

**O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NO
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE *BORDERLINE*:
REVISÃO DE LITERATURA E EVIDÊNCIAS RECENTES**

EDUARDO MAZZETTI SUBTIL

2018

Com gratidão dedico este trabalho a Euclides Gomes, por ter salvo a minha vida.
Também a Nino Marchi, por me ensinar a viver novamente.

RESUMO

O Transtorno de Personalidade *Borderline* (TPB) é um diagnóstico comum na prática psiquiátrica clínica. Pacientes *borderline* utilizam bastante os serviços de saúde e por isso são um grupo de importante responsabilidade social e econômica. Enquanto o tratamento medicamentoso desses pacientes é comum, usualmente é realizado em associação com tratamento psicoterápico, empiricamente e não se utilizando de dados baseados em evidência. Este trabalho tem o objetivo de revisar os artigos publicados nos últimos dez anos em inglês na base de dados do PubMed sobre o tratamento farmacológico do TPB. Nas últimas décadas houve uma mudança de paradigma em termos de psicopatologia e tratamento do TPB, foram identificados prováveis fatores neurobiológicos subjacentes ao transtorno, levando a um aumento no reconhecimento da efetividade de abordagens psicofarmacológicas e conseqüentemente de pesquisas no intuito de identificar possíveis fármacos que sejam benéficos para esses pacientes. O tratamento de primeira linha para o TPB continua sendo a psicoterapia. No entanto, o tratamento para comorbidades ou direcionado a sintomas já tem evidências de eficácia e pode ser considerado. O perfil dos medicamentos estudados vem mudando, enquanto estudos mais antigos incluem antipsicóticos de primeira geração e citam os ISRS como medicamentos de escolha, as evidências mais modernas indicam maior eficácia para os estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos. As pesquisas mais recentes também incluem os ácidos graxos ômega-3 e a ocitocina. É importante lembrar que até o momento nenhum fármaco foi aprovado para utilização no TPB nos Estados Unidos da América, na Europa ou em qualquer outro local do mundo e a utilização de fármacos em pacientes *borderline*, por se tratar de indicação “*off-label*”, deve ser criteriosa e consentida.

Palavras-chave: Transtorno de Personalidade *Borderline*. Tratamento. Psicofármacos.

ABSTRACT

Borderline Personality Disorder (BPD) is a common diagnosis on the psychiatric clinical practice. Borderline patients are frequent users of the health care services and constitute a significant social and economic burden. Pharmacological treatment of BPD patients appears to be common and is usually done empirically and concomitantly with psychotherapy. This study aims to review articles published in the last ten years on the PubMed database regarding the pharmacological treatment of BPD. In the last two decades a paradigm shift has occurred when it comes to psychopathology and treatment of BPD, possible underlying neurobiological factors have been identified, leading to increasing recognition of the effectiveness of psychopharmacological treatment as well as researches aiming to identify possible useful drugs for BPD treatment. Psychotherapy remains to be the first-line treatment for BPD. However, there is evidence of efficacy for comorbidity or symptom-targeted treatment. Evidence for drug treatment on BPD is recently changing, while older studies evaluate first-generation antipsychotics and refer to SSRIs as drugs of choice, recent evidence indicate stronger efficacy for second-generation antipsychotics and mood stabilisers. Recent research targets are omega-3 fatty acids and oxytocin. As no drug treatment for BPD has been approved in the United States of America, Europe or anywhere else in the world, caution and patient informed consent are mandatory for the pharmacological treatment of borderline patients.

Keywords: Borderline Personality Disorder. Treatment. Psychotropic drugs.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	5
2. MATERIAIS E MÉTODO	6
3. EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E COMORBIDADES.....	7
4. ETIOLOGIA E NEUROBIOLOGIA	9
5. O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NO TRANSTORNO DE PERSONALIDADE <i>BORDERLINE</i>	12
6. DISCUSSÃO	32
7. CONFLITOS DE INTERESSE	33
8. REFERÊNCIAS	34

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Personalidade *Borderline* (TPB), assim nomeado segundo a classificação americana e de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5¹, também denominado Transtorno de Personalidade Emocionalmente Instável e dividido em dois subtipos: o tipo impulsivo e o tipo *borderline* quando considerada a Classificação Internacional de Doenças – Volume 10 da Organização Mundial da Saúde (CID-10)², é uma condição cujo tratamento farmacológico ainda não é definido em consenso e informação acerca da utilização de fármacos no manejo clínico destes pacientes ainda é escassa³.

O TPB é caracterizado por um padrão invasivo de instabilidade na regulação emocional, descontrole de impulsos, dificuldades de relacionamento interpessoal e autoimagem. A apresentação clínica cursa com desregulação emocional, agressividade impulsiva, conduta autoagressiva e tendências suicidas⁴.

Pacientes *borderline* utilizam bastante os serviços de saúde. Assim sendo, constituem um grupo de importante responsabilidade social e econômica⁴⁻⁷.

2. MATERIAIS E MÉTODO

O presente estudo pretende uma revisão de literatura sobre as evidências mais recentes no tratamento psicofarmacológico do TPB, com ênfase em Ensaio Clínico Randomizado e revisões de literatura. Foram utilizados os termos "*Borderline Personality Disorder*" e "*Psychotropic Drugs*" para construir a busca na base de dados do PubMed por meio do *Medical Subject Headings* (MeSH) e selecionados filtros para artigos publicados na língua inglesa e nos últimos dez anos, até junho de 2018. Não foram selecionados filtros para idade ou gênero dos participantes, tampouco para tipo de artigo. Foram excluídos artigos cujo tema principal fosse outro que não o TPB e o tratamento farmacológico deste.

Além dos artigos, foram citadas as versões mais recentes de dois dos principais livros que definem os critérios diagnósticos para que um paciente seja diagnosticado com TPB e páginas da web referentes a estudos ainda em andamento.

A busca gerou 121 artigos, dentre os quais 75 não preencheram os critérios de inclusão. Assim, 46 artigos foram selecionados. Oportunamente, 87 trabalhos adicionais foram selecionados por meio da revisão das referências dos artigos encontrados na busca original.

3. EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E COMORBIDADES

O Transtorno de Personalidade *Borderline* (TPB) é um transtorno comum na prática psiquiátrica clínica. Dentre os transtornos de personalidade, é o mais comum, atingindo em torno de 2% da população geral, 10% de pacientes ambulatoriais e até 20% de pacientes internados^{1,8-12}.

Embora o tratamento medicamentoso desses pacientes seja comum, usualmente é realizado em associação com tratamento psicoterápico, empiricamente e não se utilizando de dados baseados em evidência^{6,13-17}.

Conforme o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5, o diagnóstico do TPB exige um padrão difuso de instabilidade de relações interpessoais, autoimagem e afetos, além de impulsividade acentuada que surge no início da vida adulta e está presente em vários contextos e a presença de 5 dos 9 critérios¹:

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

Uma maneira didática de organizar os critérios é separá-los em quatro áreas. A primeira é a desregulação emocional: os pacientes com TPB manifestam uma série de emoções intensas, como: tensão, raiva, tristeza, vergonha, medo e sentimentos crônicos de vazio e solidão. Outro aspecto da desregulação emocional é a reatividade

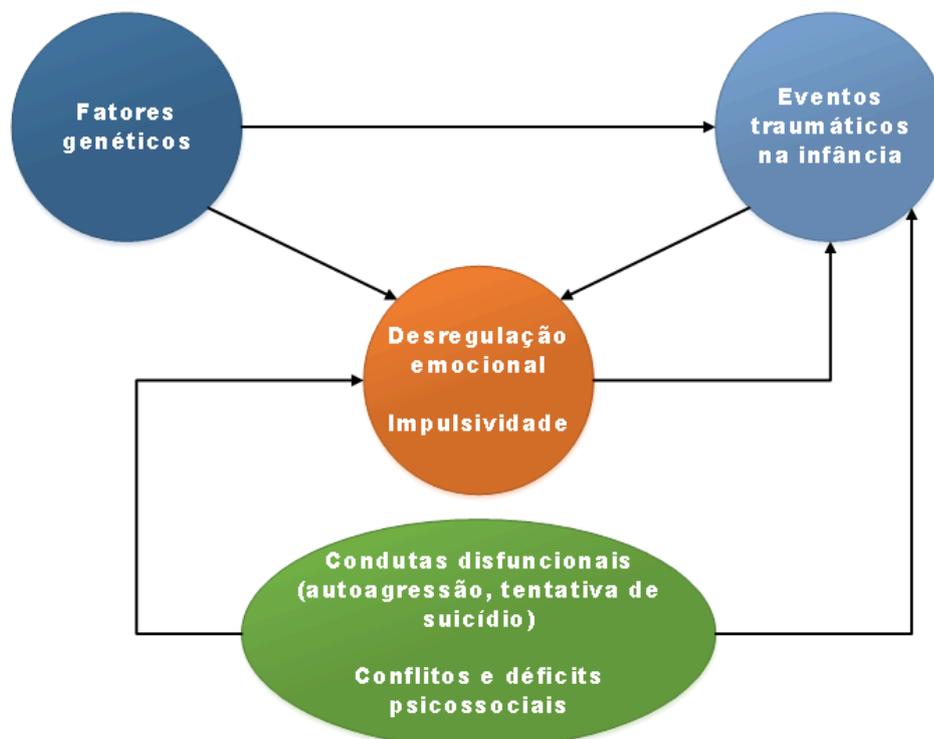
do humor; os pacientes mudam de estado de humor rapidamente e com frequência, experimentando períodos disfóricos que alternam com períodos de eutimia no decorrer de um dia. A segunda corresponde às alterações de sensopercepção, aqui divididas em três níveis: (1) ideias supervalorizadas de ser mau, despersonalização, desrealização e ideias não delirantes de desconfiança e autorreferência; (2) sintomas *psychotic-like* – alucinações e ilusões transitórias e circunscritas com algum grau de conexão com a realidade; e (3) alucinações e ilusões verdadeiras (estes sintomas, mais graves, ocorrem geralmente num contexto onde um diagnóstico de depressão psicótica pode ser estabelecido). A terceira é a impulsividade, aqui dividida em dois tipos: comportamento autodestrutivo deliberado e impulsividade em geral. Automutilação, ameaça suicida e tentativa de suicídio compreendem o primeiro tipo e o segundo é constituído por condutas como o abuso de substâncias, a compulsão alimentar, gastos excessivos, agressividade verbal e direção perigosa. A quarta relaciona-se aos relacionamentos interpessoais instáveis, caracterizados por dois tipos de problemas diferentes, mas interligados. O primeiro remete a um profundo medo do abandono, que tende a desencadear esforços desesperados para evitar ficar sozinho e o segundo a um carácter tumultuoso dos relacionamentos mais próximos, com discussões e separações frequentes e utilização de uma série de estratégias desadaptativas que tendem a enraivecer ou assustar outras pessoas⁴.

Os pacientes com TPB frequentemente preenchem critérios diagnósticos para outros transtornos passíveis de tratamento com psicofármacos, tais como os transtornos de humor (T. Depressivo, Distímia, T. Bipolar), transtornos de ansiedade (T. do Pânico, T. de Estresse Pós-traumático (TEPT), Fobia Social), transtornos alimentares e outros transtornos de personalidade (dependente, evitativa, paranoide)^{3,4,18,19}. Também são pacientes de maior risco para o Transtorno por Uso de Substâncias (TUS)^{18,20}. Uma avaliação clínica cuidadosa dos pacientes com TPB e possíveis comorbidades é essencial no início de um tratamento⁴.

As pesquisas clínicas das últimas duas décadas evidenciaram uma mudança de paradigma no que diz respeito à conceptualização da psicopatologia e tratamento do TPB, com aumento no reconhecimento de aspectos neurobiológicos subjacentes ao transtorno. Isso levou a um aumento no reconhecimento da efetividade de abordagens psicofarmacológicas baseadas em evidência para o tratamento do TPB^{4,21}.

4. ETIOLOGIA E NEUROBIOLOGIA

A etiologia do TPB é complexa e envolve diversos fatores que interagem entre si de diversas maneiras. Acredita-se que o TPB se desenvolva na interação de variáveis genéticas e de desenvolvimento, relacionadas aos cuidados nos primeiros anos de vida (principalmente abuso físico e sexual), que culminam num padrão específico de traços de personalidade patológicos (com desregulação emocional e impulsividade), levando a comportamentos disfuncionais e conflitos/déficits psicossociais, que por sua vez podem consolidar a desregulação emocional e a impulsividade²².



Adaptado de LIEB et al., 2004

Um estudo com gêmeos encontrou taxas de concordância de 35% em gêmeos univitelinos e 7% em bivitelinos, sugerindo forte efeito da genética no desenvolvimento do transtorno²⁵. Análises genéticas multivariadas de traços de personalidade patológicos identificaram quatro fatores, o traço principal foi nomeado desregulação emocional e dele derivam a labilidade afetiva, as alterações de sensopercepção, o senso de self instável e os relacionamentos interpessoais instáveis. Esses traços assemelham-se aos presentes no quadro clínico do TPB em vários aspectos e sua herdabilidade é estimada em 47%²³⁻²⁵. Diversos tipos de eventos adversos na

infância, incluindo experiências contínuas de negligência e abuso, são reportados por muitos pacientes. O mais frequente é o abuso sexual na infância, reportado por 40-71% de pacientes internados com diagnóstico de TPB²⁶⁻²⁸. A severidade do transtorno também está associada à severidade do abuso sexual na infância. Entretanto, não há evidências de que o abuso sexual seja necessário ou suficiente para o desenvolvimento do transtorno^{29,30}.

Os fatores neurobiológicos associados ao TPB, como a impulsividade e a desregulação emocional, são pouco compreendidos. Considerando a heterogeneidade do transtorno, pesquisadores investigaram subgrupos distintos na busca por diferentes endofenótipos^{22,23,31}. Estudos identificaram diferenças significativas no funcionamento serotoninérgico de homens e mulheres, sugerindo que o gênero exerça um papel importante na neurobiologia do transtorno³²⁻³⁴. Estudos em neuroimagem estrutural e funcional revelaram uma rede de regiões cerebrais disfuncionais que parecem estar relacionadas a relevantes aspectos da sintomatologia do TPB. Essa rede frontolímbica disfuncional é composta pelo giro do cíngulo, córtex orbitofrontal, pré-frontal e dorsolateral, também pelo hipocampo e amígdala. Estudos utilizando Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons com ¹⁸F-fluordesoxiglicose revelaram alteração do metabolismo basal nas regiões pré-frontal e giro do cíngulo³⁵⁻³⁷. Essas áreas parecem desempenhar um papel na neurotransmissão serotoninérgica disfuncional associada à agressividade impulsiva não inibida em pacientes com TPB³⁸. Além disso, foram relatadas redução volumétrica de lobo frontal e orbitofrontal^{39,40} e de níveis de N-acetil-aspartato⁴¹. Estudos utilizando provocação por meio de estímulos emocionais estressantes demonstraram uma desativação (ou falha na ativação) do giro do cíngulo em pacientes com TPB^{42,43}. Por ser considerada uma região cerebral que intermedia o controle emocional, disfunções no giro do cíngulo podem estar relacionadas à desregulação emocional, característica do transtorno. Estudos em animais demonstraram que a amígdala desempenha um papel central na regulação emocional⁴⁴⁻⁴⁶. Um estudo que avaliou imagens de ressonância nuclear magnética funcional em pacientes expostos à estimulação emocional encontrou aumento de sinal em região de amígdala, bilateralmente, em pacientes com TPB comparados com grupo controle⁴⁷. Achados de neuroimagem estrutural indicam volumes reduzidos de amígdala e hipocampo em pacientes com TPB^{40,48,49}. Também foi encontrado aumento da responsividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) em pacientes com TPB, dando suporte à hipótese de o trauma

precoce estar relacionado a um aumento na função do eixo HPA em adultos⁵⁰. Os achados de neuroimagem anteriormente apresentados indicam a possibilidade de que uma fraqueza do controle inibitório pré-frontal contribua para a hiperatividade amigdaliana. No entanto, ainda não é possível afirmar se as alterações neurobiológicas observadas são pré-existentes (relacionadas à genética, fatores pré-natais ou eventos adversos durante a infância), ou consequência do transtorno em si.

5. O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NO TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE

A relevância clínica do TPB e a busca de evidências para o tratamento deste tem motivado a realização de estudos científicos, principalmente Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs) avaliando diferentes substâncias, e também o desenvolvimento de guias específicos para o tratamento farmacológico deste.

Existem dois principais guias, considerados os mais importantes globalmente, no que diz respeito ao tratamento do TPB: o inglês, produzido pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*⁹ e o americano, elaborado pela *American Psychiatric Association (APA)*⁸. Ambas instituições concordam na indicação do tratamento psicoterápico (ex.: Terapia Dialética Comportamental (DBT), Terapia Baseada na Mentalização ou Terapia Focada na Transferência) como tratamento de primeira linha.

A instituição inglesa utiliza-se de dados obtidos por meio de ECRs graduados por um método padronizado denominado *Grading of Recommendations: Assessment, Development and Evaluation (GRADE)*, é mundialmente conhecida por seus guias para tratamento de transtornos mentais e é composta por psicólogos, psiquiatras, psicoterapeutas, um farmacêutico, usuários do serviço e um cuidador. As recomendações do *NICE* são advindas quase que exclusivamente de ECRs e não incluem a utilização de psicofármacos, exceto em situações de crise e com plano de utilização por período breve ou quando para tratamento de comorbidades. Afirmam que as evidências para a utilização de medicamentos para o TPB são pobres e que a segurança e eficácia do uso de medicamentos na prática clínica são ainda incertas⁹.

A *APA* se refere ao seu guia como “uma síntese do conhecimento científico atual e da prática clínica racional”, é composta apenas por médicos psiquiatras e é mais tolerante em relação ao uso de medicamentos, tais como inibidores seletivos da recombinação da serotonina (ISRS), estabilizadores do humor e antipsicóticos como tratamento adjunto à psicoterapia, sugerindo que a terapia direcionada ao controle sintomático é relevante no tratamento do TPB. O guia americano recomenda os estabilizadores de humor como tratamento de segunda linha para desregulação emocional em pacientes com TPB⁸.

Nas últimas duas décadas houve uma mudança evidente nas pesquisas envolvendo o tratamento do TPB, antipsicóticos de segunda geração e estabilizadores

do humor se tornaram o alvo dos estudos ao passo que os antipsicóticos de primeira geração despertam menor interesse¹³.

Um estudo ecológico retrospectivo realizado em Barcelona, Espanha, avaliou 226 pacientes ambulatoriais com idades entre 18 e 45 anos por 8 anos⁶. Após receberem hipótese de diagnóstico de TPB, esses pacientes eram encaminhados para o ambulatório especializado com o objetivo de confirmar o diagnóstico e tratar especificamente o transtorno. Os pacientes foram avaliados por especialistas com base em critérios diagnósticos validados e utilizando metodologia de entrevista estruturada, exceto para o diagnóstico de comorbidades de “Eixo I”, realizado mediante avaliação clínica. Foram avaliados apenas os pacientes que preencheram os critérios do DSM-IV para o diagnóstico do TPB e os dados coletados incluíam: sexo, história de abuso sexual e de automutilação, internações prévias, realização ou não de tratamento psicoterápico, abuso de substâncias e comorbidades de “Eixo I”. A prescrição de medicamentos foi sistematicamente avaliada quando da chegada à unidade, as substâncias foram separadas por classes: antidepressivos (ISRS, IRSN e tricíclicos), benzodiazepínicos, estabilizadores do humor e antipsicóticos (típicos e atípicos). O número total de fármacos prescritos também foi registrado. À admissão, a média do número de medicamentos utilizados pelos pacientes com TPB foi de 2,7, sendo que a maioria utilizava mais do que três substâncias. Apenas 6% não faziam uso de nenhum medicamento, quase três quartos utilizavam benzodiazepínicos, cerca de 80% utilizavam antidepressivos (a maioria ISRS), 34% utilizavam antipsicóticos (a maioria atípicos como a olanzapina e a quetiapina) e 44% utilizavam estabilizadores do humor. Destes, a grande maioria (72%) utilizava o topiramato ou o valproato (21%). Não houve mudança significativa nas prescrições durante o período avaliado, exceto por um decréscimo na utilização de benzodiazepínicos e aumento na utilização de estabilizadores do humor e antipsicóticos, principalmente atípicos⁶.

Um estudo retrospectivo longitudinal avaliou pacientes admitidos entre junho de 2011 e junho de 2013 numa unidade de internação psiquiátrica em Perugia, Itália⁵². O diagnóstico do TPB foi realizado por meio da aplicação da Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Eixo II (SCID-II)⁵¹ e possíveis comorbidades foram diagnosticadas mediante entrevista clínica (ou seja, sem a utilização de entrevista estruturada). Todos os dados foram obtidos através dos registros no prontuário médico. Um total de 846 pacientes foram admitidos no serviço durante os dois anos do estudo, 109 (12,9%) deles diagnosticados com TPB. Dentre estes, 57 (52,3%)

foram diagnosticados com alguma comorbidade na ocasião da alta hospitalar. As mais frequentes comorbidades psiquiátricas foram os transtornos relacionados a substâncias (33,3%), psicóticos (28,1%), de humor (22,8%) e alimentares (5,3%). Apenas 10,5% dos pacientes foram diagnosticados com outros transtornos de personalidade, somatoforme, de ansiedade e descontrole de impulsos. A média do tempo de internação foi de $14 \pm 10,9$ dias, variando de 1 a 61 dias. Os medicamentos foram divididos em quatro classes: antipsicóticos (AP), estabilizadores do humor (STB), antidepressivos (AD) e benzodiazepínicos/hipnóticos (BDZ/HYP). Durante a permanência no hospital, 99,1% dos pacientes receberam tratamento medicamentoso, sendo os BDZ/HYP os mais frequentes, prescritos para 85,2% dos pacientes. Os AP foram utilizados por 78,7% dos pacientes, seguidos pelos STB (70,4%) e AD (31,5%). De fato, 83,5% dos pacientes fez uso de mais de um medicamento durante a internação. A associação mais frequente foi AP+STB+BDZ/HYP (27,5%), seguida por AP+BDZ/HYP (18,3%). Outras combinações encontradas foram AP+STB+AD+BDZ/HYP (11,9%), STB+BDZ/HYP (10,0%), AP+AD+BDZ/HYP (8,2%), AD+STB+BDZ/HYP (7,3%), AP+STB (6,4%). Poucos pacientes (10,0%) receberam tratamento com outras combinações de medicamentos, como AP+STB+AD, AD+STB ou somente com um medicamento⁵².

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, avaliou a eficácia e a tolerabilidade de baixas e moderadas doses de quetiapina de liberação prolongada no tratamento de pacientes adultos com TPB⁵⁸. O número total de participantes envolvidos foi de 95: baixa dose (150mg/dia) n=33, dose moderada (300mg/dia) n=33 e placebo n=29. Para medida dos resultados foi utilizada a Escala de Zanarini para Avaliação do Transtorno de Personalidade Borderline (Zan-BPD), também conhecida por “Escala de Zanarini”⁵³. Todos os participantes deveriam preencher critérios para diagnóstico de TPB segundo a SCID-II, ter idade entre 18 e 45 anos e pontuação maior ou igual a nove na Escala de Zanarini. Foram excluídos participantes diagnosticados com Transtorno Depressivo Maior (TDM), TEPT, Transtorno do Pânico ou Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e também pacientes que, em qualquer momento da vida, tivessem sido diagnosticados com qualquer transtorno psicótico, doença neurológica ou déficit cognitivo, abuso de substâncias. Também foram excluídos pacientes que estivessem clinicamente instáveis, pacientes com história prévia de não resposta a antipsicóticos atípicos, pacientes gestantes ou lactantes ou que apresentassem ideação suicida. Os

pacientes participantes não poderiam iniciar nenhum tipo de psicoterapia durante o estudo. Após a fase inicial, de triagem, sucedeu-se a fase de tratamento, com duração de oito semanas. Os participantes receberam tratamento com 150mg/dia de quetiapina de liberação prolongada, 300mg/dia de quetiapina de liberação prolongada ou placebo. A dose inicial do fármaco foi de 50mg/dia, sendo ajustada para 150mg/dia após uma semana e para 300mg/dia após quatro semanas. A medida da eficácia foi realizada por meio da Zan-BPD, da Escala de Avaliação da Depressão de Montgomery-Åsberg (MADRS)⁵⁴, da Escala de Agressividade Modificada de Overt (OAS-M)⁵⁵, da Escala de Avaliação da Mania de Young (YMRS)⁵⁶, da Escala de Avaliação Global do Funcionamento (AGF)⁵⁷ e outras escalas de avaliação auto administradas que foram utilizadas apenas para os objetivos secundários. O objetivo primário avaliado foi a mudança na pontuação da Zan-BPD. O estudo incluiu importantes medidas de segurança, como: reporte de efeitos adversos, aferição dos sinais vitais, avaliação por meio de eletrocardiograma, exames laboratoriais e avaliação de sintomas extrapiramidais. O grupo tratado com moderada dose apresentou aumento significativo na frequência cardíaca (1,03bpm/semana) e o grupo tratado com baixa dose apresentou um decréscimo na tensão arterial sistólica (0,53 mmHg/semana). Não foram encontradas alterações estatisticamente significativas nas demais avaliações. Todos os grupos apresentaram melhora no escores da Zan-BPD durante a fase de tratamento. A diferença de melhora entre o grupo tratado com baixa dose e o grupo tratado com placebo foi estatisticamente significativa e a diferença de melhora entre o grupo tratado com moderada dose e o grupo tratado com placebo não foi. A diferença entre o grupo tratado com baixa dose e o grupo tratado com moderada dose também não demonstrou significância estatística. Dos 31 participantes que não completaram o estudo, 10 (32%) foram considerados respondedores. Dentre os participantes que completaram o estudo, à última avaliação 82% dos participantes do grupo tratado com baixa dose apresentaram resposta, 74% dos participantes do grupo tratado com moderada dose apresentaram resposta e o mesmo ocorreu em 48% dos participantes do grupo tratado com placebo. A partir disso, o NNT aproximado é de 2,9 para 150mg/dia de quetiapina de liberação prolongada e 3,9 para 300mg/dia de quetiapina de liberação prolongada. Ambos grupos tratados com quetiapina de liberação prolongada apresentaram melhora nas escalas auto administradas quando comparados ao grupo tratado com placebo. Os resultados mostram que o grupo tratado com baixa dose de quetiapina de liberação

prolongada apresentou melhora na gravidade geral do TPB em comparação com o placebo, com grande (-0,79) tamanho de efeito na melhora da pontuação na Zan-BPD. Entretanto, estudos adicionais são necessários para confirmar esses achados⁵⁸.

Um estudo objetivou investigar se a adição da terapêutica com lamotrigina ao tratamento padrão para pacientes com TPB resultaria em melhora da saúde mental, do funcionamento social e da qualidade de vida, se diminuiria a incidência de comportamento suicida e a utilização de psicofármacos, se resultaria em maior incidência de efeitos colaterais e se é um tratamento economicamente viável. O *LABILE (Lamotrigine And Borderline personality disorder: Investigating Long-term Effectiveness trial)*⁶⁵ é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado com acompanhamento e avaliações aos três, seis e 12 meses. Os pacientes foram selecionados em seis centros de recrutamento, todos em Londres, Inglaterra. Todos os pacientes deveriam ser maiores de 18 anos de idade e ter diagnóstico de TPB segundo os critérios do DSM-IV. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de Transtorno Bipolar ou qualquer transtorno psicótico, que estivessem em uso de qualquer estabilizador ao momento da avaliação ou nas quatro semanas anteriores, com insuficiência renal ou hepática, com dificuldades cognitivas ou de linguagem, que fossem gestantes ou estivessem planejando engravidar e pacientes em idade fértil que não estivessem em uso de um método contraceptivo eficaz. Os pacientes do grupo tratado com lamotrigina iniciaram o tratamento 25mg ao dia e, dependendo da resposta e tolerabilidade, as doses foram tituladas a cada duas semanas, até atingir a dose diária de 200mg após dez semanas (400mg para pacientes em uso de contraceptivo oral combinado, pela interação medicamentosa entre os medicamentos). O tratamento padrão consiste em acesso aos serviços de atenção primária e secundária, incluindo tratamento psicológico e internação em caso de necessidade. Não foram impostas restrições quanto à utilização de outros tratamentos, com exceção dos estabilizadores do humor. Para isso, realizaram registro detalhado de quaisquer outros fármacos em uso. A avaliação inicial incluiu entrevista estruturada segundo a SCID-II para confirmação do diagnóstico e avaliação da gravidade do TPB e segundo a SCID-I para exclusão dos participantes inelegíveis conforme os diagnósticos presentes nos critérios de exclusão. Os participantes também foram avaliados quanto à presença sintomas hipomaníacos e para diferenciar depressão unipolar e bipolar. O objetivo primário foi a avaliação dos sintomas do TPB, segundo a Zan-BPD, 52 semanas após a avaliação inicial. Objetivos secundários

incluiram a avaliação dos sintomas do TPB, segundo a Zan-BPD, 12 e 26 semanas após a avaliação inicial, a avaliação de sintomas depressivos, segundo o score BDI, 12, 24 e 52 semanas após a avaliação inicial, a avaliação de incidência e gravidade de comportamento suicida bem como de funcionamento social e qualidade de vida com escalas reconhecidas e validadas também após decorridas 12, 24 e 52 semanas da avaliação inicial. Além disso, foram avaliados, como objetivos secundários, os possíveis efeitos colaterais da lamotrigina segundo o formulário terapêutico inglês após 12, 24 e 52 da avaliação inicial, o uso de álcool e outras drogas na semana 52 segundo o ASSIST⁶⁴, o uso de terapia concomitante com antipsicóticos, antidepressivos, benzodiazepínicos e hipnóticos 24 e 52 semanas após a avaliação inicial e o custo total dos recursos utilizados dos serviços sociais e de saúde após 12, 24 e 52 semanas da avaliação inicial. Essa avaliação do custo foi realizada por meio de uma escala que coleta dados detalhados da utilização desses serviços. A adesão ao tratamento foi avaliada após 12, 24 e 52 semanas da avaliação inicial também por meio de escala. O número total de participantes foi de 276, dentre estes 195 (70,6%) foram acompanhados até a semana 52. Na semana 52, 49 (36%) dos pacientes tratados com lamotrigina e 58 (42%) tratados com placebo estavam utilizando os comprimidos. Na semana 52, a média total do escore na Zan-BPD foi de $11,3 \pm 6,6$ entre os pacientes do grupo tratado com lamotrigina e $11,5 \pm 7,7$ entre os pacientes do grupo tratado com placebo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na avaliação dos objetivos primários e secundários. Os custos da utilização dos serviços sociais e de saúde foram semelhantes entre os grupos. Sendo assim, os autores concluíram que a adição da terapêutica com lamotrigina ao tratamento padrão não é clinicamente efetiva, tampouco apresenta benefícios econômicos⁶⁶.

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo-controlado objetivou comparar a eficácia da olanzapina e do haloperidol no tratamento do TPB em pacientes do sexo feminino em regime de internação⁷⁰. Participaram do estudo 28 pacientes e o diagnóstico do TPB foi realizado segundo os critérios do DSM-IV. Foram excluídas pacientes com diagnóstico das comorbidades: TDM, Transtorno Bipolar, psicose, TUS (dependência), retardo mental ou doenças neurológicas. Após a admissão as participantes passaram por um período de *washout* de 7 dias e então iniciaram a terapêutica com haloperidol, olanzapina ou placebo. O objetivo primário foi avaliar a alteração no escore da Escala de Avaliação Psiquiátrica Breve (BPRS)⁶⁷.

Também foi avaliada a gravidade geral do TPB, por meio da CGI-S⁶⁸, e os sintomas de raiva e hostilidade por meio do Inventário de Hostilidade de Buss-Durkee (BDHI)⁶⁹. O experimento durou oito semanas e as avaliações foram realizadas no início e ao final. Não foi permitido tratamento concomitante com qualquer outro psicofármaco durante a experiência. Os medicamentos foram iniciados na dose de 2,5mg/dia e incrementos semanais de 2,5mg se sucederam, conforme necessário e tolerado, até o máximo de 10mg/dia na quarta semana. A dose de 10mg/dia foi mantida até o final do experimento. A dose administrada foi igual para ambos fármacos, ou seja, uma proporção 1:1. Todas as pacientes permaneceram e concluíram o tratamento até a oitava semana. A média das doses administradas foi de $7,08 \pm 2,14$ mg/dia para a olanzapina e $6,83 \pm 1,91$ mg/dia para o haloperidol. A olanzapina e o haloperidol reduziram a média da pontuação na BPRS em aproximadamente 55,33% e 51,72%, respectivamente. Além disso, a média da pontuação no BDHI melhorou em 24,3% no grupo olanzapina e 19,58% no grupo haloperidol. Na avaliação da CGI-S foi observada redução na pontuação de 20,55% no grupo olanzapina e 26,39% no grupo haloperidol. Os achados mostram uma significativa melhora na sintomatologia com ambas substâncias sem diferença significativa entre os grupos. Os principais efeitos observados foram ganho de peso, sonolência, tontura e tremor nas pacientes tratadas com olanzapina e tremor, parkinsonismo e acatisia nas pacientes que receberam haloperidol. A prescrição de medicamentos anticolinérgicos foi necessária em 50% das pacientes do grupo haloperidol e nenhuma paciente do grupo olanzapina⁷⁰.

Uma meta-análise de ECRs placebo controlados objetivou avaliar a eficácia de diferentes antipsicóticos nos três principais domínios de sintomas propostos por Soloff^{77,78}. O primeiro domínio abrange as alterações de sensopercepção, o segundo refere-se às manifestações do descontrole de impulsos e o terceiro remete à desregulação emocional. Esta meta-análise incluiu ECRs placebo-controlados publicados de 1980 até 2007. Os participantes deveriam preencher critérios para o diagnóstico do TPB e apenas estudos avaliando antipsicóticos foram incluídos. Foram excluídos estudos que incluíssem participantes com diagnóstico de outros transtornos de personalidade, bem como aqueles que tinham foco principal no tratamento de comorbidades de “Eixo I”, como transtornos psicóticos, afetivos ou de ansiedade. Desta forma, a busca resultou em 16 estudos inicialmente e, após a revisão inicial e exclusão dos estudos apresentando falhas relevantes na metodologia, 11 estudos

foram submetidos à meta-análise. O número total de pacientes, então, foi de 638 tratados com antipsicóticos típicos ou atípicos *versus* 496 pacientes tratados com placebo. Os antipsicóticos avaliados nos estudos foram o haloperidol, a olanzapina, o aripiprazol, a ziprasidona e a quetiapina. Os antipsicóticos apresentaram tamanho de efeito pequeno, mas significativo, no tratamento de alterações de sensopercepção em pacientes com TPB. Os antipsicóticos de segunda geração não superaram os efeitos dos antipsicóticos típicos. Foi encontrado tamanho de efeito grande em um estudo que avaliou o aripiprazol, mas esse achado ainda necessita confirmação por meio de estudos com maior número de participantes. As limitações deste estudo incluem a não possibilidade de comparação de todos os estudos encontrados por diferenças metodológicas, a avaliação de antipsicóticos com mecanismos de ação e doses diferentes no mesmo estudo e o fato de que a maioria dos estudos foi de curta duração. Essas limitações impedem a validade externa dos achados⁷⁹.

Uma meta-análise de ECRs objetivou analisar quantitativamente a eficácia de antidepressivos, estabilizadores do humor e antipsicóticos no tratamento dos principais sintomas do TPB, utilizando placebo-controle e avaliando o risco de descontinuação de cada classe¹⁷. O objetivo primário desse estudo foi avaliar a melhora de: desregulação emocional (labilidade afetiva, sensibilidade à rejeição, raiva intensa e inapropriada e sintomas depressivos), descontrole de impulsos (agressão impulsiva, automutilação ou conduta autoagressiva) e alterações na sensopercepção (desconfiança, autorreferência, paranoia, ilusões, desrealização, despersonalização e pseudoalucinações). O número de pacientes que abandonou o estudo precocemente foi considerado um objetivo secundário, no intuito de identificar possíveis fatores de descontinuação por intolerância ao medicamento. Para medida dos resultados foram utilizadas escalas padronizadas e internacionalmente reconhecidas para avaliação da melhora na sintomatologia do TPB. Os antipsicóticos demonstraram melhora em relação ao placebo para desregulação emocional, mas o resultado não foi estatisticamente significativo, já os anticonvulsivantes e os antidepressivos exibiram melhora estatisticamente significativa. Foram seis estudos nos quais os anticonvulsivantes se mostraram mais eficazes que o placebo e, por meta-regressão, os autores encontraram que o tamanho de efeito foi maior em estudos com maior proporção de pacientes do sexo feminino. Ainda na avaliação da desregulação emocional, quatro estudos avaliaram antidepressivos, todos ISRS. Para descontrole de impulsos, cinco estudos avaliaram a eficácia dos antipsicóticos, sendo que dois

deles avaliaram antipsicóticos de primeira geração. Os antipsicóticos e os anticonvulsivantes foram considerados eficazes para o tratamento do descontrole de impulsos comparados com placebo e o resultado foi estatisticamente significativo. Vale ressaltar que o tamanho de efeito foi maior em estudos com maior número de pacientes do sexo masculino e em amostras maiores. Ainda na avaliação do descontrole de impulsos, os antidepressivos foram avaliados em cinco estudos, três avaliaram ISRS, um avaliou um antidepressivo tricíclico e outro um inibidor da monoaminoxidase (IMAO). Os resultados não foram estatisticamente significativos. Para alterações na sensopercepção, seis estudos avaliaram os antipsicóticos, sendo dois deles antipsicóticos de primeira geração e os quatro restantes de segunda geração. Os resultados evidenciaram uma diminuição de alterações de sensopercepção, mas os resultados não foram estatisticamente significativos. Ainda na avaliação das alterações na sensopercepção, três estudos avaliaram antidepressivos e a eficácia não foi comprovada com significância estatística. Os anticonvulsivantes não puderam ser avaliados porque apenas um estudo preencheu os critérios de inclusão, ou seja, por número insuficiente. A comparação do número de interrupções precoces do tratamento com antipsicóticos e anticonvulsivantes comparados com placebo em dez estudos não demonstrou diferenças estatisticamente significativas. Os antidepressivos foram avaliados por meio de cinco estudos, resultando em número insuficiente de dados para que a comparação do risco de descontinuação por efeitos adversos pudesse ser realizada. A eficácia do placebo foi avaliada por meio de uma medida global compreendendo a desregulação emocional, o descontrole de impulsos e as alterações na sensopercepção. Ao examinar dessa forma, o placebo se mostrou eficaz com resultados estatisticamente significativos. Ainda, quando as medidas foram analisadas separadamente, significância estatística foi encontrada para a eficácia do placebo na desregulação emocional, no descontrole de impulsos, mas não para alterações na sensopercepção. Em síntese, para desregulação emocional a eficácia foi maior para os anticonvulsivantes, menor para os antidepressivos e mínima, mas ainda estatisticamente significativa para os antipsicóticos. Para o descontrole de impulsos, os ECRs demonstraram maior eficácia com os anticonvulsivantes e menor para os antipsicóticos, sendo que para os antidepressivos não houve evidência de eficácia. Para alterações na sensopercepção apenas os antipsicóticos se mostraram eficazes, os antidepressivos e os anticonvulsivantes não encontram evidência de eficácia nos

ECRs avaliados. Sendo assim, fica evidente que os ISRS e outros antidepressivos não devem ser considerados tratamento de primeira linha para a desregulação emocional e para o descontrole de impulsos no TPB pela sua ineficácia na impulsividade. Além disso, evidencia-se o efeito dos anticonvulsivantes na desregulação emocional e estes podem ser considerados medicamentos de primeira linha tanto para o tratamento de desregulação emocional quanto descontrole de impulsos no TPB. Os antipsicóticos são efetivos para todos os principais sintomas do TPB. Os achados desse estudo não são consistentes com estudos anteriores, que recomendam os ISRS como tratamento de primeira linha para desregulação emocional e descontrole de impulsos e os antipsicóticos como tratamento de primeira linha para alterações de sensopercepção. Os autores recebem contribuição de instituições governamentais e recebem ou já receberam no passado de diversos laboratórios que representam, atualmente, as maiores potências da indústria farmacêutica mundial¹⁷.

A mais recente revisão sistemática de ECRs do grupo Cochrane objetivou avaliar a evidência de eficácia da farmacoterapia no tratamento do TPB¹³. Buscando pelo termo *“borderline personality disorder”* no título ou palavras chave e utilizando o mecanismo de busca da Cochrane da maneira mais sensível possível, selecionaram ensaios randomizados cujo objetivo fosse avaliar intervenções farmacológicas de longo prazo no TPB. Para que o estudo fosse incluído, ao menos 70% dos pacientes participantes deveriam ter diagnóstico formal de TPB segundo os critérios do DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV ou DSM-IV-TR. Todos os estudos avaliados foram duplo-cegos. O objetivo primário foi a avaliação da gravidade global do transtorno e dos principais sintomas definidos pelo DSM. Para isso, foram avaliadas quatro categorias de sintomas: desregulação emocional (instabilidade emocional, sensação crônica de vazio e raiva inapropriada), alterações na sensopercepção (instabilidade de identidade e paranoia ou dissociação associadas ao estresse), descontrole de impulsos (automutilação ou comportamento suicida e impulsividade) e dificuldades de relacionamento interpessoal (esforços desesperados para evitar o abandono e relacionamentos interpessoais instáveis). Os objetivos secundários incluíam medidas de depressão, ansiedade, avaliação global do funcionamento mental, estado de saúde mental, atrito e eventos adversos. A maioria dos ensaios incluiu pacientes de ambos os sexos em tratamento ambulatorial. A avaliação inicial do estado de saúde mental ou da gravidade do TPB indicou leve a moderado prejuízo no funcionamento. O critério

de exclusão mais comum foi a comorbidade com transtorno psicótico, Transtorno Bipolar, TDM e TUS. Pacientes com ideação suicida foram excluídos de praticamente a metade dos ensaios. Os autores avaliaram 27 ECRs. Os resultados foram obtidos a partir de 16 diferentes comparações de medicamento *versus* placebo, quatro de medicamento *versus* medicamento e duas de medicamento *versus* combinação de medicamentos. A duração dos estudos variou de 5 a 24 semanas. Nas comparações medicamento *versus* placebo o haloperidol demonstrou diminuição de raiva e o decanoato de flupentixol demonstrou diminuição de comportamento suicida, ambas estatisticamente significativas. O aripiprazol demonstrou efeito estatisticamente significativo na redução dos sintomas principais do TPB (raiva, sintomas psicóticos, impulsividade, problemas de relacionamento interpessoal) e também no tratamento de comorbidades (depressão e ansiedade). Seis ensaios compararam a olanzapina com placebo. Infelizmente, diferenças na maneira de apresentar os resultados não permitiram a análise da maioria dos objetivos. Ainda assim, 3 ensaios (n=631) avaliados em conjunto apresentaram significância estatística na redução de instabilidade emocional, raiva, sintomas psicóticos e ansiedade. O tratamento com ziprasidona não apresentou resultados estatisticamente significativos em nenhuma das análises realizadas. A análise dos estabilizadores do humor evidenciou efeitos benéficos do divalproato de sódio, da lamotrigina e do topiramato, mas não da carbamazepina. O divalproato de sódio apresentou redução estatisticamente significativa para dificuldades de relacionamento interpessoal, sintomas depressivos e raiva. A lamotrigina foi significativamente superior ao placebo para redução da impulsividade e raiva. O topiramato apresentou redução em dificuldades de relacionamento interpessoal e impulsividade. Os antidepressivos apresentaram muito pouca evidência de eficácia, dentre todos os ensaios e testes, apenas um apresentou redução de sintomas depressivos com a amitriptilina. Não houve significância estatística em nenhum estudo com os ISRS fluoxetina e fluvoxamina. Os ácidos graxos ômega-3 apresentaram diminuição estatisticamente significativa do comportamento suicida e de sintomas depressivos em um estudo. Um segundo estudo apresentou efeito do ômega-3 na melhora de sintomas depressivos, mas não o suficiente para significância estatística. A tolerabilidade não foi diferente em nenhuma das comparações entre o tratamento com os fármacos e placebo. Dados mais detalhados foram coletados nos estudos que avaliaram a olanzapina: os pacientes em uso desta substância, no geral, não relataram mais efeitos colaterais em

relação ao controle. Entretanto, houve efeito estatisticamente significativo no ganho de peso, aumento de apetite, sonolência e boca seca. A avaliação laboratorial apresentou significância estatística para o aumento de transaminases e γ -GT, bilirrubinas, níveis séricos de lipídeos, prolactina e alterações na contagem de células sanguíneas: leucócitos, neutrófilos segmentados, basófilos e monócitos. Também houve diminuição do cálcio sérico. O efeito da olanzapina na contagem de plaquetas encontrou achados conflitantes. Não houveram diferenças estatisticamente significativas para valores de hemoglobina, albumina ou nos exames de função renal. Também houve detalhamento dos efeitos adversos ao topiramato: houve redução significativa no peso e um estudo não encontrou diferenças na comparação do topiramato com placebo em problemas de memória, dificuldade de concentração, dor de cabeça, fadiga, tontura, dor menstrual e parestesias. Um estudo encontrou menor ganho de peso dos pacientes tratados com haloperidol comparado com placebo. As comparações medicamento *versus* medicamento resultaram em poucos fármacos apresentando diferença estatisticamente significativa: um grupo tratado com olanzapina ganhou mais peso do que outro tratado com fluoxetina. O mesmo estudo também demonstrou sedação leve mais presente nos relatos dos pacientes do grupo olanzapina. O ensaio que testou medicamento *versus* combinação de medicamentos envolveu olanzapina e fluoxetina separadamente comparado com a combinação destes e não houve diferença estatisticamente significativa em termos de tolerabilidade, mudança de peso, insônia ou sedação leve¹³.

Stoffers e Lieb publicaram uma revisão sistemática de literatura¹⁶ avaliando artigos relativos à farmacoterapia para o TPB publicados desde 2009 até agosto de 2014, assim incluindo estudos não abordados na revisão sistemática do grupo Cochrane Collaboration^{13,15} já abordada anteriormente. O objetivo principal foi identificar as tendências dos ensaios clínicos randomizados atualmente em andamento, mas também apresentar resultados positivos de ensaios clínicos randomizados publicados após 2009 (já que a supracitada revisão da Cochrane^{13,15} é datada de 2010). A busca por trabalhos já publicados foi realizada por meio do Ovid MEDLINE® em agosto de 2014, sem restrição quanto ao tipo de estudo, idade dos participantes, formato ou idioma de publicação. Já a busca por ensaios clínicos em andamento foi realizada utilizando o termo “*borderline personality disorder*” na plataforma internacional de registro de ensaios clínicos da OMS – em inglês, *WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* em julho de 2014. Os achados

seguem o formato de apresentação da maioria dos estudos envolvendo esse tema, são apresentados de acordo com a classe farmacológica. Quanto aos antidepressivos, apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) foi registrado desde 2004, trata-se de um ECR que comparou os efeitos da sertralina e da olanzapina⁸¹. No entanto, apesar do estudo avaliar pacientes *borderline*, eram pacientes também em terapia de manutenção com metadona por dependência de heroína, o que torna os achados possivelmente inválidos para a maioria dos pacientes com TPB. Além disso, o diagnóstico do TPB não foi realizado por meio de metodologia padronizada e sim avaliação psiquiátrica, comprometendo ainda mais a aplicabilidade dos resultados na prática clínica. Ainda tratando dos antidepressivos, apenas um estudo aberto envolvendo a duloxetina⁸² foi publicado, é o único trial envolvendo um IRSN com exceção de um estudo mais antigo que avaliou a venlafaxina⁸³. Foram relatados efeitos estatisticamente significativos na redução geral da gravidade do TPB, impulsividade, instabilidade afetiva e raiva⁸². De acordo com os registros de ensaios clínicos, dois ECRs envolvendo ISRS estão em andamento: um deles comparando seis meses de tratamento com fluoxetina ou citalopram à DBT⁸⁴ e o outro envolve o tratamento com escitalopram por oito semanas de pacientes com TPB em comorbidade com TDM⁸⁵. Um estudo ainda não completou a fase de recrutamento e envolve o tratamento com técnicas de DBT associadas à terapêutica com escitalopram ou placebo⁸⁶ e mais recentemente um segundo estudo foi registrado e pretende comparar a selegilina ao placebo⁸⁷. No geral, as evidências atuais para a utilização de ISRS no TPB são fracas e a avaliação dos efeitos dos IRSN *versus* placebo ainda é necessária. Sendo assim, ainda estão válidas as afirmações da última revisão da Cochrane^{13,15}. O único antidepressivo que demonstrou superioridade ao placebo foi a amitriptilina⁶¹, que apresentou moderado efeito estatisticamente significativo para melhora de sintomas depressivos. Entretanto, os antidepressivos tricíclicos não devem ser considerados opção para o tratamento pelo risco de graves efeitos tóxicos em caso de overdose. Desse modo, podemos concluir que não existem evidências fortes para respaldar o tratamento do TPB com antidepressivos e estes somente devem ser utilizados quando, além do TPB, um quadro depressivo esteja presente. Os antipsicóticos foram objeto de estudo de dois ECRs recentes: um comparando a olanzapina ao haloperidol⁷⁰ (ver página 23) e o outro comparando-a com a sertralina⁸¹ (abordado na página anterior). Evidências de eficácia da quetiapina no tratamento do TPB por um longo período se limitaram a estudos abertos⁸⁸⁻⁹¹. Um

ECR avaliando a eficácia da quetiapina de liberação prolongada no tratamento do TPB foi recentemente publicado por Black e colaboradores⁵⁸ (ver página 19). Os dados de dois estudos abertos que avaliaram o tratamento de pacientes *borderline* com a olanzapina^{92,93} foram publicados⁹⁴ e os resultados não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas para os principais sintomas do TPB (de acordo com a Zan-BPD) na comparação dos participantes tratados com olanzapina por 12 ou 24 semanas. Outro estudo aberto avaliou a risperidona, administrada por via intramuscular e durante 24 semanas⁹⁵. Em concordância com estudos prévios avaliando a risperidona (durante 8 semanas e administrada por via oral⁹⁶), mudanças significativas de raiva/agressividade e de funcionamento global foram encontradas, outras mudanças (gravidade do TPB, sintomas psicóticos e depressão) foram relatadas somente por um dos estudos cada. Os efeitos da paliperidona de liberação prolongada foram examinados num estudo aberto com duração de 12 semanas⁹⁷. Decréscimos significativos foram observados para gravidade do TPB, impulsividade, raiva, dissociação, sintomas psicóticos e prejuízo global. Quanto aos ECRs em andamento quando da realização da busca, dois estudos envolvendo a quetiapina foram encontrados^{98,99}. Em síntese, as evidências não mudaram desde a revisão da Cochrane^{13,15}. Ainda, estudos abertos sustentam a indicação dos antipsicóticos de segunda geração risperidona^{95,96}, paliperidona^{97,100} e especialmente clozapina¹⁰¹⁻¹⁰⁷. O pressuposto interesse crescente na pesquisa com estabilizadores do humor para o tratamento do TPB^{108,109} não condiz com o número de ECRs encontrados. Assim, os achados da revisão da Cochrane^{13,15} ainda são válidos. Além do estudo recentemente publicado citado anteriormente¹¹⁰, estão disponíveis ECRs avaliando a carbamazepina¹¹¹, o divalproato de sódio^{110,112,113}, a lamotrigina¹¹⁴⁻¹¹⁶ e o topiramato¹¹⁷⁻¹¹⁹. O divalproato de sódio demonstrou efeito estatisticamente significativo para dificuldades de relacionamento interpessoal, raiva e sintomas depressivos. A lamotrigina apresentou efeito estatisticamente significativo para raiva e impulsividade. Da mesma maneira, o topiramato mostrou efeito estatisticamente significativo para impulsividade, ansiedade e na avaliação global. Os demais estabilizadores do humor ainda não foram testados por meio de ECR. Um estudo aberto envolvendo a utilização da gabapentina por 24 semanas¹²⁰ encontrou significativa melhora de impulsividade, sintomas depressivos, ansiosos e funcionamento global e outro estudo aberto utilizando a oxcarbazepina¹²¹ onde efeito estatisticamente significativo foi encontrado para diminuição de sintomas ansiosos,

avaliação global e funcionamento global. Esses achados necessitam confirmação através de estudos controlados. Não foram encontrados estudos em andamento no momento da busca¹⁶. Pelos supostos efeitos estabilizadores do humor e poucos efeitos colaterais, a suplementação dietética com ácidos graxos ômega-3, particularmente o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaexaenoico (DHA), tem sido alvo de pesquisa no TPB. Dois ECRs^{122,123} já abordados pela revisão da Cochrane^{13,15} indicaram efeitos benéficos em termos de redução de comportamento suicida (quando elevado previamente) e sintomas depressivos. Recentemente, um novo ECR envolvendo o EPA, o DHA e vitamina E em adolescentes com TPB e alto risco de psicose foi publicado¹²⁴. Trata-se de uma análise *post hoc* de um subgrupo de pacientes com TPB que participaram de um ensaio clínico randomizado duplo-cego com ácidos graxos ômega-3 em adolescentes de alto risco para psicose. Além dos achados já mencionados, também foi encontrado efeito positivo significativo em termos de melhora de funcionamento global. Outro estudo recente¹²⁵ testou os efeitos da suplementação com EPA e DHA em pacientes já utilizando ácido valpróico, o grupo que recebeu a associação apresentou menores níveis de gravidade global do TPB, impulsividade, instabilidade afetiva e explosões de raiva ao final do período de observação com duração de 12 semanas. No geral, os ácidos graxos ômega-3 vêm recebendo atenção, com resultados positivos tanto em monoterapia quanto em associação. Os antagonistas de receptores opioides naloxona e naltrexona também têm sido alvo de pesquisa, já que alterações do sistema opioide endógeno podem estar relacionadas à dissociação, analgesia relacionada ao estresse e comportamento autoagressivo^{126,127}. As evidências de efeito dessas substâncias são pobres, na maior parte dos casos não demonstram efeito estatisticamente significativo em comparação com placebo. Não foram encontrados estudos em andamento registrados quando da realização da busca¹⁶. O agonista α -2 adrenérgico clonidina também tem sido estudado, já que tensão e hiperativação estariam relacionadas a disfunções noradrenérgicas^{128,129}. Os resultados de dois estudos que testaram a clonidina^{130,131} indicam que esse medicamento pode ser útil no alívio do sofrimento de pacientes com TEPT, em relação à hiperativação, tensão e distúrbios do sono. Não foram encontrados efeitos em pacientes sem comorbidade com TEPT. Não foram encontrados estudos em andamento¹⁶. Um interesse crescente na ocitocina foi observado nos últimos cinco anos, já que a substância supostamente está relacionada à neurobiologia do comportamento pró social e afetivo¹³². Até o momento as

evidências dos efeitos da ocitocina nos pacientes borderline não são conclusivas, mas estão acumulando. Estudos adicionais no intuito de compreender os efeitos da ocitocina estão em andamento¹³³, bem como para avaliar possíveis benefícios na potencialização dos resultados terapêuticos da psicoterapia¹³⁴. Do ponto de vista clínico, o tratamento farmacológico do TPB deve ser planejado e avaliado levando em consideração as evidências dos ECRs supramencionados. Embora o guia inglês do NICE, em razão das evidências limitadas, não recomende o tratamento farmacológico do TPB⁹, e embora a psicoterapia seja o tratamento de primeira linha em pacientes *borderline*^{8,9,135}, o fato de que quase todos os pacientes com TPB utilizam fármacos necessita de respostas. Clinicamente, a utilização contínua de medicamentos sem suporte com evidências de ECRs (como os antidepressivos ISRS) é somente segura quando uma comorbidade que justifique o tratamento está presente. Ainda, o tratamento medicamentoso somente deve ser iniciado com substâncias já sabidamente eficazes, testadas por meio de ECRs. Por fim, qualquer tratamento com fármacos deve ser testado com objetivos de tratamento definidos, avaliado regularmente e cessado caso se mostre ineficaz e a polifarmácia deve ser evitada sempre que possível¹⁶.

Uma revisão de literatura com metodologia de pesquisa bastante semelhante ao presente estudo (pesquisa por termos *MeSH* envolvendo o TPB e tratamento farmacológico) sugere que os anticonvulsivantes, tais como o topiramato ou a lamotrigina, e antipsicóticos atípicos como o aripiprazol ou a olanzapina são os mais eficazes no tratamento do TPB. Cita que a maioria dos medicamentos atua nos traços de desinibição e antagonismo, que parecem ser os traços de personalidade que melhor respondem à farmacoterapia²¹.

Tendo em vista que a farmacoterapia ainda tem um papel importante no tratamento dos pacientes que com TPB e que poucos detalhes são conhecidos sobre a perspectiva dos psiquiatras quanto a indicação e importância da terapêutica farmacológica, um estudo enviou um questionário a 233 psiquiatras da cidade de Munique e região da Alta Baviera, na Alemanha, acerca de seus hábitos no tratamento médico dos pacientes com TPB⁸⁰. Esse número representa a totalidade dos psiquiatras que atendem em consultório privado nessa região e os questionários foram enviados em maio de 2010. O questionário é dividido em três partes. A primeira apresentava características de um típico paciente *borderline* e tinha como objetivo assegurar que os profissionais avaliados entendiam corretamente a população de

pacientes aos quais as perguntas se referiam. Na segunda parte os psiquiatras foram convidados a fornecer informação sobre a sua idade, anos de experiência prática, experiência de treinamento, método principal de trabalho, utilização de supervisão e treinamento avançado. Também foram questionados sobre sua experiência com pacientes *borderline*, sua atitude frente a esses pacientes e vontade de tratá-los. Na terceira parte foram interrogados a respeito de seus hábitos no tratamento de pacientes com TPB em termos de utilização de antidepressivos (AD), antipsicóticos (AP), estabilizadores do humor, benzodiazepínicos e outros fármacos (ex.: psicoestimulantes). Finalmente, foram questionados sobre sua experiência individual no tratamento dos últimos quatro pacientes com diagnóstico de TPB (quantas substâncias utilizaram, a antecipação do resultado do tratamento e que tipo de suporte poderia ser útil no tratamento dos pacientes *borderline*). Responderam ao questionário 141 (60,5%) psiquiatras. Dois psiquiatras haviam cessado seus atendimentos em psiquiatria e outros dois não foram incluídos por exercer uma subespecialidade com características bastante específicas, a terapia de substituição para pacientes adictos. Os psiquiatras avaliados tinham em média 51,77 anos de idade (variação de 32-68), 58% do sexo masculino e 41% feminino (duas respostas ausentes). Em relação ao treinamento adicional em psicoterapia, 87% confirmaram tê-lo realizado e 13% não. Dos colegas treinados em psicoterapia, 84% estudaram psicanálise ou psicodinâmica, 39% terapia cognitivo-comportamental e 13% outros métodos. Quanto ao método predominante de trabalho, 29% relataram trabalhar exclusivamente com prescrição de fármacos, 41% trabalhavam com psicoterapia e 20% combinavam técnicas psicoterápicas e médicas. A supervisão dos casos foi confirmada por 63% dos entrevistados, com média de 15,1h de supervisão por ano (variação de 10-200h/ano). Em termos de foco principal no trabalho diário, 20,5% responderam transtornos psicóticos, 68% transtornos afetivos, 42,6% transtornos de ansiedade, 9,8% transtornos de personalidade, 18% relataram não ter um foco principal e 28,7% outros (como abuso de substâncias, por exemplo). Apenas 2,9% dos entrevistados responderam que não estavam tratando pacientes apresentando os sintomas característicos presentes na primeira parte do questionário, 41% responderam que trataram até cinco pacientes com TPB por trimestre, 26% até dez pacientes com TPB por trimestre e 30% mais de dez pacientes *borderline* por trimestre. Em relação à vontade de tratar pacientes com TPB, 59% informaram não ter nenhuma objeção quanto a tratar esses pacientes e 61% declararam estimular os

pacientes a procurar um psicoterapeuta. Em contraste, 13% relataram não aceitar pacientes borderline ou que apenas o fariam “em circunstâncias extraordinárias” e 18% que tentariam “encaminhar os pacientes a um colega, inicialmente”. Outros 10% aceitam tratar somente um número limitado de pacientes com TPB (em média quatro pacientes por trimestre). Os psiquiatras avaliaram a importância do tratamento farmacoterápico *versus* psicoterápico por meio de uma escala visual analógica de zero a dez e a média dos resultados foi de 4,8 para o tratamento com fármacos e 6,2 para o tratamento psicoterápico. Em relação aos hábitos de tratamento, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na comparação de colegas mais jovens (menos de 51 anos de idade) ou de maior idade (mais de 51 anos de idade). A comparação dos colegas do sexo masculino e feminino, da mesma maneira, não encontrou diferenças. Quanto aos quatro últimos pacientes com TPB tratados, os entrevistados confirmaram a prescrição de um ou dois fármacos para até 81% dos pacientes, 13% dos pacientes receberam tratamento com até cinco substâncias e 6% não receberam tratamento com medicamentos. Em relação às classes farmacológicas, 98,5% costumavam prescrever antidepressivos para pacientes com TPB; predominantemente ISRS (86,8%) e IRSN (42,6%), citalopram e escitalopram foram os mais comumente prescritos (representando 58,9% das prescrições de AD). Um total de 16,3% optava pelos antidepressivos tricíclicos e apenas 1,5% não julgaram indicada a prescrição de antidepressivos. No que diz respeito aos antipsicóticos, 90,6% dos psiquiatras relataram utilizá-los e 9,4% afirmaram que esta classe não é indicada no tratamento de pacientes com TPB. Dentre os profissionais que prescrevem AP, 92,2% optam pelos de segunda geração (mais frequentemente quetiapina – 70,1% e olanzapina – 18,7%). Uma parte (25,9%) acredita que antipsicóticos de primeira geração de baixa potência (como a levomepromazina ou a prometazina) podem ser indicados; apenas 3,4% prescrevem AP de primeira geração e alta potência, como o haloperidol. Em relação aos estabilizadores do humor, 74,6% dos psiquiatras confirmaram utilizá-los e os mais comuns foram o valproato (59,6%), seguido pela lamotrigina (40,4%), o lítio (22,3%) e a carbamazepina (20,2%). Os benzodiazepínicos são prescritos por 71,4% dos entrevistados e o restante (28,6%) não acredita que esses fármacos tenham indicação no tratamento do TPB. A maior parte dos psiquiatras utiliza benzodiazepínicos de efeito predominantemente ansiolítico, como o lorazepam (utilizado por 60% dos profissionais), já a utilização de benzodiazepínicos de meia-vida curta foi reportada por 16%. Por fim, quanto às

expectativas de resultados com o tratamento, 17% dos psiquiatras responderam que esperam um resultado ruim, 2% um resultado muito ruim, 55% acreditam que dois em cada quatro pacientes melhoram significativamente e 26% se declararam otimistas ou muito otimistas⁸⁰.

Pesquisadores (Ano)	Substância avaliada (duração, tipo de estudo)	Amostra (n)	Achados
Black et al. (2014)	quetiapina de liberação prolongada, 150mg/dia ou 300mg/dia (8 semanas, ECR)	18-45 anos, diagnóstico do TPB pela SCID-II, escore Zan-BPD ≥ 9 (n=95)	melhora nos escores da Zan-BPD no grupo tratado com 150mg/dia de quetiapina de liberação prolongada
Crawford et al. (2018)	lamotrigina, dose variável (1 ano, ECR)	≥ 18 anos, diagnóstico do TPB pela SCID-II (n=276)	ausência de diferenças estatisticamente significativas nos escores de diversas escalas de avaliação dos sintomas do TPB, tampouco custo-benefício do tratamento
Shafiq e Shahveisi (2010)	olanzapina 10mg/dia vs haloperidol 10mg/dia (8 semanas, ECR)	sexo feminino, diagnóstico do TPB pelos critérios do DSM-IV (n=28)	decréscimo nos escores BPRS e CGI-S e incremento no escore BDHI em ambos grupos (tratados com olanzapina ou haloperidol) comparados com placebo ausência de diferença estatisticamente significativa entre os grupos maior necessidade de uso de anticolinérgicos no grupo tratado com haloperidol diminuição de raiva (haloperidol vs placebo)
Lieb et al. (2010)	antidepressivos, antipsicóticos e estabilizadores do humor (variável, revisão sistemática de ECRs)	ao menos 70% dos pacientes com diagnóstico formal de TPB segundo os critérios do DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV ou DSM-IV-TR para que o estudo fosse incluído	diminuição de comportamento suicida (flupentixol decanoato vs placebo) diminuição de raiva, sintomas psicóticos, impulsividade e dificuldades de relacionamento interpessoal, sintomas depressivos e ansiosos (aripirazol vs placebo) diminuição de instabilidade emocional, raiva, sintomas psicóticos e ansiedade (olanzapina vs placebo) diminuição de dificuldades de relacionamento interpessoal, sintomas depressivos e raiva (divalproato de sódio vs placebo) diminuição de impulsividade e raiva (lamotrigina vs placebo) diminuição de dificuldades de relacionamento interpessoal e impulsividade (topiramato vs placebo) diminuição de sintomas depressivos (amitriptilina vs placebo) diminuição de comportamento suicida e de sintomas depressivos (ácidos graxos ômega-3 vs placebo) maior ganho de peso, aumento de apetite, sonolência e boca seca (olanzapina vs placebo) diminuição da massa corporal (topiramato vs placebo)
Stoffers e Lieb (2015)	antidepressivos, antipsicóticos e estabilizadores do humor (variável, revisão sistemática)	artigos relativos à farmacoterapia para o TPB publicados desde 2009 até agosto de 2014	diminuição geral da gravidade do TPB, impulsividade, instabilidade emocional e raiva (duloxetine – estudo aberto) diminuição de raiva/agressividade, funcionamento global, gravidade do TPB, sintomas psicóticos e depressão (risperidona – estudo aberto) diminuição de gravidade do TPB, impulsividade, raiva, dissociação, sintomas psicóticos e prejuízo global (paliperidona de liberação prolongada – estudo aberto) diminuição de impulsividade, sintomas depressivos, ansiosos e funcionamento global (gabapentina – estudo aberto) diminuição de sintomas ansiosos, melhora na avaliação global e de funcionamento global (oxcarbazepina – estudo aberto)

6. DISCUSSÃO

Embora seja um tema atualmente presente na literatura, com estudos científicos recentes, alguns ainda em elaboração, as evidências ainda se mostram escassas e necessitamos de mais dados para consubstanciar um guia terapêutico para o tratamento farmacológico do TPB, dados preferencialmente de estudos clínicos randomizados e nos quais não haja participação da indústria farmacêutica. Também seria interessante uma padronização do modo de expor os resultados, que permitiria a avaliação dos estudos de maneira conjunta por meio de meta-análises, consequentemente conferindo maior credibilidade aos achados.

Considerando os artigos avaliados, o tratamento de primeira linha para o TPB continua sendo a psicoterapia. No entanto, como demonstrado anteriormente em alguns achados, o tratamento para comorbidades ou direcionado a sintomas já tem evidências de eficácia na literatura e pode ser considerado.

O perfil dos medicamentos estudados vem mudando com a descoberta de novas drogas e sua utilização clínica. Enquanto estudos mais antigos incluem antipsicóticos de primeira geração e citam os ISRS como medicamentos de escolha, as evidências mais modernas indicam maior eficácia para os estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos. Os antipsicóticos típicos continuam demonstrando eficácia em alguns casos, a escolha pelos atípicos se dá pela diferença na ocorrência de efeitos adversos (principalmente sintomas extrapiramidais).

Mesmo assim, nenhum fármaco foi aprovado para utilização no TPB nos Estados Unidos da América, na Europa ou em qualquer outro local do mundo. Entretanto, através do tratamento psicoterápico e psicofarmacológico integrado os psiquiatras podem prestar um melhor cuidado aos pacientes com TPB, permitindo uma melhora de sentimentos, motivação, pensamento e comportamento, resultando em melhora na qualidade de vida, como demonstrado em alguns dos estudos selecionados.

Algumas limitações deste estudo são mencionadas a seguir. Diversos estudos consultados excluíram pacientes com comorbidades como: uso de substâncias psicoativas, ideação suicida ou comorbidade com transtornos do “Eixo I”. As melhores evidências de tratamento psicofarmacológico para o TPB são limitadas por tamanhos de amostra relativamente pequenos, altas taxas de resposta à terapêutica com placebo e estudos com duração breve. Por estes motivos, pode-se afirmar que grande parte dos resultados não têm validade externa.

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O autor não declara qualquer conflito de interesse. Não houve financiamento deste estudo por qualquer instituição.

8. REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5**. 5ª. ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.
2. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines**. Geneva: World Health Organization, 1992.
3. PATON, C. et al. The Use of Psychotropic Medication in Patients With Emotionally Unstable Personality Disorder Under the Care of UK Mental Health Services. **The Journal of Clinical Psychiatry**, p. 512–518, 2015.
4. LIEB, K. et al. Borderline personality disorder. **Lancet**, v. 364, p. 9, 2004.
5. BENDER, D. S. et al. Treatment utilization by patients with personality disorders. **The American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 2, p. 295–302, fev. 2001.
6. PASCUAL, J. C. et al. A naturalistic study of changes in pharmacological prescription for borderline personality disorder in clinical practice: from APA to NICE guidelines. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 25, n. 6, p. 349–355, nov. 2010.
7. ZANARINI, M. C. Update on pharmacotherapy of borderline personality disorder. **Current Psychiatry Reports**, v. 6, n. 1, p. 66–70, fev. 2004.
8. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION PRACTICE GUIDELINES. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. American Psychiatric Association. **The American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 10, p. 1–52, out. 2001.
9. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH & CLINICAL EXCELLENCE. **Borderline personality disorder: treatment and management**. London: British Psychological Society/Royal College of Psychiatrists, 2009.
10. SWARTZ, M. et al. Estimating the Prevalence of Borderline Personality Disorder in the Community. **Journal of Personality Disorders**, v. 4, n. 3, p. 257–272, set. 1990.
11. TORGERSEN, S.; KRINGLEN, E.; CRAMER, V. The prevalence of personality disorders in a community sample. **Archives of General Psychiatry**, v. 58, n. 6, p. 590–596, jun. 2001.
12. WIDIGER, T. A.; WEISSMAN, M. M. Epidemiology of borderline personality disorder. **Hospital & Community Psychiatry**, v. 42, n. 10, p. 1015–1021, out. 1991.
13. LIEB, K. et al. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. **British Journal of Psychiatry**, v. 196, n. 01, p. 4–12, jan. 2010.

14. MERCER, D.; DOUGLASS, A. B.; LINKS, P. S. Meta-Analyses of Mood Stabilizers, Antidepressants and Antipsychotics in the Treatment of Borderline Personality Disorder: Effectiveness for Depression and Anger Symptoms. **Journal of Personality Disorders**, v. 23, n. 2, p. 156–174, abr. 2009.
15. STOFFERS, J. et al. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 16 jun. 2010.
16. STOFFERS, J. M.; LIEB, K. Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder—Current Evidence and Recent Trends. **Current Psychiatry Reports**, v. 17, n. 1, jan. 2015.
17. VITA, A.; DE PERI, L.; SACCHETTI, E. Antipsychotics, Antidepressants, Anticonvulsants, and Placebo on the Symptom Dimensions of Borderline Personality Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled and Open-Label Trials. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 31, n. 5, p. 613–624, out. 2011.
18. GRANT, B. F. et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 4, p. 533–545, abr. 2008.
19. MARČINKO, D.; VUKSAN-ĆUSA, B. Borderline personality disorder and bipolar disorder comorbidity in suicidal patients: Diagnostic and therapeutic challenges. **Psychiatria Danubina**, v. 21, n. 3, p. 5, 2009.
20. WALTER, M. et al. New onsets of substance use disorders in borderline personality disorder over 7 years of follow-ups: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. **Addiction**, v. 104, n. 1, p. 97–103, jan. 2009.
21. RIPOLL, L. H. Clinical psychopharmacology of borderline personality disorder: an update on the available evidence in light of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5. **Current Opinion in Psychiatry**, v. 25, n. 1, p. 52–58, jan. 2012.
22. SKODOL, A. E. et al. The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. **Biological Psychiatry**, v. 51, n. 12, p. 936–950, jun. 2002.
23. SKODOL, A. E. et al. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. **Biological Psychiatry**, v. 51, n. 12, p. 951–963, jun. 2002.
24. LIVESLEY, W. J.; JANG, K. L.; VERNON, P. A. Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 55, n. 10, p. 941–948, out. 1998.
25. TORGERSEN, S. et al. A twin study of personality disorders. **Comprehensive Psychiatry**, v. 41, n. 6, p. 416–425, nov. 2000.
26. LINKS, P. S. et al. Characteristics of borderline personality disorder: a Canadian study. **Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie**, v. 33, n. 5, p. 336–340, jun. 1988.

27. ZANARINI, M. C. et al. Childhood experiences of borderline patients. **Comprehensive Psychiatry**, v. 30, n. 1, p. 18–25, fev. 1989.
28. ZANARINI, M. C. et al. Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. **The American Journal of Psychiatry**, v. 154, n. 8, p. 1101–1106, ago. 1997.
29. SILK, K. R. et al. Borderline personality disorder symptoms and severity of sexual abuse. **The American Journal of Psychiatry**, v. 152, n. 7, p. 1059–1064, jul. 1995.
30. ZANARINI, M. C. et al. Severity of reported childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairment among borderline inpatients. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 190, n. 6, p. 381–387, jun. 2002.
31. SIEVER, L. J. et al. The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. **Biological Psychiatry**, v. 51, n. 12, p. 964–968, 15 jun. 2002.
32. LEYTON, M. et al. Brain Regional alpha-[¹¹C]methyl-L-tryptophan trapping in impulsive subjects with borderline personality disorder. **The American Journal of Psychiatry**, v. 158, n. 5, p. 775–782, maio 2001.
- NEW, A. et al. Impulsive Aggression in Borderline Personality Disorder. **Current Psychiatry Reports**, v. 2, p. 56–61, 2000.
34. SOLOFF, P. H. et al. Impulsivity, gender, and response to fenfluramine challenge in borderline personality disorder. **Psychiatry Research**, v. 119, n. 1–2, p. 11–24, 15 jul. 2003.
35. DE LA FUENTE, J. M. et al. Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 31, n. 5, p. 531–541, out. 1997.
36. JUENGLING, F. D. et al. Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. **Journal of Psychiatric Research**, v. 37, n. 2, p. 109–115, abr. 2003.
37. SOLOFF, P. H. et al. Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. **Psychiatry Research**, v. 123, n. 3, p. 153–163, 30 jul. 2003.
38. SOLOFF, P. H. et al. A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. **Biological Psychiatry**, v. 47, n. 6, p. 540–547, 15 mar. 2000.
39. LYOO, I. K.; HAN, M. H.; CHO, D. Y. A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 50, n. 2–3, p. 235–243, set. 1998.
40. VAN ELST, L. T. et al. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 2, p. 163–171, 15 jul. 2003.
41. VAN ELST, L. T. et al. Subtle prefrontal neuropathology in a pilot magnetic resonance spectroscopy study in patients with borderline personality disorder. **The**

Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, v. 13, n. 4, p. 511–514, 2001.

42. SCHMAHL, C. G. et al. Neural correlates of memories of abandonment in women with and without borderline personality disorder. **Biological Psychiatry**, v. 54, n. 2, p. 142–151, 15 jul. 2003.

43. SCHMAHL, C. G. et al. A positron emission tomography study of memories of childhood abuse in borderline personality disorder. **Biological Psychiatry**, v. 55, n. 7, p. 759–765, 1 abr. 2004.

44. ESPERIDIÃO-ANTONIO, V. et al. Neurobiology of emotions: an update. **International Review of Psychiatry**, v. 29, n. 3, p. 293–307, 2017.

45. FANSELOW, M. S.; GALE, G. D. The amygdala, fear, and memory. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 985, p. 125–134, abr. 2003.

46. GARCIA, R. Neurobiology of fear and specific phobias. **Learning & Memory**, v. 24, n. 9, p. 462–471, set. 2017.

47. HERPERTZ, S. C. et al. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. **Biological Psychiatry**, v. 50, n. 4, p. 292–298, 15 ago. 2001.

48. DRIESSEN, M. et al. Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. **Archives of General Psychiatry**, v. 57, n. 12, p. 1115–1122, dez. 2000.

49. SCHMAHL, C. G. et al. Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. **Psychiatry Research**, v. 122, n. 3, p. 193–198, 1 abr. 2003.

50. RINNE, T. et al. Hyperresponsiveness of hypothalamic-pituitary-adrenal axis to combined dexamethasone/corticotropin-releasing hormone challenge in female borderline personality disorder subjects with a history of sustained childhood abuse. **Biological Psychiatry**, v. 52, n. 11, p. 1102–1112, 1 dez. 2002.

51. FIRST, M. B. (ED.). **User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders: SCID-II**. Washington. American Psychiatric Press, 1997.

52. PAOLINI, E. et al. Pharmacological treatment of borderline personality disorder: a retrospective observational study at inpatient unit in Italy. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 21, n. 1, p. 75–79, 2 jan. 2017.

53. ZANARINI, M. C. et al. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. **Journal of Personality Disorders**, v. 17, n. 3, p. 233–242, jun. 2003.

54. MONTGOMERY, S. A.; ÅSBERG, M. A new depression scale designed to be sensitive to change. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 134, p. 382–389, abr. 1979.
55. COCCARO, E. F. et al. Development of neuropharmacologically based behavioral assessments of impulsive aggressive behavior. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 3, n. 2, p. S44-51, 1991.
56. YOUNG, R. C. et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 133, p. 429–435, nov. 1978.
57. HALL, R. C. Global assessment of functioning. A modified scale. **Psychosomatics**, v. 36, n. 3, p. 267–275, jun. 1995.
58. BLACK, D. W. et al. Comparison of Low and Moderate Dosages of Extended-Release Quetiapine in Borderline Personality Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **American Journal of Psychiatry**, v. 171, n. 11, p. 1174–1182, nov. 2014.
59. LINEHAN, ET AL. Olanzapine Plus Dialectical Behavior Therapy for Women With High Irritability Who Meet Criteria for Borderline Personality Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. **J Clin Psychiatry**, v. 69, n. 7, p. 999–1005, jun. 2008.
60. SOLOFF, P. H. Is there any drug treatment of choice for the borderline patient? **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 379, p. 50–55, 1994.
61. SOLOFF, P. H. et al. Amitriptyline versus haloperidol in borderlines: final outcomes and predictors of response. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 9, n. 4, p. 238–246, ago. 1989.
62. BEASLEY, C. M. et al. Olanzapine versus haloperidol: acute phase results of the international double-blind olanzapine trial. **European Neuropsychopharmacology**, v. 7, n. 2, p. 125–137, maio 1997.
63. LINEHAN, M. M. et al. Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. **Archives of General Psychiatry**, v. 63, n. 7, p. 757–766, jul. 2006.
64. WHO ASSIST WORKING GROUP. The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): development, reliability and feasibility. **Addiction**, v. 97, n. 9, p. 1183–1194, set. 2002.
65. CRAWFORD, M. J. et al. Lamotrigine versus inert placebo in the treatment of borderline personality disorder: study protocol for a randomized controlled trial and economic evaluation. **Trials**, v. 16, n. 1, dez. 2015.
66. CRAWFORD, M. J. et al. Lamotrigine for people with borderline personality disorder: a RCT. **Health Technology Assessment**, v. 22, n. 17, p. 1–68, abr. 2018.

67. OVERALL, J. E. The Brief Psychiatric Rating Scale. **Psychological Reports**, v. 10, n. 3, p. 799, 1962.
68. GUY, W. et al. **ECDEU assessment manual for psychopharmacology**. Rockville. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976.
69. BUSS, A. H.; DURKEE, A. An inventory for assessing different kinds of hostility. **Journal of Consulting Psychology**, v. 21, n. 4, p. 343–349, ago. 1957.
70. SHAFTI, S. S.; SHAHVEISI, B. Olanzapine Versus Haloperidol in the Management of Borderline Personality Disorder: A Randomized Double-Blind Trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 30, n. 1, p. 44–47, fev. 2010.
71. ZANARINI, M. C. et al. The Longitudinal Course of Borderline Psychopathology: 6-Year Prospective Follow-Up of the Phenomenology of Borderline Personality Disorder. **American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 2, p. 274–283, fev. 2003.
72. HAMILTON, M. A Rating Scale For Depression. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, v. 23, n. 1, p. 56–62, fev. 1960.
73. LIPMAN, R. S.; COVI, L.; SHAPIRO, A. K. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL)–factors derived from the HSCL-90. **Journal of Affective Disorders**, v. 1, n. 1, p. 9–24, mar. 1979.
74. BECK, A. T. et al. An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry**, v. 4, p. 561–571, jun. 1961.
75. AZEVEDO, F. B. DE et al. Application of the Spielberger's State-Trait Anger Expression Inventory in clinical patients. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 68, n. 2, p. 231–234, abr. 2010.
76. GIBSON, S. J. The measurement of mood states in older adults. **The Journals of Gerontology**, v. 52, n. 4, p. 167-174, jul. 1997.
77. SOLOFF, P. H. Algorithms for pharmacological treatment of personality dimensions: symptom-specific treatments for cognitive-perceptual, affective, and impulsive-behavioral dysregulation. **Bulletin of the Menninger Clinic**, v. 62, n. 2, p. 195–214, 1998.
78. SOLOFF, P. H. Psychopharmacology of borderline personality disorder. **The Psychiatric Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 169–192, mar. 2000.
79. INGENHOVEN, T. J. M.; DUIVENVOORDEN, H. J. Differential Effectiveness of Antipsychotics in Borderline Personality Disorder: Meta-Analyses of Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trials on Symptomatic Outcome Domains. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 31, n. 4, p. 489–496, ago. 2011.
80. KNAPPICH, M. et al. Pharmacotherapy in the treatment of patients with borderline personality disorder: results of a survey among psychiatrists in private

practices. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n. 4, p. 224–228, jul. 2014.

81. 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. 544–547, dez. 2010.

82. 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, mar. 2010.

83. MARKOVITZ, P. J.; WAGNER, S. C. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. **Psychopharmacology Bulletin**, v. 31, n. 4, p. 773–777, 1995.

84. **Comparing Treatments for Self-Injury and Suicidal Behavior in People With Borderline Personality Disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00834834>>. Acesso em: 7 jul. 2018.

85. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Borderline Personality Disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01103180>>. Acesso em: 7 jul. 2018.

86. **DBT and Escitalopram in Borderline Personality Disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00255554>>. Acesso em: 7 jul. 2018.

87. **Clinical Research Study to Evaluate Selegiline in the Treatment of Borderline Personality Disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01912391>>. Acesso em: 7 jul. 2018.

88. ADITYANJEE et al. Quetiapine in Patients with Borderline Personality Disorder: An Open-Label Trial. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 20, n. 4, p. 219–226, nov. 2008.

89. BELLINO, S.; PARADISO, E.; BOGETTO, F. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of borderline personality disorder: A pilot study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 67, n. 7, p. 1042–1046, jul. 2006.

90. VAN DEN EYNDE, F. et al. Quetiapine treatment and improved cognitive functioning in borderline personality disorder. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 24, n. 8, p. 646–649, dez. 2009.

91. PERRELLA, C. et al. Quetiapine for the treatment of borderline personality disorder; an open-label study. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 31, n. 1, p. 158–163, 30 jan. 2007.

92. SCHULZ, S. C. et al. Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. **British Journal of Psychiatry**, v. 193, n. 06, p. 485–492, dez. 2008.

93. ZANARINI, M. C. et al. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-

controlled study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 72, n. 10, p. 1353–1362, out. 2011.

94. ZANARINI, M. C. et al. Open-Label Treatment With Olanzapine for Patients With Borderline Personality Disorder: **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 32, n. 3, p. 398–402, jun. 2012.

95. CARRASCO, J. L.; PALOMARES, N.; MARSÁ, M. D. Effectiveness and tolerability of long-acting intramuscular risperidone as adjuvant treatment in refractory borderline personality disorder. **Psychopharmacology**, v. 224, n. 2, p. 347–348, nov. 2012.

96. ROCCA, P. et al. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 63, n. 3, p. 241–244, mar. 2002.

97. BELLINO, S. et al. Paliperidone ER in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Pilot Study of Efficacy and Tolerability. **Depression Research and Treatment**, v. 2011, 2011.

98. **Quetiapine versus sertraline as the pharmacological component in a standardised psychopharmacological and psychotherapeutic treatment of borderline personality disorder: a randomised, rater-blinded study**. Disponível em: <<http://www.isrctn.com/ISRCTN11135486>>. Acesso em: 8 jul. 2018.

99. **Seroquel Extended Release (XR) for the Management of Borderline Personality Disorder (BPD) - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00880919>>. Acesso em: 8 jul. 2018.

100. PALOMARES, N. et al. Effectiveness of long-acting paliperidone palmitate in borderline personality disorder: **International Clinical Psychopharmacology**, v. 30, n. 6, p. 338–341, nov. 2015.

101. HAW, C.; STUBBS, J. Medication for borderline personality disorder: A survey at a secure hospital. **International Journal of Psychiatry in Clinical Practice**, v. 15, n. 4, p. 270–274, nov. 2011.

102. BENEDETTI, F. et al. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 59, n. 3, p. 103–107, mar. 1998.

103. CHENGAPPA, K. N. et al. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 60, n. 7, p. 477–484, jul. 1999.

104. FERRERI, M. M. et al. Clozapine treatment of a borderline personality disorder with severe self-mutilating behaviours. **European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists**, v. 19, n. 3, p. 177–178, maio 2004.

105. FRANKENBURG, F. R.; ZANARINI, M. C. Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study. **Comprehensive Psychiatry**, v. 34, n. 6, p. 402–405, dez. 1993.

106. PARKER, G. F. Clozapine and borderline personality disorder. **Psychiatric Services**, v. 53, n. 3, p. 348–349, mar. 2002.
107. SWINTON, M. Clozapine in severe borderline personality disorder. **The Journal of Forensic Psychiatry**, v. 12, n. 3, p. 580–591, 1 jan. 2001.
108. FEURINO, L.; SILK, K. R. State of the Art in the Pharmacologic Treatment of Borderline Personality Disorder. **Current Psychiatry Reports**, v. 13, n. 1, p. 69–75, fev. 2011.
109. ABRAHAM, P. F.; CALABRESE, J. R. Evidenced-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: A shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics? **Journal of Affective Disorders**, v. 111, n. 1, p. 21–30, nov. 2008.
110. MOEN, R. et al. Efficacy of extended-release divalproex combined with “condensed” dialectical behavior therapy for individuals with borderline personality disorder. **Annals of Clinical Psychiatry**, v. 24, n. 4, p. 255–260, 1 nov. 2012.
111. DE LA FUENTE, J. M.; LOTSTRA, F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. **European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, v. 4, n. 4, p. 479–486, dez. 1994.
112. FRANKENBURG, F. R.; ZANARINI, M. C. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 63, n. 5, p. 442–446, maio 2002.
113. HOLLANDER, E. et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 62, n. 3, p. 199–203, mar. 2001.
114. REICH, D. B.; ZANARINI, M. C.; BIERI, K. A. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. **International Clinical Psychopharmacology**, v. 24, n. 5, p. 270–275, set. 2009.
115. 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, maio 2005.
116. LEIBERICH, P. et al. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, Part II: an 18-month follow-up. **Journal of Psychopharmacology**, v. 22, n. 7, p. 805–808, set. 2008.
117. LOEW, T. H. et al. Topiramate treatment for women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 1, p. 61–66, fev. 2006.
118. NICKEL, M. K. et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65, n. 11, p. 1515–1519, nov. 2004.

119. NICKEL, M. K. et al. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 5, p. 495–499, 1 mar. 2005.
120. PERIS, L.; SZERMAN, N.; RUÍZ, M. Efficacy and safety of gabapentin in Borderline Personality Disorder: a six-month, open-label study. **Vertex**, v. 18, n. 76, p. 418–422, dez. 2007.
121. BELLINO, S.; PARADISO, E.; BOGETTO, F. Oxcarbazepine in the treatment of borderline personality disorder: a pilot study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 66, n. 9, p. 1111–1115, set. 2005.
122. HALLAHAN, B. et al. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with recurrent self-harm. Single-centre double-blind randomised controlled trial. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 190, p. 118–122, fev. 2007.
123. ZANARINI, M. C.; FRANKENBURG, F. R. Omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 1, p. 167–169, jan. 2003.
124. AMMINGER, G. P. et al. Omega-3 fatty acid supplementation in adolescents with borderline personality disorder and ultra-high risk criteria for psychosis: a post hoc subgroup analysis of a double-blind, randomized controlled trial. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 58, n. 7, p. 402–408, jul. 2013.
125. BELLINO, S. et al. Efficacy of omega-3 fatty acids in the treatment of borderline personality disorder: A study of the association with valproic acid. **Journal of Psychopharmacology**, v. 28, n. 2, p. 125–132, fev. 2014.
126. BANDELOW, B. et al. Borderline personality disorder: a dysregulation of the endogenous opioid system? **Psychological Review**, v. 117, n. 2, p. 623–636, abr. 2010.
127. SHER, L.; STANLEY, B. H. The role of endogenous opioids in the pathophysiology of self-injurious and suicidal behavior. **Archives of Suicide Research: Official Journal of the International Academy for Suicide Research**, v. 12, n. 4, p. 299–308, 2008.
128. GURVITS, I. G.; KOENIGSBERG, H. W.; SIEVER, L. J. Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. **The Psychiatric Clinics of North America**, v. 23, n. 1, p. 27–40, mar. 2000.
129. CROWELL, S. E.; BEAUCHAINE, T. P.; LINEHAN, M. M. A Biosocial Developmental Model of Borderline Personality: Elaborating and Extending Linehan's Theory. **Psychological bulletin**, v. 135, n. 3, p. 495–510, maio 2009.
130. PHILIPSEN, A. et al. Clonidine in acute aversive inner tension and self-injurious behavior in female patients with borderline personality disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 65, n. 10, p. 1414–1419, out. 2004.

131. ZIEGENHORN, A. A. et al. Clonidine improves hyperarousal in borderline personality disorder with or without comorbid posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 170–173, abr. 2009.

132. STEVENS, F. L. et al. Oxytocin and behavior: evidence for effects in the brain. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 25, n. 2, p. 96–102, 2013.

133. **Examining Dose-Related Effects of Oxytocin on Social Cognition Across Populations - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02149823>>. Acesso em: 8 jul. 2018.

134. **“The Effects of Oxytocin on Patients With Borderline Personality Disorder” - Full Text View - ClinicalTrials.gov**. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01243658>>. Acesso em: 8 jul. 2018.

135. STOFFERS, J. M. et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 15 ago. 2012.