and secrete brain-derived neurotrophic factor. **FEBS Letters**, v. 470, n. 2, p. 113–117, 24 mar. 2000.
- NEW, A. S. et al. Blunted Prefrontal Cortical 18Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Response to Meta-Chlorophenylpiperazine in Impulsive Aggression. **Archives of General Psychiatry**, v. 59, n. 7, p. 621, 1 jul. 2002.
- NICHOLSON, L. B. The immune system. **Essays in Biochemistry**, v. 60, n. 3, p. 275–301, 31 out. 2016.
- NOGA, O. et al. The influence of inhalative corticosteroids on circulating Nerve Growth Factor, Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neurotrophin-3 in allergic asthmatics. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 31, n. 12, p. 1906–1912, dez. 2001.
- OQUENDO, M. A.; MANN, J. J. THE BIOLOGY OF IMPULSIVITY AND SUICIDALITY. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 11–25, mar. 2000.
- PALTA, P. et al. Depression and Oxidative Stress. **Psychosomatic Medicine**, v. 76, n. 1, p. 12–19, jan. 2014.
- PAN, W. et al. Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood–brain barrier. **Neuropharmacology**, v. 37, n. 12, p. 1553–1561, dez. 1998.
- PAOLUCCI, E. M. et al. Exercise reduces depression and inflammation but intensity matters. **Biological Psychology**, v. 133, p. 79–84, mar. 2018.
- PETTERSSON, A. et al. Which instruments to support diagnosis of depression have sufficient accuracy? A systematic review. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 69, n. 7, p. 497–508, 3 out. 2015.
- PETTERSSON, A. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview is useful and well accepted as part of the clinical assessment for depression and anxiety in primary care: a mixed-methods study. **BMC Family Practice**, v. 19, n. 1, p. 19, 24 dez. 2018.
- PILLAI, A. Brain-Derived Neurotrophic Factor/TrkB Signaling in the Pathogenesis and Novel Pharmacotherapy of Schizophrenia. **Neurosignals**, v. 16, n. 2–3, p. 183–193, 2008.
- PINHO, M. et al. The association between biological rhythms, depression, and functioning in bipolar disorder: a large multi-center study. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 133, n. 2, p. 102–108, fev. 2016.

PIZZORNO, J. Glutathione! In: **Integrative medicine (Encinitas, Calif.)**. [s.l.: s.n.]. v. 13p. 8–12.

PODUSLO, J. F.; CURRAN, G. L. Permeability at the blood-brain and blood-nerve barriers of the neurotrophic factors: NGF, CNTF, NT-3, BDNF. **Molecular Brain Research**, v. 36, n. 2, p. 280–286, mar. 1996.

RADKA, S. F. et al. Presence of brain-derived neurotrophic factor in brain and human and rat but not mouse serum detected by a sensitive and specific immunoassay. **Brain Research**, v. 709, n. 1, p. 122–130, fev. 1996.

RAO, S.; BROADBEAR, J. Borderline personality disorder and depressive disorder. **Australasian Psychiatry**, v. 27, n. 6, p. 573–577, 1 dez. 2019.

RASMUSSEN, A. F.; MARSH, J. T.; BRILL, N. Q. Increased Susceptibility to Herpes Simplex in Mice Subjected to Avoidance-Learning Stress or Restraint. **Experimental Biology and Medicine**, v. 96, n. 1, p. 183–189, 1 out. 1957.

REICHBORN-KJENNERUD, T. et al. Structure of Genetic and Environmental Risk Factors for Symptoms of *DSM-IV* Borderline Personality Disorder. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 11, p. 1206, 1 nov. 2013.

RING, D.; LAWN, S. Stigma perpetuation at the interface of mental health care: a review to compare patient and clinician perspectives of stigma and borderline personality disorder. **Journal of Mental Health**, p. 1–21, 12 mar. 2019.

RINNE, T. et al. SSRI Treatment of Borderline Personality Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial for Female Patients With Borderline Personality Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 12, p. 2048–2054, dez. 2002.

ROSA, A. R. et al. Validity and reliability of the Functioning Assessment Short Test (FAST) in bipolar disorder. **Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health**, v. 3, n. 1, p. 5, 2007.

SALEH, A. et al. Effects of early life stress on depression, cognitive performance and brain morphology. **Psychological Medicine**, v. 47, n. 1, p. 171–181, 29 jan. 2017.

SALZMAN, C. et al. Effect of Fluoxetine on Anger in Symptomatic Volunteers With Borderline Personality Disorder. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 15, n. 1, p. 23–29, fev. 1995.

SARTORIUS, A. et al. Correlations and Discrepancies between Serum and Brain Tissue Levels of Neurotrophins after Electroconvulsive Treatment in Rats. **Pharmacopsychiatry**, v. 42, n. 06, p. 270–276, 18 nov. 2009.

SCHIEBER, M.; CHANDEL, N. S. ROS Function in Redox Signaling and Oxidative Stress. **Current Biology**, v. 24, n. 10, p. R453–R462, maio 2014.

- SCHUCH, F. et al. Physical activity and sedentary behavior in people with major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Affective Disorders**, v. 210, p. 139–150, mar. 2017.
- SHARP, R. The Hamilton Rating Scale for Depression. **Occupational Medicine**, v. 65, n. 4, p. 340–340, 13 jun. 2015.
- SHEEHAN, D. V et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 59 Suppl 20, p. 22- 33;quiz 34-57, 1998.
- SHEEHAN, D. V. et al. Assessing remission in major depressive disorder and generalized anxiety disorder clinical trials with the discan metric of the Sheehan disability scale. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 2, p. 75–83, mar. 2011.
- SIES, H. Biochemistry of Oxidative Stress. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 25, n. 12, p. 1058–1071, dez. 1986.
- SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, v. 4, p. 180–183, abr. 2015.
- SIES, H.; JONES, D. P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 21, n. 7, p. 363–383, 30 jul. 2020.
- SIMPSON, E. B. et al. Combined Dialectical Behavior Therapy and Fluoxetine in the Treatment of Borderline Personality Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65, n. 3, p. 379–385, 15 mar. 2004.
- SKODOL, A. E. et al. Functional Impairment in Patients With Schizotypal, Borderline, Avoidant, or Obsessive-Compulsive Personality Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 2, p. 276–283, fev. 2002.
- SKODOL, A. E.; BUCKLEY, P.; CHARLES, E. Is There a Characteristic Pattern to the Treatment History of Clinic Outpatients with Borderline Personality? **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 171, n. 7, p. 405–410, jul. 1983.
- SOLOFF, P. H. et al. Effects of serotonin-2A receptor binding and gender on personality traits and suicidal behavior in borderline personality disorder. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 222, n. 3, p. 140–148, jun. 2014.
- STANLEY, B.; WILSON, S. T. Heightened Subjective Experience of Depression in Borderline Personality Disorder. **Journal of Personality Disorders**, v. 20, n. 4, p. 307–318, ago. 2006.
- STEINBERG, H.; KIRKBY, K.; HIMMERICH, H. The Historical Development of Immunoendocrine Concepts of Psychiatric Disorders and Their Therapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 12, p. 28841–28869, 4 dez. 2015.

- STERN, A. Psychoanalytic Investigation of and Therapy in the Border Line Group of Neuroses. **The Psychoanalytic Quarterly**, v. 7, n. 4, p. 467–489, 10 out. 1938.
- STOFFERS-WINTERLING, J.; STOREBØ, O. J.; LIEB, K. Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder: an Update of Published, Unpublished and Ongoing Studies. **Current Psychiatry Reports**, v. 22, n. 8, p. 37, 5 ago. 2020.
- TORGERSEN, S. et al. A twin study of personality disorders. **Comprehensive Psychiatry**, v. 41, n. 6, p. 416–425, nov. 2000.
- TORGERSEN, S.; KRINGLEN, E.; CRAMER, V. The Prevalence of Personality Disorders in a Community Sample. **Archives of General Psychiatry**, v. 58, n. 6, p. 590, 1 jun. 2001.
- TRITT, K. et al. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline-patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 19, n. 3, p. 287–291, 2 maio 2005.
- TRULL, T. J. Structural relations between borderline personality disorder features and putative etiological correlates. **Journal of Abnormal Psychology**, v. 110, n. 3, p. 471–481, ago. 2001.
- TSIKAS, D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. **Analytical Biochemistry**, v. 524, p. 13–30, maio 2017.
- VERMA, D. K. et al. Minocycline diminishes the rotenone induced neurotoxicity and glial activation via suppression of apoptosis, nitrite levels and oxidative stress. **NeuroToxicology**, v. 65, p. 9–21, mar. 2018.
- VIETA, E.; TORRENT, C. Functional remediation: the pathway from remission to recovery in bipolar disorder. **World Psychiatry**, v. 15, n. 3, p. 288–289, out. 2016.
- VIRKKUNEN, M. Relationship of Psychobiological Variables to Recidivism in Violent Offenders and Impulsive Fire Setters. **Archives of General Psychiatry**, v. 46, n. 7, p. 600, 1 jul. 1989.
- WAN, Y. Y. Multi-tasking of helper T cells. **Immunology**, v. 130, n. 2, p. 166–171, 22 jan. 2010.
- WANG, Z. et al. Restoration of psychosocial functioning in remitted major depressive disorder patients: A 1-year longitudinal study. **Comprehensive Psychiatry**, v. 102, p. 152204, out. 2020.
- WILLCOX, J. K.; ASH, S. L.; CATIGNANI, G. L. Antioxidants and Prevention of Chronic Disease. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 44, n. 4, p. 275–295, jul. 2004.
- WOO, N. H. et al. Activation of p75<sup>NTR</sup> by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. **Nature Neuroscience**, v. 8, n. 8, p. 1069–1077, 17 ago. 2005.

YOSHII, A.; CONSTANTINE-PATON, M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. **Developmental Neurobiology**, p. NA-NA, 2010.

YU, H.; CHEN, Z. The role of BDNF in depression on the basis of its location in the neural circuitry. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 32, n. 1, p. 3–11, 6 jan. 2011.

ZANARINI, M. C. et al. Axis I Comorbidity of Borderline Personality Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 155, n. 12, p. 1733–1739, dez. 1998.

ZANARINI, M. C. CHILDHOOD EXPERIENCES ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF BORDERLINE PERSONALITY DISORDER. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 89–101, mar. 2000.

ZANARINI, M. C. et al. Psychosocial Functioning of Borderline Patients and Axis II Comparison Subjects Followed Prospectively for Six Years. **Journal of Personality Disorders**, v. 19, n. 1, p. 19–29, fev. 2005.

ZANARINI, M. C. et al. The 10-year course of psychosocial functioning among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 122, n. 2, p. 103–109, ago. 2010.

ZANARINI, M. C. et al. Rates of Psychotropic Medication Use Reported by Borderline Patients and Axis II Comparison Subjects Over 16 Years of Prospective Follow-Up. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 63–67, fev. 2015.

ZANARINI, M. C. et al. Fluidity of the Subsyndromal Phenomenology of Borderline Personality Disorder Over 16 Years of Prospective Follow-Up. **American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 7, p. 688–694, jul. 2016.

ZANARINI, M. C.; FRANKENBURG, F. R.; PARACHINI, E. A. A Preliminary, Randomized Trial of Fluoxetine, Olanzapine, and the Olanzapine-Fluoxetine Combination in Women With Borderline Personality Disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65, n. 7, p. 903–907, 15 jul. 2004.

ZIMMERMAN, M. et al. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. **Journal of Affective Disorders**, v. 150, n. 2, p. 384–388, set. 2013.

ZIMMERMAN, M.; CHELMINSKI, I.; YOUNG, D. The Frequency of Personality Disorders in Psychiatric Patients. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 31, n. 3, p. 405–420, set. 2008.

ZLOTNIK, A. Perspective: Insights on the Nomenclature of Cytokines and Chemokines. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 15 maio 2020.

ZOU, W.; FENG, R.; YANG, Y. Changes in the serum levels of inflammatory cytokines in antidepressant drug-naïve patients with major depression. **PLOS ONE**, v. 13, n. 6, p. e0197267, 1 jun. 2018.



HÁ PELO MENOS 5 RESPOSTAS (A1-A3) SIM E A4 FOI ASSINALADA SIM PARA ESSE PERÍODO EXPLORADO?

E

"DESCARTAR CAUSA ORGÂNICA (SUMÁRIO DE O2)" FOI ASSINALADA SIM?

ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL E/OU PASSADO.

SE A5 FOI ASSINALADA SIM, ASSINALAR SIM PARA RECORRENTE.

NÃO	SIM
<b>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR</b>	
ATUAL	<input type="checkbox"/>
PASSADO	<input type="checkbox"/>
RECORRENTE	<input type="checkbox"/>

A6 a Quantos episódios de depressão você teve ao longo de sua vida? \_\_\_\_\_

Entre cada episódio deve haver pelo menos 2 meses sem nenhuma depressão importante.

## MINI ENTREVISTA PSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL

### MÓDULO TPB

#### Q. TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE

(➔ SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO QUADRO DIAGNÓSTICO, ASSINALAR **NÃO** E PASSAR PARA O MÓDULO SEGUINTE)

Q1	<b>Desde o seu aniversário de 18 anos:</b>			
a	Você se sentiu fora de si, muito ansioso(a) ou assustado(a), ou com muita raiva quando outras pessoas pareceram rejeitar você, se afastar de você, abandonar você ou deixar você completamente sozinho(a)? SE <b>SIM</b> , PEDIR EXEMPLOS. SE DOIS OU MAIS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> .	NÃO	SIM	
b	Você estabelece relações de maneira muito rápida e intensa com outras pessoas? Seus relacionamentos têm sido intensos e instáveis? Você percebe que, após importar-se muito profunda ou intensamente com outras pessoas, a sua visão sobre estas pessoas pode mudar de maneira repentina e radical? SE <b>SIM</b> PARA AS 3 PERGUNTAS, PEDIR EXEMPLOS. SE DOIS OU MAIS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> .	NÃO	SIM	
c	A sua autoimagem ou sua percepção de si mesmo(a), ou seus valores e objetivos costumam se alterar com muita rapidez, ficando bastante diferentes de uma hora para outra? SE <b>SIM</b> , PEDIR EXEMPLOS. SE DOIS OU MAIS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> .	NÃO	SIM	
d	Você já agiu de maneira impulsiva, chegando a se prejudicar (por exemplo, gastar dinheiro demais, dirigir de forma imprudente, ter um comportamento sexual irresponsável, uso excessivo de drogas, comer descontroladamente)? SE <b>SIM</b> , PEDIR DIVERSOS EXEMPLOS. SE DOIS OU MAIS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> . NÃO CONSIDERAR COMPORTAMENTO SUICIDA OU AUTOMUTILAÇÃO NA PONTUAÇÃO DESTA PERGUNTA.	NÃO	SIM	
e	Você fez alguma tentativa de suicídio ou já iniciou preparativos para se matar, ou já ameaçou se matar para alguém, ou teve um comportamento de automutilação? SE <b>SIM</b> , PEDIR EXEMPLOS. SE DOIS OU MAIS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> .	NÃO	SIM	
f	Você costuma ficar repentinamente deprimido(a), ou irritado(a), ou ansioso(a) por várias horas ou vários dias? SE <b>SIM</b> , PEDIR EXEMPLOS. SE OS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> .	NÃO	SIM	
g	Você se sente emocionalmente vazio(a) com frequência? SE <b>SIM</b> , PEDIR EXEMPLOS. SE OS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> .	NÃO	SIM	
h	Você fica furioso(a) com mais facilidade do que a maior parte das pessoas ou tem dificuldade para controlar sua raiva? Você tem ataques de raiva ou se sente furioso(a) a maior parte do tempo, ou se envolve repetidamente em brigas físicas? SE <b>SIM</b> PARA AMBAS AS PERGUNTAS, PEDIR EXEMPLOS. SE OS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> .	NÃO	SIM	
i	Quando estressado(a), você às vezes desconfia que outras pessoas querem lhe fazer mal, destruí-lo(a) ou tirar vantagens de você, ou fica desconfiado(a) do que os outros podem estar pensando de você? Quando estressado(a), você se sente fora do seu corpo ou desconectado(a) dele, ou de parte dele, ou desconectado(a) de si mesmo(a) ou do que está à sua volta? SE <b>SIM</b> PARA QUALQUER UMA DAS PERGUNTAS, PEDIR EXEMPLOS. SE DOIS OU MAIS EXEMPLOS SE ENCAIXAREM NESTE PADRÃO, ASSINALAR <b>SIM</b> .	NÃO	SIM	

5 OU MAIS RESPOSTAS ACIMA FORAM ASSINALADAS SIM DE Q1a A Q1i?

NÃO SIM

**TRANSTORNO DE  
PERSONALIDADE  
BORDERLINE**

## ESCALA DE HAMILTON- 17 ITENS

### Introdução

Gostaria de lhe fazer algumas perguntas sobre a última semana. Como você tem se sentido desde a última (dia da semana)? Se paciente ambulatorial: você tem trabalhado? Se não: especifique por que não?

**1** - Como tem estado seu humor na última semana?

Você tem se sentido para baixo ou deprimido?

Triste? Sem esperança?

Na última semana, com que frequência você se sentiu (utilize a palavra referida pelo paciente)? Todos os dias? O dia inteiro?

Você tem chorado?

**HUMOR DEPRESSIVO** (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Sentimentos relatados somente se perguntados.

2 ( ) Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras.

3 ( ) Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial; a postura, a voz e a tendência ao choro.

4 ( ) O paciente comunica quase exclusivamente esses sentimentos, tanto em seu relato verbal como na comunicação não-verbal.

Se pontuou de 1-4, pergunte: há quanto tempo você tem se sentido dessa maneira?

**2** - Você tem se sentido especialmente autocrítico nesta última semana, sentindo que fez coisas erradas ou decepcionou outras pessoas?

SE SIM: Quais foram esses pensamentos?

Você tem se sentido culpado em relação a coisas que fez ou não fez?

Você tem pensado que, de alguma forma, você é responsável pela sua depressão?

Você sente que está sendo punido ficando doente?

### SENTIMENTOS DE CULPA

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Auto-recriminação, acha que decepcionou outras pessoas.

2 ( ) Idéias de culpa ou ruminções de erros ou ações pecaminosas (más) no passado.

3 ( ) Paciente acha que a doença atual é uma punição (castigo). Delírio de culpa.

4 ( ) Ouve vozes que o acusam ou denunciam e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

**3** - Nesta última semana, você teve pensamentos de que não vale a pena, viver ou que você estaria melhor morto? Ou pensamentos de se machucar ou até de se matar?

SE SIM: O que você tem pensado sobre isso? Você já se machucou?

## SUICÍDIO

- 0 ( ) Ausente.
- 1 ( ) Acha que não vale a pena viver.
- 2 ( ) Deseja estar morto ou pensa em um..
- 3 ( ) Idéias ou atitudes suicidas.
- 4 ( ) Tentativas de suicídio.

### 4 - Como tem sido seu sono na última semana?

Você teve alguma dificuldade em iniciar o sono? Após se deitar, quanto tempo levava para conseguir dormir?

Em quantas noites nesta última semana você teve problemas para iniciar o sono?

## INSÔNIA INICIAL

- 0 ( ) Sem dificuldades para iniciar o sono.
- 1 ( ) Queixa de dificuldade ocasional para iniciar o sono, ou seja, mais que meia hora.
- 2 ( ) Queixa-se de dificuldade para iniciar o sono todas as noites.

### 5 - Durante esta última semana, você tem acordado no meio da noite?

SE SIM: Você sai da cama? O que você faz? (somente vai ao banheiro?)

Quando volta para a cama, você volta a dormir logo?

Você sente que seu sono é agitado ou perturbado em algumas noites?

## INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- 0 ( ) Sem dificuldade.
- 1 ( ) Queixa-se de agitação e perturbação durante a noite.
- 2 ( ) Acorda durante a noite - qualquer saída da cama (exceto por motivos de necessidade fisiológica).

### 6 - A que horas você tem acordado pela manhã na última semana?

Se cedo: Acorda com despertador ou sozinho? A que horas você normalmente acorda (ou seja, antes de ficar deprimido)?

## INSÔNIA TARDIA

- 0 ( ) Sem dificuldade.
- 1 ( ) Acorda durante a madrugada, mas volta a dormir.
- 2 ( ) Não consegue voltar a dormir se levantar da cama durante a noite.

### 7 - Como você tem passado seu tempo na última semana (quando não está no trabalho)?

Você se sente interessado em fazer (essas atividades) ou você tem de se forçar?

Você parou de fazer atividades que costumava fazer? SE SIM: Por quê?

Há alguma coisa que você aguarda ansiosamente?  
(no seguimento): Seu interesse voltou ao normal?

#### TRABALHO E ATIVIDADES

0 ( ) Sem dificuldades.

1 ( ) Pensamentos e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza, relacionado a atividades, trabalho ou passatempos.

2 ( ) Perda de interesse em atividades, passatempos ou trabalho, quer relatado diretamente pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão ou vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades).

3 ( ) Diminuição no tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, o paciente se ocupa por menos de três horas por dia em atividades (trabalho hospitalar ou passatempos), com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria.

4 ( ) Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, sem atividades, com exceção das tarefas rotineiras da enfermaria, ou se não consegue realizá-las sem ajuda.

**8** - Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

**RETARDO** (lentificação do pensamento e da fala, dificuldade de concentração, diminuição da atividade motora)

0 ( ) Pensamento e fala normal.

1 ( ) Lentificação discreta à entrevista.

2 ( ) Lentificação óbvia durante à entrevista.

3 ( ) Entrevista difícil.

4 ( ) Estupor completo.

**9** - Avaliação baseada na observação durante a entrevista.

#### AGITAÇÃO

0 ( ) Nenhuma.

1 ( ) Inquietação.

2 ( ) Mexe as mãos, cabelos, etc.

3 ( ) Movimenta-se bastante, não consegue permanecer sentado durante a entrevista.

4 ( ) Retorce as mãos rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

**10** - Você tem se sentido especialmente tenso ou irritado nesta última semana?

Você tem estado preocupado com coisas pouco importantes, com as quais normalmente não se preocuparia? SE SIM: Com o que, por exemplo?

### ANSIEDADE PSÍQUICA

- 0 ( ) Sem dificuldade.
- 1 ( ) Tensão e irritabilidade subjetivas.
- 2 ( ) Preocupa-se com trivialidades.
- 3 ( ) Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
- 4 ( ) Paciente expressa medo sem ser perguntado.

**11** - Na última semana, você sofreu de alguns dos seguintes sintomas físicos?

Leia a lista, parando após cada sintoma para resposta.

O quanto esses sintomas o incomodaram na última semana? Quão intensos foram?

Quanto tempo ou com que frequência os teve?

Nota: não considerar se claramente relacionados à medicação (por exemplo, boca seca e imipramina)

### ANSIEDADE-SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos da ansiedade, como: .

- ( ) GI: boca seca, flatulência, indigestão, diarreias, cólicas, eructações.
- ( ) CV: palpitação, cefaléias.
- ( ) Respiratórios: hiperventilação, suspiros.
- ( ) Ter de urinar frequentemente.
- ( ) Sudorese.

- 0 ( ) Ausente.
- 1 ( ) Duvidosos ou trivial: sintomas menores, relatados quando questionados.
- 2 ( ) Leve: paciente descreve espontaneamente os sintomas, que não são acentuados ou incapacitantes.
- 3 ( ) Moderada: mais que 2 sintomas e com maior frequência. São acompanhados de estresse subjetivo e prejudicam o funcionamento normal.
- 4 ( ) Grave: numerosos sintomas, persistentes e incapacitantes na maior parte do tempo, ou ataques de pânico quase diariamente.

**12** - Como tem estado seu apetite nesta última semana? (Como se compara ao seu apetite habitual?) Você tem tido de se forçar a comer?

As outras pessoas têm de insistir para você comer?

### SINTOMAS SOMÁTICOS - GASTRINTESTINAIS

- 0 ( ) Nenhum.
- 1 ( ) Perda de apetite, mas come sem necessidade de insistência.
- 2 ( ) Dificuldade para comer se não insistirem.

**13** - Como tem estado sua "energia" nesta última semana? Você se sente cansado o tempo todo?

Nesta última semana, você teve dor nas costas, dor de cabeça ou dor muscular?

Nesta última semana, você tem sentido um peso nos membros, nas costas ou na cabeça?

#### SINTOMAS SOMÁTICOS - GERAIS

0 ( ) Nenhum.

1 ( ) Peso em membros, costas ou cabeça; dor nas costas, cabeça ou muscular. Perda de energia e fadigabilidade.

2 ( ) Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido.

**14** - Como tem estado seu interesse por sexo nesta semana? (não estou lhe perguntando sobre seu desempenho sexual, mas sobre seu interesse por sexo, isto é, o quanto você tem pensado nisso?)

Houve alguma mudança em seu interesse por sexo (relação à época em que você não estava deprimido)?

Isso é algo em que você tem pensado muito? Se não: isso é pouco habitual para você?

#### SINTOMAS GENITAIS (como perda de libido, distúrbios menstruais)

0 ( ) Ausentes.

1 ( ) Leves ou infrequentes: perda de libido, desempenho sexual prejudicado.

2 ( ) Óbvio e graves: perda completa do interesse sexual.

**15** - Na última semana, quanto seus pensamentos têm focalizado na sua saúde física ou no funcionamento de seu corpo (comparado ao seu pensamento habitual)

Você se queixa muito de sintomas físicos?

Você tem-se deparado com situações em que pede ajuda para fazer coisas que poderia fazer sozinho?

SE SIM: Como o que, por exemplo? Com que frequência isso tem ocorrido?

#### HIPOCONDRIA

0 ( ) Ausente.

1 ( ) Auto-observação aumentada (com relação ao Corpo).

2 ( ) Preocupação com a saúde.

3 ( ) Queixas frequentes, pedidos de ajuda, etc.

4 ( ) Delírios hipocondríacos.

**16** - Você perdeu algum peso desde que essa (DEPRESSÃO) começou? SE SIM: Quanto?

SE INCERTO: Você acha que suas roupas estão mais folgadas?

NO SEGUIMENTO: Você voltou a ganhar peso?

#### PERDA DE PESO (desde o início da doença ou última avaliação):

0 ( ) Sem Perda de peso ou perda de peso NÃO causada pela doença atual.

1 ( ) Perda de peso provavelmente causada pela doença atual. Perda de menos de meio quilo

2 ( ) Perda de peso definitivamente causada pela doença atual. Perda de meio quilo ou mais.

**17** - Avaliação baseada na observação

#### CRÍTICA (CONSCIÊNCIA DA DOENÇA)

0 ( ) Reconhece estar deprimido e doente OU não estar deprimido no momento.

1 ( ) Reconhece estar, mas atribui a causa a má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a um vírus, à necessidade de descanso, etc.

2 ( ) Nega estar doente.

#### ESCORE TOTAL HAM-17 ITENS

TOTAL:

DATA:

NÚMERO:

## Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)

**Tabela 2** - Tradução para o português do Childhood Trauma Questionnaire: Questionário Sobre Traumas na Infância (QUESI).

Enquanto eu crescia...	Nunca	Poucas vezes	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
1. Eu não tive o suficiente para comer.					
2. Eu soube que havia alguém para me cuidar e proteger.					
3. As pessoas da minha família me chamaram de coisas do tipo "estúpido (a)", "preguiçoso (a)" ou "feio (a)".					
4. Meus pais estiveram muito bêbados ou drogados para poder cuidar da família.					
5. Houve alguém na minha família que ajudou a me sentir especial ou importante.					
6. Eu tive que usar roupas sujas.					
7. Eu me senti amado (a).					
8. Eu achei que meus pais preferiam que eu nunca tivesse nascido.					
9. Eu apanhei tanto de alguém da minha família que tive de ir ao hospital ou consultar um médico.					
10. Não houve nada que eu quisesse mudar na minha família.					
11. Alguém da minha família me bateu tanto que me deixou com machucados roxos.					
12. Eu apanhei com cinto, vara, corda ou outras coisas que machucaram.					
13. As pessoas da minha família cuidavam umas das outras.					
14. Pessoas da minha família disseram coisas que me machucaram ou me ofenderam.					
15. Eu acredito que fui maltratado (a) fisicamente.					
16. Eu tive uma ótima infância.					
17. Eu apanhei tanto que um professor, vizinho ou médico chegou a notar.					
18. Eu senti que alguém da minha família me odiava.					
19. As pessoas da minha família se sentiam unidas.					
20. Tentaram me tocar ou me fizeram tocar de uma maneira sexual.					
21. Ameaçaram me machucar ou contar mentiras sobre mim se eu não fizesse algo sexual.					
22. Eu tive a melhor família do mundo.					
23. Tentaram me forçar a fazer algo sexual ou assistir coisas sobre sexo.					
24. Alguém me molestou.					
25. Eu acredito que fui maltratado (a) emocionalmente.					
26. Houve alguém para me levar ao médico quando eu precisei.					
27. Eu acredito que fui abusado (a) sexualmente.					
28. Minha família foi uma fonte de força e apoio.					





**Escala Breve de Avaliação do Funcionamento(FAST)**

**Qual é seu grau de dificuldade em relação aos seguintes aspectos?**

<b>AUTONOMIA</b>		
1. Ser responsável pelas tarefas de casa	(0) (1) (2) (3)	FAST1____
2. Morar sozinho	(0) (1) (2) (3)	FAST2____
3. Fazer as compras de casa	(0) (1) (2) (3)	FAST3____
4. Cuidar-se de si mesmo (aspecto físico, higiene)	(0) (1) (2) (3)	FAST4____
<b>TRABALHO</b>		
5. Realizar um trabalho remunerado	(0) (1) (2) (3)	FAST5____
6. Terminar as tarefas tão rápido quanto era necessário	(0) (1) (2) (3)	FAST6____
7. Obter o rendimento previsto no trabalho	(0) (1) (2) (3)	FAST7____
8. Trabalhar de acordo com seu nível de escolaridade	(0) (1) (2) (3)	FAST8____
9. Ser remunerado de acordo com o cargo que ocupa	(0) (1) (2) (3)	FAST9____
<b>COGNIÇÃO</b>		
10. Concentrar-se em uma leitura, um filme	(0) (1) (2) (3)	FAST10____
11. Fazer cálculos mentais	(0) (1) (2) (3)	FAST11____
12. Resolver adequadamente os problemas	(0) (1) (2) (3)	FAST12____
13. Lembrar o nome de pessoas novas	(0) (1) (2) (3)	FAST13____
14. Aprender uma nova informação	(0) (1) (2) (3)	FAST14____
<b>FINANÇAS</b>		
15. Administrar seu próprio dinheiro	(0) (1) (2) (3)	FAST15____
16. Fazer compras equilibradas	(0) (1) (2) (3)	FAST16____
<b>RELAÇÕES INTERPESSOAIS</b>		
17. Manter uma amizade	(0) (1) (2) (3)	FAST17____
18. Participar de atividades sociais	(0) (1) (2) (3)	FAST18____
19. Dar-se bem com pessoas a sua volta	(0) (1) (2) (3)	FAST19____
20. Convivência familiar	(0) (1) (2) (3)	FAST20____
21. Relações sexuais satisfatórias	(0) (1) (2) (3)	FAST21____
22. Capaz de defender os próprios interesses	(0) (1) (2) (3)	FAST22____
<b>LAZER</b>		
23. Praticar esporte ou exercícios	(0) (1) (2) (3)	FAST23____
24. Ter atividades de lazer	(0) (1) (2) (3)	FAST24____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado por Ana Rízzia Cunha Cordeiro Forte como participante da pesquisa intitulada “**Avaliação dos parâmetros de estresse oxidativo, BDNF, citocinas inflamatórias e proteômica dos pacientes com Transtorno de Personalidade Borderline (TPB), com ou sem associação com depressão**”. Leia atentamente as informações abaixo e

Sua participação no estudo consistirá em responder alguns questionários sobre DESREGULAÇÃO EMOCIONAL, SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS E TRAUMA NA INFÂNCIA, ALÉM DA COLETA DE SANGUE. A resposta dos questionários demora mais ou menos 30 minutos, enquanto a coleta de 15 ml de sangue terá duração de, aproximadamente, 1 minuto. Os riscos com essa pesquisa são MÍNIMOS, sendo que você pode se sentir DESCONFORTÁVEL EM RESPONDER ALGUMA PERGUNTA e/ou sentir um pequeno desconforto, tipo uma picada, durante a coleta de sangue, que também poderá ocasionar um hematoma local que se resolverá em 3 ou 4 dias. Você tem a liberdade de desistir em qualquer momento, sem nenhum prejuízo para seu atendimento. Não há nenhuma forma de pagamento para participar da pesquisa. As informações coletadas não permitirão identificação da sua pessoa, exceto aos responsáveis pela pesquisa, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto. A qualquer momento você poderá ter acesso a informações referentes à pesquisa, pelos telefones/endereço dos pesquisadores.

**Objetivos do estudo:** avaliar se pacientes portadores de transtorno de personalidade borderline com depressão apresentam parâmetros bioquímicos, de estresse oxidativa, de citocinas inflamatórias e do proteoma diferentes de pacientes portadores de transtorno de personalidade borderline. **Benefícios:** Fornecer evidência científica que possa significar avanço na fisiopatologia ou tratamento de pacientes com transtorno de personalidade borderline, associado ou não à depressão.

Endereço da responsável pela pesquisa:

Nome: Ana Rízzia Cunha Cordeiro Forte

Instituição: Universidade Federal do Ceará (UFC)/ Laboratório de neurofarmacologia

Endereço: Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo

Telefones para contato: 3366-8337

**ATENÇÃO:** Se você tiver alguma consideração ou dúvida, sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ – Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 - Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8346/44. (Horário: 08:00-12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O            abaixo            assinado            \_\_\_\_\_, \_\_\_\_anos,  
 RG: \_\_\_\_\_, declara que é de livre e espontânea vontade que está como  
 participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento  
 Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu  
 conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por  
 completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

---

Nome do participante da pesquisa	Data	Assinatura do
participante		

---

Ana Rízzia Cunha Cordeiro Forte	Data	Assinatura do
pesquisador principal		

---

Ana Rízzia Cunha Cordeiro Forte	Data	Assinatura de quem aplicou
o TCLE		