

Tratamento farmacológico do transtorno de personalidade limítrofe: revisão crítica da literatura e desenvolvimento de algoritmos

André F. Carvalho*
Cristiane B. Stracke**
Fábio G. de Matos e Souza***

INTRODUÇÃO

O transtorno de personalidade limítrofe (TPL) é um diagnóstico clínico que engloba uma vasta gama de apresentações. As manifestações da síndrome podem ser agrupadas em três núcleos sintomáticos, a saber: 1) sintomas afetivos, que incluem estados afetivos flutuantes, como depressão, raiva e hostilidade; 2) distorções perceptuais e cognitivas, como delírios de referência, ideação paranoide, ilusões e fenômenos dissociativos; e 3) comportamentos agressivos e impulsivos, como automutilação, agressão física e verbal a terceiros, comportamento suicida, uso abusivo de drogas e promiscuidade¹.

O TPL tem uma prevalência relativamente alta (representa até 25% das admissões a algumas unidades psiquiátricas)¹ e impõe séria

morbidade e letalidade a pacientes limítrofes. As relações interpessoais desse grupo de pacientes são usualmente intensas e caóticas².

Como esse transtorno tem uma ampla gama de apresentações clínicas, é comumente difícil encontrar um grupo específico de fármacos para tratar pacientes com TPL. Talvez por essa razão praticamente todas as classes de psicofármacos foram testadas nesses pacientes. Muitos clínicos tratam pacientes limítrofes empiricamente. Diretrizes baseadas em evidências são difíceis de serem encontradas.

Objetivo

O presente estudo tem como objetivo revisar a literatura e livros-texto de referência em busca de evidências que norteiem o tratamento farmacológico de pacientes limítrofes. Os trabalhos obtidos serão analisados pelos autores em busca de potenciais vieses, validade externa e erros de delineamento. Assim, procura-se revisar criticamente a literatura existente. Finalmente, modelos de algoritmos são propostos para cada agrupamento de sintomas.

* Psiquiatra, Centro de Estudos da Memória, Departamento de Bioquímica e Ambulatório de Neuromemória, Serviço de Neurologia, Departamento de Medicina Interna da UFRGS.

** Psiquiatra da Fundação Universitária Mário Martins.

*** Professor adjunto de Psiquiatria da Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE.

MÉTODOS

Os autores revisaram o banco de dados MEDLINE em busca de artigos publicados em língua inglesa entre 1986 e dezembro de 2003. *Borderline personality disorder* e *clinical trials* foram usados como descritores primários. Livros-texto de referência foram igualmente pesquisados. Autores renomados na área foram contatados por correspondência eletrônica em busca de estudos adicionais que ainda não tivessem sido publicados na literatura.

Uma ficha para cada artigo foi escrita individualmente por cada autor contendo o tipo de delineamento do estudo, o modo de seleção das amostras, vieses potenciais, validades interna e externa, bem como possíveis conflitos

de interesse. Ensaios clínicos controlados por placebo (ECPs) terão ênfase maior na presente revisão. Estudos abertos (EAs) relevantes encontrados serão brevemente mencionados. Drogas em que a única evidência provenha de EAs não-controlados serão mencionadas com detalhe na tentativa de elucidar perspectivas futuras nesse campo de investigação científica.

RESULTADOS

Os resultados obtidos estão organizados abaixo por grupo farmacológico em detalhe. No total, 30 ensaios clínicos foram localizados, dos quais 16 consistem de ECPs e 14 são EAs (tabela 1).

Tabela 1 - Sumário dos ensaios clínicos encontrados para cada classe de droga em pacientes limítrofes

Classe	Tipo de ensaio	Referência
Antipsicóticos típicos	5 ECPs	5- 9
Antipsicóticos atípicos	1 ECP e 3 EAs	12- 15
Estabilizadores do humor*	5 ECPs e 1 EA	6, 22- 28
ISRS†	4 ECPs e 5 EAs	36- 44
Venlafaxina	1 EA	45
IMAO	2 ECPs	6, 47
Tricíclicos	1 ECP	7
Ansiolíticos	1 ECP	6
Naltrexona	2 EAs	51, 52

ISRS = inibidores seletivos da recaptção da serotonina; IMAO = inibidores da monoaminoxidase; EA = estudo aberto; ECP = estudo controlado por placebo.

* O divalproato de sódio foi testado em dois EAs e dois ECPs.

† Veja tabela 2 para maiores detalhes.

Antipsicóticos típicos

O TPL historicamente representa um *continuum* de apresentações clínicas que incluem subtipos tanto afetivos como esquizotípicos². Pacientes limítrofes comumente apresentam microepisódios psicóticos, usualmente desencadeados por diversos tipos de estressores. Além do mais, existe extensiva comorbidade entre TPL e

transtorno esquizotípico de personalidade (TPE), de acordo com os critérios diagnósticos da DSM-IV³.

Medicamentos antipsicóticos têm um papel relevante no tratamento de sintomas esquizotípicos-símile encontrados em uma boa parcela de pacientes com TPL⁴. Na prática clínica, antipsicóticos são tipicamente prescritos em baixas doses para tratar esses pacientes.

Goldberg et al. estudaram a resposta ao tiotixeno em uma pequena amostra de pacientes classificados como limítrofes de acordo com a DSM-III⁵. Esse estudo foi do tipo ECP, e os desfechos incluíram oito grupos de sintomas derivados da *Schedule for Interviewing Borderline* (SIB) e da *Hopkins Checklist 90* (HSCL-90). As doses de tiotixeno variaram entre 2 e 35 mg/dia (com uma média de 8,67 mg/dia). Uma resposta significativa foi observada em relação aos sintomas psicóticos, obsessivo-compulsivos e fóbico-ansiosos. O estudo determinou que a resposta ao tiotixeno era diretamente proporcional à gravidade dos sintomas do paciente imediatamente antes de entrar no estudo.

Cowdry & Gardner realizaram um estudo complexo, duplo-cego, de cruzamento, controlado por placebo, onde os efeitos terapêuticos de quatro drogas (alprazolam, carbamazepina, trifluoperazina e tranilcipromina) foram comparados em pacientes com TPL. A trifluoperazina promoveu melhora significativa nos sintomas de ansiedade após um mínimo de 3 semanas de tratamento. Sintomas depressivos, comportamento suicida e sensibilidade à rejeição também melhoraram no grupo experimental, mas houve discordância em relação aos escores fornecidos diretamente pelos pacientes e aqueles obtidos pelos pesquisadores⁶.

Soloff^{7,8} conduziu dois estudos onde o haloperidol foi testado no tratamento do TPL. No primeiro desses estudos, tanto pacientes internados como ambulatoriais preenchendo critérios da DSM-III para TPL ou TPE foram alocados em um ECP. O grupo tratado com haloperidol foi comparado com um grupo tratado com amitriptilina e outro tratado com placebo. Após 3 semanas de tratamento, o haloperidol (4-16 mg/dia, média de $7,24 \pm 3,19$ mg/dia) foi superior ao placebo e à amitriptilina em relação à redução global da severidade dos sintomas, bem como em relação a uma melhora dos sintomas depressivos, ideação paranóide, funcionamento psicótico e sensibilidade interpessoal⁷. No segundo estudo, os autores tentaram separar farmacologicamente pacientes limítrofes internados em esquizotípicos (que responderiam ao haloperidol de acordo com a hipótese do estudo) e afetivos (que responderiam à amitriptilina). O haloperidol (dose média de $3,93 \pm 0,65$ mg/dia) não foi superior ao placebo em relação à melhora gradual dos sintomas⁸. Os dois estudos

apresentam resultados contraditórios. A amostra de pacientes alocada para o segundo estudo apresentava um transtorno menos severo e maior índice de comorbidade com transtorno depressivo maior. Assim, os dados sugerem que o haloperidol pode ter algum benefício no tratamento de sintomas esquizotípicos e impulsivo-agressivos, mas a validade externa dos resultados é inconsistente, provavelmente refletindo variações importantes nas características das duas amostras estudadas.

Cornelius et al.⁹ seguiram a amostra de pacientes que responderam a doses baixas de haloperidol e/ou fenelzina estudados anteriormente por Soloff⁸. Após 5 semanas de tratamento, apenas os pacientes que responderam ao haloperidol foram seguidos por mais 16 semanas. O grupo que permaneceu em tratamento de continuação com haloperidol não apresentou melhora global, exceto em escores de irritabilidade. Contudo, 87,5% dos pacientes que receberam haloperidol não completaram o ensaio, tornando as conclusões confusas. Isso talvez reflita a baixa eficácia do tratamento de continuação com haloperidol, a propensão que essa droga tem de desenvolver efeitos adversos, ou mesmo o baixo índice de adesão desse grupo de pacientes.

Em conjunto, os resultados desses estudos sugerem que antipsicóticos típicos são eficazes no tratamento de sintomas psicóticos, bem como na melhora de sintomas de hostilidade e raiva. Os benefícios do tratamento de continuação e de manutenção com antipsicóticos típicos permanecem incertos.

Antipsicóticos atípicos

Esse grupo de drogas apresenta nítidas vantagens em relação aos antigos antipsicóticos típicos. Por exemplo, antipsicóticos atípicos apresentam risco relativamente baixo de induzir sintomas extrapiramidais no decorrer do tratamento. Essas drogas também podem apresentar propriedades antimaníacas e de estabilização do humor, conforme revisado recentemente por Ghaemi¹⁰. Esse grupo de drogas, especialmente a clozapina, pode melhorar enormemente a agressividade em pacientes severamente psicóticos¹¹. Assim, as drogas atípicas têm o potencial teórico de melhorar sintomas afetivos, cognitivo-perceptuais e impulsivo-agressivos em pacientes limítrofes.

Essa possibilidade está sendo investigada em vários ensaios clínicos recentes. Um EA demonstrou que a clozapina (75-550 mg/dia) promoveu uma melhora sintomática global em pacientes preenchendo os critérios da DSM-III-R para TPL, bem como critérios de eixo I para transtorno psicótico sem outra especificação¹². Os resultados devem ser interpretados com cautela, em virtude de se tratar de um EA e com uma amostra relativamente pequena (n = 15)¹². Outro EA com clozapina (25/100 mg/dia) demonstrou que pacientes limítrofes apresentaram melhora global que se manteve durante 16 semanas de tratamento¹³. ECPs são necessários para confirmar esses resultados promissores.

Recentemente, mulheres preenchendo os critérios da DSM-IV para TPL foram tratadas com olanzapina em um ECP. As pacientes do grupo experimental apresentaram melhora em todos os sintomas da escala SCL-90, exceto dos sintomas depressivos¹⁴. Contudo, o estudo tem importantes limitações, pois apenas nove pacientes completaram o ensaio. Não se sabe se homens com TPL teriam resposta semelhante às mulheres que participaram do estudo. Pacientes com quaisquer comorbidades foram excluídas do estudo. A validade externa do estudo pode ser questionada, pois a presença de comorbidades é quase uma regra na clínica de pacientes limítrofes.

Um EA com risperidona foi recentemente realizado. Após 8 semanas, pacientes com TPL apresentaram um desfecho favorável em todos os sintomas mensurados, exceto em distúrbios do pensamento. Os autores especulam que talvez os baixos escores basais em sintomas psicóticos apresentados pela amostra estudada possam ser responsáveis pela má resposta neste agrupamento sintomático¹⁵.

Estabilizadores do humor

Muitos autores, notavelmente o grupo de Akiskal et al., têm sugerido que o TPL, como é concebido nos critérios diagnósticos da DSM-IV, pode ser incluído no crescente grupo de transtornos do espectro bipolar do humor^{16,17}. Há várias razões para tal teoria: 1) a instabilidade afetiva presente em um grande número desses pacientes muitas vezes se assemelha a um quadro misto; 2) muitos pacientes com TPL apresentam descargas epileptóides em eletroencefalogramas, o que pode representar um tipo de efeito *kindling*, que está historicamente associado à fisiopatologia dos transtornos bipolares do

humor^{18,19}; e 3) alguns autores demonstraram piora do descontrole comportamental após o tratamento de pacientes limítrofes com amitriptilina, o que pode representar um fenômeno semelhante a episódios hipomaníacos, comumente induzido por antidepressivos tricíclicos em pacientes com transtorno bipolar do humor²⁰. Assim, se a hipótese de que pacientes com TPL pertencem ao grupo de transtornos do espectro bipolar estiver realmente correta, espera-se que tais pacientes respondam favoravelmente às drogas estabilizadoras do humor, que são o núcleo principal de psicotrópicos empregados no manejo do transtorno bipolar do humor²¹.

A carbamazepina foi um das drogas testadas no estudo de Cowdry & Gardner⁶ mencionado anteriormente. As doses médias de carbamazepina empregadas foram de 820 mg no ensaio clínico de 6 semanas. Os pacientes do grupo experimental apresentaram melhora do descontrole comportamental e alívio global dos sintomas quando comparados a placebo. No entanto, melancolia foi um efeito colateral presente em alguns pacientes que receberam carbamazepina.

Resultados contrastantes foram obtidos em outro ECP. Pacientes com TPL sem comorbidades do eixo I e sem evidências eletroencefalográficas de um distúrbio epiléptico receberam carbamazepina ou placebo por 32 dias²². O grupo que recebeu carbamazepina não apresentou nenhuma melhora quando comparado ao grupo que recebeu placebo. Dois pacientes que receberam carbamazepina descontinuaram precocemente o ensaio em virtude de episódios de impulsividade. Tal problema não ocorreu no grupo controle.

Apesar do uso comum de lítio para tratar pacientes com TPL, evidências na literatura que justificassem tal prática não foram encontradas. Apenas um ECP foi identificado. Links et al. compararam os efeitos do lítio e da desipramina em um estudo de cruzamento de 6 semanas envolvendo uma amostra pequena de pacientes limítrofes (n = 17)²³. Em nenhum dos grupos houve melhora dos sintomas depressivos. Os pesquisadores notaram melhora na irritabilidade, raiva e sintomas suicidas. Contudo, os pacientes não confirmaram essas melhoras em escalas auto-respondidas.

Muitos estudos surgiram na literatura envolvendo o uso de divalproato no tratamento do TPL²⁴⁻²⁷. Dois desses estudos foram abertos e outros dois controlados por

placebo. Brevemente, o primeiro dos EA estudou o uso de divalproato e de psicoterapia concomitante em um grupo de pacientes preenchendo os critérios da DSM-III-R para TPL por 8 semanas. Os pacientes que completaram o ensaio apresentaram melhora sintomática global e melhora subjetiva da irritabilidade, sem, contudo, apresentarem melhora em escores de depressão e ansiedade²⁴. Kavoussi & Coccaro²⁵ realizaram um outro EA em que pacientes com transtornos de personalidade (n = 10; cinco apresentavam TPL) receberam divalproato por 8 semanas. Esses pacientes não responderam a tratamentos com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) em doses efetivas máximas. Os pacientes que completaram o estudo (n = 8) apresentaram melhora no quadro de agressividade e impulsividade. Os dados devem ser vistos com cautela, pelo fato de o estudo ter uma amostra pequena. Pacientes com outros transtornos de personalidade podem responder de maneira diferente ao divalproato.

Hollander et al.²⁶ realizaram um ECP onde pacientes preenchendo os critérios da DSM-IV para TPL (n = 21) foram alocados aleatoriamente para receber divalproato (n = 16; média máxima dos níveis séricos de valproato: 64,57 ± 15,21 µg/ml) ou placebo por 10 semanas. No final do ensaio, os pacientes com TPL apresentaram melhora sintomática global em relação ao grupo placebo. Metade dos pacientes não completou o ensaio. Não houve melhora nos escores de agressividade e depressão.

Outro ECP estudou os efeitos do divalproato em pacientes com TPL (DSM-IV). Após 6 meses de tratamento, pacientes que receberam divalproato apresentaram melhora na raiva, na hostilidade e na sensibilidade interpessoal²⁷. Da mesma forma que o estudo descrito anteriormente, não houve melhora em escores de agressividade e depressão.

A lamotrigina, um novo agente antiepilético com propriedades antidepressivas^{28,29}, foi usado em pacientes com TPL (n = 10; DSM-IV) que não responderam a outros tratamentos com antidepressivos ou anticonvulsivantes. Nessa série de casos, três pacientes responderam à lamotrigina e sustentaram essa resposta por mais de 1 ano.

Os autores sugeriram que a lamotrigina é um agente promissor para o tratamento do TPL, mas os resultados preliminares obtidos precisam ser replicados em ECPs.

Em suma, estabilizadores do humor (principalmente o divalproato) podem ser eficazes para tratar pacientes limítrofes, sobretudo aqueles que apresentem descontrole severo de impulsos e variação do humor. Estudos controlados com amostras maiores são necessários para confirmar esses desfechos preliminares.

Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Humor depressivo e uma sensação subjetiva de vazio são sintomas proeminentes em pacientes com TPL. Além do mais, de acordo com os critérios da DSM-IV, há significativa comorbidade entre TPL e transtornos do humor³⁰. Assim, é tarefa difícil determinar o ponto exato onde o transtorno do humor do eixo I começa em pacientes com TPL³¹. No entanto, mesmo com a remissão do transtorno do humor subjacente, um caráter limítrofe usualmente persiste, com sintomas como pessimismo, sensibilidade à rejeição e ameaças de suicídio.

O sistema de neurotransmissão serotoninérgico está implicado etiologicamente em pacientes com comportamentos agressivos e impulsivos. Por exemplo, níveis diminuídos de um metabólito de serotonina, 5-HIAA, têm sido observados em pacientes limítrofes após episódios severos de agressão e tentativas sérias de suicídio^{32,33}. Uma liberação reduzida de prolactina após tratamento agudo com fenfluramina, um agonista serotoninérgico, tem sido observada³⁴. Uma diminuição da atividade do córtex pré-frontal em áreas que têm importante papel na regulação do humor e no controle de impulsos também tem sido observada em pacientes limítrofes³⁵. Assim, há um arcabouço teórico que pode prever uma resposta favorável a ISRS em pacientes com TPL.

De fato, encontramos vários estudos envolvendo ISRS no tratamento do TPL. As características metodológicas e os desfechos principais de cada estudo estão sumarizados na tabela 2. Comentários adicionais são feitos a seguir.

Tabela 2 - Síntese dos estudos envolvendo inibidores seletivos de recaptação da serotonina em pacientes limitrofes

Estudo	Desenho	Principais desfechos
Norden, 1989 ³⁶	EA com 12 pacientes com TPL tratados com fluoxetina	Melhora sintomática global
Cornelius et al., 1990 ³⁷	EA com cinco pacientes limitrofes tratados com fluoxetina por 8 semanas	Melhora dos sintomas depressivos e impulsivos
Cornelius et al., 1991 ³⁸	EA de fluoxetina em cinco pacientes com TPL refratários a antipsicóticos e fenelzina	Melhora dos sintomas depressivos e impulsivos
Markovitz et al., 1991 ³⁹	EA com fluoxetina em pacientes com TPL ou TPE (DSM- III) por 12 semanas	Melhora em escores de depressão, impulsividade, ansiedade, funcionamento psicótico e sintomas obsessivo-compulsivos; diminuição do número de episódios de automutilação
Kavoussi et al., 1994 ⁴⁰	EA com 11 pacientes com transtornos de personalidade do eixo II tratados com sertralina por um total de 8 semanas	Melhora da irritabilidade e agressividade, independentes de melhora do humor
Markovitz et al., 1995 ⁴¹	ECP com 17 pacientes limitrofes tratados com fluoxetina por 14 semanas	Melhora dos sintomas de ansiedade e de humor, além de melhora global no grupo experimental
Salzman et al., 1995 ⁴²	ECP com 13 pacientes com TPL leve ou traços limitrofes tratados com fluoxetina por 13 semanas	Melhora em sintomas de ansiedade e raiva; melhora global; resposta elevada do grupo placebo
Coccaro et al., 1997 ⁴³	ECP de 40 pacientes com transtornos de personalidade do eixo II (DSM- III- R) e impulsividade intensa, tratados com fluoxetina ou placebo por 12 semanas	Melhora significativa da agressividade verbal e dirigida a objetos; melhora da ansiedade
Rinne et al., 2002 ⁴⁴	ECP em que pacientes femininas com TPL receberam fluvoxamina ou placebo por 8 semanas, seguidos de um estágio aberto e outro simples- cego de fluvoxamina por mais 18 semanas	Melhora de variações de humor; não houve melhora da agressividade/impulsividade

EA = estudo aberto; TPL = transtorno de personalidade limitrofe; TPE = transtorno esquizotípico de personalidade; ECP = estudo controlado por placebo.

Uma característica importante dos EAs envolvendo ISRS é que a resposta terapêutica favorável em relação à impulsividade aparece cedo (após 1 semana)³⁶ e independe de uma melhora em sintomas do humor⁴⁰. Tal efeito independe do diagnóstico concomitante de depressão maior⁴⁰. Importante é o fato de que a interrupção do tratamento está associada a uma piora quase que imediata dos sintomas impulsivos. A ineficácia de um ISRS não prediz a resposta a um outro ISRS⁴¹. Por

exemplo, pacientes que não responderam à fluoxetina (até 80 mg/dia) responderam subseqüentemente à sertralina (até 200 mg/dia)⁴¹. Um tempo maior de tratamento com sertralina (até 24 semanas na dose de 200 mg/dia) teve efeito terapêutico em pacientes em que droga não apresentou efeito inicial.

Após esses EAs, quatro ECP apareceram na literatura. Markovitz et al.⁴¹ estudaram 17 pacientes com TPL (nove recebendo 80 mg/dia de fluoxetina e oito recebendo placebo)

com significativa comorbidade com transtornos de humor e de ansiedade por 14 semanas. Uma melhora global (associada a melhora nos sintomas depressivos e ansiosos) foi observada no grupo experimental. Salzman et al.⁴² estudaram 27 pacientes com TPL leve ou mesmo traços limítrofes por 12 semanas. Os pacientes que receberam fluoxetina (20-60 mg/dia) apresentaram melhora na raiva, independentemente de melhora concomitante no humor. O estudo pode não ter validade externa, pois pacientes graves e com comorbidades foram excluídos. Além disso, a melhora foi discreta (aproximadamente 20%), e a resposta ao placebo foi elevada.

Coccaro & Kavoussi⁴³ estudaram sintomas agressivos e impulsivos em 40 pacientes, sendo vários com diagnósticos de eixo II (DSM-III-R). Agressividade e impulsividade foram consideradas um construto dimensional. Os autores demonstraram que a fluoxetina (até 60 mg/dia) resultou em melhora da agressividade direcionada a objetos e da irritabilidade na comparação com o grupo controle que recebeu placebo.

Rinne et al.⁴⁴ estudaram os efeitos da fluvoxamina em uma amostra de 38 pacientes do sexo feminino com TPL. O estudo consistiu de um estágio duplo-cego, em que as pacientes foram aleatoriamente selecionadas para receber placebo ou fluvoxamina (dose fixa de 150 mg/dia) por 6 semanas, seguido de um período de cruzamento simples-cego de 6 semanas e um período aberto (12 semanas), onde todas as pacientes receberam fluvoxamina (até 250 mg/dia). As pacientes melhoraram de sintomas relacionados à flutuação do humor, mas não em escores de agressividade e impulsividade. Doses iniciais baixas de fluvoxamina e diferenças de gênero podem explicar a falta de efeito da droga testada em sintomas agressivos e impulsivos.

Venlafaxina

A venlafaxina é um antidepressivo que inibe de maneira dose-dependente a recaptação pré-sináptica de norepinefrina e serotonina. Markovitz et al.⁴⁵ realizaram um EA onde 45 pacientes com TPL (DSM-III-R) receberam venlafaxina (200-400 mg/dia) por 12 semanas. Os pacientes apresentaram um desfecho favorável em todos os sintomas estudados. Alguns pacientes falharam anteriormente em responder a ISRS. Os

dados são promissores, mas precisam ser confirmados em ECPs.

Inibidores da monoaminoxidase (IMAO)

Estudos envolvendo IMAO em pacientes com TPL demonstram um amplo espectro de eficácia, especialmente em sintomas afetivos, mas também em sintomas impulsivos e agressivos. Cowdry & Gardner⁶ estudaram os efeitos da tranilcipromina no estudo mencionado anteriormente. Pacientes que completaram o ensaio e receberam IMAO (n = 7) tiveram melhora significativa de sintomas depressivos, de ansiedade, sensibilidade à rejeição e comportamento suicida. Não houve melhora na impulsividade e no funcionamento global.

Alguns autores sugerem que pacientes com depressão atípica (uma síndrome que se caracteriza por humor reativo, hiperfagia, ganho de peso, aumento do consumo de carboidratos, hipersonia e sensibilidade à rejeição) apresentam resposta favorável a IMAOs quando comparados a outros antidepressivos⁴⁶. Parsons et al. demonstraram a superioridade da fenelzina frente à imipramina em pacientes com transtornos atípicos do humor e TPL concomitante⁴⁷. A fenelzina foi testada em uma amostra de pacientes com TPL com aspectos clínicos importantes de depressão atípica⁸. O grupo placebo teve alta resposta, e a fenelzina não demonstrou efeito adicional na maioria dos desfechos aferidos, exceto em escalas auto-respondidas de raiva e hostilidade. Essa amostra foi seguida em uma fase de continuação. Após 16 semanas, os pacientes mantiveram as respostas, mas muitos interromperam o ensaio⁹.

Os resultados sugerem que IMAOs são efetivos no tratamento de sintomas depressivos atípicos em pacientes limítrofes, bem como no tratamento da raiva e da hostilidade. Esses efeitos favoráveis não parecem depender de diagnóstico concomitante de transtorno mental do eixo I. Os efeitos adversos dos IMAOs devem ser considerados. Não é claro se pacientes com TPL seguiriam uma dieta restritiva, pobre em tiramina.

Antidepressivos tricíclicos

Um ECP com amitriptilina (dose média de 147,62 ± 13,47 mg/dia) por 5 semanas em pacientes limítrofes, comparada com placebo

e haloperidol, foi realizado por Soloff et al.⁷. Os escores que mediam sintomas depressivos não diferiram entre os grupos que receberam haloperidol ou amitriptilina. Os pacientes tratados com amitriptilina tiveram sérios episódios de descontrole comportamental²⁰. A resposta à amitriptilina não se relacionou ao diagnóstico simultâneo de transtornos do humor⁷. Assim, antidepressivos tricíclicos parecem ter papel limitado no manejo farmacológico de pacientes com TPL.

Agentes ansiolíticos

Ansiedade é um sintoma comum em pacientes com TPL, usualmente exacerbado por estressores como rejeição percebida. O alprazolam (dose média de 4,7 mg/dia) foi testado no estudo controlado de Cowdry & Gardner⁶. Tal droga se associou a episódios significativos de descontrole comportamental. Por exemplo, quatro pacientes tiveram que interromper o ensaio prematuramente devido a episódios sérios de descontrole de impulsos, comparados a nenhum do grupo placebo.

Clonazepam, uma benzodiazepina com significativos efeitos antimaníacos e anticonvulsivantes e que aumenta a neurotransmissão serotoninérgica no cérebro, pode ser um melhor adjuvante para o tratamento da ansiedade nesses pacientes⁴⁸. Nenhum ensaio clínico envolvendo essa droga foi encontrado.

Buspirona, um novo agente ansiolítico que age como agonista serotoninérgico, pode apresentar vantagens em relação a outros agentes, mas nenhum ensaio clínico foi encontrado na literatura.

Naltrexona

O antagonista opióide não-seletivo naltrexona tem sido eficiente no tratamento de muitos transtornos em que a automutilação é um sintoma proeminente, como autismo e retardo mental⁴⁹. A razão que nutre o emprego dessas drogas é que a automutilação seria decorrente de uma relativa insensibilidade à dor devido a uma excessiva atividade do sistema opióide endógeno no cérebro⁵⁰.

A automutilação é um problema comum em pacientes limítrofes. Sonne et al.⁵¹

realizaram um EA onde cinco pacientes com TPL e comportamento automutilante severo receberam naltrexona (50-100 mg/dia). Esses pacientes tiveram uma redução significativa dos pensamentos e atos automutilantes. Os pacientes tiveram melhora também na Escala de Yale-Brown para obsessões e compulsões. Talvez esse possa ser outro mecanismo em jogo, se for considerado que, em parte, os atos automutilantes decorrem de pensamentos obsessivos.

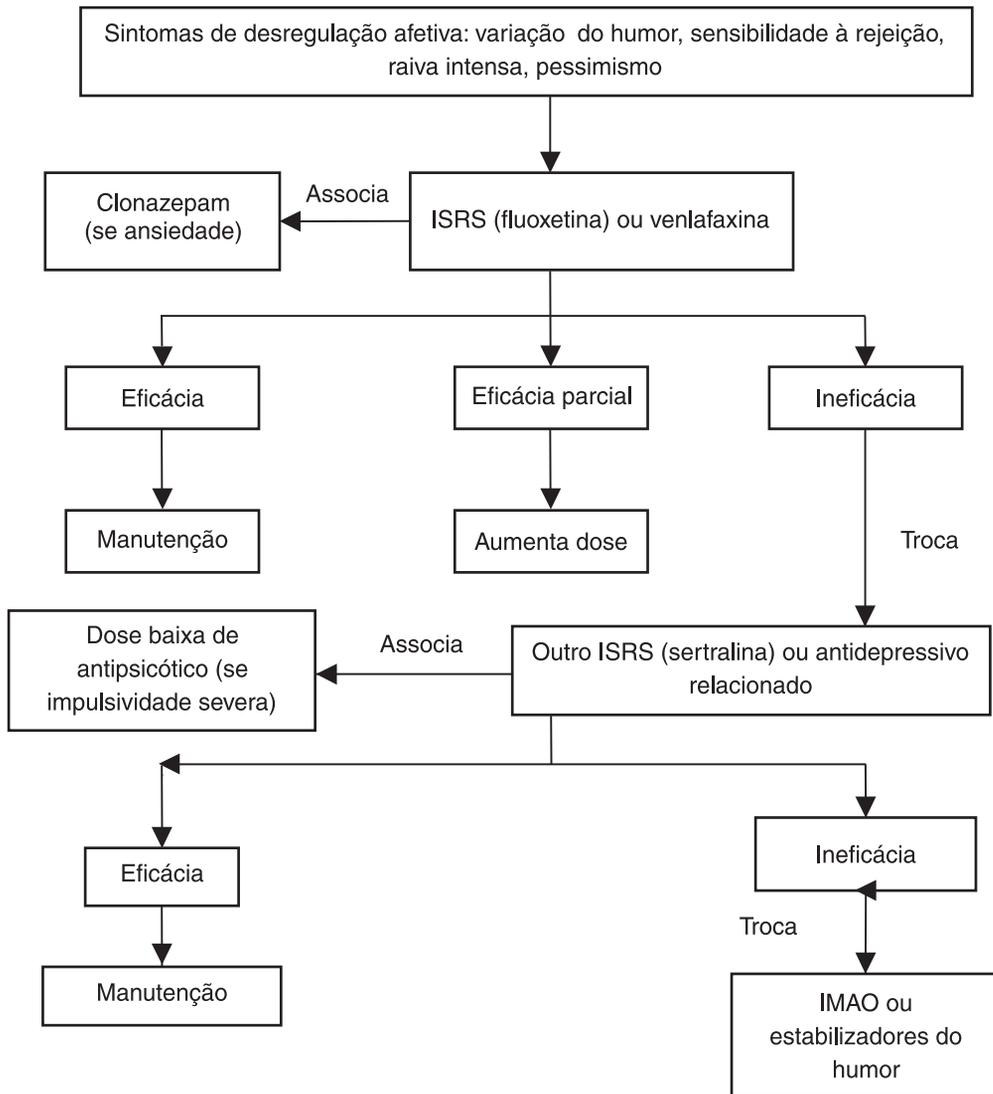
Bohus et al.⁵² estudou os efeitos da naltrexona em pacientes limítrofes. Foi observada importante redução em sintomas dissociativos nesse EA.

Ácidos graxos ômega-3

Em estudos controlados, ácidos graxos ômega-3 mostraram-se eficazes como agentes adjuntos no tratamento da depressão e do distúrbio bipolar do humor^{53,54}. O ácido etil-eicosapentanoico (E-EPA), um ácido ômega-3, foi recentemente testado em um ECP em 30 pacientes limítrofes do sexo feminino. Após 8 semanas de tratamento, as pacientes melhoraram em sintomas relacionados à agressividade e à depressão⁵⁵. Mais estudos são necessários para confirmar a efetividade desses agentes.

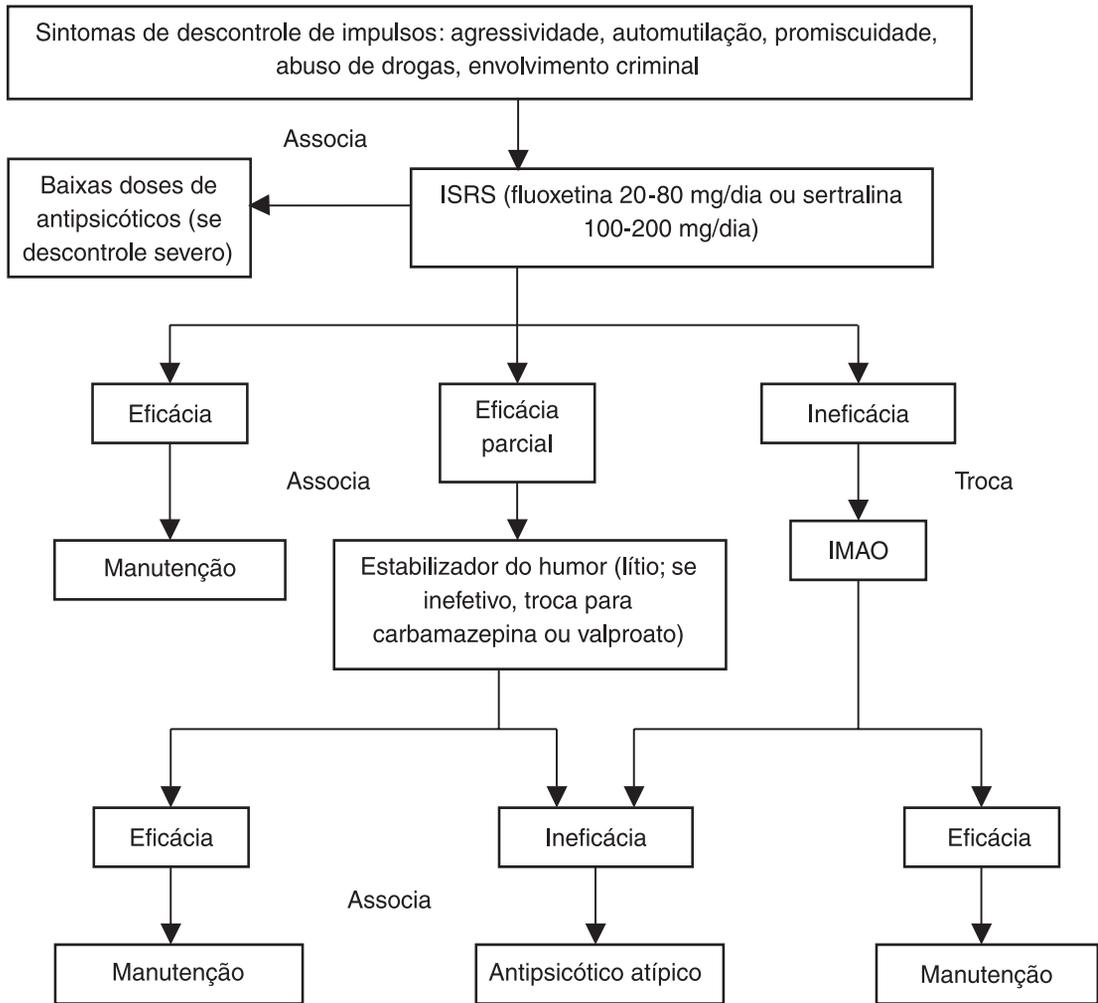
DISCUSSÃO

Após a realização dessa revisão, tentou-se desenvolver algoritmos sintoma-específicos dos três principais grupos sintomáticos (afetivo, agressivo-impulsivo e psicótico-símile) encontrados em pacientes limítrofes (figuras 1-3). Os ISRS, por terem sido testados em maior número de ECPs e por reunirem o mais forte corpo de evidências em sintomas afetivos e impulsivos, foram considerados como de primeira linha para o tratamento desses tipos de sintomas. Para o tratamento de sintomas cognitivos e perceptuais, antipsicóticos são os agentes de escolha. Estabilizadores do humor, como o divalproato, também são efetivos para o tratamento de sintomas afetivos e impulsivos. Frequentemente, pacientes limítrofes necessitam do uso de duas ou mais drogas concomitantemente para obter alívio sintomático.



ISRS = inibidores seletivos da recaptção da serotonina; IMAO = inibidores da monoaminoxidase.

Figura 1 - Algoritmo prático para o tratamento de sintomas afetivos em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe



ISRS = inibidores seletivos da recaptação da serotonina; IMAO = inibidores da monoaminoxidase.

Figura 2 - Algoritmo para o tratamento de sintomas relacionados à agressividade e à impulsividade em pacientes limítrofes

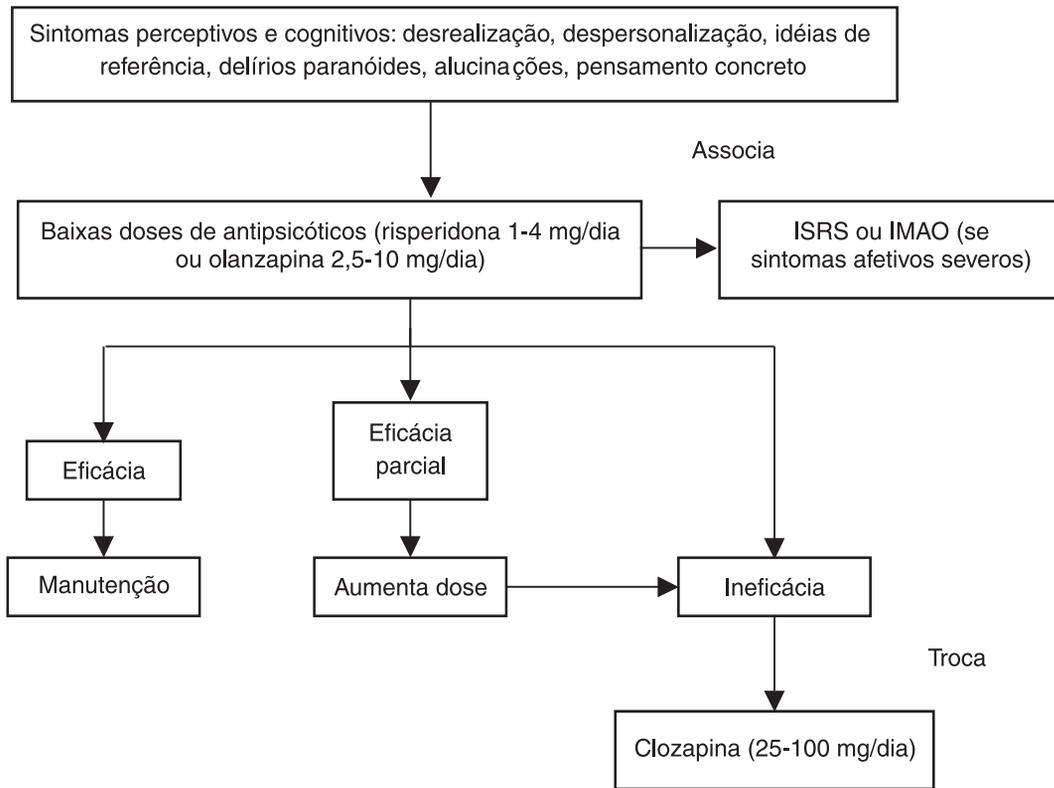


Figura 3 - Algoritmo para o tratamento de sintomas cognitivos e perceptuais em pacientes com transtorno de personalidade limítrofe

Os desfechos mensurados nos vários ensaios variam. Estimar o tamanho do efeito de cada droga é difícil. Muitos ensaios apresentam limitações de delineamento e de seleção da amostra. Assim, torna-se difícil mensurar o real benefício dos psicotrópicos no tratamento de pacientes limítrofes. Mas, claramente, o tratamento psicofarmacológico é útil no manejo de pacientes com TPL, provavelmente como agentes adjuntos às psicoterapias que seguem notadamente os referenciais psicodinâmico ou cognitivo⁵⁶. Não foram identificados estudos comparativos entre tratamento medicamentoso, psicoterápico ou combinado. Contudo, avaliar as abordagens psicoterápicas e os seus benefícios no manejo clínico desses pacientes foge ao escopo da presente revisão.

A etiologia do TPL ainda é obscura e, à medida que os mecanismos fisiopatológicos adjacentes ao transtorno forem elucidados, espera-se que surjam melhores opções terapêuticas.

Claramente, mais estudos controlados com

mais primor metodológico são necessários para que algoritmos mais precisos possam ser elaborados. Os autores reconhecem que algoritmos devem ser elaborados de preferência por um painel de *experts*. Os algoritmos presentes neste artigo são sugestões para ajudar a nortear clínicos na tomada de decisão farmacológica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gunderson JG. Borderline Personality Disorder. Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 1984.
2. Stone MH. Contemporary shift in the borderline concept of schizotypal personality and schizotypal disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1979;2:577-89.
3. Spitzer R, Endicott J, Gibbon M. Crossing the borderline into borderline personality and borderline schizotypals. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:17-24.
4. Soloff PH. Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:169-92.
5. Goldberg SC, Schulz SC, Schulz PM, Resnick RJ, Hamer RM, Friedel RO. Borderline and schizotypal personality disorders treated with low-dose thiotixene vs. placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:680-6.
6. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: alprazolam, carbamazepine,

- trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:111-19.
7. Soloff PH, George A, Nathan S, Schulz PM, Ulrich RF, Perel JM. Progress in pharmacotherapy of borderline disorders: a double-blind study of amitriptyline, haloperidol and placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:691-7.
 8. Soloff PH, Cornelius J, George A, Nathan S, Perel JM, Ulrich RF. Efficacy of phenelzine and haloperidol in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:377-85.
 9. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Continuation pharmacotherapy of borderline personality disorder with haloperidol and phenelzine. *Am J Psychiatry* 1993;150:1843-8.
 10. Ghaemi SN. New treatments for bipolar disorder: the role of atypical neuroleptic agents. *J Clin Psychiatry* 2000;61 (Suppl 14):S33-42.
 11. Chengappa KN, Vasile J, Lavine J, Ulrich R, Baker R, Gopalani A, Schooler N. Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients with schizophrenia in a state psychiatry hospital. *Schizophren Res* 2002;53:1-6.
 12. Frakenburg FR, Zanarini MC. Clozapine for the treatment of borderline patients: a preliminary study. *Compr Psychiatry* 1993;34:402-5.
 13. Benedetti F, Sforzini L, Clombo C, Maffei C, Smeraldi E. Low-dose clozapine in acute and continuation treatment of severe borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:103-7.
 14. Zanarini MC, Frakenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001;62:849-54.
 15. Rocca P, Marchiaro L, Cocuzza E, Bogetto F. Treatment of borderline personality disorder with risperidone. *J Clin Psychiatry* 2002;63:241-4.
 16. Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the "borderline" realm. *Psychiatr Clin North Am* 1981;4:25-46.
 17. Deltito J, Martin L, Riefkohl J, Austria B, Kissilenko A, Corless C, Morse P. Do patients with borderline personality disorder belong to the bipolar spectrum? *J Affect Disord* 2001;67:221-8.
 18. Snyder S, Pitts Jr JM. Electroencephalography of DSM-III borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 1984;69:129-34.
 19. Post RM, Weiss SR. Sensitization, kindling and anticonvulsivants in mania. *J Clin Psychiatry* 1989;50 Suppl:S23-30.
 20. Soloff PH, George A, Nathan RS, Schulz PM, Perel JM. Paradoxical effects of amitriptyline on borderline patients. *Am J Psychiatry* 1986;143:1603-5.
 21. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002;159 (Suppl 4):1-50.
 22. De La Fuente JM, Lostra F. A trial of carbamazepine in borderline personality disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 1994;4:479-86.
 23. Links P. Lithium therapy for borderline patients. *J Personal Disord* 1990;4:173-81.
 24. Stein DJ, Simeon D, Frenkel M, Islam MN, Hollander E. An open trial of valproate in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:506-10.
 25. Kavoussi RJ, Coccaro EF. Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:676-80.
 26. Hollander E, Allen A, Lopez RP, Bienstock C, Grossman R, Siever L, Margolin L, Stein D. A preliminary double-blind placebo controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62:199-203.
 27. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2002;63:442-6.
 28. Pinto OC, Akiskal HS. Lamotrigine as a promising approach to borderline personality disorder: an open case series without concurrent DSM-IV major mood disorder. *J Affect Disord* 1998;51:333-43.
 29. Kusumakar V, Yatham LN. An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res* 1997;72:145-8.
 30. American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, DC.: APA Press; 1994.
 31. Soloff PH, Cornelius JH, George A. The depressed borderline: one disorder or two? *Psychopharmacol Bull* 1991;27:23-30.
 32. Linnola M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindolacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. *Life Sci* 1983;33:2609-14.
 33. Traskman-Benz L, Asberg M, Schalling D. Serotonergic function and suicidal behavior in personality disorders. *Ann NY Acad Sci* 1986;487:174-88.
 34. O'Keane V, Moloney E, O'Neil H, O'Connor A, Smith C, Dinan TG. Blunted prolactin responses to D-fenfluramine in sociopathy: evidence for subsensitivity of central serotonergic function. *Br J Psychiatry* 1992;160:643-6.
 35. De La Fuente JM, Goldman S, Stanus E, Vizuete C, Morlan I, Bobes J, Mendlewicz J. Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psychiatry Res* 1997;31:531-41.
 36. Norden MJ. Fluoxetine in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1989;13:885-93.
 37. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. Fluoxetine trial in borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;26:151-4.
 38. Cornelius JR, Soloff PH, Perel JM, Ulrich RF. A preliminary trial of fluoxetine in refractory borderline patients. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:116-20.
 39. Markovitz PJ, Calabrese JR, Schulz SC, Meltzer HY. Fluoxetine in borderline and schizotypal personality disorders. *Am J Psychiatry* 2001;148:1064-7.
 40. Kavoussi RJ, Liu J, Coccaro EF. An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression. *J Clin Psychiatry* 1994;55:137-41.
 41. Markovitz PJ. Treatment of impulsivity, aggression and related disorders. In: Hollander E, Stein DJ, editors. *Impulsivity and Aggression*. Surrey, UK: John H. Wiley, Ltd.; 1995.
 42. Salzman C, Wolfson NA, Schatzberg A, Looper J, Henke R, Albanese M, Schwartz J, Miyawaki E. Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:23-9.
 43. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1081-8.
 44. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized placebo-controlled trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:2048-54.
 45. Markovitz PJ, Wagner SC. Venlafaxine in the treatment of borderline personality disorder. *Psychopharmacol Bull* 1995;31:773-7.

46. Liebowitz M, Quitkin F, Stewart J, McGrath PJ, Harrison W, Rabkin J, Tricamo E, Markovitz JS, Klein DF. Phenelzine versus imipramine in atypical depression: a preliminary report. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:669-77.
47. Parsons B, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Ocepec-Welikson K, Harrison W, Rabkin JG, Wagner SC, Nunes E. Phenelzine, imipramine and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. *Psychopharmacol Bull* 1989;25:524-34.
48. Pollack MH. Innovative uses of benzodiazepines in psychiatry. *Can J Psychiatry* 1993;38 (Suppl 4):S122-6.
49. Harman BH, Hammock MK, Egan J, Arthur-Smith A, Chatoor I, Werner A, Zelnik N. Naltrexone decreases self-injurious behavior. *Ann Neurol* 1987;22:550-2.
50. Richardson JS, Zaleski WA. Naloxone and self-mutilation. *Biol Psychiatry* 1983;18:99-101.
51. Sonne S, Rubey R, Brady K, Malcolm R, Morris T. Naltrexone treatment of self-injurious thoughts and behaviors. *J Nerv Ment Dis* 1996;184:192-5.
52. Bohus MJ, Landwehrmeyer BN, Stiglmayr CE, Limberger MF, Böhme R, Schmahl CG. Naltrexone in the treatment of dissociative symptoms in patients with borderline personality disorder: an open label trial. *J Clin Psychiatry* 1999;60:598-603.
53. Stoll AL, Severus WE, Freeman MP, Rueter S, Zboyan HA, Diamond E, Cress KK, Marangell LB. Omega-3 fatty acids in bipolar disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:407-12.
54. Nemets B, Stahl Z, Belmaker RH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002;159:477-9.
55. Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry* 2003;160:167-9.
56. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158 (Suppl 10):S1-52.

RESUMO

Introdução: O transtorno de personalidade limítrofe (TPL) é uma síndrome psiquiátrica que causa significativa morbidade e mortalidade para pacientes internados e ambulatoriais tratados por profissionais de saúde mental. Dada a sua alta prevalência na população de pacientes psiquiátricos, esforços são necessários para tratar esse grupo apropriadamente.

Objetivo: O objetivo do presente artigo é revisar evidências atuais acerca da efetividade das diversas abordagens farmacológicas empregadas como parte do plano de tratamento produzido para indivíduos que enfrentam essa doença.

Métodos: Para esse propósito, os autores revisaram o banco de dados MEDLINE em busca de ensaios clínicos publicados entre 1986 e 2003. Borderline personality disorder e clinical trials foram usados com descritores.

Resultados: Numerosos trabalhos foram encontrados, mas poucos estudos controlados estavam disponíveis. Notável é o fato de que virtualmente todas as classes de psicofármacos foram testadas nesse grupo de pacientes, comumente com desfechos modestos ou variáveis.

Devido a limitações metodológicas na vasta maioria dos ensaios clínicos envolvendo drogas específicas nesse grupo de pacientes, foi difícil estimar o benefício real dos vários agentes testados. A evidência mais forte existe para os inibidores seletivos de serotonina, antipsicóticos e divalproato.

Discussão: *Claramente, mais ensaios clínicos bem delineados são necessários, mas os dados revisados sugerem que psicofármacos são efetivos para tratar sintomas-alvo nesses pacientes. Conclui-se que psicotrópicos são adjuntos úteis às abordagens psicoterapêuticas usualmente empregadas para tratar pacientes limítrofes.*

Descritores: *Transtorno de personalidade limítrofe, ensaios clínicos, revisão, psicofarmacologia, algoritmos, inibidores seletivos de recaptção da serotonina, divalproato, antipsicóticos.*

ABSTRACT

Introduction: *Borderline personality disorder (BPD) is a psychiatric syndrome that causes significant morbidity and mortality to both inpatients and outpatients treated by mental health care providers. Due to its relatively high prevalence in the psychiatric population, efforts are necessary to treat this problematic group of patients properly.*

Objective: *The aim of this paper is to review current evidence of the effectiveness of the various pharmacological approaches employed as part of the treatment plan designed for individuals coping with this illness.*

Methods: *For this purpose, the MEDLINE database was searched for clinical trials from 1986 to 2003. "Borderline personality disorder" and "clinical trials" were used as descriptors.*

Results: *Numerous works were retrieved, but very few controlled trials were available. Noteworthy is the fact that virtually all classes of psychopharmacological agents were tested in this set of patients, often with modest and variable outcomes. Due to methodological limitations observed in the vast majority of trials involving specific drugs in this group of patients, it was difficult to estimate the real benefit of the several agents tested. The most robust evidence exists for selective serotonin reuptake inhibitors, antipsychotics and divalproex.*

Discussion: *Clearly, more well-designed clinical trials are needed, but the data reviewed suggest that drugs are effective in the treatment of target symptoms in these patients. Psychotropics are useful when used in association with the psychotherapeutic approaches usually employed with borderline patients.*

Keywords: *Borderline personality disorder, clinical trials, review, psychopharmacology, algorithms, selective serotonin reuptake inhibitors, divalproex, antipsychotics.*

Title: *Pharmacological treatment of borderline personality disorder: critical review of the literature and development of algorithms*

RESUMEN

Introducción: *El trastorno de personalidad límite (TPL) es un síndrome psiquiátrico que causa significativa morbilidad y mortalidad a pacientes internados y ambulatoriales tratados por profesionales de salud mental. Vista su alta prevalencia en la población de pacientes psiquiátricos, son necesarios esfuerzos para tratar apropiadamente a ese grupo.*

Objetivo: *El objetivo del presente artículo es revisar evidencias actuales sobre la efectividad de los diversos aportes farmacológicos empleados como parte del plan de tratamiento producido para individuos que enfrentan esa enfermedad.*

Métodos: *Para ese propósito, los autores revisaron la base de datos MEDLINE buscando ensayos clínicos publicados entre 1986 y 2003. Se usaron como descriptores *borderline personality disorder* y *clinical trials*.*

Resultados: *Se encontraron numerosos trabajos, pero pocos estudios controlados estaban disponibles. Es notable el hecho de que, en ese grupo de pacientes, virtualmente han sido probadas todas las clases de psicofármacos, comúnmente con resultados modestos o variables. Debido a limitaciones*

metodológicas en la vasta mayoría de los ensayos clínicos abarcando drogas específicas en ese grupo de pacientes, fue difícil estimar el beneficio real de los varios agentes probados. La evidencia más fuerte existe para los inhibidores selectivos de serotonina, antipsicóticos y divalproato.

Discusión: *Claramente, son necesarios más ensayos clínicos bien enmarcados, pero los datos revisados sugieren que psicofármacos son efectivos para tratar síntomas blanco en estos pacientes. Se concluye que los psicotrópicos son adjuntos útiles a los abordajes psicoterapéuticos usualmente empleados para tratar a pacientes límite.*

Palabras clave: *Trastorno de personalidad límite, ensayos clínicos, revisión, psicofarmacología, algoritmos, inhibidores selectivos de recaptación de la serotonina, divalproato, antipsicóticos.*

Título: *Tratamiento farmacológico del trastorno de personalidad límite: revisión crítica de la literatura y desarrollo de algoritmos*

Endereço para correspondência:

André F. Carvalho

Rua Dona Laura, 471/601

CEP 90430-070 – Porto Alegre – RS

Fone: (51) 3388.4885

E-mail: andrefc7@terra.com.br

Copyright © Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul – SPRS