

# “Relação do estresse com os transtornos depressivos e Personalidade”

**Mario F Juruena**, MD, MSc, MPhil, PhD

- Professor Doutor do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Divisão de Psiquiatria, FMRP da USP.
- Coordenador do Programa de Assistência, Ensino e Pesquisa de Estresse e Doenças Afetivas do Hospital das Clínicas da FMRP- USP
- PhD em Psiquiatria pela Universidade de Londres
- Professor Honorário (*Senior Lecturer*) do Instituto de Psiquiatria , *King's College London*.



[juruena@fmrp.usp.br](mailto:juruena@fmrp.usp.br)



# MÁRIO FRANCISCO JURUENA

## FINANCIAMENTO E CONFLITO DE INTERESSES

### Verbas de pesquisa:

FAEPA- Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência do HC da FMRP da USP

FAPESP processo 2007

FAPESP processo 2009

CAPES-BR

Kings College London

NARSAD- USA

### Apoio à pesquisa ou educação médica continuada

National Institute for Health Research (NIHR) - UK

Biomedical Research at South London and Maudsley NHS Trust Institute of Psychiatry, UK

### Consultor/ Conselho consultivo

UNESCO- Organization Organização das Nações Unidas- ONU

Cruz Vermelha Brasileira

### Consultor Indústria Farmacêutica

AstraZeneca, Pfizer, Lundbeck

### Palestrante em Simpósios patrocinados pela Indústria em 2011-12 no Brasil

AstraZeneca, Pfizer, GSK

# Objetivos

- Comparar o papel dos fatores genéticos e ambientais na etiologia das doenças afetivas recorrentes.
- Analisar as evidências relativas à correlação entre doenças afetivas e alterações PsicoNeuroImunoEndocrinas no Estresse
- Discutir as teorias que dizem respeito à prevenção ou reversão das conseqüências do Estresse
- Explorar a importância desses novos conceitos para as diretrizes de tratamento

# Unipolar Depression

## Underdiagnosed and undertreated



Patients with MDD in last 12 months (N=514)



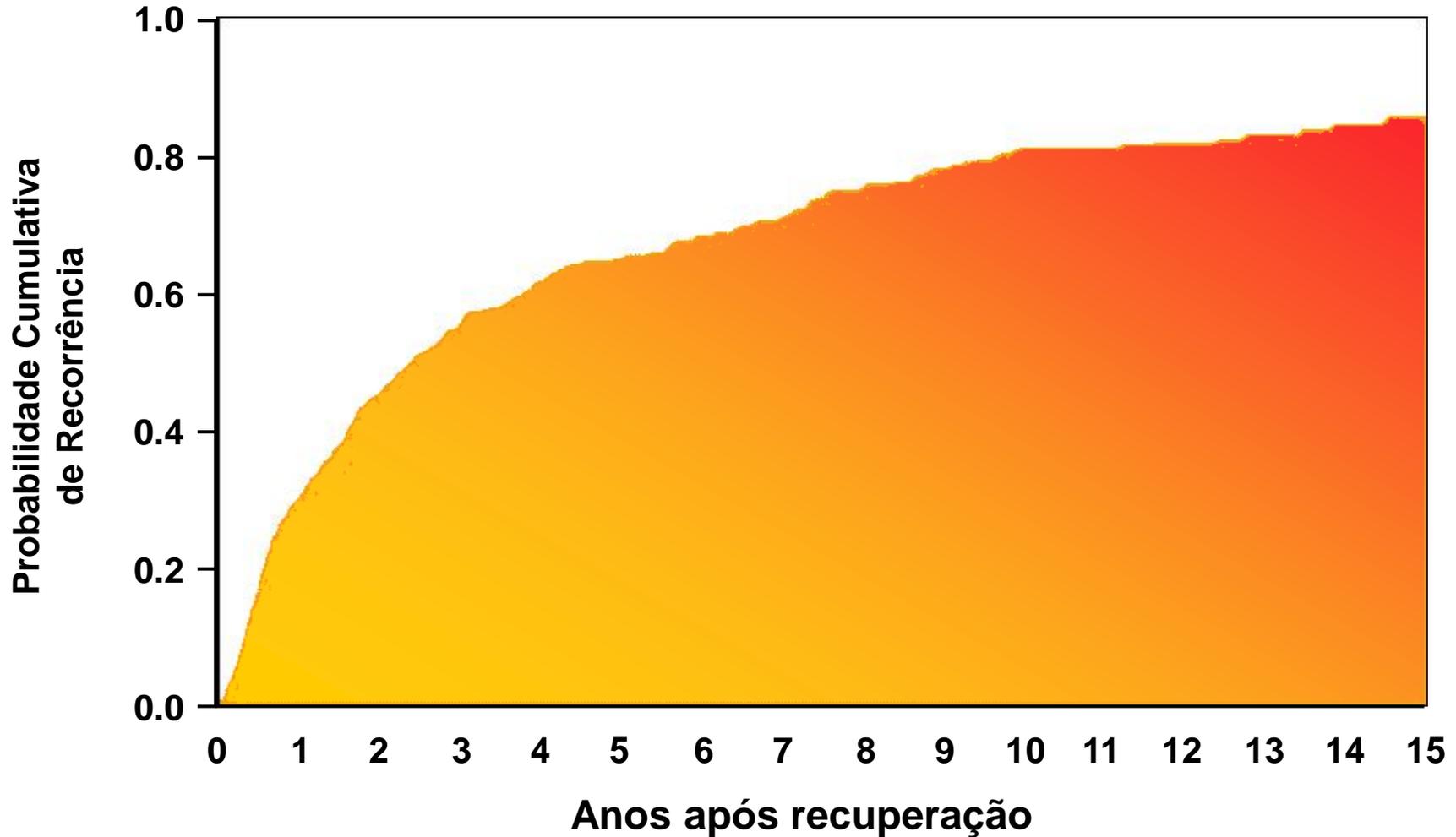
52% received "some" treatment



22% were adequately treated



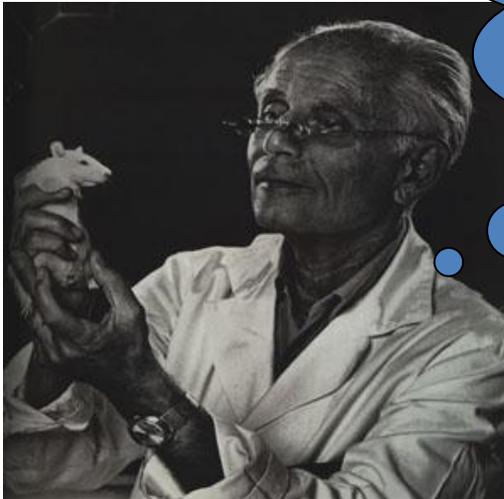
# RISCO DE RECORRÊNCIA DE DEPRESSÃO



Adaptado de Mueller TI, et al. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1000-1006.

# O que é o estresse?

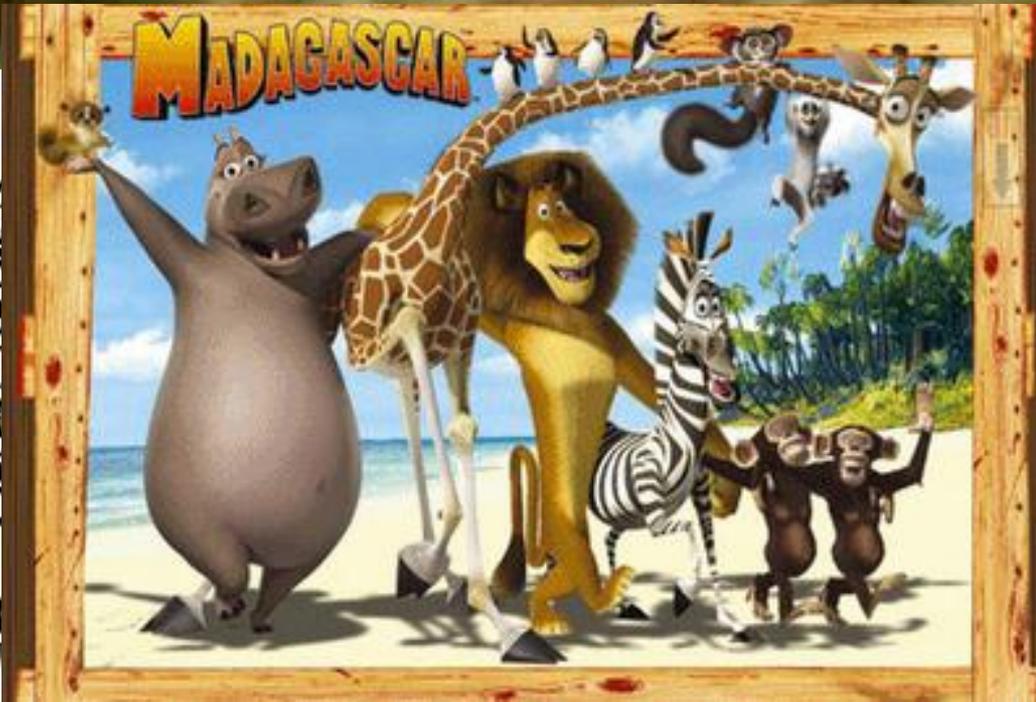
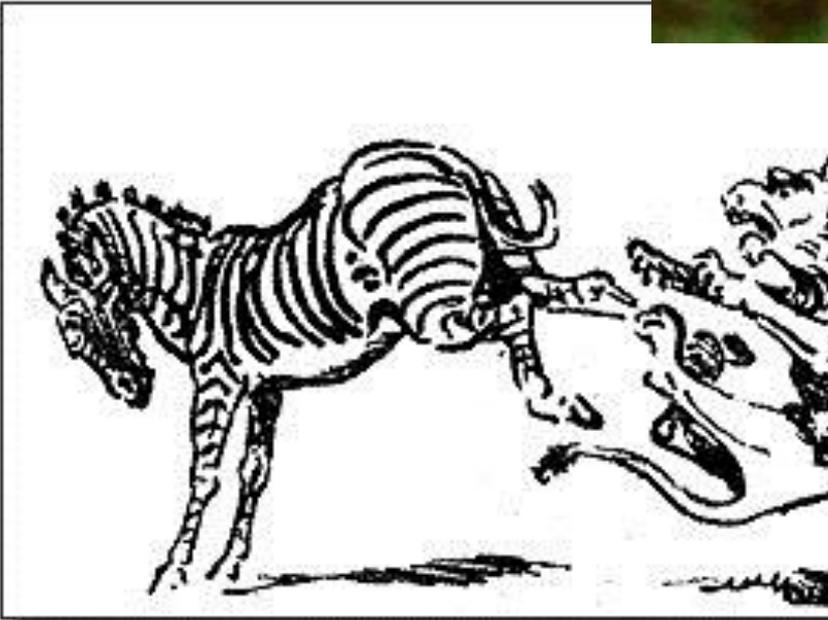
*" um conjunto de reações que ocorrem num organismo quando está submetido a um esforço de adaptação."*  
(Hans Selye, 1936)



**Hans Selye (1907-1982)**

O indivíduo "Luta ou Fuga" do Estresse.





**ciênciahoje**

**Bactérias contra  
derrames de petróleo**

**MPB: um rótulo  
comercial?**

**Os sobreviventes  
dos quilombos**

o impacto do  
**estresse**  
no organismo

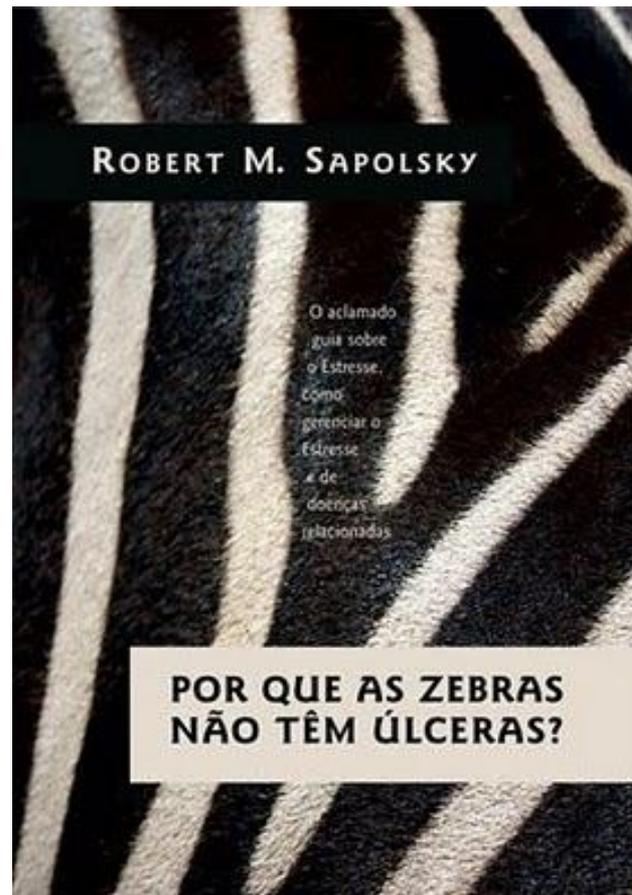
REVISTA DE INVESTIGAÇÃO CIENTÍFICA DA SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O PROGRESSO DA CIÊNCIA VOL. 18 Nº 17 JULHO/DEZEMBRO DE 2015 R\$ 12,00



**ROBERT M. SAPOLSKY**

O aclamado  
guia sobre  
o Estresse,  
como  
gerenciar o  
Estresse  
e de  
doenças  
relacionadas

**POR QUE AS ZEBRAS  
NÃO TÊM ÚLCERAS?**



# Influências e Limites

## **Ambiente**

(ex. substâncias,  
socialização, educação)

## **Trauma Psiquiátrico & Patologias relacionadas**



## **Constituição**

(ex. genética, injúria  
perinatal)

**Desenvolvimento e  
Maturidade** ( diversificação  
do afeto, intencionalidade,  
intercorrencias )



02/11/56



© succession Picasso 1996



# Depressão, Estresse e eixo HPA

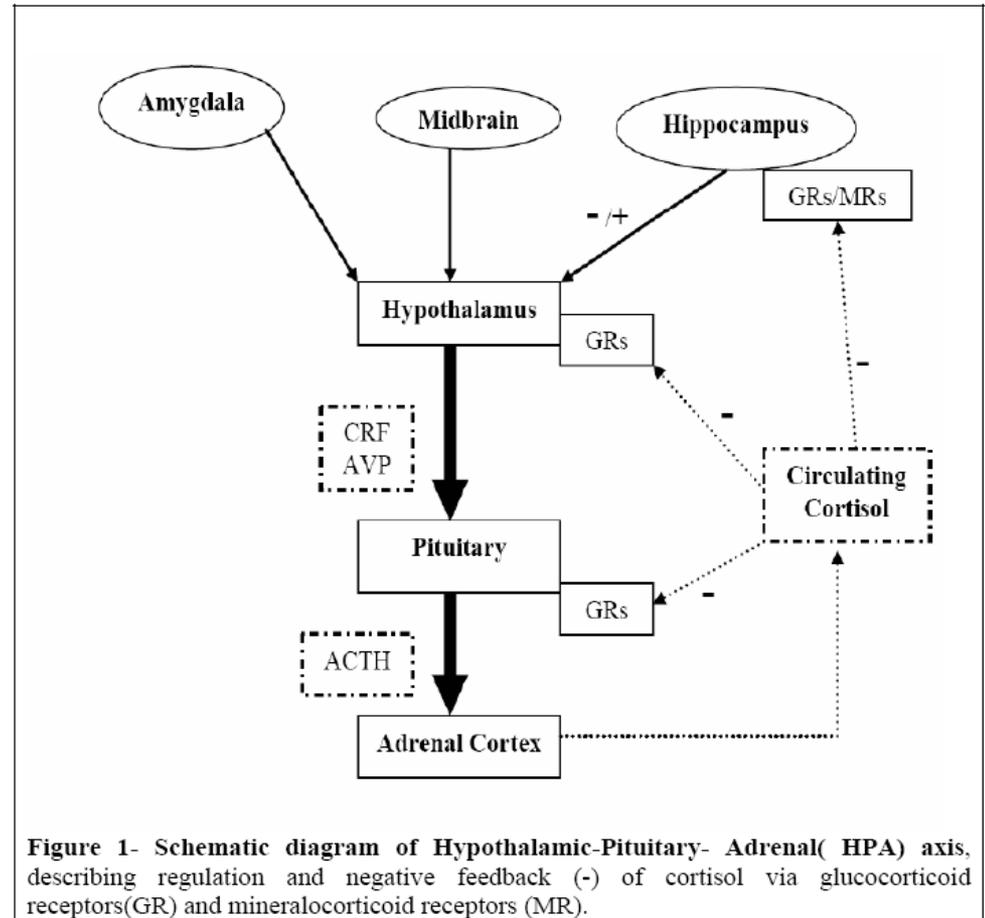
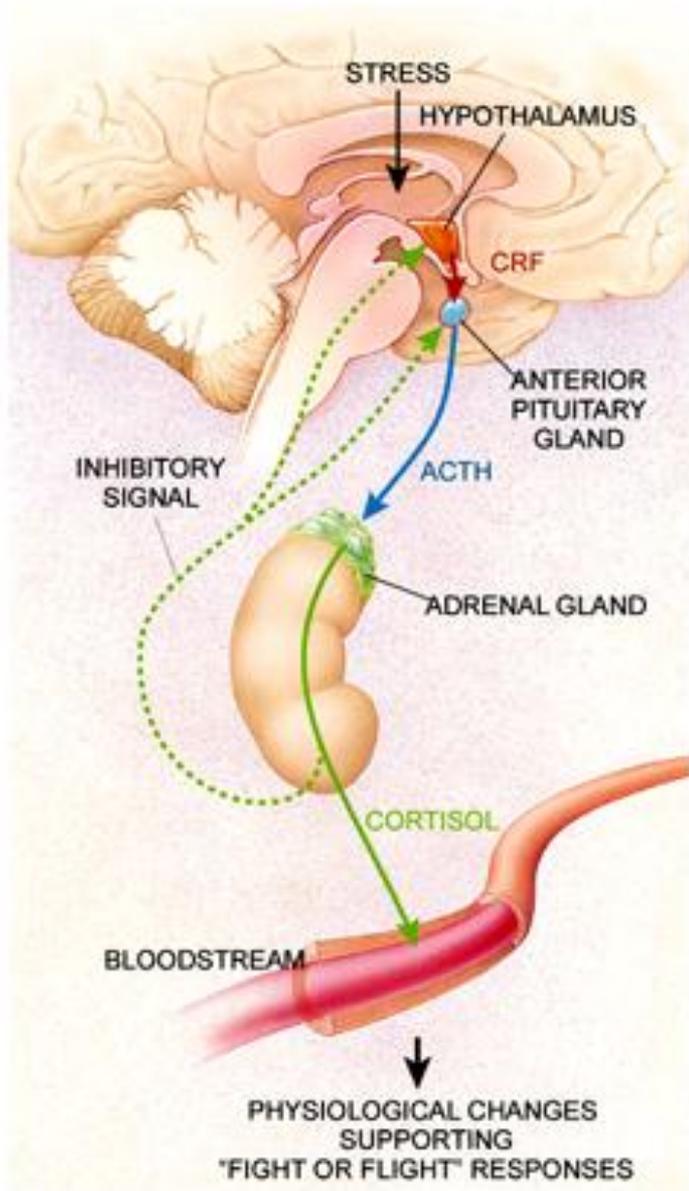
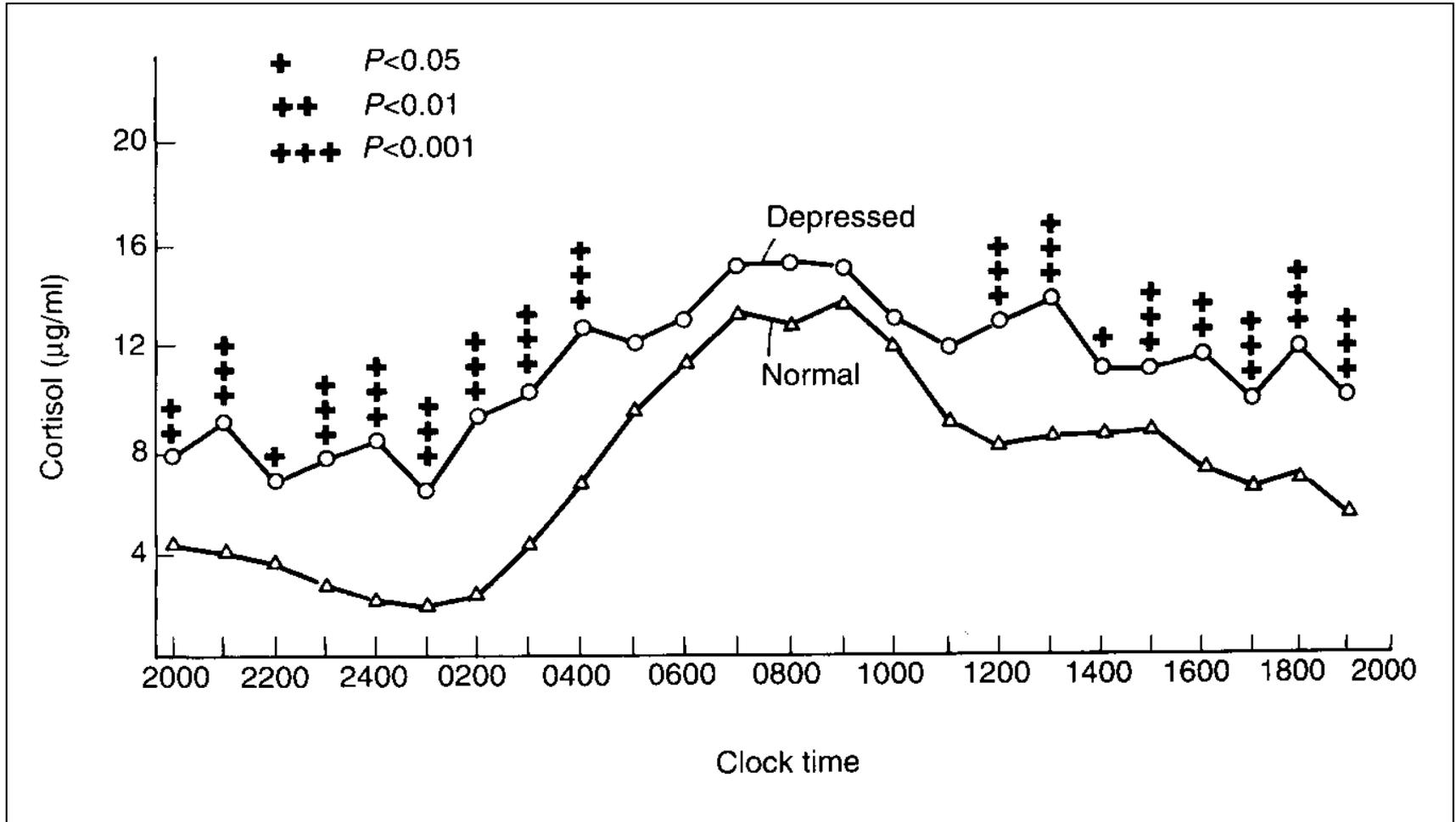


Figure 1- Schematic diagram of Hypothalamic-Pituitary- Adrenal( HPA) axis, describing regulation and negative feedback (-) of cortisol via glucocorticoid receptors(GR) and mineralocorticoid receptors (MR).

(adapted from Juruena et al 2004)

# Níveis do cortisol em depressão



# ***Melancholia in Latin American studies: a distinct mood disorder for the ICD-11***

## **Estudos latino-americanos sobre melancolia: um transtorno do humor melhor definido para o CID-11**

**Mario F. Juruena,<sup>1</sup> Helena M. Calil,<sup>2</sup> Marcelo Fleck,<sup>3</sup> Jose A. Del Porto<sup>4</sup>**

<sup>1</sup> Department of Neurosciences and Behavioral Sciences, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>2</sup> Department of Psychobiology, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

<sup>3</sup> Department of Psychiatry and Legal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil

<sup>4</sup> Department of Psychiatry, Escola Paulista de Medicina (EPM), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brazil

# Acta Neuropsychiatrica

*Acta Neuropsychiatrica* 2011: 23  
*All rights reserved*

© 2011 John Wiley & Sons A/S  

---

ACTA NEUROPSYCHIATRICA

## **Editorial**

# **An integrative science approach: Neuroscience in the DSM-V and ICD-11**

*Mario F Juruena*

*Department of Neurosciences and Behaviour  
Faculty of Medicine Ribeirao Preto  
University of Sao Paulo*

## Tabela 2 – Critérios diagnósticos propostos para melancolia (todos devem estar presentes)

---

- A. Episódio de doença com funcionamento reduzido caracterizado por sensação persistente de apreensão e tristeza com comprometimento de atividades cotidianas e persistência por pelo menos duas semanas.
  - B. Perturbações psicomotoras como agitação e retardo (incluindo estupor e catatonia) ou ambos.
  - C. Sinais vegetativos (pelo menos dois).
  - D. Pelo menos um dos seguintes:
    - Resultado anormal no teste de supressão com dexametasona ou no teste de hormônio liberador de corticotrofina suprimido por dexametasona (DEX/CRH);
    - Altos níveis noturnos de cortisol.
    - Latência diminuída para sono REM ou outras perturbações do sono.
- 

*Adaptado de Shorter<sup>6</sup> e Taylor & Fink<sup>7,18</sup>*

# Fatores que influenciam a resposta do eixo HPA ao estresse

- Genética

- Estresse precoce

Trauma: abuso físico, sexual, negligência, perda parental

- Resposta do ambiente ao trauma

Apoio-resiliência

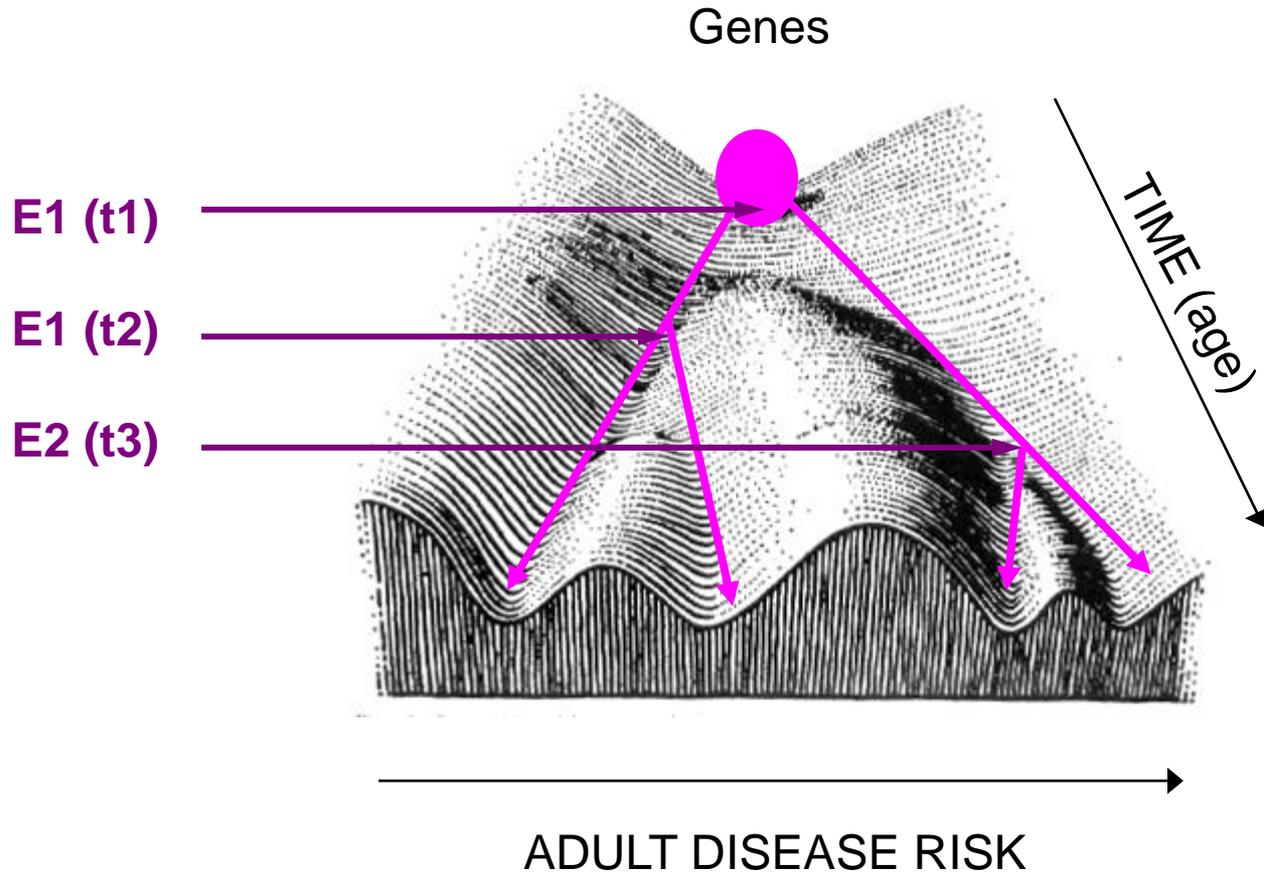
- Idade em que ocorreu trauma

Timing

- Temperamento

Personalidade

# THE EPIGENETIC LANDSCAPE





Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SCIENCE @ DIRECT®

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 28 (2004) 891–907

---

---

Progress In  
Neuro-Psychopharmacology  
& Biological Psychiatry

---

---

[www.elsevier.com/locate/pnpbp](http://www.elsevier.com/locate/pnpbp)

Review article

## Can stress cause depression?

H.M. van Praag\*

*Department of Psychiatry and Neuropsychology, Academic Hospital Maastricht, and the Brain and Behavior Research Institute,  
Maastricht University, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands*

Accepted 10 May 2004

Available online 30 July 2004

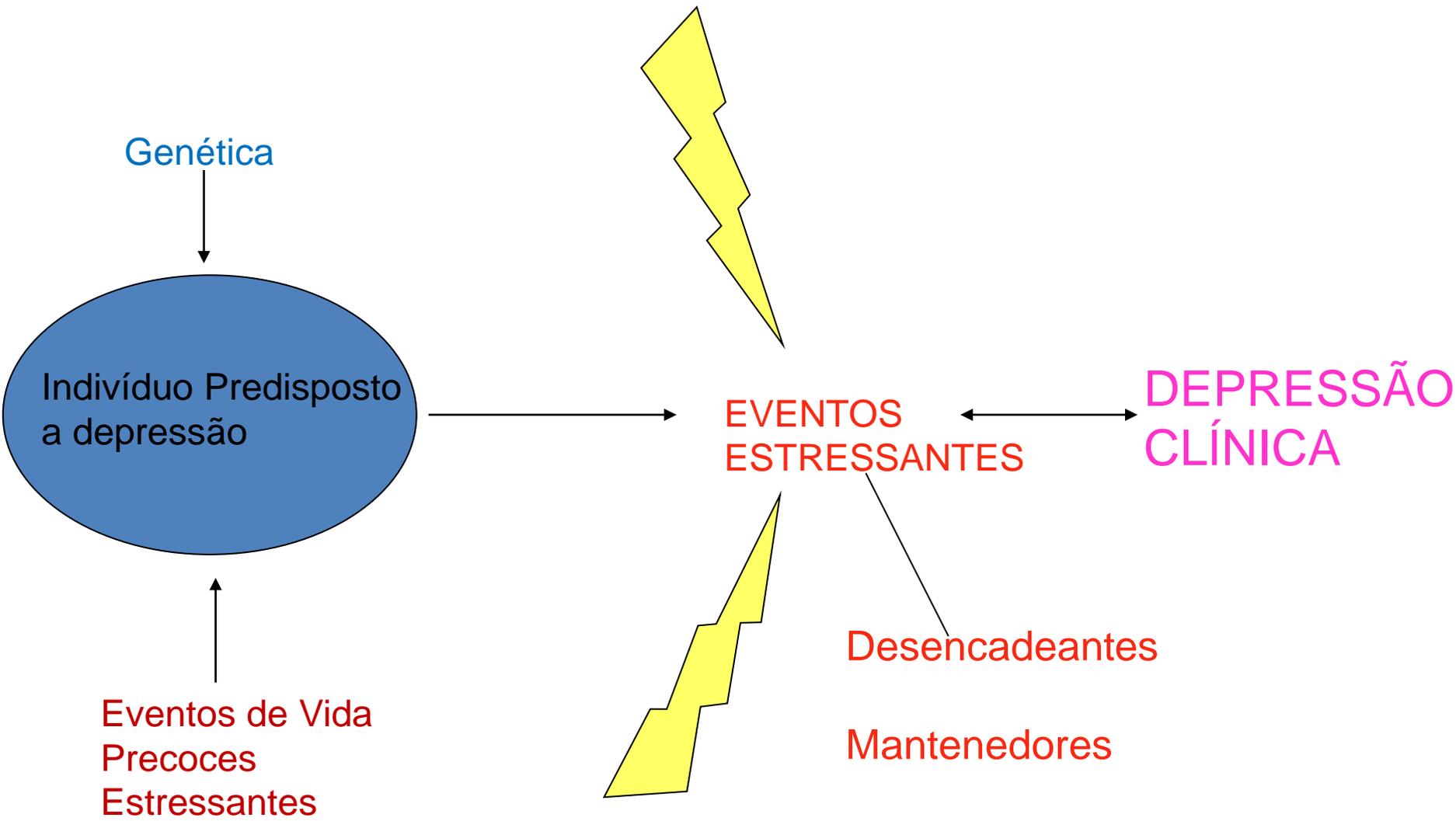
# EARLY LIFE STRESS AND DEPRESSION

Childhood trauma may lead to neurobiologically unique mood disorders

Adults with a history of child abuse or neglect may respond differently than other depressed patients to the usual treatments.

*“As doenças mentais são doenças crônicas das crianças e dos jovens”*

The WHO World Mental Health Survey Consortium. JAMA 2004;291:2581-59



Genética

Indivíduo Predisposto a depressão

Eventos de Vida Precoces Estressantes

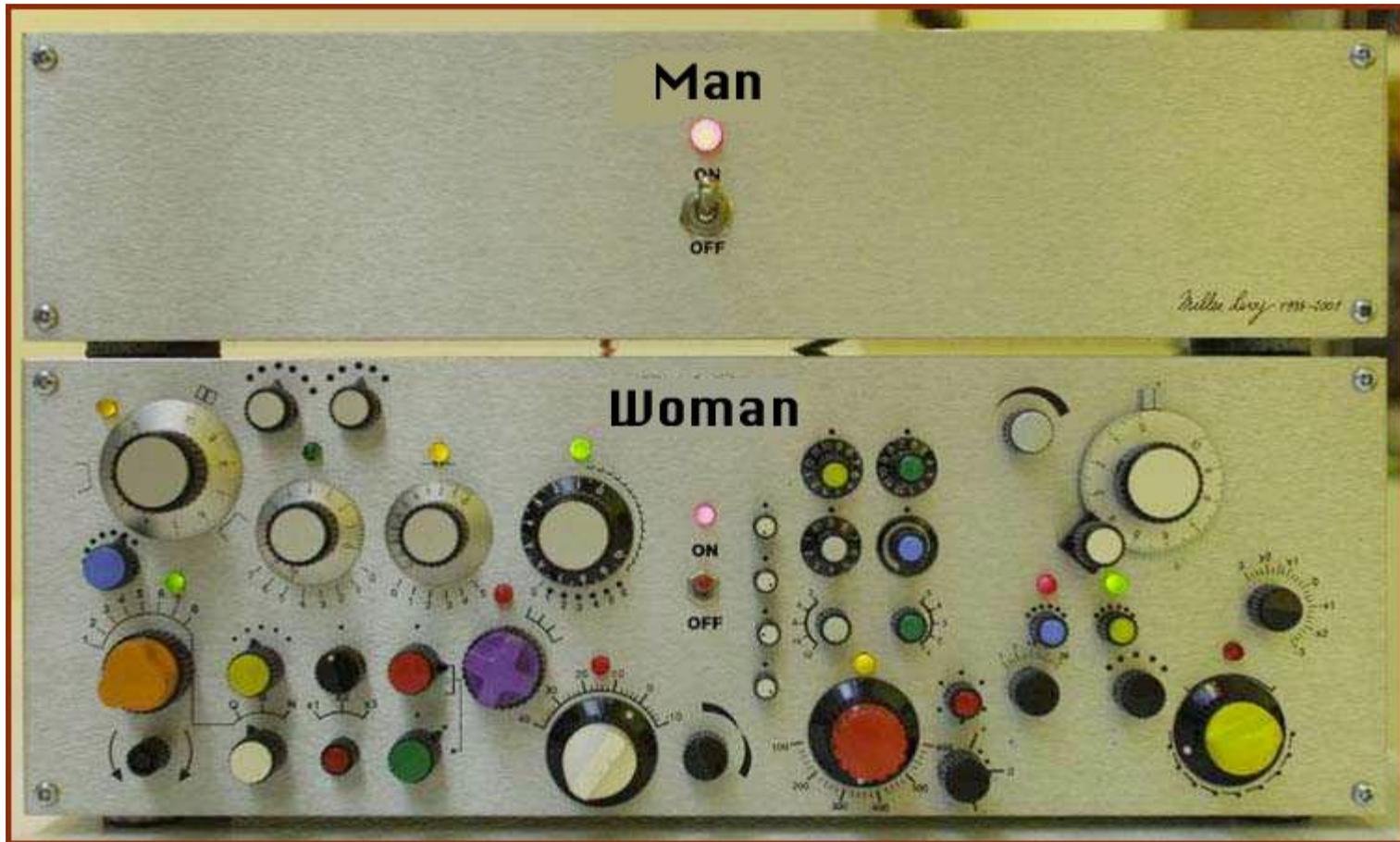
EVENTOS ESTRESSANTES

DEPRESSÃO CLÍNICA

Desencadeantes

Mantenedores

# Life Explained



# Depression and stress: is there an endophenotype?

---

**Andrea Feijo Mello,<sup>1</sup> Mario Francisco Juruena,<sup>2</sup>  
Carminé M Pariante,<sup>2</sup> Audrey R Tyrka,<sup>3</sup> Lawrence H Price,<sup>3</sup>  
Linda L Carpenter,<sup>3</sup> Jose Alberto Del Porto<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Mood Disorders Program, Paulista School of Medicine, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brazil

<sup>2</sup> Institute of Psychiatry Medicine, Department of Psychological Medicine, Section of Neurobiology of Mood Disorders; Stress, and Psychiatry and Immunology Lab (SPI-Lab), King's College/University of London, UK

<sup>3</sup> Mood Disorders Research Program, Butler Hospital, Brown University, USA

Nascimento

Infância

Puberdade

Adolescência

Juventude

Maturidade

Senescência

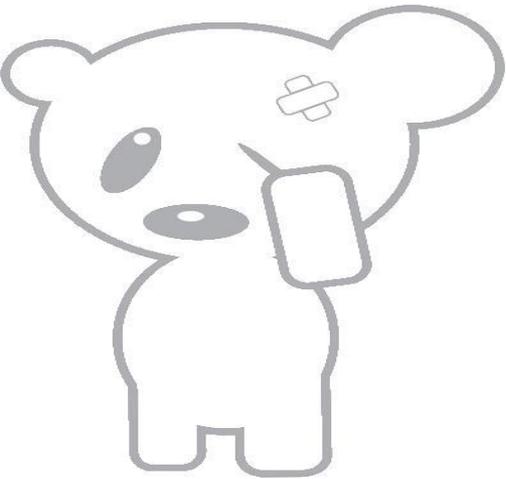
Velhice

Morte

# Ciclo da Vida



# ESTRESSE PRECOCE





Pergamon

Child Abuse & Neglect 27 (2003) 169–190

Child Abuse  
& Neglect

## Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire<sup>☆</sup>

David P. Bernstein<sup>a,\*</sup>, Judith A. Stein<sup>b</sup>, Michael D. Newcomb<sup>c</sup>,  
Edward Walker<sup>d</sup>, David Pogge<sup>e,f</sup>, Taruna Ahluvalia<sup>e,f</sup>, John Stokes<sup>e</sup>,  
Leonard Handelsman<sup>g</sup>, Martha Medrano<sup>h</sup>, David Desmond<sup>h</sup>, William Zule<sup>h</sup>



PSYCHOLOGY  
&  
NEUROSCIENCE

*Psychology & Neuroscience*, 2011, 4, 2, 219 - 227  
DOI: 10.3922/j.psns.2011.2.007

---

## Analysis of the occurrence of early life stress in adult psychiatric patients: a systematic review

Camila Maria Severi Martins, Sandra Marcia de Carvalho Tofoli, Cristiane Von Werne Baes and  
Mario Juruena

University of Sao Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil



PSYCHOLOGY  
&  
NEUROSCIENCE

*Psychology & Neuroscience*, 2011, 4, 2, 229 - 234  
DOI: 10.3922/j.psns.2011.2.008

---

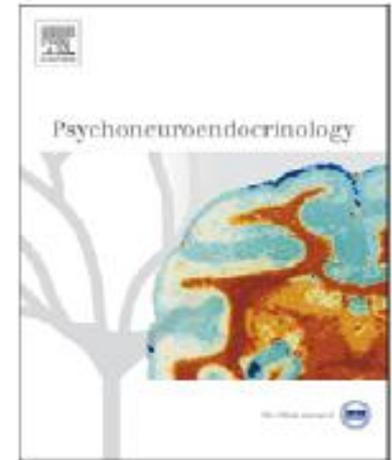
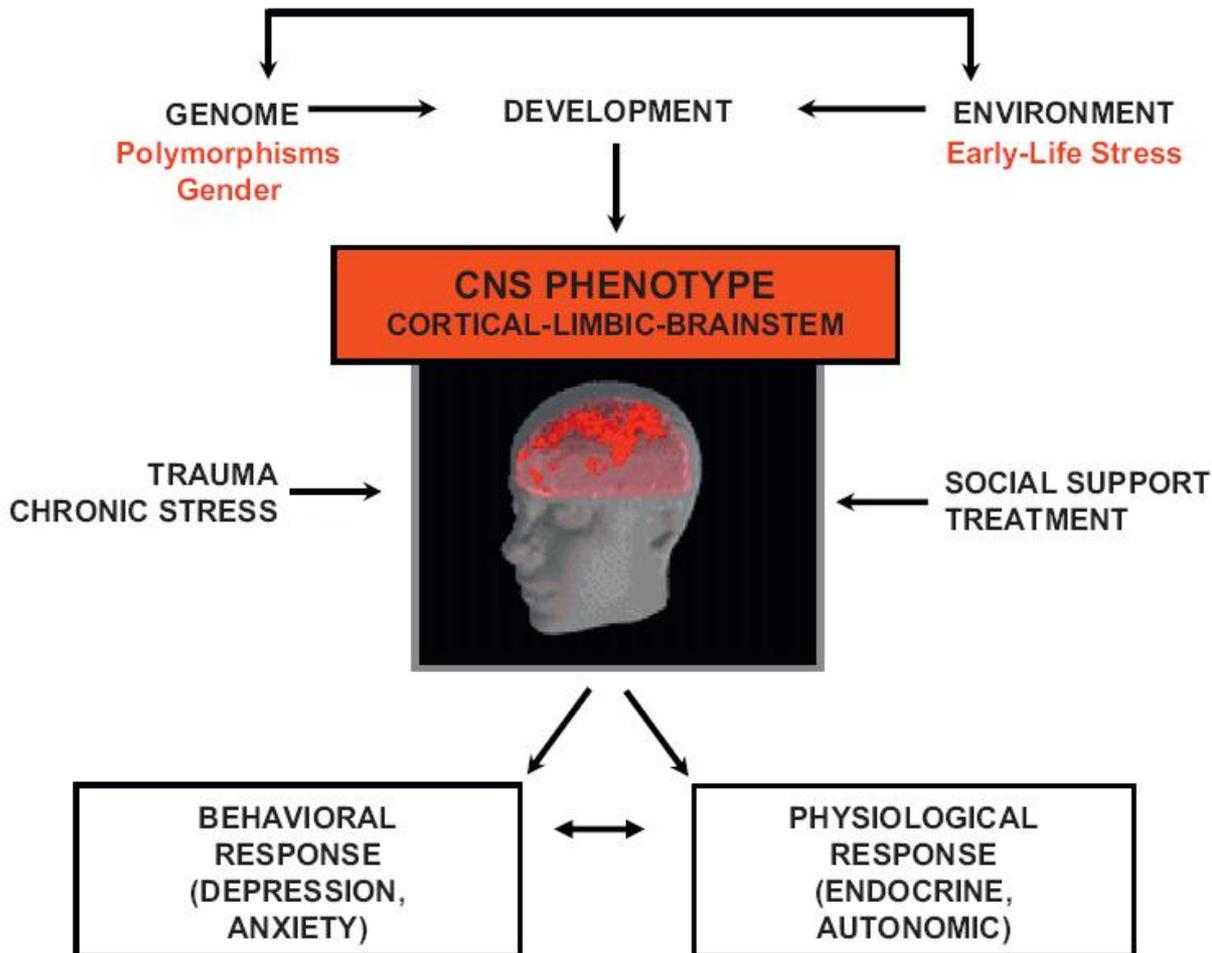
## Early life stress, HPA axis, and depression

Sandra Marcia de Carvalho Tofoli, Cristiane Von Werne Baes, Camila Maria Severi Martins and  
Mario Juruena

Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brazil

## The link between childhood trauma and depression: Insights from HPA axis studies in humans

Christine Heim\*, D. Jeffrey Newport, Tanja Mletzko, Andrew H. Miller, Charles B. Nemeroff



# Assessment of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis activity: glucocorticoid receptor and mineralocorticoid receptor function in depression with early life stress – a systematic review

**Cristiane Von Werne Baes<sup>1</sup>,  
Sandra M. de Carvalho  
Tofoli<sup>1</sup>, Camila Maria S.  
Martins<sup>1</sup>, Mario F. Juruena<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Department of Neuroscience and Behaviour, Faculty of Medicine of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brasil; and <sup>2</sup>Stress and Affective Disorders Programme, Department of Neurosciences and Behaviour, Faculty of Medicine of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Ribeirao Preto, Sao Paulo, Brasil

Table 2. Characteristics of articles that evaluated the early life stress distributed by tests

| Author/year                | Tests        | Type of early life stress | Results   |
|----------------------------|--------------|---------------------------|---|
| Carpenter et al. 2009 (29) | DEX/CRH test | EA, PA, SA, EN, PN        | Trend toward of individual with ELS presenting cortisol ↓.                          |
| Carpenter et al. 2009 (29) | DEX/CRH test | EA, PA, SA, EN, PN        | Cortisol ↓ in individuals with EA.  |
| Klaassens et al. 2009 (60) | DEX/CRH test | EA, PA, SA, EN, PN        | Cortisol and ACTH ↓ in women with ELS.  |
| Heim et al. 2008 (30)      | DEX/CRH test | EA, PA, AS TEG            | Cortisol and ACTH ↑ in men with depression and ELS.                                 |
| Tyrka et al. 2008 (62)     | DEX/CRH test | PL EA, PA, AS, EM, PN     | Cortisol ↑ in men with parental loss. There was no influence on the levels of ACTH. |
| Vreeburg et al. 2009 (41)  | DST          | EA, PA, AS, EM            | There was no influence of ELS in the axis in response to the test.                  |
| Newport et al. 2004 (61)   | DST          | PA, AS, EA TEG            | Cortisol and ACTH ↓ in women with depression and ELS.                               |
| Juruena et al. 2006 (56)   | DST, PST     | EA, PA, AS, N             | There were no influences of ELS in the axis in response to the tests.               |
| Juruena et al. 2009 (54)   | PST          | EA, PA, AS, N             | There was no influence of ELS in the axis in response to the test.                  |

EA, emotional abuse; ELS, early life stress; EN, emotional neglect; N, neglect; PA, physical abuse; PL, parental loss; PN, physical neglect; SA, sexual abuse; TEG, traumatic experiences general.

# Resumo *Cluster B*

Impulsividade, alta necessidade de gratificação

Tipos:

- Anti-social: desrespeito ao outro, falta de remorso
- Histriônica: teatralidade, sedução
- Narcisista: arrogância, baixa auto-estima
- Borderline: ambivalência afetiva, auto-destrutividade

## How Various Disciplines See Borderline Personality Disorder

Psychoanalyst:  
"Splitting"  
Object Relations



Dialectical  
Behavioral Therapist  
"Emotional  
Dysregulation"



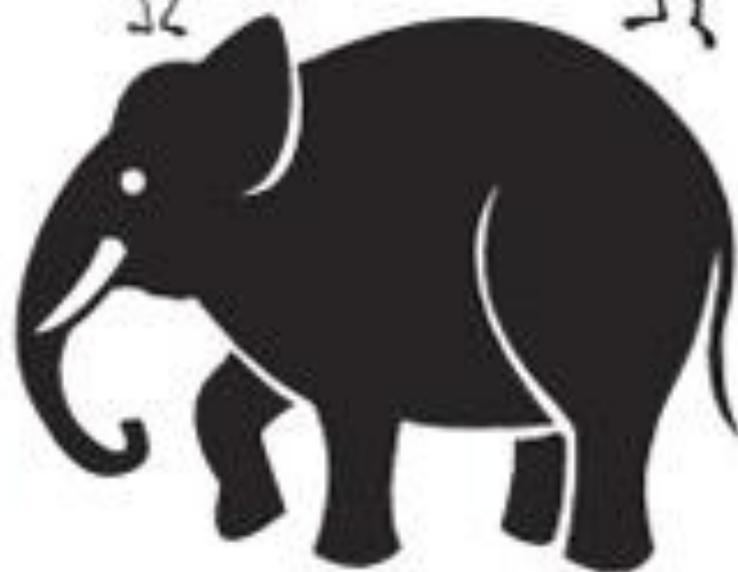
Psycho-  
Pharmacologist:  
Serotonin  
and Dopamine  
Imbalance



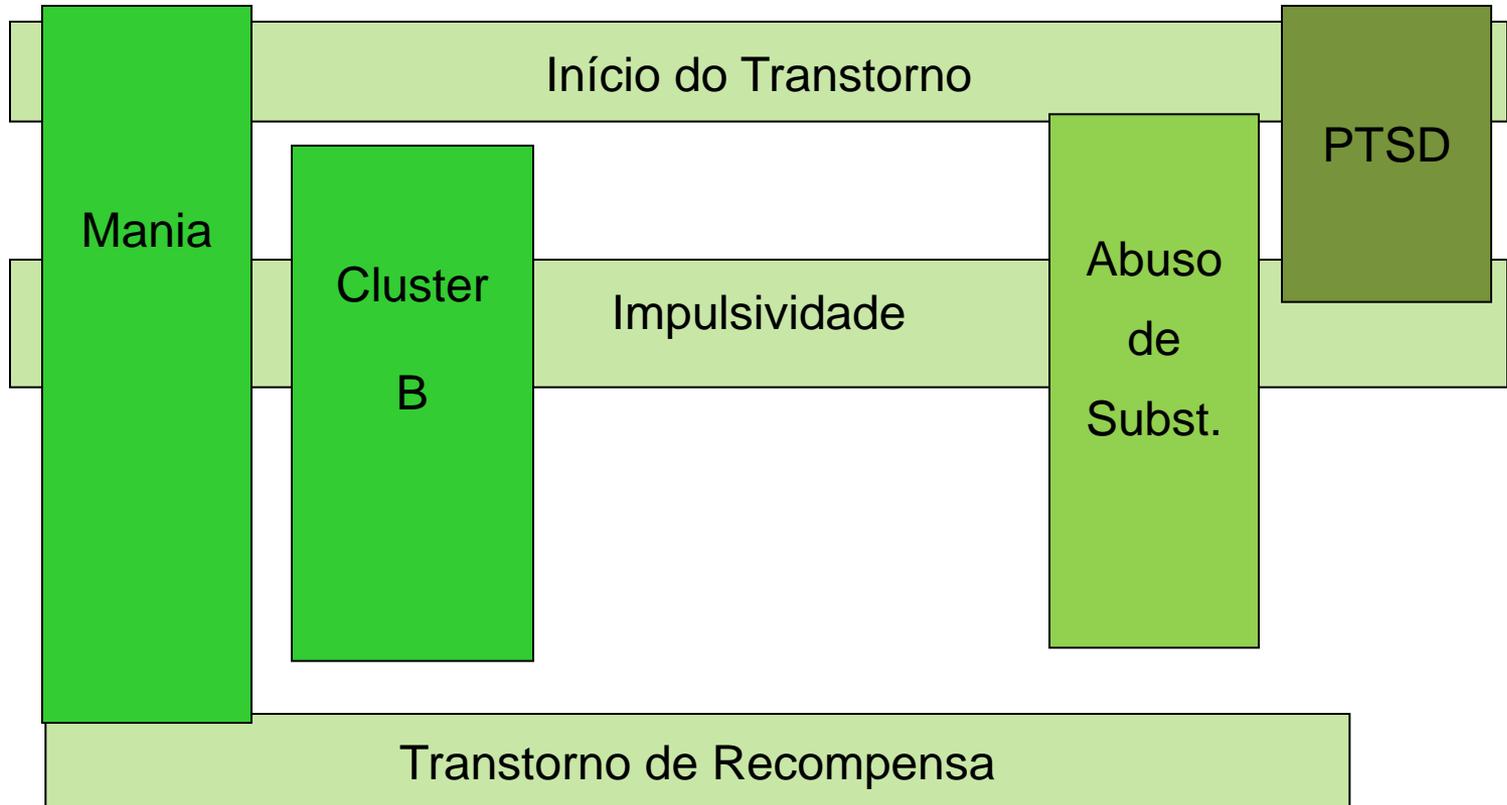
Cognitive  
Therapist:  
"Faulty Schema"



Sociologist:  
"Identity  
Diffusion"



# Espectro do T. de Impulso



# Maternal Depression and Children's Antisocial Behavior

*Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:173-181

## *Nature and Nurture Effects*

*Julia Kim-Cohen, PhD; Terrie E. Moffitt, PhD; Alan Taylor, MA, MSc; Susan J. Pawlby, PhD; Avshalom Caspi, PhD*

Early traumatic life events, parental attitudes, family history, and birth risk factors in patients with borderline personality disorder and healthy controls

Borwin Bandelow<sup>a,\*</sup>, Joana Krause<sup>a</sup>, Dirk Wedekind<sup>a</sup>, Andreas Broocks<sup>b</sup>,  
Göran Hajak<sup>c</sup>, Eckart Rüther<sup>a</sup>

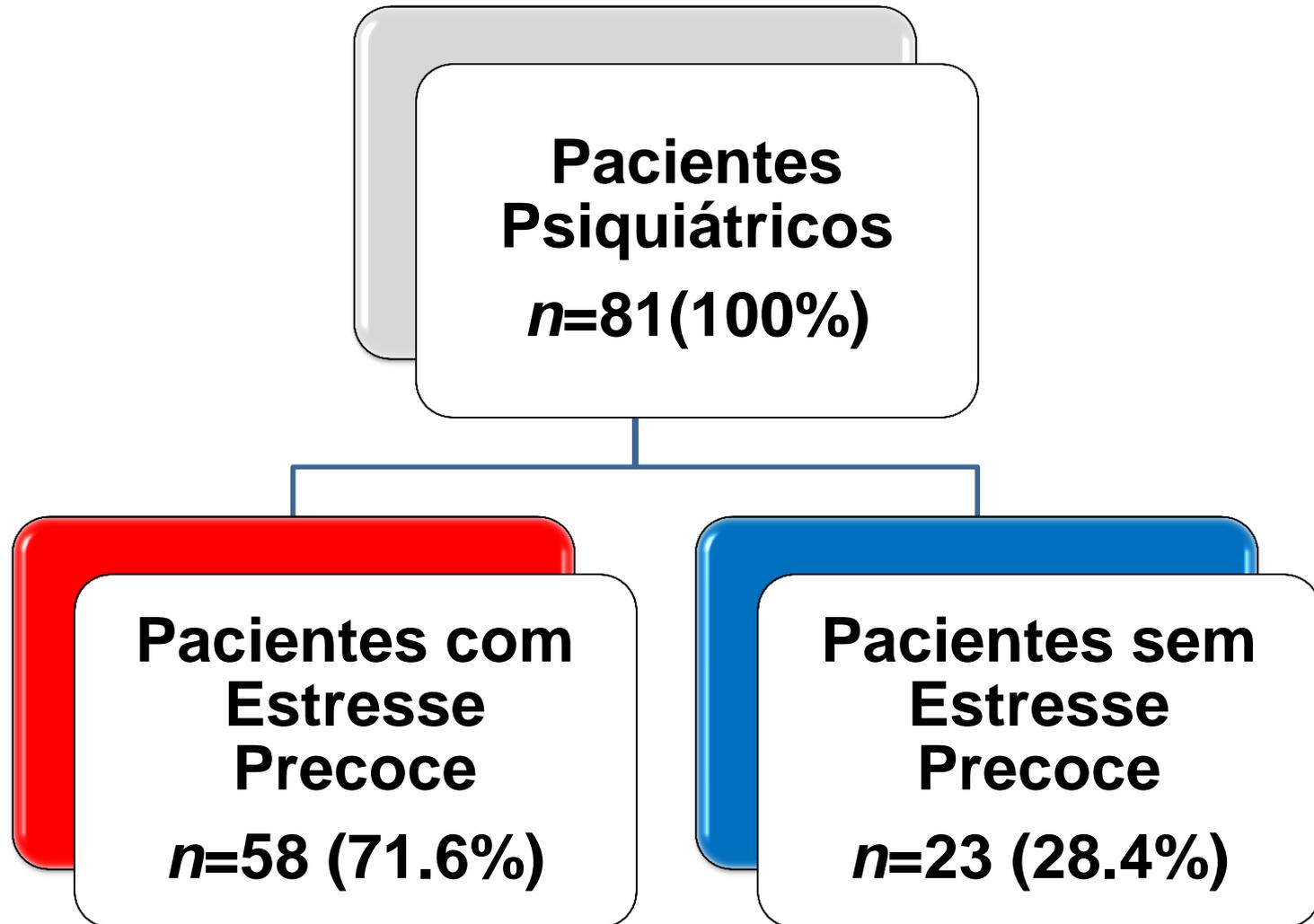
<sup>a</sup>*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Göttingen, von-Siebold-Str. 5, D-37075, Göttingen, Germany*

<sup>b</sup>*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Lübeck, Germany*

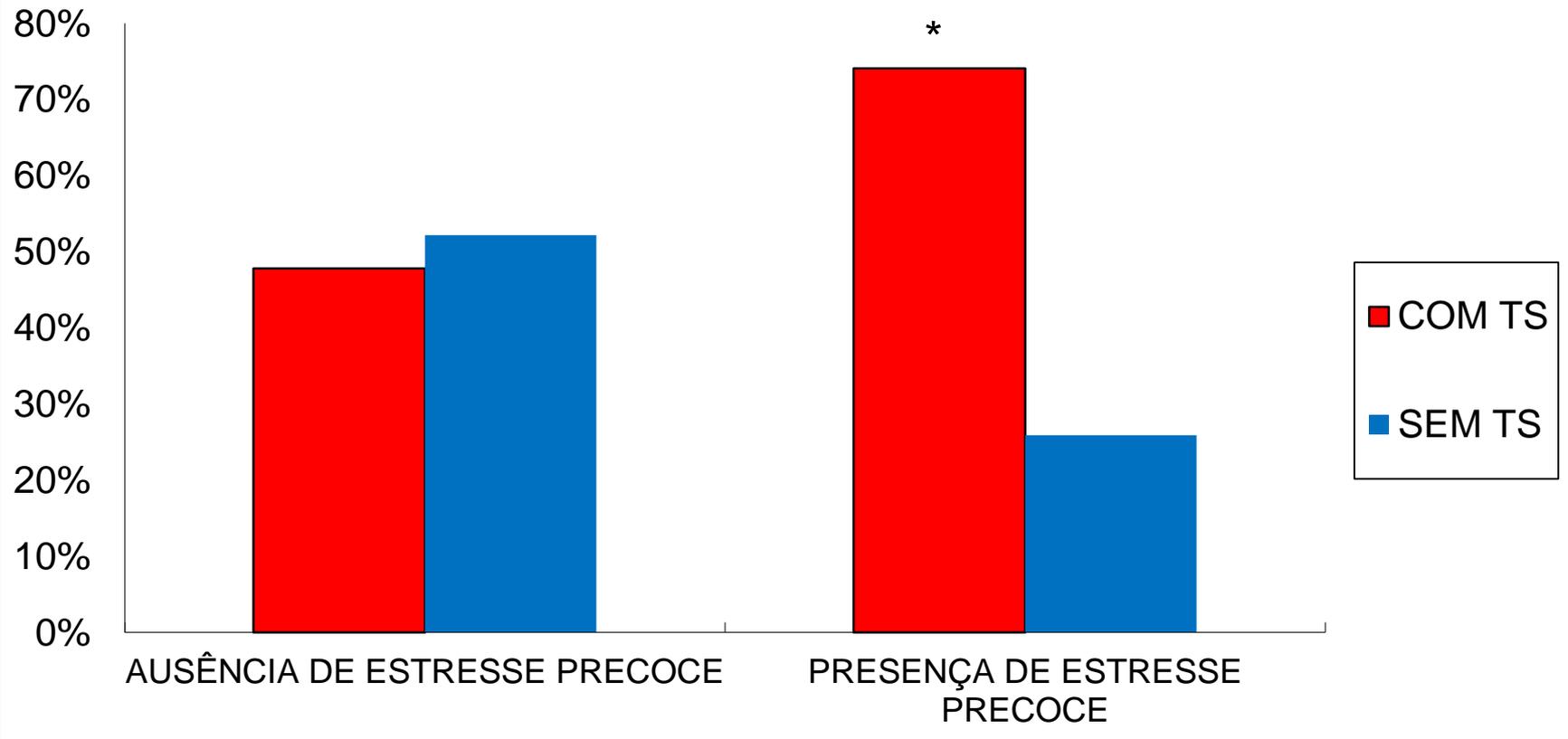
<sup>c</sup>*Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Regensburg, Germany*

Psychiatry Research 134 (2005) 169–179

# AMOSTRA



# TENTATIVA DE SUICÍDIO



**Gráfico: História de Tentativa de Suicídio (TS) entre pacientes psiquiátricos com ausência ou presença de Estresse Precoce. Nota: \*  $p < 0.02$**

## Influência dos Subtipos de Estresse Precoce na Tentativa de Suicídio

(*n*=58; 71.5%)

| Subtipos de EP        | <i>p</i> | OR               |
|-----------------------|----------|------------------|
| Abuso Emocional       | 0.155    | -                |
| Abuso Físico          | 0.077*   | 2.46 (0.89-6.78) |
| Abuso Sexual          | 0.077*   | 2.87 (0.86-9.57) |
| Negligência Emocional | 0.115    | -                |
| Negligência Física    | 0.059*   | 2.5 (0.95-6.55)  |

Nota: EP: Estresse Precoce; *p*: nível de significância estatística; \*: tendência; OR: odds ratio

# RESULTADOS

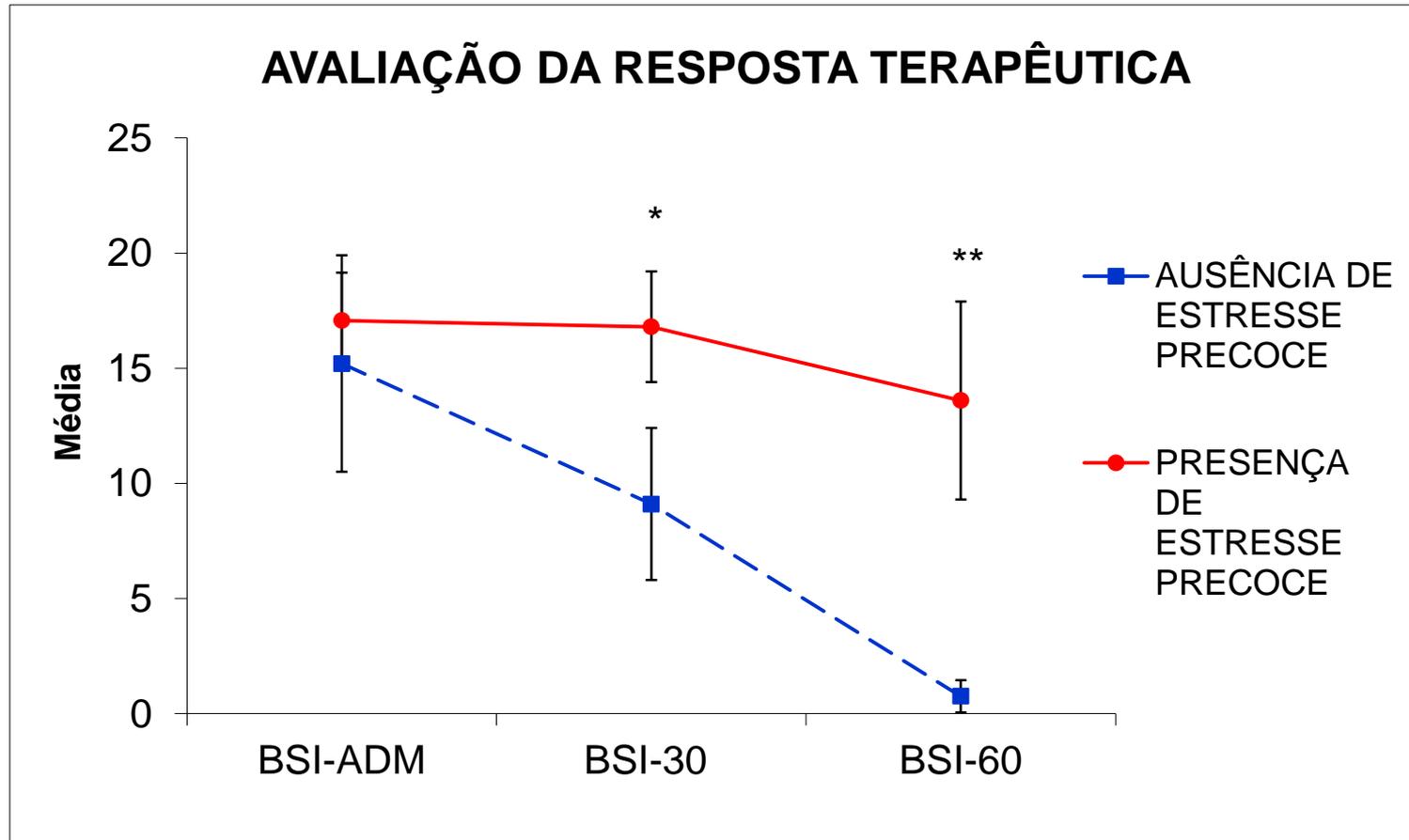


Gráfico: Comparação da resposta terapêutica através da avaliação da ideação suicida entre os pacientes com presença ou ausência de Estresse Precoce . \* $p=0.07$ , \*\* $p=0.01$

# ESTRESSE PRECOCE

**ABUSO EMOCIONAL:** agressões verbais e ameaças que afetam o bem estar ou a moral da criança, ou qualquer conduta que humilha, envergonha ou ameaça a

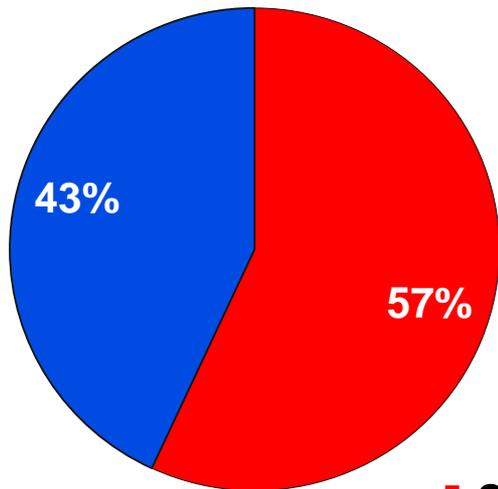


## Associação entre Abuso Emocional e Transtornos Psiquiátricos de Eixo I

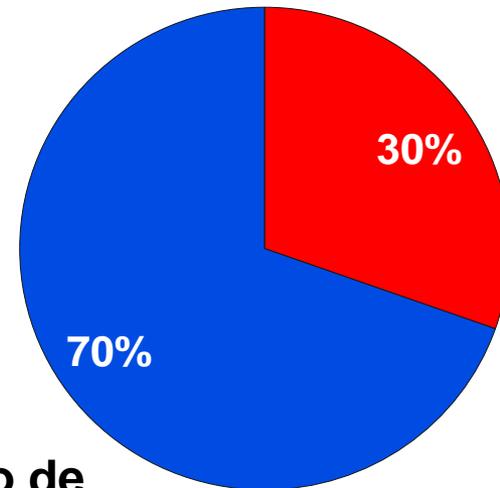
|   | Presença de Abuso Emocional,<br>45 (55.5%) | Ausência de Abuso Emocional,<br>36 (44.4%) | <i>p</i> |
|---|--|--|----------|
| EIXO I  |  |  | 0.009**  |
| Transtornos Depressivos   | 31 (68.9)                                  | 13 (36.1)                                  | <0.05*   |
| Transtornos Bipolares   | 8 (17.8)                                   | 9 (25.0)                                   |          |
| Esquizofrenia e Outros Transtornos Psicóticos                         | 0  | 5 (13.9)                                   | <0.05*   |
| Transtornos de Ansiedade  | 4 (8.9)                                    | 6 (16.7)                                   |          |
| Transtornos da Alimentação  | 1 (2.2)                                    | 2 (5.6)                                    |          |
| Transtornos Dissociativos   | 1 (2.2)                                    | 0  |          |
| Transtornos do Controle dos Impulsos não Classificados em outro local | 0  | 1 (2.8)                                    |          |

Nota: \* =  $p < 0.05$ ; \*\* =  $p < 0.01$ .

**Presença de Estresse  
Precoce  
(n=58; 71.5%)**



**Ausência de Estresse  
Precoce  
(n=23; 28.4%)**



- com Transtorno de Personalidade
- sem Transtorno de Personalidade

**Gráfico: Características diagnósticas de Eixo II na amostra. Nota:  $n=81$ ;  $p<0.032$ .**

## Distribuição dos Transtornos Psiquiátricos de Eixo II entre os grupos n=40 (100%)

|  |    | Presença de<br>Estresse<br>Precoce,<br>33 (56.9) | Ausência de<br>Estresse<br>Precoce,<br>7 (30.4) | p      |
|--|----|--|---|--------|
| EIXO II  |    |  |   | 0.03*  |
| Transtorno<br>Personalidade Borderline                 | de | 22 (66.6)  | 1 (14.2)  | <0.05* |
| Transtorno<br>Personalidade Histriônica                | de | 4 (12.2)   | 3 (42.9)  |        |
| Transtorno<br>Personalidade Narcisista                 | de | 3 (9.0)  | 1 (14.2)  |        |
| Transtorno<br>Personalidade Dependente                 | de | 2 (6.1)  | 0   |        |
| Transtorno<br>Personalidade Sem Outra<br>Especificação | de | 2 (6.1)  | 2 (28.6)  |        |

Nota: \*= p<0.05

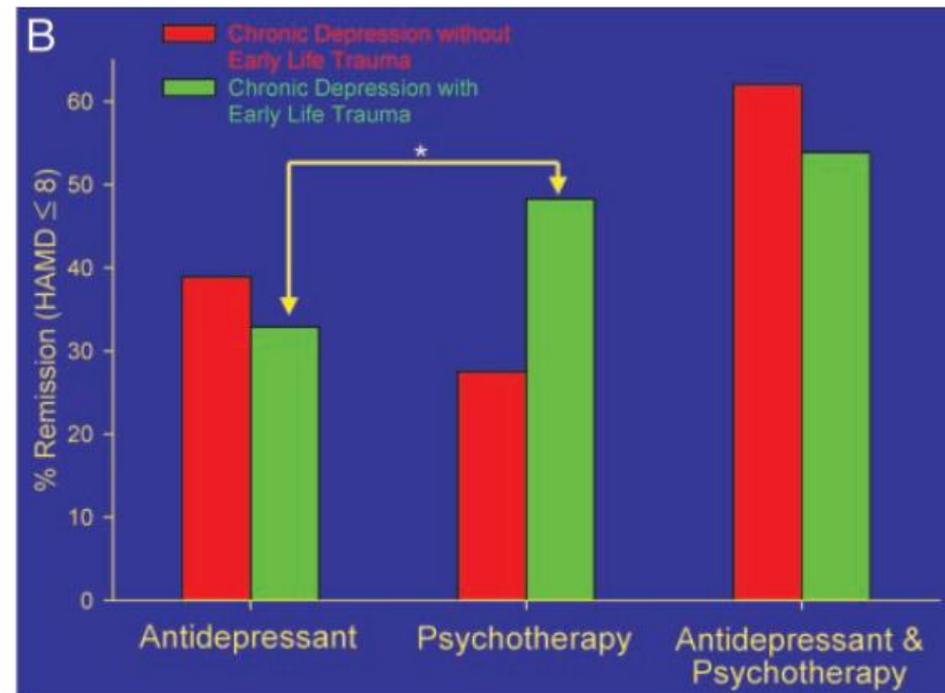
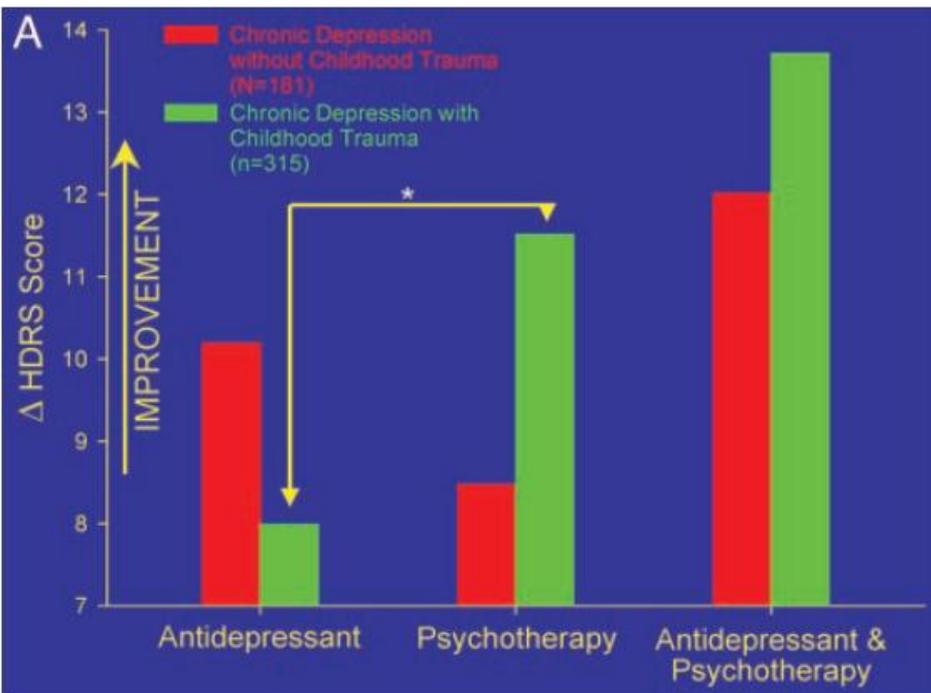
## Influência dos Subtipos de Estresse Precoce no Transtorno de Personalidade

| Subtipos de EP        | <i>p</i> | OR              |
|-----------------------|----------|-----------------|
| Abuso Emocional       | 0.001**  | 5.2 (1.9-13.5)  |
| Abuso Físico          | 0.14     | -               |
| Abuso Sexual          | 0.28     | -               |
| Negligência Emocional | 0.003*   | 4.02 (1.6-10.2) |
| Negligência Física    | 0.003*   | 4.0 (1.6-10.1)  |

Nota:EP: Estresse Precoce; \* $p < 0.01$ ; \*\* $p < 0.001$ ; OR: odds ratio

# Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma

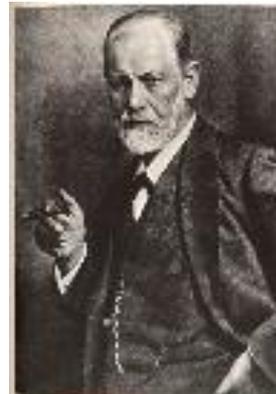
Charles B. Nemeroff<sup>\*†‡</sup>, Christine M. Heim<sup>\*†</sup>, Michael E. Thase<sup>†‡</sup>, Daniel N. Klein<sup>§</sup>, A. John Rush<sup>†¶</sup>, Alan F. Schatzberg<sup>†¶</sup>, Philip T. Ninan<sup>\*†</sup>, James P. McCullough, Jr.<sup>\*\*</sup>, Paul M. Weiss<sup>††</sup>, David L. Dunner<sup>†‡‡</sup>, Barbara O. Rothbaum<sup>\*†</sup>, Susan Kornstein<sup>†§§</sup>, Gabor Keitner<sup>†¶¶</sup>, and Martin B. Keller<sup>†¶¶</sup>



# Biological Basis for Depression

*“Our hope for the future lies ... in organic chemistry or in an approach to through endocrinology. Today this future is still far off, but we should study analytically every case of because the knowledge thus gained will one day direct the chemical therapy.”*

*- Sigmund Freud, 1930*



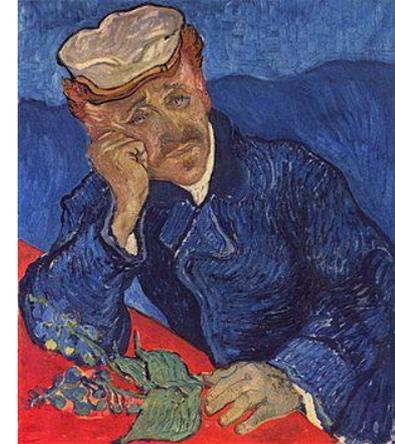
# *Special Acknowledgement*

*Martins, C. M. ; Juruena MF . Aspectos Psiquiátricos em Endocrinologia.*

In: Victor Coronho; Andy Petroianu; Euclides de Matos Santana; Luiz Gonzaga Pimenta. (Org.).

Tratado de Endocrinologia e Cirurgia Endócrina. 1 ed. Belo Horizonte: Guanabara Koogan, 2001





*“Todos podem superar uma Dor menos aquele que a sente”*

*William Shakespeare*

*“A Fisiologia de hoje será a Terapêutica de Amanhã”*

*Bernardo Houssay*



