

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETIDA EM PACIENTES COM
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE: UM ESTUDO PILOTO**

CÍNTIA VASQUES CRUZ HEIDEMANN

Orientador: Prof. Dr. PAULO BELMONTE DE ABREU

Porto Alegre, setembro de 2014.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS: PSIQUIATRIA**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO
EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETIDA EM PACIENTES COM
TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE: UM ESTUDO PILOTO**

CÍNTIA VASQUES CRUZ HEIDEMANN

Orientador: Prof. Dr. PAULO BELMONTE DE ABREU

Dissertação apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós Graduação em Ciências Médicas: Psiquiatria como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psiquiatria.

Porto Alegre, Brasil

2014

CIP - Catalogação na Publicação

Vasques Cruz Heidemann, Cíntia
EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA
REPETIDA EM PACIENTES COM TRANSTORNO DE PERSONALIDADE
BORDERLINE: UM ESTUDO PILOTO / Cíntia Vasques Cruz
Heidemann. -- 2014.
59 f.
Orientador: PAULO BELMONTE DE ABREU.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Psiquiatria e Ciências do
Comportamento, Porto Alegre, BR-RS, 2014.

1. transtorno de personalidade borderline. 2.
impulsividade. 3. estimulação magnética transcraniana
repetida de baixa frequência. 4. área motora
suplementar. I. BELMONTE DE ABREU, PAULO, orient. II.
Título.

Aos meus amados pais, Aurora e Rafael Cruz.

Aos meus queridos pacientes.

Agradecimentos

Ao professor Dr. Paulo Belmonte de Abreu pela oportunidade, ensinamentos, incentivo, compreensão e extrema paciência.

Ao Dr. Jeff Z. Daskalakis pelo estágio no Serviço de Neuromodulação do Centro de Adição e Saúde Mental (CAMH) da Universidade de Toronto.

Ao Dr. Marco Antonio Marcolin pelo estágio no Serviço de Estimulação Magnética Transcraniana do Instituto de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo.

Aos companheiros de trabalho Danilo Rocha de Jesus, Daniel Fuchs, Ana Beatriz Zimmermann e Ana Carolina Friederich, sem os quais esse trabalho não teria sido possível.

A todos os familiares e amigos que sempre torceram por mim. Em especial à Dra. Daniela Knijnik pela atenção, cuidado e carinho, sem os quais eu não teria iniciado este trabalho e ao meu companheiro Altair Heidemann Júnior por estar sempre perto e não me deixar desistir.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas.....	7
Resumo	9
Abstract.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1. Transtorno de Personalidade Borderline.....	21
2.2. Estimulação Magnética Transcraniana.....	23
3. JUSTIFICATIVA.....	24
4. OBJETIVOS.....	25
5. METODOLOGIA.....	26
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
7. ARTIGO.....	37
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	48
9. ANEXOS.....	49
a. Projeto	
b. Termo de Consentimento	

Abreviaturas e siglas

AF	alta frequência
BF	baixa frequência
BIS-11	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i>
BNSD	baixos níveis de atividade serotoninérgica e dopaminérgica
cCA	circuito cíngulo anterior
CCA	córtex cíngulo anterior
CDLPF	córtex dorsolateral pré-frontal
CDLPF-D	córtex dorsolateral pré-frontal direito
CDLPF-E	córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo
cCDLPF	circuito córtex dorsolateral pré-frontal
CGI	<i>Clinical Global Impression</i>
COF	córtex orbitofrontal
cOF	circuito orbitofrontal
CPF	córtex pré-frontal
CSP	<i>cortical silent period</i>
DIB-R	<i>Revised Diagnostic Interview for Borderline</i>
DSM	<i>Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EMTr	Estimulação Magnética Transcraniana de Repetição
FIPE	Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos
GABA	<i>Gama Amino Butiric Acid</i> (Ácido Gama-amino-butírico)
GFI-E	giro frontal inferior esquerdo
GPPG	Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
K-SADS	<i>Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia</i>
MT	Limiar Motor
rMT	Limiar Motor em Repouso
MINI	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
PTPB	Pacientes com Transtorno de Personalidade Borderline
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética funcional
SMA	supplementary motor area (área motora suplementar)
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEPT	Transtorno de Estresse Pós-Traumático
TOC	Transtorno Obsessivo Compulsivo
TOD	Transtorno Opositor Desafiador
TPAS	Transtorno de Personalidade Antissocial
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
WHOQOL-brief	<i>World Health Organization Quality of Life Instrument - Short Version</i>

Resumo

Evidências consistentes sugerem que córtex motor e pré-motor conectam-se a regiões cerebrais pouco inibidas que estão envolvidas com comportamentos impulsivos e com o transtorno de personalidade borderline (TPB), como por exemplo, o córtex dorsolateral pré-frontal (CDLPPF), córtex orbitofrontal (COF), córtex insular (CI) e amígdalas. Postulamos que os efeitos inibitórios da estimulação magnética transcraniana repetida de baixa frequência (EMTr) sobre a área motora suplementar (SMA, do inglês *supplementary motor area*) de pacientes com TPB, poderiam diminuir a excitabilidade cortical e subcortical das regiões hipoinibidas associadas à impulsividade, levando conseqüentemente a uma diminuição do comportamento impulsivo. Oito pacientes foram submetidos a 20 sessões de EMTr, com frequência de 1Hz, 100% do limiar motor de repouso (LM), durante 20 minutos, sem intervalos. Finalizada a intervenção, observou-se redução dos escores iniciais de impulsividade (BIS-11), aumento da qualidade de vida (WHOQOL-brief) e melhora da impressão clínica global (CGI) de maneira estatisticamente significativa. Os sintomas de melhora foram correlacionados com um aumento do LM à direita. Os resultados persistiram ao longo de um mês de seguimento. A EMTr de baixa frequência sobre a SMA resultou em melhora significativa da impulsividade e qualidade de vida em pacientes com TPB, possivelmente devido à diminuição da excitabilidade cortical em hemisfério direito.

Palavras chaves: transtorno de personalidade borderline, impulsividade, estimulação magnética transcraniana repetida de baixa frequência, área motora suplementar.

Abstract

There is evidence that motor and pre-motor cortex are connected with poorly inhibited regions involved with impulsive behavior and borderline personality disorders (BPD), like dorsolateral prefrontal, orbitofrontal, insular cortex and amygdalas. We tested whether low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) could decrease the hyperexcitability of this regions and thereby improve symptoms. Subjects with BPD were treated with active rTMS to the supplementary motor area (SMA) for 20 daily sessions, at 1 Hz, 100% of resting motor threshold (rMT), 1220 stimuli/day. At the fourth week of treatment, statistically significant reductions and increases were respectively seen in the CGI and BIS-11 and Woqol-brief. Symptoms improvement was correlated with a significant increase of the right rMT and was stable at 1 month follow-up. Slow rTMS to SMA resulted in a significant clinical improvement in BPD associated to significant decrease of the right hemisphere hyperexcitability.

Key words: borderline personality disorders, impulsive behavior, repetitive transcranial magnetic stimulation, supplementary motor area.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) está entre os transtornos mentais com maior taxa de mortalidade por suicídio (Brodsky et al. 1997, Oldhan et al. 2006), associado ao uso intensivo de serviços de saúde, implicando em altos custos à sociedade (Bender et al. 2001, Gross et al. 2002). Com prevalência girando em torno de 1-2% na população, constitui-se em um relevante problema de saúde pública (Barnow et al. 2009). De acordo com a quarta edição revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV-TR) bem como a quinta (DSM V), o TPB caracteriza-se frequentemente por humor, comportamento e relações objetais marcadamente instáveis e/ou impulsivos. Alguns estudos já sugeriram que o comportamento impulsivo marcante destes pacientes está diretamente relacionado à alta taxa de mortalidade por suicídio dos mesmos, bem como ao padrão prejudicado de funcionamento que apresentam (Moeller et al. 2001, Spinella 2004, Dowson et al. 2004).

A impulsividade é mediada por redes neuronais que envolvem o córtex pré-frontal (CPF), (Skodol 2002). Vários estudos já evidenciaram alterações morfológicas e fisiológicas no CPF de portadores de TPB. Lyoo et al. (1998) encontraram volume diminuído de lobo frontal em pacientes com TPB. Tebartz van Elst et al. (2003) demonstraram diminuição de volume em amígdala, hipocampo, córtex cingulado anterior (CCA) à direita e córtex orbitofrontal. Juengling et. al (2003) também relataram hiperatividade em CCA, além de áreas do CPF em pacientes com alto padrão de impulsividade e comportamento suicida.

Alterações na inibição e excitabilidade corticais foram encontradas em diversos transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas (Barr et al. 2008; Daskalakis et al. 2007; de Jesus et al. 2011; Fitzgerald et al. 2002a,b; George et al., 2003b; Mantovani et al. 2006; Richter et al. 2011; Rosa et al., 2007; Wassermann and Lisanby, 2001). Barnow et al. (2009) mostraram alteração no CPF desses pacientes através de um estudo que usou Estimulação Magnética Transcraniana (EMT). De acordo com o mesmo, na região do CDLPF-D há uma diminuição significativa do período de silêncio cortical (CSP do inglês, *cortical silent period*) em pacientes com TPB quando comparados a controles saudáveis. O CSP se refere a um paradigma neurofisiológico que reflete inibição cortical e corresponde à interrupção da contração muscular voluntária produzida por EMT do córtex motor contralateral. Em outras palavras, é o tempo que os neurônios permanecem num estado de supressão eletromiográfica (durando de 100 a 300 ms). Quanto menor o CSP, menos inibido ou mais excitável encontra-se o córtex cerebral. Em outras palavras, tal estudo demonstrou que a inibição neuronal do CDLPF-D de pacientes com TPB está significativamente diminuída em relação a controles saudáveis. Outros estudos indicam que o CSP é mediado pelo ácido γ -aminobutírico - tipo B (GABA- B), (Siebner et al. 1998, Werhahn et al. 1999). A influência do GABA na fenomenologia do TPB parece razoável, já que o

GABA é o principal neurotransmissor inibitório e um decréscimo na atividade do mesmo poderia resultar em comportamento impulsivo e instabilidade afetiva como já dito, características proeminentes no TPB (Gurvitis et al. 2000).

Até o momento, o tratamento psicoterápico tem sido a principal ferramenta terapêutica para pacientes com TPB e medicações podem ser utilizadas como coadjuvantes em determinados quadros clínicos (Leichsenring et al. 2011). Não existem evidências consistentes acerca de uma classe farmacológica específica, capaz de funcionar no melhoramento global de pacientes com TPB. Em geral, medicamentos são usados para amenizar sintomas específicos. (Binks et al. 2006, Nose et al. 2006, Lieb et al. 2010).

A estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) é um recurso capaz de alterar a atividade cerebral de forma segura e não invasiva (Barker et al. 1985, Rosssi et al. 2009). Tem sido utilizada, com eficácia reconhecida, no tratamento da depressão maior e de alucinações auditivas em pacientes com esquizofrenia em diversos países, dentre eles o Brasil (Rosa 2013). Além disso, Lefaucheur et al. (2014) propuseram diretrizes baseadas em evidências positivas, para o tratamento de outros transtornos psiquiátricos (alguns também caracterizados por comportamento marcadamente impulsivo) através de EMTr, como, por exemplo, transtorno de stress pós traumático (TEPT), transtorno obsessivo compulsivo (TOC), síndrome de Tourette e redução dos sintomas de fissura em dependentes de cocaína e tabaco.

Levando-se em conta a inexistência de tratamento específico para os pacientes com TPB e as consequentes limitações dos profissionais de saúde para com eles, objetivamos com este estudo testar os efeitos da EMTr em pacientes com TPB. Esperamos observar uma redução na intensidade da impulsividade e uma consequente diminuição da morbidade apresentada pelos mesmos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Transtorno de Personalidade Borderline (TPB)

2.1.1. Revisão Geral Breve

Borderline do inglês, *Borderline* significa fronteira, limite. Também é conhecido como transtorno de personalidade emocionalmente instável, tipo “*bordeline*” - de acordo com a décima revisão da classificação internacional de doenças (CID-10). É um problema psiquiátrico comum, grave e complexo, associado a altas taxas de suicídio e uso intensivo dos sistemas de saúde o que gera altos custos à sociedade (Leischsering et al. 2011). Estima-se que a prevalência gira em torno de 1-2% na população (Torgensen et al. 2005), porém, em contextos clínicos, cerca de 10% dos pacientes psiquiátricos ambulatoriais e 20% dos hospitalizados apresentam TPB (Skodol e Oldhan 1991, Torgensen et al. 2001).

Caracteriza-se por um padrão de comportamento instável e impulsivo. Em geral, diante de emoções negativas, os pacientes com TPB reagem de maneira explosiva, autodestrutiva e com tendência suicida. Comumente automutilam-se, descrevem sensações crônicas de vazio e apresentam severo prejuízo no funcionamento geral (capacidade laboral, relações interpessoais). Cerca de 8 a 10% dos pacientes com TPB cometem suicídio (50 vezes mais que a população em geral), ocupando o segundo lugar entre os transtornos psiquiátricos com maior taxa de mortalidade (Oldhan, 2006). Em geral, mais de 80% dos pacientes com TPB apresentam comorbidades psiquiátricas. As patologias mais comumente encontradas são os transtornos de humor, transtornos ansiosos e abuso de substâncias químicas (Leichsenring 2011). Conforme Grant et al.(2008), o TEPT está presente em 39,2% dos casos de TPB.

No que se refere a tratamento, a psicoterapia de longo prazo é a primeira escolha (Leichsenring 2011). Farmacoterapia deve se basear nas necessidades do indivíduo, ao invés do diagnóstico geral de TPB, pois, até o momento, nenhuma medicação demonstrou sucesso em sintomas centrais do TPB como vazio crônico, perturbações de identidade e medo de abandono. Alguns dos sintomas como dissociação e impulsividade apresentaram melhora com uso de antipsicóticos atípicos. Hospitalizações de curto prazo não foram mais eficazes do que cuidados comunitários na melhora da sintomatologia borderline, nem na prevenção de comportamento suicida a longo prazo (Paris et al. 2004 e Davidson 2013).

Crêterios Diagnósticos do DSM-IV-TR para TPB

Um padrão global de instabilidade dos relacionamentos interpessoais, da autoimagem e dos afetos e acentuada impulsividade, que se manifesta no início da idade adulta e está presente em uma variedade de contextos, indicado por, no mínimo, cinco dos cr terios:

(1) esforços frenéticos no sentido de evitar um abandono real ou imaginário.

Nota: Não incluir comportamento suicida ou automutilante, coberto no cr terio 5.

(2) um padrão de relacionamentos interpessoais instáveis e intensos, caracterizado pela alternância entre extremos de idealiza o e desvaloriza o.

(3) perturba o da identidade: instabilidade acentuada e resistente da autoimagem ou do sentimento de *self*.

(4) impulsividade em pelo menos duas áreas potencialmente prejudiciais   própria pessoa (p. ex., gastos financeiros, sexo, abuso de substâncias, dire o imprudente, comer compulsivo) Nota: Não incluir comportamento suicida ou automutilante, coberto no cr terio 5.

(5) recorrência de comportamento, gestos ou ameaças suicidas ou de comportamento automutilante.

(6) instabilidade afetiva devido a uma acentuada reatividade do humor (p. ex., episódios de intensa disforia, irritabilidade ou ansiedade geralmente durando algumas horas e apenas, raramente, mais de alguns dias).

(7) sentimentos cr nicos de vazio.

(8) raiva inadequada e intensa ou dificuldade em controlar a raiva (p. ex., demonstra es frequentes de irrita o, raiva constante, lutas corporais recorrentes).

(9) idea o paranoide transitória e relacionada ao estresse ou graves sintomas dissociativos.

No que diz respeito ao tratamento do TPB, guidelines atuais recomendam psicoterapia como a principal ferramenta terapêutica. Medica es podem ser utilizadas em situa es específicas, para amenizar sintomas. Mas até o momento não existem evidências consistentes acerca de uma única classe de drogas, estas são administradas de acordo com o cluster de sintomas apresentados pelos pacientes.

O DSM-5 define os principais aspectos do TPB como um padrão inflexível de instabilidade nos relacionamentos interpessoais, autoimagem e afetos, bem como comportamentos impulsivos sobressaltados. Removeu o sistema de múltiplos eixos, portanto todos os transtornos psiquiátricos, incluindo os de personalidade, são listados na se o II do manual. Permanece a prerrogativa de preenchimento de cinco dos nove cr terios para receber o diagnóstico de TPB, porém,   proposta uma

maneira alternativa (na sessão III), baseada em estudos acerca de pacientes com TPB, cujo objetivo seria incluir e/ou especificar características desadaptativas.

Critérios Diagnósticos do DSM - V para TPB (sessão III)

A. Prejuízo significativo no funcionamento da personalidade, caracterizado por:

1. Prejuízos no funcionamento do ego (a ou b):

- a. Identidade: autoimagem marcadamente empobrecida, pouco desenvolvida ou instável, muitas vezes associada à autocrítica excessiva, sentimentos crônicos de vazio e estados dissociativos sob estresse.
- b. Auto direção: instabilidade nos objetivos, aspirações, valores e planos.

2. Prejuízos no funcionamento interpessoal (a ou b):

- a. Empatia: capacidade comprometida para reconhecer os sentimentos e necessidades dos outros associada à hipersensibilidade interpessoal (ou seja, com tendência a se sentir menosprezado ou ofendido); percepções seletivas acerca de terceiros, tendendo em direção a atributos negativos ou vulnerabilidades.
- b. Intimidade: relacionamentos íntimos intensos, instáveis e conflituosos, marcados por desconfiança, carência e preocupação ansiosa com um abandono real ou imaginado, oscilam entre extremos de idealização e desvalorização entre entrega exagerada e distanciamento frio.

B. Traços patológicos de personalidade, nos seguintes domínios:

1. Afetividade negativa, caracterizada por:

- a. Labilidade emocional: experiências emocionais instáveis e mudanças frequentes de humor; emoções facilmente despertadas, de maneira intensa e/ou desproporcionais aos eventos e circunstâncias.
- b. Ansiedade: sentimentos intensos de nervosismo, tensão ou pânico, frequentemente em resposta a tensões interpessoais; preocupações acerca de experiências desagradáveis no passado se repetirem no futuro; sentimento de medo, apreensão ou ameaça diante de incertezas; sentimentos de desintegração, de cair aos pedaços ou perder o controle.
- c. Insegurança frente afastamento: medo de rejeição e/ou separação de entes significativos, associados a temores de dependência excessiva e perda completa de autonomia.
- d. Depressão: sentimentos frequentes de ser insignificante, miserável, e / ou desesperança; dificuldade para se recuperar de tais estados de espírito; pessimismo sobre o futuro; vergonha generalizada; sentimento de autoestima inferior; pensamentos de suicídio e comportamento suicida.

2. Desinibição, caracterizada por:

a. Impulsividade: atitudes tomadas no calor do momento, em resposta a estímulos imediatos, sem um plano ou a consideração dos resultados; dificuldade de estabelecer ou seguir planos; um senso de urgência e comportamento de autoflagelo diante de estresse emocional.

b. Assumir riscos: engajamento desnecessário em atividades perigosas e potencialmente prejudiciais à própria pessoa, sem levar em conta possíveis consequências; falta de preocupação com as próprias limitações e negação do perigo real.

3. Antagonismo, caracterizado por:

a. Hostilidade: sentimentos de raiva persistentes ou frequentes; raiva ou irritabilidade em resposta a ofensas e/ou insultos menores.

C. As deficiências no funcionamento da personalidade e as expressões de traços da personalidade do indivíduo são relativamente estáveis ao longo do tempo e consistentes em todas as situações.

D. As deficiências no funcionamento da personalidade e as expressões de traços da personalidade do indivíduo não são mais bem compreendidas diante da fase de desenvolvimento do indivíduo ou do ambiente sociocultural.

E. As deficiências no funcionamento da personalidade e as expressões de traços da personalidade do indivíduo não são apenas devido aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por exemplo, uma droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral (por exemplo, traumatismo craniano grave).

2.1.2 TPB e Impulsividade – achados comuns em neuroimagem.

A dificuldade na regulação das emoções negativas, bem como um padrão de comportamento marcadamente impulsivo são aspectos centrais no TPB, conforme já descrito no tópico anterior. O comportamento impulsivo reflete, em geral, ações que soam pouco planejadas e controladas, prematuramente expressas, realizadas com alto risco ou inapropriadas para o contexto resultando em consequências negativas (Daruna 1993). Pode estar presente em diversos transtornos psiquiátricos (TPB, TOC, TDAH, TOD, TPAS) (Moeller et al. 2001), os quais embora diferentes entre si, mantêm os mesmos substratos neuroquímicos e neuroanatômicos (Prado-Lima 2009). Até o momento, as estruturas neuroanatômicas mais estudadas relacionadas ao comportamento impulsivo são: o CPF, hipotálamo, tálamo, amígdala, ínsula e gânglios da base (Kapczynsky, Quevedo e Izquierdo 2011). Em especial três circuitos pré-frontais: dorsolateral (cCPF DL), orbitofrontal (cOF) e cíngulo anterior (cCA) estão intimamente envolvidos nos diferentes tipos de impulsividade (Mallory-Diniz, 2008).

O cCPF DL se relaciona com a amígdala por meio de conexões esparsas, mas tem influência indireta no funcionamento dessa estrutura pelo cCA e pelo cOF. Apresenta, ainda, extensivas interconexões com regiões envolvidas em funções motoras, tais como o córtex pré-motor e a área motora suplementar (SMA) (Dum, Strick et al. 1991, Tanji et al. 1994).

O cOF é densamente interconectado com áreas de processamento cognitivo e emocional (amígdala e gânglios da base). O comprometimento de componentes do mesmo associa-se a comportamentos de risco, marcadamente impulsivos e alteração da personalidade (dificuldades nos processos de tomada de decisões pela não antecipação de futuras consequências tornam-se evidentes). Tal estrutura cerebral conecta-se recíproca e intensamente com a amígdala. Isso reforça a hipótese de que a regulação do controle emocional e consequentemente da resposta comportamental, em algum momento, passa por um sistema de integração entre amígdala e COF (Davidson 2002).

O cCA está associado à adaptação do comportamento às expectativas sociais, à previsão das possibilidades de recompensa e punição, à motivação e ao controle executivo da atenção e de respostas (Raine et al. 2006, Mallory-Diniz et al. 2008). Basicamente, o funcionamento de tais circuitos se deve a aferências inibitórias (mediadas pelo GABA) e eferências excitatórias (mediadas pelo glutamato). Tanto o GABA quanto o glutamato exercem a função de regular o início ou o fim da atividade da célula piramidal (fenômeno liga-desliga). Entretanto, há outros neurotransmissores envolvidos (noradrenalina, dopamina, serotonina, acetilcolina e histamina), cujo papel seria intensificar o sinal da eferência e, assim, evitar que a célula seja alvo de estímulos provenientes de outras áreas.

Diversos trabalhos apontam para diferenças neuroanatômicas em pacientes com TPB quando comparados a indivíduos saudáveis. Lyoo et al. (1998) relataram diminuição de volume em lobo frontal,

Tebartz van Elst et al. (2003) em amígdala, hipocampo, CCA e COF. Schmahl et al. (2003) e Weniger et al. (2009) relataram redução de volume da amígdala em imagens de RM de pacientes com TPB, Minzemberg et al. (2008), redução de massa cinzenta em giro cingular anterior e posterior, Irle et al. (2005) e Weniger et al. (2009) em hipocampo, Brunner et al. (2010) em COF-E.

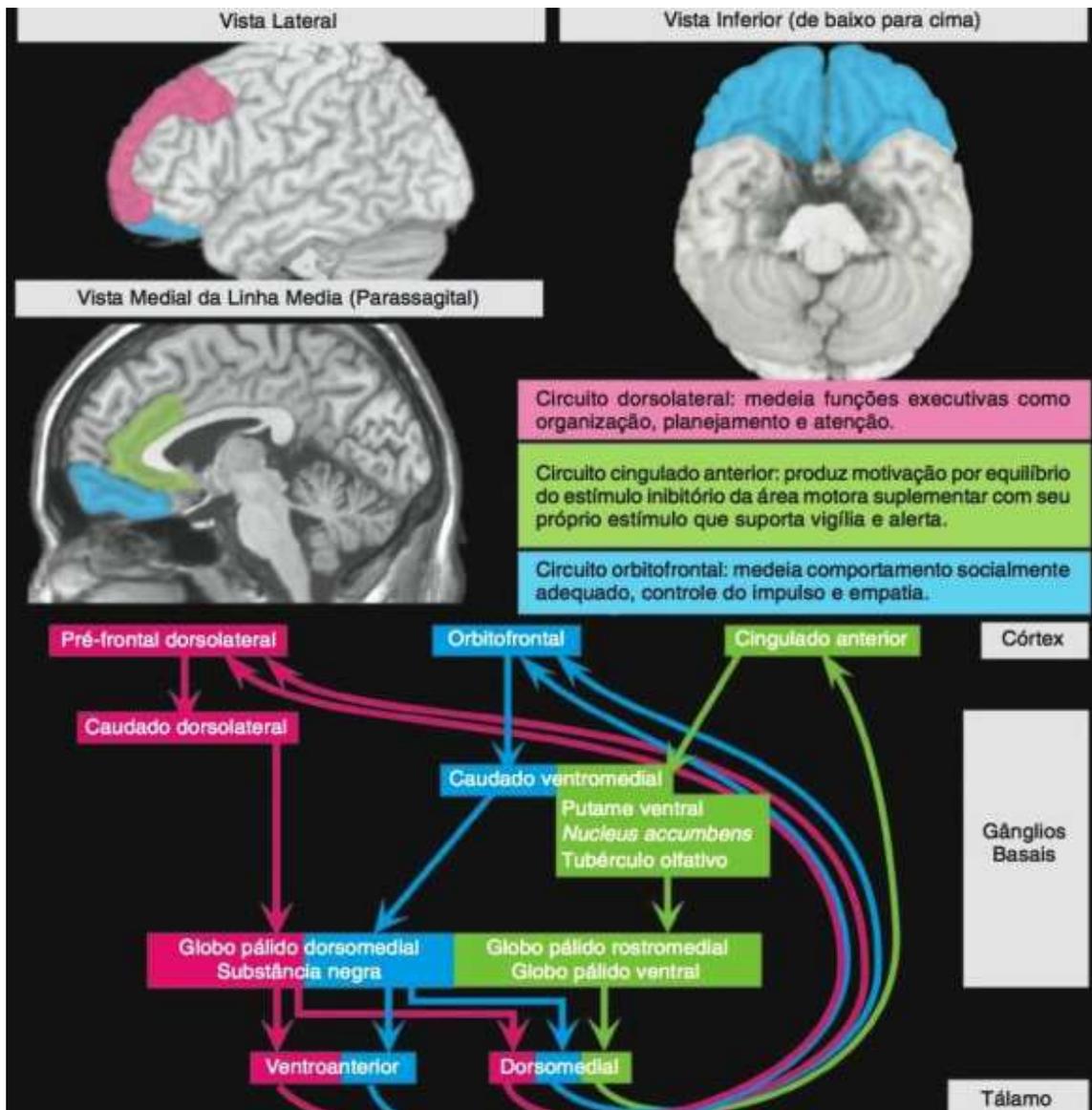
Apesar de resultados conflitantes, estudos realizados com PET, sugerem a presença de disfunções frontolímbicas em PTPB e relacionam tais disfunções ao padrão de descontrole emocional e impulsividade presente nos mesmos. Goyer (1994), De la fuente (1997), Soloff (2000) relataram hipometabolismo em CPF. Juengling et al. (2003) relataram hiperatividade em CCA. Schmahl et al. (2009) compararam mulheres vítimas de eventos traumáticos com e sem TPB. Encontraram que as memórias autobiografadas dos eventos traumáticos eram acompanhadas tanto por aumento de fluxo sanguíneo em CPF (CCA-D, COF-E e CPFDL-D) quanto por diminuição em CPFDL-E, de forma significativamente mais intensa nas vítimas sem TPB. New et al. (2009) relataram que pacientes com TPB, quando expostos à raiva, ativam o COF mais intensamente que controles saudáveis. Estes por sua vez, ativam mais as regiões pré-frontais quando comparados aos PTPB.

Ruocco et al. (2013), em metanálise que considerou estudos com RM, concluíram que o processamento de emoções negativas relaciona-se a um aumento na atividade do giro frontal inferior esquerdo (GFI-E) e à redução de atividade tanto em regiões cerebrais anteriores (CCA e CPFDL), quanto em amígdala bilateralmente. Tal ideia é contrária aos relatos de estudos mais antigos (Herpertz et al. 2001, Beblo et al. 2006 Minzemberg et al. 2007 e Koenigsberg et al. 2009), que descreveram atividade aumentada em amígdala e CPF de PTPB, quando comparados a indivíduos saudáveis. Os achados descritos na metanálise em questão foram consistentes com a teoria de que PTPB apresentam excitação excessiva em resposta a emoções negativas, provavelmente devido a um aumento inapropriado de atividade no CI e a uma comunicação deficiente entre este e o CPF. Ressalta-se que esta rede, quando comprometida em pessoas sem TPB, cursa também com prejuízo na percepção de emoções negativas e conseqüentemente pode atrapalhar o controle das mesmas (Berlim et al. 2005).

A ínsula ocupa um papel central na representação subjetiva de emoções negativas (especialmente o nojo) e conecta-se com diversas outras estruturas implicadas na mesma função, como exemplo, o CCA, córtex temporal superior e amígdala. Um aumento na ativação da ínsula poderia corresponder a vivências mais intensas de emoções negativas, enquanto que atividade reduzida bilateralmente na amígdala e em regiões frontais anteriores, poderia corresponder à capacidade reduzida dos PTPB em utilizar estratégias cognitivas para controlar reações diante de emoções negativas. Já o aumento na atividade do GFI-E (região associada à inibição de respostas) sugere ruptura dos sistemas frontais envolvidos no controle cognitivo, denota deficiência dos

mecanismos inibitórios, necessários na modulação das emoções. Também parece haver um rompimento entre CPFDL e córtex frontal inferior, o que interfere nas tomadas de decisão, flexibilidade cognitiva e controle de resposta motora.

Figura ilustrativa da anatomia superficial e circuitos do CPF



2.2. Estimulação Magnética Transcraniana (EMT)

2.2.1. Revisão Geral Breve

A EMT é um recurso capaz de alterar, de forma segura e não invasiva, a atividade cerebral. Por meio de uma bobina posicionada sobre o escalpo, um campo magnético que atravessa o crânio, de maneira indolor, é gerado e atinge o tecido cerebral (George, Nahas et al. 2003 e Gershon, Dannon et al. 2003). O campo magnético, em contato com o tecido cerebral (caracterizado essencialmente por fenômenos que envolvem a transmissão de sinais elétricos de uma célula para outra), induz no mesmo a formação de correntes elétricas, capazes de despolarizar neurônios e gerar potenciais de ação que poderão se propagar pelo cérebro e determinar efeitos biológicos (Barker et al. 1985). O método surgiu como uma alternativa à estimulação elétrica, técnica dolorosa, até então utilizada na propedêutica neurológica (Amassian, Cracco et al. 1989; Pascual-Leone e Houser, 1993).

Existem diversas possibilidades de estimulação com diferentes finalidades. Dentre as mais utilizadas está a EMTr a qual consiste na aplicação de pulsos únicos (também chamados simples) ou repetidos, na presença ou não de intervalos regulares. Os pulsos simples são empregados na investigação da excitabilidade cortical, em estudos de potencial motor e sensitivo evocado e para fins de mapeamento cerebral. A aplicação de pulsos repetidos ou série de pulsos em um único local visa facilitar ou inibir circuitos neuronais locais, com o intuito de modificar a função neuronal e gerar efeitos biológicos (Rosa 2013). Os pulsos podem variar ainda quanto à intensidade, frequência, local de aplicação e orientação do campo magnético. Quando a frequência dos pulsos é maior do que 1 Hz (geralmente 5 Hz ou mais) dizemos EMTr rápida ou de alta frequência (AF), até 1 Hz denominamos EMTr lenta ou de baixa frequência (BF) (Wasserman, 1998).

O exato mecanismo de ação da EMTr ainda é incerto. Uma possível hipótese seria a modulação da atividade neuronal em determinados circuitos por alterações da neurotransmissão monoaminérgica. Neurônios alvos da EMTr, passariam por modificações, de acordo com os seus respectivos tipos de receptores sinápticos (mediados por GABA, glutamato) e dos efeitos pós-sinápticos (excitatórios ou inibitórios) decorrentes do estímulo. É importante ressaltar que tais alterações, não se restringiriam ao local estimulado. De acordo com Kimbrell et al. (1997), Paus et al. e Wassermann et al. (1997) e Esser et al. (2005) a EMTr modifica a excitabilidade neuronal local, porém também influencia o funcionamento de núcleos corticais ou subcorticais distantes. Isso varia de acordo com as funções e conexões sinápticas do local estimulado.

Em psiquiatria, o maior volume de pesquisas concentra-se no tratamento de pacientes com transtornos depressivos ou esquizofrenia, principalmente em casos de alucinações auditivas

resistentes à farmacoterapia (Rosa 2013). De acordo com o último levantamento de dados para definição de guidelines baseados em evidências positivas, para o uso de EMTr em transtornos psiquiátricos (Lefaucheur et al. 2014), foi encontrado que pacientes com depressão maior, refratários ao tratamento (exceto os casos com sintomas psicóticos, cuja primeira escolha de tratamento seria eletroconvulsoterapia) apresentaram melhora clínica significativa com a EMTr seguindo o protocolo de estimulação de AF em CDLPP-E com nível A de evidência e com nível B de evidência seguindo o protocolo de BF em CDLPP-D. Sintomas negativos de pacientes com esquizofrenia podem melhorar (nível B de evidência) com EMTr de AF em CDLPP-E enquanto que alucinações auditivas diminuiriam (nível C de evidência) com EMTr de AF em córtex têmporoparietal esquerdo. Também existem estudos com achados positivos no tratamento de transtornos ansiosos como: pânico, ansiedade generalizada, TOC e TEPT. Porém, devido aos resultados conflitantes, às falhas e às diferenças metodológicas presentes nos mesmos, por ora pode-se sugerir guidelines de tratamento apenas em relação ao TEPT (nível C de evidência). Estudos classe II demonstraram efeito positivo na redução de sintomas de fissura em dependentes de cocaína (Camprondon et al. 2007), e nicotina (Amiaz et al. 2009 e Prikryl et al. 2014).

Em relação aos efeitos colaterais conhecidos acerca da EMTr, sabe-se que variam de acordo com a intensidade, a frequência e o número de estímulos por sessão. Em geral, os mais comuns (cefaleia, dor no local da aplicação do estímulo, dor no pescoço, dor de dente, parestesias e zumbido temporário) são bem tolerados, menos de 2% dos pacientes desistem do procedimento por tais razões. O único efeito adverso preocupante é a indução de convulsão, considerado raro (pode ocorrer em cerca de 1,4% dos pacientes portadores de epilepsia e em menos de 1% dos indivíduos sem a doença) e associado a protocolos de estimulação de AF (Rossi et al. 2009).

Pacientes com dispositivos metálicos intracranianos (sensíveis à atração magnética), como por exemplo, cliques de aneurisma, fragmentos metálicos, eletrodos ou válvulas e portadores de marcapasso cardíaco tem contraindicação absoluta ao procedimento. Pacientes com histórico de neurocirurgia, aumento da pressão intracraniana e gestantes (pela escassez de dados na literatura) não devem ser submetidos à EMTr, com contraindicação relativa (Rossi et al. 2009).

No Brasil, a técnica é considerada um ato privativo médico desde 2012, indicada para quadros depressivos (uni e bipolar), alucinações auditivas nas esquizofrenias e planejamento de neurocirurgias (CFM, 2012).

2.2.2. EMTr em pacientes com TPB

De acordo com nosso conhecimento, existem apenas dois trabalhos recentemente publicados acerca do tema. Nenhum utilizando o protocolo proposto neste estudo.

Arbabi et al. (2013) relataram o caso de uma paciente com TPB submetida à EMTr. O protocolo utilizado foi de 10 sessões com estimulação ativa durando 5 segundos, pulsos de 10 Hz, espaçados por intervalos de 55 segundos, perfazendo um total de 1500 pulsos por sessão, no CDLPF-E. Houve melhora importante da sintomatologia borderline, inclusive impulsividade (avaliada pela BIS-11) após o término do tratamento, em especial após um mês de seguimento. Ao se comparar imagens obtidas por RMf, antes e depois do procedimento, observou-se diminuição significativa da ativação cerebral nas regiões correspondentes à amígdala, giros temporal e frontal superiores após a intervenção.

Cailhol et al. (2014) analisaram os efeitos da EMTr sobre a severidade dos sintomas em nove pacientes com TPB (destes cinco receberam a intervenção e quatro, estímulo *sham*). Observou-se melhora em todas as variáveis estudadas, porém diferença com significância estatística entre os dois grupos, apenas foi encontrada nos subitens: instabilidade afetiva e raiva. O protocolo utilizado foi de 10 sessões com estimulação ativa durando 5 segundos, pulsos de 10 Hz, espaçados por intervalos de 25 segundos, perfazendo um total de 2000 pulsos por sessão, no CDLPF-D.

3. JUSTIFICATIVA

Levando-se em conta o grave prejuízo funcional de PTPB, a inexistência de tratamento específico para os mesmos e as conseqüentes limitações dos profissionais de saúde para com eles, além dos altos custos gerados aos sistemas de saúde, pensar em novas alternativas de tratamento é fundamental.

Diversos estudos mostraram que a gravidade dos sintomas de PTPB relaciona-se diretamente com o comportamento impulsivo apresentado pelos mesmos. Por conta disso, justifica-se a exploração de novas possibilidades para tratamento de impulsividade.

A escolha da SMA como alvo de estímulo, leva em consideração dois pressupostos básicos: 1) tal região conecta-se íntima ou indiretamente com áreas pré-frontais relacionadas à neurobiologia da impulsividade e do TPB, como o CPFDL, CC, COF, com o córtex insular e amígdalas e 2) os efeitos da EMTr não se restringem ao local estimulado, dependem dos circuitos envolvidos com o mesmo. Além disso, a EMTr sobre a SMA é um procedimento seguro que tem demonstrado resultados positivos no tratamento de transtornos psiquiátricos marcados por comportamento impulsivo como, por exemplo, o TOC e a ST. Embora estejamos falando de patologias que diferem do TPB, as bases neurobiológicas da impulsividade, em tese, seriam as mesmas.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Aplicar e testar os efeitos da Estimulação Magnética Transcraniana repetida sobre SMA de pacientes com Transtorno de Personalidade Borderline.

4.2 Objetivos específicos

Verificar o efeito da EMTr em SMA, sobre a impulsividade de PTPB.

Verificar se a diminuição da impulsividade em PTPB está relacionada com a melhora da qualidade de vida destes pacientes.

5. METODOLOGIA

5.1. Delineamento

Estudo piloto exploratório (experimento clínico aberto não controlado)

5.2. População

Foram recrutados 16 pacientes, de forma sequencial, todos por coincidência do sexo feminino e de preferência destra, com idade entre 18 e 60 anos, cujo esquema farmacológico vinha sem modificação há pelo menos 12 semanas, provenientes de ambulatórios especializados em psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Os pacientes incluídos haviam passado por pelo menos três entrevistas psiquiátricas prévias, realizadas por médicos residentes, seguidas de validação por supervisor sênior. Além disso, vinham sendo acompanhados há no mínimo dezoito meses com persistência do diagnóstico. Por meio de entrevistas clínicas estruturadas concluiu-se a avaliação diagnóstica (baseada em critérios do DSM-IV-TR e da DIB-R), bem como, investigou-se comorbidades (considerando o DSM-IV-TR, MINI, módulo de TDAH do questionário K-SADS-E, adaptado para adultos). Todas as entrevistas foram realizadas por médicos residentes de psiquiatria devidamente treinados.

Foram excluídos todos os pacientes com comorbidades psiquiátricas, contraindicação à EMTr e QI estimado < 80. A avaliação completa incluiu questionário com dados clínicos relevantes não abordados pelos demais instrumentos (medicações em uso, número de hospitalizações, época do diagnóstico), questionário para informações demográficas, sociais e medidas clínicas como Impulsividade (*BIS-11*), Qualidade de Vida (*WHOQOL-Brief*) e Impressão Clínica Global (*CGI*).

5.3. Instrumentos de Pesquisa

5.3.1. *Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI.*

Entrevista diagnóstica estruturada traduzida para o português e validada segundo metodologia preconizada (Amorim, 2000). Compreende 19 módulos, os quais exploram 17 transtornos do eixo-I do DSM IV, risco de suicídio e o transtorno de personalidade antisocial. Estudos de validade e confiabilidade comparando o MINI com o *SCID-I (Structural Clinic Interview for DSM)* e o *CID-10 (Composite International Interview for CID - 10)* mostraram que o *MINI* tem níveis aceitavelmente altos nestes parâmetros (valores kappa entre 0,51 a 0,90), com sensibilidade $\geq 0,7$ e especificidade e valores preditivos negativos $\geq 0,85$. Possui um menor tempo de aplicação em relação aos outros dois instrumentos (Sheehan et al. 1998).

5.3.2. Módulo de TDAH do questionário *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia -- K-SADS*, adaptado para adultos.

O *K-SADS* é uma entrevista semiestruturada, amplamente utilizada em psiquiatria da infância e adolescência para avaliação de transtornos psiquiátricos passados e atuais do *DSM-IV-TR* (Ambrosini 2000), traduzida para o português (Mercadante et al. 2005). A seção correspondente ao diagnóstico de TDAH foi adaptada para a sintomatologia apresentada em adultos seguindo metodologia preconizada (Grevet et al. 2005).

5.3.3. *Revised Diagnostic Interview for Borderline -- DIB-R*

Um dos primeiros e mais conhecidos instrumentos diagnósticos do TPB na literatura internacional. Coleta dados em quatro áreas consideradas importantes para o diagnóstico de TPB (afeto, cognição, padrão de ação impulsiva e relacionamentos interpessoais) (Zanarini et al., 1989). Avaliam-se 97 itens relacionados com o modo de sentir e pensar do paciente nos últimos dois anos. Complementa-se com dados familiares e de prontuários. A versão utilizada em português apresenta confiabilidade adequada (coeficiente de correlação intraclassa = 0.98) (Schestatsky et al, 2003).

5.3.4. *Clinical Global Impression -- CGI*.

Escala amplamente empregada em estudos clínicos em psiquiatria devido à sua extrema simplicidade e sua confiabilidade amplamente testada. Compõe-se de duas subescalas: gravidade da doença (*CGI-S*) e melhora global (*CGI-I*), avaliadas com escore de 1 a 7 (valores mais altos significam maior gravidade ou piora clínica), (Guy, 2000).

5.3.5. *Barratt Impulsiveness Scale -- BIS-11*.

Escala autoaplicável, com pontuação variando de 30 a 120 pontos. Altos escores indicam a presença de comportamentos impulsivos. Além de um escore global, a *BIS-11* permite o cálculo de escores parciais referentes a três subdomínios da impulsividade, sendo eles a impulsividade motora, atencional e por não planejamento. Um dos instrumentos mais utilizados na literatura mundial para avaliação da impulsividade. Útil em estudos em neurobiologia da impulsividade na caracterização dos diferentes tipos de impulsividade medidos pelo modelo de Barratt (Paaver et al. 2007). Tal modelo apresenta importante relação com outros modelos em neurociências sobre impulsividade e sobre aspectos anátomo-funcionais dos circuitos pré-frontais (Fuster et al. 2008) Utilizada a versão em português, traduzida e adaptada para os padrões transculturais conforme metodologia preconizada (Malloy-Diniz et al. 2010).

5.3.6. World Health Organization Quality of Life Instrument - Short Version – WHOQOL-brief.

Trata-se da versão abreviada da WHOQOL-100, escala com 100 perguntas, desenvolvida pela organização mundial de saúde (The-WHOQOL-Group 1998). Contém 26 questões, duas relacionadas com a qualidade de vida e status de saúde global e as demais representam cada uma das 24 facetas de qualidade de vida que compõem a *WHOQOL-100*. A versão em português foi produzida segundo, metodologia preconizada e as características psicométricas preencheram os critérios de desempenho exigidos (Fleck et al. 2000).

5.4. Descrição do Procedimento

Foi utilizado um estimulador magnético da marca Neurosoft Neuro-MS (Neurosoft Ltd, Russia) e uma bobina em forma de oito para o procedimento. No período de quatro semanas consecutivas, foram realizadas 20 sessões (5 por semana de segunda a sexta-feira). As duas primeiras com duração, respectivamente, de oito e 16 minutos, as 18 restantes duraram 20 minutos.

A região estimulada, área motora suplementar (SMA), foi definida de acordo com o sistema internacional 10-20 EEG, o vértex (Cz) foi medido em cada paciente e a SMA foi estimada como 15% da distância entre ínion e násion anterior ao Cz e sobre a linha média do seio sagital. A bobina foi posicionada com o cabo apontado para a região occipital, sobre a linha média sagital.

Antes da primeira sessão semanal, cada paciente teve aferido (tanto à direita quanto à esquerda) o limiar motor de repouso (LMr), definido como o estímulo de menor intensidade necessário para provocar um movimento do polegar em 5/10 tentativas de estimulação do córtex motor (Gates 1992 e Pascual-Leone 1993). Tal método tem sido reportado como tão sensível quanto o método baseado em eletroencefalograma para detecção de LMr (Pridmore et al. 1998). Os parâmetros utilizados foram 100% do menor LMr encontrado (seja à direita ou à esquerda), frequência de 1Hz, por 20 minutos, sem intervalos. As pacientes permaneceram sentadas confortavelmente em uma cadeira durante todo o procedimento, com a recomendação de permanecerem em silêncio e o mais relaxadas, possível.

5.5. Análise Estatística

Análises estatísticas foram realizadas pelo programa SPSS versão 18.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a distribuição dos dados. Em um primeiro momento foram calculadas as diferenças de escores das medidas clínicas (CGI, BIS-11, WHOQOL-brief) e fisiológicas (LM) antes e depois da intervenção (em médias e desvio padrão, quando adequado, em mediana e quartis quando dados não paramétricos). Correlação de Pearson foi aplicada

para examinar diminuição da impulsividade e melhora da qualidade de vida, bem como efeito do aumento do LM sobre a diminuição de impulsividade e melhora da qualidade de vida.

5.6. Considerações Éticas

Foi garantido pelos entrevistadores o caráter confidencial da avaliação e a não veiculação da identidade das participantes. Todas receberam informações sobre os objetivos do estudo e foram solicitadas a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HCPA (sob o protocolo de número 09-547), reconhecido pelo o Comitê Nacional de Ética em Pesquisa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amassian VE, Cracco RQ, MacCabee PJ (1989): Focal cerebral and peripheral nerve stimulation in man with magnetic coil. *Exp Neurol* 103: 282-289.
- Amorim P (2000): Mini International Neuropsychiatric Interview – MINI. Validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.2, p.106–115.
- Ambrosini PJ (2000): Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 39(1), 49-58.
- Amiaz RD, Levy D, Valniger L, Zangen A (2009): Repeated High-frequency transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex reduces cigarette craving and consumption. *Addiction* 104: 653-660.
- Arbabi M, Hafizi S, Ansari S, Oghabian MA, Hasani N (2013): High frequency TMS for the management of Borderline Personality Disorder: a case report. *Asian J Psychiatr*, 6(6), 614-617.
- American Psychiatry Association (2000): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision. *American Psychiatric Publishing*.
- American Psychiatry Association (2014). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. *American Psychiatric Publishing*.
- Barnow S, Volker KA, Moller B, Freyberger HJ, Spitzer C, Grabe HJ, Daskalakis ZJ (2009): Neurophysiological correlates of borderline personality disorder: a transcranial magnetic stimulation study. *Biol Psychiatry*, 65(4), 313-318.
- Barker A, Freeston I, Jalinous R, Jarrat J (1985): Non invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet*, 2:1106-7.
- Barr MS, Fitzgerald PB, Farzan F, George TP, Daskalakis ZJ (2008): Transcranial magnetic stimulation to understand the pathophysiology and treatment of substance use disorders. *Curr Drug Abuse Rev*, 1:328–39.
- Beblo T, Driessen M, Mertens M, et al. (2006): Functional MRI correlates of the recall of unresolved life events in borderline personality disorder. *Psychol Med* 36: 845–56.
- Bender DS, Dolan RT, Skodol AE, Sanislow CA, Dyck IR, McGlashan TH, Gunderson JG (2001): Treatment utilization by patients with personality disorders. *Am J Psychiatry*, 158(2), 295-302.
- Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD (2005): Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*;162:2360–2373
- Binks CA, Fenton M, McCarthy L, Lee T, Adams CE, Duggan C. (2006). Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*.
- Brodsky BS, Malone KM, Ellis SP, Dulit RA, Mann JJ (1997): Characteristics of borderline personality disorder associate with suicidal behavior. *Am J Psychiatry*, 154, 1715-19.
- Brunner R, Henze R, Parzer P (2010): Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female

- adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific? *Neuroimage*, 49: 114–20.
- Cailhol L, Roussignol B, Klein R, Bousquet B, Simonetta-Moreau M, Schmitt L, . . . Birnes P. (2014): Borderline personality disorder and rTMS: a pilot trial. *Psychiatry Res*, 216(1), 155-157.
- Camprodon JA, Martinez-Raga J, Alonso-alonso M, Shih MC, Pascual-Leone A (2007): One session of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation transiently reduces cocaine craving. *Drug Alcohol depend* 86(1): 91-94.
- Conselho Federal de Medicina (2012). Conselho aprova nova técnica para tratamento de alucinações auditivas e depressão. http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=article&id=22874:alucinacoes-auditivas-e-depressoes&catid=3.
- Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen (2006): The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res* 174:403-12.
- Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, Christensen BK (2007). The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res Rev*. Dec; 56(2):427-42. Epub 2007 Sep 29. Review.
- Davidson JR (2002): Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry*; 51:68–80
- De Jesus DR, Gil A, Barbosa L, Lobato MI, Magalhaes PV, Favalli GP, . . . Belmonte-de-Abreu PS. (2011): A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res*, 188(2), 203-207.
- De La Fuente JM, Goldman S, Stanus E, Vizuete C, Morlan I, Bobes J, Mendlewicz J (1997): Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 31(5), 531-541.
- Dowson J, Bazanis E, Rogers R, Prevost A, Taylor P, Meux C, . . . Sahakian B (2004): Impulsivity in patients with borderline personality disorder. *Compr Psychiatry*, 45(1), 29-36.
- Dum RP, Strick PL (1991): The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, 11(3), 667-689.
- Esser SK, Hill SL, Tononi G (2005): Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits. *J Neurophysiol*; 94:622-39.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J (2002): A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. Feb 15;114(1):11-22.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J (2002): Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol*. Jul;113(7):1136-41.
- Fleck MP, Louzada S, Xavier M, Chachamovich E, Vieira G, Santos L, Pinzon V (2000): Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-brief. *Rev Saude Publica*, 34(2), 178-183.

- Fuster JM. The prefrontal cortex. Amsterdam: Academic Press / Elsevier; 2008.
- Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A. Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. *Epilepsia*. 1992 May-Jun;33(3):504-8.
- George, M. S., Z. Nahas, F. A. Kozel, S. H. Lisanby, T. E. Schlaepfer, F. A. Kozel e B. D. Greenberg (2003). "Transcranial Magnetic Stimulation." *Neurosurgery Clinics of North America* 14: 283-301.
- Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*. 2003 May;160(5):835-45. Review.
- Goyer PF, Andreason PJ, Semple WE, Clayton AH, King AC, Compton-Toth BA, Schulz SC, Cohen RM: Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:21–28
- Grant, B. F., Chou, S. P., Goldstein, R. B., Huang, B., Stinson, F. S., Saha, T. D., . . . Ruan, W. J. (2008). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*, 69(4), 533-545.
- Grevet, E. H., Bau, C. H., Salgado, C. A., Ficher, A., Victor, M. M., Garcia, C., . . . Belmonte-De-Abreu, P. (2005). [Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E]. *Arq Neuropsiquiatr*, 63(2A), 307-310.
- Gross R, Olfson M, Gameroff M, et al. Borderline personality disorder in primary care. *Arch Intern Med* 2002; 162: 53–60.
- Gurvits IG, Koenigsberg HW, Siever LJ (2000): Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23:27–40.
- Guy W: Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Modified From: Rush J, et al.: *Psychiatric Measures*, APA, Washington DC, 2000.
- Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, et al. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 292–98.
- Irle, E., Lange, C., & Sachsse, U. (2005). Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, 57(2), 173-182. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.10.004
- Juengling, F. D., Schmahl, C., Hesslinger, B., Ebert, D., Bremner, J. D., Gostomzyk, J., . . . Lieb, K. (2003). Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 37(2), 109-115.
- Koenigsberg HW, Fan J, Ochsner KN, et al. Neural correlates of the use of psychological distancing to regulate responses to negative social cues: a study of patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 854–63.
- Koenigsberg, H. W., Siever, L. J., Lee, H., Pizzarello, S., New, A. S., Goodman, M., . . . Prohovnik, I. (2009). Neural correlates of emotion processing in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 172(3), 192-199. doi: 10.1016/j.psychres.2008.07.010

- Lefaucheur, J-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), *Clinical Neurophysiology*, doi:http://dx.doi.org/ 10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A. S., & Leweke, F. (2011). Borderline personality disorder. *Lancet*, 377(9759), 74-84. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61422-5
- Lieb K, Vollm B, Rucker G, Timmer A, Stoff ers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 4–12.
- Lyoo, I. K., Han, M. H., & Cho, D. Y. (1998). A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord*, 50(2-3), 235-243.
- Malloy-Diniz, L.F. et al. Neuropsicologia das funções executivas. In: FUENTES, D. et al. (Eds.). *Neuropsicologia: Teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed, 2008b. Cap. 11, p.187-206.
- Malloy-Diniz, LF. (2010). Tradução e adaptação cultural da Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 59, 99-105.
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol*, 9(1), 95-100. doi: 10.1017/S1461145705005729
- Mercadante MT, Asbahar F, Rosario MC, Ayres AM, Karman L, Ferrari MC, Assumpção MC, Miguel EC. K-SADS, entrevista semi-estruturada para diagnóstico na psiquiatria da infância, versão epidemiológica. FMUSP São Paulo. 2005
- Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ. Fronto-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res* 2007; 155: 231–43.
- Minzenberg, M. J., Fan, J., New, A. S., Tang, C. Y., & Siever, L. J. (2008). Frontolimbic structural changes in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 42(9), 727-733. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.07.015
- Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1783-1793.
- New AS, Hazlett EA, Newmark RE, et al. Laboratory induced aggression: a positron emission tomography study of aggressive individuals with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 1107–14.
- Nose M, Cipriani A, Biancosino B, Grassi L, Barbui C. Efficacy of pharmacotherapy against core traits of borderline personality disorder: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 345–53.
- Oldham, J. M. (2006). Borderline personality disorder and suicidality. *Am J Psychiatry*, 163(1), 20-26. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.20
- Paaver, M., Nordquist, N., Parik, J., Harro, M., Orelund, L., & Harro, J. (2007). Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in

- visual information processing. *Psychopharmacology (Berl)*, 194(4), 545-554. doi: 10.1007/s00213-007-0867-z
- Paris, J. (2004). Is hospitalization useful for suicidal patients with borderline personality disorder? *J. Pers. Disord.* 18 (3): 240–7. DOI:10.1521/pedi.18.3.240.35443. PMID 15237044.
- Pascual-Leone, A. e C. M. Houser (1993). "Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers." *Eletroencefalogramy* 89: 120-130.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., Evans, A.C., 1997. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience* 17 (9) 3178–3184.
- Prado-Lima, P. (2009). Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo, *Rev Bras Psiquiatr*, 31(Supl II):58-65
- Pridmore S, Fernandes Filho JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *J ECT.* 1998 Mar;14(1):25-7.
- Prikryl R, Ustohal L, Kucerova HP, Kasperek T, Jarkovsky J, Hublova V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cigarette consumption in schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;49:30-5.
- Raine, A., & Yang, Y. (2006). Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 1(3), 203-213. doi: 10.1093/scan/nsi033
- Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2012 Apr;37(5):1144-51. doi: 10.1038/npp.2011.300
- Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M, et al. (2007): Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry* Oct;68(10):1528-32.
- Rosa MO, Rosa MA. (2013). Estimulação Magnética Transcraniana em Psiquiatria: Guia Básico, 2ª ed. São Paulo: Sarvier.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of, T. M. S. C. G. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120(12), 2008-2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
- Ruocco, A.C., Amirthavasagam, S., Choi-Kain, L. W., McMMain, S. F. (2013) Neural Correlates of Negative Emotionality in Borderline Personality Disorder: An Activation-Likelihood-Estimation Meta-Analysis. *Biological Psychiatry* 73 (2) 153 DOI:10.1016/j.biopsych.2012.07.014
- Salavert, J., Gasol, M., Vieta, E., Cervantes, A., Trampal, C., & Gispert, J. D. (2011). Fronto-limbic dysfunction in borderline personality disorder: a 18F-FDG positron emission tomography study. *J Affect Disord*, 131(1-3), 260-267.

- Schestatsky, S. Fatores ambientais e vulnerabilidade ao transtorno de personalidade borderline: um estudo caso-controle de traumas psicológicos precoces e vínculos parentais percebidos em uma amostra brasileira de pacientes mulheres. Tese de Doutorado – Universidade Federal Do Rio Grande Do Sul. Porto Alegre, 2005
- Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner DJ (2003). Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res*; **122**: 193–98.
- Schmahl C, Brenner JD (2006): Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, 40(5), 419-427.
- Schmahl C, Berne K, Krause A (2009): Hippocampus and amygdala volumes in patients with borderline personality disorder with or without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci*; 34: 289–95.
- Siebner HR Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998): Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21:1209–1212.
- Sheehan DV et al (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of Clinical Psychiatry*, v.58, v.22-33.
- Skodol AE, Oldham JM (1991): Assessment and diagnosis of borderline personality disorder. *Hosp Community Psychiatry*, 42 (10), 1021-28.
- Skodol AE, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA, Livesley WJ, Siever LJ (2002): The borderline diagnosis I: psychopathology, comorbidity, and personality structure. *Biol Psychiatry*, 51(12), 936-950.
- Soloff PH, Lynch K G, Kelly TM, Malone K M, Mann JJ (2000): Characteristics of suicide attempts of patients with major depressive episode and borderline personality disorder: a comparative study. *Am J Psychiatry*, 157(4), 601-608.
- Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Becker, C., Greer, P. J., Kelly, T. M., & Constantine, D. (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, 123(3), 153-163.
- Spinella M (2004). Neurobehavioral correlates of impulsivity: evidence of prefrontal involvement. *Int J Neurosci*, 114(1), 95-104. doi: 10.1080/00207450490249347
- Tanji J (1994): The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res*, 19 (3), 251-268.
- Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegele K, Lemieux L, . . . Ebert D (2003): Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 54(2), 163-171.
- Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. (2001): The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry*, 58 (6), 590-596.
- Torgersen J. Epidemiology. In: Oldham J, Skodol, AE, Bender, DS (2005): Textbook of personality

- disorders. Washington, DC: *American Psychiatric Publishing*, 129–41.
- Wassermann EM, Grafman J (1997): Combining transcranial magnetic stimulation and neuroimaging to map the brain. *Trends Cogn Sci.* Sep;1(6):199-200.
- Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R (1998): Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters* **250**, 141-144.
- Wassermann EM, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL (2001). Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biological Psychiatry* **50**, 377- 382.
- Weniger G, Lange C, Sachsse U, Irlé E. (2009): Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* **34**: 383–88.
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999): Differential effect on motor cortical inhibition induced by blockade of GABA Uptake in humans. *J Physiol* **517**:591-597.
- Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR (1989): De revised diagnostic interview for borderlines: discriminating BPD from other axis II disorders. *J Personal Disord*, **3**:10 -18.

7. ARTIGO

Submetido para publicação na revista: **Neuromodulation**, sob o protocolo de número:
1405-08-2014

Melhora dos sintomas de impulsividade e da qualidade de vida no transtorno de personalidade borderline (TPB) com o uso coadjuvante da estimulação magnética transcraniana de repetição (EMTr) à psicofarmacoterapia: associação com mudança de limiar motor

Autores:

Cíntia V. Cruz Heidemann*, Danilo Rocha de Jesus^{***}, Daniel Fucks*, Ana Beatriz Zimmermann*, Ana Carolina Friederich*, Maria Inês Lobato*, Marco Antonio Marcolin**, Zafiris J. Daskalakis^{***}, Paulo Belmonte-de-Abreu*.

*Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul-RS, Porto Alegre, Brasil.

**Instituto de Psiquiatria da universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

***Centre for Addiction and Mental Health, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Tabelas no final do artigo

Figuras no final do artigo

Correspondência: Cíntia Vasques Cruz Heidemann

Rua Jari, 735/201. Passo da Areia, Porto Alegre. Rio Grande do Sul. Brasil.

CEP: 91350-170

Celular: +55 51 81204746

Email: ci.heidemann@gmail.com

RESUMO

Evidências consistentes sugerem que córtex motor e pré-motor conectam-se a regiões cerebrais pouco inibidas que estão envolvidas com comportamentos impulsivos e com o transtorno de personalidade borderline (TPB), como por exemplo, o córtex dorsolateral pré-frontal (CDLPF), córtex orbitofrontal (COF), córtex insular (CI) e amígdalas. Hipotetizamos que os efeitos inibitórios da estimulação magnética transcraniana repetida de baixa frequência (EMTr) sobre a área motora suplementar (SMA, do inglês *supplementary motor area*) de pacientes com TPB, poderiam diminuir a excitabilidade cortical e subcortical das regiões hipoinibidas associadas à impulsividade, levando conseqüentemente a uma diminuição do comportamento impulsivo. Oito pacientes foram submetidos a 20 sessões de EMTr, com frequência de 1Hz, 100% do limiar motor de repouso (LM), durante 20 minutos, sem intervalos. Finalizada a intervenção, observou-se redução dos escores iniciais de impulsividade (BIS-11), aumento da qualidade de vida (WHOQOL-brief) e melhora da impressão clínica global (CGI) de maneira estatisticamente significativa. Os sintomas de melhora foram correlacionados com um aumento do LM à direita. Os resultados persistiram ao longo de um mês de seguimento. A EMTr de baixa frequência sobre a SMA resultou em melhora significativa da impulsividade e qualidade de vida em pacientes com TPB, possivelmente devido à diminuição da excitabilidade cortical em hemisfério direito.

Palavras chaves: transtorno de personalidade borderline, impulsividade, estimulação magnética transcraniana repetida de baixa frequência.

INTRODUÇÃO

Diversos estudos sugerem que o comportamento extraordinariamente impulsivo de pacientes com TPB relaciona-se diretamente ao severo prejuízo funcional e às altas taxas de suicidabilidade apresentados pelos mesmos.¹⁻³ De acordo com a literatura, disfunções em redes frontolímbicas estão presentes em diversas patologias marcadas por impulsividade, inclusive o TPB.²⁻⁷ Há relatos tanto de hipoatividade⁸⁻¹⁰ quanto de hiperatividade (córtex cingular anterior)¹¹ em regiões pré-frontais e amígdala de pacientes com TPB, quando comparados a indivíduos saudáveis.⁷ Diminuição volumétrica em regiões pré-frontais¹²⁻¹⁴ e amígdala também já foram descritas.^{12,15,16} Berlim e colegas (2005) encontraram padrão de impulsividade semelhante entre os pacientes com TPB e aqueles com lesão em COF (condição neurológica associada à impulsividade extrema).¹⁷ Achados descritos em metanálise recente (Ruocco et al. 2013) foram consistentes com a teoria de que no TPB ocorre excitação excessiva em resposta a emoções negativas, provavelmente devido a um aumento inapropriado de atividade em CI, bem como a uma comunicação deficiente deste com regiões pré-frontais.

Barnow e colegas (2009), através de EMT, demonstraram que pacientes com TPB apresentam diminuição do período de silêncio cortical (CSP, do inglês *cortical silente period*) em CDLPF-D. O CSP é um paradigma neurofisiológico que reflete inibição cortical (corresponde à interrupção da contração muscular voluntária produzida por EMT do córtex motor contralateral).¹⁸ Quanto menor o CSP, menos inibido ou mais excitável encontra-se a região cerebral em questão. Outros autores, através de EMT, também relataram alterações de inibição e excitabilidade corticais em diferentes transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas.¹⁹⁻²⁸ A EMT, aplicada de forma repetida (EMTr), pode modificar não só a excitabilidade neuronal local, como também influenciar no funcionamento de núcleos corticais ou subcorticais distantes,²⁹⁻³² de modo seguro e não invasivo.³³ Tal técnica, quando aplicada sobre a SMA, demonstra efetividade em reduzir a excitabilidade cortical de algumas patologias marcadas por comportamento impulsivo.^{25,34} A SMA interliga-se com regiões cerebrais relacionadas ao circuito da impulsividade, como COF, CDLPF, CCA e CI.³⁵⁻³⁸ Logo, é plausível esperar um efeito biológico indireto sobre tais redes via estimulação da SMA. Este estudo se propôs a avaliar os efeitos da EMTr sobre a SMA em indivíduos com TPB.

MÉTODOS

Este é um estudo piloto, aberto, sobre EMTr em SMA como coadjuvante no tratamento de pacientes com TPB. Foram recrutados 16 pacientes, de forma sequencial. Todos, por coincidência, do sexo feminino e preferência destra, com idade entre 18 e 60 anos, cujo esquema farmacológico vinha

sem modificação há pelo menos 12 semanas (assim permanecendo ao longo da intervenção), provenientes de ambulatórios do HCPA especializados em psiquiatria. Os pacientes incluídos haviam passado por pelo menos três entrevistas psiquiátricas prévias, realizadas por médicos residentes, seguidas de validação por supervisor sênior. Além disso, vinham sendo acompanhados há, no mínimo, dezoito meses com persistência do diagnóstico. Por meio de entrevistas clínicas estruturadas baseadas em critérios do DSM-IV-TR³⁹ e do DIB-R⁴⁰ (do inglês, *Diagnostic Interview Borderline – Revised*), foi concluída a avaliação diagnóstica. A investigação de comorbidades se baseou no DSM-IV-TR, MINI (do inglês, *Mini International Neuropsychiatry Interview*)⁴¹ e módulo de TDAH do questionário K-SADS-E, adaptado para adultos.⁴² Foram excluídos pacientes com quaisquer comorbidades psiquiátricas, bem como aqueles com contraindicação à EMTr³³ e QI estimado <80. A avaliação completa incluiu questionário para informações demográficas, sociais e medidas clínicas como impulsividade (BIS-11)^{43,44}, qualidade de vida (WHOQOL-Brief)⁴⁵ e impressão clínica global (CGI).⁴⁶ Todos os pacientes leram e assinaram o termo de consentimento informado aprovado pelo comitê de ética local.

Utilizamos o estimulador Neurosoft Neuro-MS (Neurosoft Ltd, Rússia) e uma bobina em forma de oito para o procedimento. No período de quatro semanas consecutivas foram realizadas 20 sessões (com intervalos de dois dias nos finais de semana). De acordo com o sistema internacional 10-20 EEG, o vértex (Cz) foi medido em cada paciente e a SMA foi definida como 15% da distância entre ínion e nâsion anterior ao Cz sobre a linha média do seio sagital. A bobina foi posicionada com o cabo apontado para a região occipital, sobre a linha média sagital. Antes da primeira sessão semanal, cada paciente teve aferido tanto à direita quanto à esquerda seu o limiar motor de repouso (LM), definido como o estímulo de menor intensidade necessário para provocar um movimento do polegar em 5 de 10 tentativas de estimulação do córtex motor. Tal método tem sido reportado como tão sensível quanto o método baseado em eletroencefalograma (EEG) para detecção de LM.⁴⁷ Os parâmetros utilizados foram 100% do menor MT encontrado (seja à direita ou à esquerda), frequência de 1 Hz, duração de 20 minutos, sem intervalo. As duas primeiras sessões duraram, respectivamente, oito e 16 minutos; as 18 restantes, 20 minutos. As pacientes permaneceram sentadas confortavelmente em uma cadeira durante todo o procedimento, com a recomendação de permanecerem em silêncio e o mais relaxadas, possível.

Análises estatísticas foram realizadas pelo programa SPSS versão 18. O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para verificar a distribuição dos dados. Em um primeiro momento foram calculadas as diferenças de escores das medidas clínicas (CGI, BIS-11, WHOQOL- Brief) e fisiológicas (LM) antes e depois da intervenção (em médias e desvio padrão, quando adequado, em mediana e quartis quando dados não paramétricos). Correlação de Pearson foi aplicada para examinar diminuição da

impulsividade e melhora da qualidade de vida, bem como efeito do aumento do LM sobre a diminuição de impulsividade e melhora da qualidade de vida.

RESULTADOS

A tabela 1 mostra as características sócio-demográficas e clínicas da população em estudo. Dos 16 pacientes avaliados inicialmente, apenas oito completaram o estudo. Cinco foram excluídos devido à presença de comorbidades psiquiátricas (TDAH, Transtorno de Humor Bipolar, Depressão Maior, Dependência de múltiplas drogas), dois abandonaram antes de completar a segunda semana de intervenção (alegando dificuldades de deslocamento) e um foi excluído por modificação do tratamento farmacoterápico durante a intervenção. Somente os pacientes que completaram o estudo entraram na análise. Nenhum dos pacientes submetidos à EMTr referiu quaisquer efeitos colaterais.

Medidas clínicas basais (*baseline*), ao final da quarta semana de tratamento (S4) e após um mês de seguimento (S8), estão presentes na tabela 2. A população em questão apresentou melhora significativa da impressão clínica global (*CGI*) no final da intervenção e manteve o benefício ao longo de um mês ($t = 6,355$, d.f. = 7, $p = 0.000$). Houve redução significativa da impulsividade (*BIS-11*) após a intervenção ($t = 3,767$ d.f. = 7, $p = 0.007$), principalmente da impulsividade por não planejamento (*BIS-11/DP*) ($t = 4.496$, d.f. = 7, $p = 0.003$). Não houve redução significativa da impulsividade atencional (*BIS-11/DA*). Tais modificações persistiram ao longo de um mês de seguimento. Observamos melhora significativa na qualidade de vida (*WHOQOL – brief*) após a intervenção ($t = 4.513$, d.f. = 7, $p = 0.003$) que persistiu após um mês de seguimento ($t = 3.942$, d.f. = 7, $p = 0.006$).

Medidas fisiológicas basais, S4 e S8 estão presentes na tabela 3. Observamos aumento mais significativo do MT direito ($t = 5.264$, d.f. = 7, $p = 0.001$) ao longo da intervenção em relação ao MT esquerdo ($t = 2.928$, d.f. = 7, $p = 0.022$) que persistiu ao longo de um mês.

Coefficientes de determinação entre medidas clínicas e fisiológicas estão presentes nas figuras 1 e 2. Houve forte correlação entre a diminuição dos sintomas de impulsividade (*BIS-11*) e o aumento do LM direito após a intervenção ($r = 0,791$, d.f. = 7, $p = 0,019$) e no seguimento de um mês ($r = 0,812$, d.f.= 7, $p = 0,014$). Encontramos uma correlação muito forte entre diminuição de impulsividade (*BIS-11*) e aumento da qualidade de vida (*WHOQOL-Brief*) ($r = -0,941$ $p = 0,001$), que se manteve ao longo de um mês ($r = -0,888$ $p = 0,003$).

DISCUSSÃO

De acordo com nosso conhecimento, este é o único estudo que testou os efeitos da EMTr na SMA de pacientes com TPB. Encontramos melhora significativa da impulsividade com benefícios persistentes por pelo menos um mês no grupo estudado. Quando analisados individualmente,

percebemos que cinco dos oito pacientes submetidos à EMTr apresentaram melhora significativa, exatamente os mesmos cujos LM aumentaram com maior proeminência. Embora tal paradigma neurofisiológico não seja tão consistente para refletir inibição cortical, a variação individual nos pacientes estudados pode estar relacionada a uma diminuição de excitabilidade cortical que levou à melhora do padrão de impulsividade e, conseqüentemente, da qualidade de vida. Os resultados obtidos diante da estimulação da SMA podem ser compreendidos levando-se em conta que os efeitos da EMTr não se restringem ao local estimulado.^{48,49} Além disso, a SMA conecta-se íntima ou indiretamente com áreas pré-frontais (CPFDL, CC, COF), com o córtex insular e com a amígdala (regiões subcorticais associadas ao comportamento impulsivo). Tais achados estão de acordo com as ideias mais recentes presentes na literatura acerca de pacientes com TPB: 1) padrão de inibição cortical diminuído e relacionado à impulsividade, 2) comportamento impulsivo relacionado a severo prejuízo funcional.^{2,17,18}

O tamanho pequeno da amostra é uma limitação deste estudo, bem como a ausência da condição *sham*, sem a qual não podemos estimar o efeito placebo. Porém este, quando presente, tende a ser transitório e a melhora clínica das pacientes estudadas persistiu por no mínimo quatro semanas após a última sessão. Além disso, a melhora associada à alteração do MT dificilmente seria explicada por efeito placebo, mas a possibilidade de alterações neurofisiológicas serem substratos biológicos de um efeito placebo não pode ser excluída. Outra limitação foi o uso concomitante de medicações, porém as doses vinham estáveis há três meses e assim permaneceram passadas quatro semanas da intervenção, logo seria difícil explicar tais resultados como decorrentes das medicações em uso. O fato de pacientes com comorbidades psiquiátricas terem sido excluídos da amostra diminui a validade externa de nossos achados, visto que indivíduos com TPB apresentam, em mais de 80% dos casos, outros transtornos mentais.³⁴ Por outro lado, esta medida aumenta a validade interna de nossos achados. Os dados do presente estudo não podem ser generalizados para todos os pacientes com diagnóstico de TPB, visto que, de acordo com a CGI, pacientes com maior severidade do quadro não foram submetidos à intervenção. Os mesmos poderiam, teoricamente, apresentar uma evolução diferente caso recebessem o mesmo protocolo.

Embora se trate de um estudo com limitações, diante dos resultados expressivos infere-se que futuros tratamentos para pacientes com TPB possam ser baseados no manejo do controle de impulsos. Esperamos, com tal proposta, obter melhora consistente na sintomatologia borderline, ainda não alcançada pelos tratamentos disponíveis.

Por fim, nossos resultados servem de base para que se realize um ensaio clínico duplo cego randomizado a fim de testar se as melhoras clínicas observadas nos pacientes com TPB são de fato resultados da EMTr sobre a SMA.

Tabela 1. Características sócio-demográficas e clínicas da população em estudo

I D	Idade (anos)	Escolaridade (anos)	Estado Civil	Início dos sintomas (anos)	Número de Hospitalizações	Medicações em uso (mg/dia)
1	53	9	Separada	13	3	Fluoxetina 60 + Clonazepam 0,5 + Clorpromazina 200
2	42	9	Separada	14	3	Fluoxetina 60 + Ácido Valpróico 1200 + Clonazepam 0,5
3	51	8	Separada	13	2	Fluoxetina 80 + Risperidona 2
4	41	13	Separada	15	1	Citalopram 40 + Lamotrigina 200
5	56	8	Separada	16	2	Fluoxetina 80 + Ácido Valpróico 1000
6	24	13	Solteira	18	1	Venlafaxina 150
7	54	10	Casada	19	1	Sertralina 100 + Amitriptilina 75
8	58	9	Viúva	13	1	Fluoxetina 80 + Amitriptilina 100

Tabela 2. Medidas clínicas ao longo do tempo da EMTr sobre a SMA em pacientes com TPB – escore e desvio padrão (entre parênteses)

Medidas Clínicas	Baseline (BL)	Semana 4 (S4)	Semana 8 (S8)	Teste t	
				BL x S4	BL x S8
BIS-11	97.0 (10.6)	75.0 (7.7)*	76.0 (8.10)*	p=0.007	p=0.009
BIS-11 (DM)	34.6 (3.5)	26.2 (3.9)*	26.4 (4.40)*	p=0.008	p=0.013
BIS-11 (DA)	22.9 (4.9)	18.7 (1.3)	19.0 (1.30)	p=0.068	p=0.079
BIS-11 (DP)	39.5 (3.7)	30.0 (3.5)*	30.6 (3.40)*	p=0.003	p=0.003
WHOQOL-Brief	28.1 (13.4)	49.7 (12)*	47.4 (10.7)*	p=0.003	p=0.006
CGI	4.50 (0.5)	2.60 (0.5)*	2.60 (0.50)*	p=0.000	p=0.000

EMTr, Estimulação magnética transcraniana de repetição; SMA, área motora suplementar; TPB, transtorno de personalidade Borderline; teste t, média de efeito ao longo do tempo (ver seção métodos);

*Teste t significativo quando comparado às medidas basais (baseline)

Tabela 3. Medidas fisiológicas ao longo do tempo da EMTr sobre a SMA em pacientes com TPB - escore e desvio padrão (entre parênteses)

Medidas Fisiológicas	BL	S 4	S8	Teste t	
				BL x S4	BL x S8
MT direito	54.2 (5.8)	70.6 (9.8)*	70 (9.8)*	p=0.001	p=0.002
MT esquerdo	60.9 (10.4)	68.4 (12.9)*	67.9 (12.6)*	p=0.022	p=0.022

EMTr, Estimulação magnética transcraniana de repetição; SMA, área motora suplementar; TPB, transtorno de personalidade Borderline; teste t, média de efeito ao longo do tempo (ver seção métodos); BL, baseline; S4, semana 4; S8, semana 8.

*Teste t significativo quando comparado às medidas basais (baseline).

Figura 1.

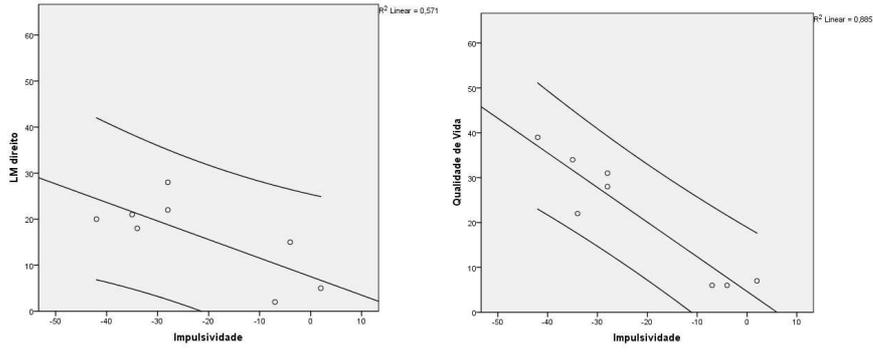
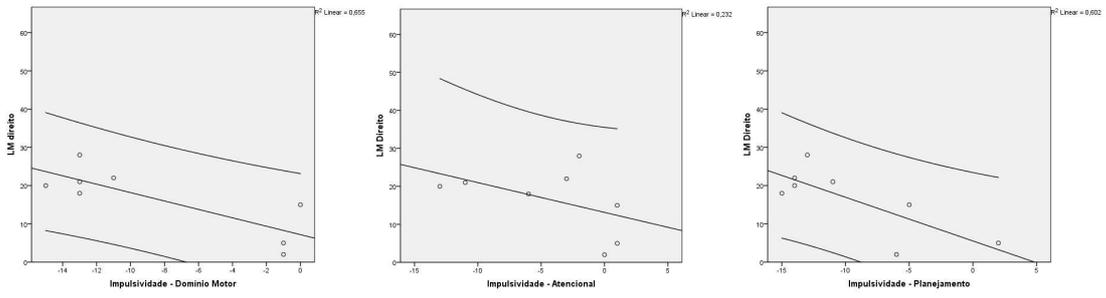


Figura 2.



REFERÊNCIAS

1. Moeller, F. G., Barratt, E. S., Dougherty, D. M., Schmitz, J. M., & Swann, A. C. (2001). Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry*, *158*(11), 1783-1793.
2. Spinella, M. (2004). Neurobehavioral correlates of impulsivity: evidence of prefrontal involvement. *Int J Neurosci*, *114*(1), 95-104. doi: 10.1080/00207450490249347
3. Dowson, J., Bazanis, E., Rogers, R., Prevost, A., Taylor, P., Meux, C., Sahakian, B. (2004). Impulsivity in patients with borderline personality disorder. *Compr Psychiatry*, *45*(1), 29-36. doi: 10.1016/j.comppsy.2003.09.013
4. Schmahl, C., & Bremner, J. D. (2006). Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, *40*(5), 419-427. doi: 10.1016/j.jpsychires.2005.08.011
5. Minzenberg, M. J., Fan, J., New, A. S., Tang, C. Y., & Siever, L. J. (2008). Frontolimbic structural changes in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, *42*(9), 727-733. doi: 10.1016/j.jpsychires.2007.07.015
6. Prado-Lima, P. (2009). Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo, *Rev Bras Psiquiatr*, *31*(Supl II):58-65
7. Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., Choi-Kain, L. W., McMMain, S. F. (2013) Neural Correlates of Negative Emotionality in Borderline Personality Disorder: An Activation-Likelihood-Estimation Meta-Analysis. *Biological Psychiatry* *73* (2) 153DOI:10.1016/j.biopsych.2012.07.014
8. De La Fuente, J. M., Goldman, S., Stanus, E., Vizuete, C., Morlan, I., Bobes, J., & Mendlewicz, J. (1997). Brain glucose metabolism in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, *31*(5), 531-541.
9. Soloff, P. H., Meltzer, C. C., Becker, C., Greer, P. J., Kelly, T. M., & Constantine, D. (2003). Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder. *Psychiatry Res*, *123*(3), 153-163.
10. Salavert, J., Gasol, M., Vieta, E., Cervantes, A., Trampal, C., & Gispert, J. D. (2011). Fronto-limbic dysfunction in borderline personality disorder: a 18F-FDG positron emission tomography study. *J Affect Disord*, *131*(1-3), 260-267. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.001
11. Juengling, F. D., Schmahl, C., Hesslinger, B., Ebert, D., Bremner, J. D., Gostomzyk, J., Lieb, K. (2003). Positron emission tomography in female patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*, *37*(2), 109-115.
12. Tebartz van Elst, L., Hesslinger, B., Thiel, T., Geiger, E., Haegele, K., Lemieux, L., Ebert, D. (2003). Fronto-limbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, *54*(2), 163-171.
13. Brunner R, Henze R, Parzer P, et al. Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific? *Neuroimage* 2010; *49*: 114–20.
14. Lyoo, I. K., Han, M. H., & Cho, D. Y. (1998). A brain MRI study in subjects with borderline personality disorder. *J Affect Disord*, *50*(2-3), 235-243.
15. Schmahl CG, Vermetten E, Elzinga BM, Bremner DJ. Magnetic resonance imaging of hippocampal and amygdala volume in women with childhood abuse and borderline personality disorder. *Psychiatry Res* 2003; *122*: 193–98.
16. Weniger G, Lange C, Sachsse U, Irlé E. Reduced amygdala and hippocampus size in trauma-exposed women with borderline personality disorder and without posttraumatic stress disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2009; *34*: 383–88.
17. Berlin HA, Rolls ET, Iversen SD: Borderline personality disorder, impulsivity, and the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2005; *162*:2360–2373
18. Barnow, S., Volker, K. A., Moller, B., Freyberger, H. J., Spitzer, C., Grabe, H. J., & Daskalakis, Z. J. (2009). Neurophysiological correlates of borderline personality disorder: a transcranial magnetic stimulation study. *Biol Psychiatry*, *65*(4), 313-318. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.08.016
19. Barr MS, Fitzgerald PB, Farzan F, George TP, Daskalakis ZJ. (2008) Transcranial magnetic

- stimulation to understand the pathophysiology and treatment of substance use disorders. *Curr Drug Abuse Rev*, 1:328–39.
20. Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, Christensen BK. The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res Rev*. 2007; 56(2):427-42. Epub 2007 Sep 29. Review.
 21. De Jesus, D. R., Gil, A., Barbosa, L., Lobato, M. I., Magalhaes, P. V., Favalli, G. P., . . . Belmonte-de-Abreu Pda, S. (2011). A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res*, 188(2), 203-207. doi: 10.1016/j.psychres.2010.11.022
 22. George, M. S., Z. Nahas, F. A. Kozel, S. H. Lisanby, T. E. Schlaepfer, F. A. Kozel e B. D. Greenberg (2003). "Transcranial Magnetic Stimulation." *Neurosurgery Clinics of North America* 14: 283-301.
 23. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Kulkarni J. A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2002; 114(1):11-22.
 24. Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, Chen R, Kulkarni J. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability. *Clin Neurophysiol*. 2002 Jul;113(7):1136-41.
 25. Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Olivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol*, 9(1), 95-100. doi: 10.1017/S1461145705005729
 26. Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Apr;37(5):1144-51. doi: 10.1038/npp.2011.300
 27. Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, Rumi DO, Tavares H, Myczkowski M, et al. (2007). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine. *J Clin Psychiatry Oct*;68(10):1528-32.
 28. Wassermann EM, Greenberg BD, Nguyen MB, Murphy DL (2001). Motor cortex excitability correlates with an anxiety-related personality trait. *Biological Psychiatry* 50, 377±382.
 29. Kimbrell TA, Dunn RT, Wassermann EM, George MS, Danielson AL, Benson BE, Herscovitch P, Post RM. Regional decreases in glucose metabolism with 1 Hz prefrontal transcranial magnetic stimulation: a new technique for tracing functional networks in the human brain (abstract). *Soc. Neurosci. Abstr*. 1997;23:1576.
 30. Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., Evans, A.C., 1997. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience* 17 (9) 3178–3184.
 31. Wassermann EM, Grafman J. (1997) Combining transcranial magnetic stimulation and neuroimaging to map the brain. *Trends Cogn Sci*. 1997 Sep;1(6):199-200. doi: 10.1016/S1364-6613(97)01069-3.
 32. Esser SK, Hill SL, Ttononi G. Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits. *J Neurophysiol* 2005;94:622-39.
 33. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of, T. M. S. C. G. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120(12), 2008-2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
 34. Lefaucheur, J-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), *Clinical Neurophysiology*, doi:http://dx.doi.org/ 10.1016/j.clinph.2014.05.021
 35. Malloy-Diniz, L. F. et al. Neuropsicologia das funções executivas. In: FUENTES, D. et al. (Eds.). *Neuropsicologia: Teoria e prática*. Porto Alegre: Artmed, 2008b. Cap. 11, p.187-206.
 36. Dum, R. P., & Strick, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, 11(3), 667-689.
 37. Tanji, J. (1994). The supplementary motor area in the cerebral cortex. *Neurosci Res*, 19(3), 251-268.

38. Davidson JR: Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2002; 51:68–80
39. American Psychiatry Association (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision*. American Psychiatric Publishing.
40. Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR. De revised diagnostic interview for borderlines: discriminating BPD from other axis II disorders. *J Personal Disord*, 1989; 3:10-18.
41. AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): Validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.2, p.106–115, 2000.
42. Grevet, E. H., Bau, C. H., Salgado, C. A., Ficher, A., Victor, M. M., Garcia, C., . . . Belmonte-De-Abreu, P. (2005). [Interrater reliability for diagnosis in adults of attention deficit hyperactivity disorder and oppositional defiant disorder using K-SADS-E]. *Arq Neuropsiquiatr*, 63(2A), 307-310.
43. Paaver, M., Nordquist, N., Parik, J., Harro, M., Oreland, L., & Harro, J. (2007). Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing. *Psychopharmacology (Berl)*, 194(4), 545-554. doi: 10.1007/s00213-007-0867-z
44. Malloy-Diniz, L. (2010). Tradução e adaptação cultural da Barrat Impulsiveness Scale (BIS-11) para aplicação em adultos brasileiros. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 59, 99-105.
45. Fleck, M. P., Louzada, S., Xavier, M., Chachamovich, E., Vieira, G., Santos, L., & Pinzon, V. (2000). [Application of the Portuguese version of the abbreviated instrument of quality life WHOQOL-bref]. *Rev Saude Publica*, 34(2), 178-183.
46. Guy W: Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Modified From: Rush J, et al.: *Psychiatric Measures*, APA, Washington DC, 2000.
47. Pridmore S, Fernandes Filho JA, Nahas Z, Liberatos C, George MS. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *J ECT*. 1998 Mar;14(1):25-7.
48. Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, Igasaki T, Sakata-Igasaki M, Mima T, Ikeda A, Shibasaki H (2005). Subthreshold low- frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 128, 104–115.
49. Oliveri M, Babiloni C, Filippi MM, Caltagirone C, Babiloni F, Cicinelli P, Traversa R, Palmieri MG, Rossini PM (2003). Influence of the supplementary motor area on primary motor cortex excitability during movements triggered by neutral or emotionally unpleasant visual cues. *Experimental Brain Research* 149, 214–221.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Seguem algumas impressões da autora, acerca do trabalho realizado.

Embora muito se tenha estudado acerca do TPB, diversas dúvidas permaneceram. A literatura evidencia alterações neuroanatômicas e/ou disfunções em redes frontolímbicas no TPB, mas os mecanismos fisiopatológicos ainda não estão claros.

A sintomatologia borderline é complexa e pode ser mais facilmente compreendida se observada ao longo do tempo. Devido às frequentes oscilações de humor decorrentes de instabilidade emocional, às reações intempestivas e explosivas, não raramente confunde-se o TPB com o transtorno de humor bipolar.

Apesar de não ser o foco deste trabalho, é imprescindível mencionar, que dentre os fatores que parecem contribuir para o desfecho do TPB, estão os eventos traumáticos durante na infância e adolescência. Das 16 pacientes inicialmente recrutadas, todas eram provenientes de famílias desestruturadas e relataram terem sido vítimas de algum tipo de violência (física, psicológica, sexual). Das oito que concluíram o estudo, seis relataram violência física na infância e todas relataram abuso sexual por parte de familiar próximo.

Atualmente, entende-se que o TPB é multicausal, não só eventos traumáticos precoces, mas também predisposição genética e neurofisiológica, temperamento e fatores sócio-culturais parecem interagir para o desenvolvimento do mesmo.

No que se refere à farmacoterapia, não existe uma classe medicamentosa comprovadamente eficaz para tratar os constantes estados de vazio e a instabilidade nos relacionamentos interpessoais. A psicoterapia segue sendo a primeira linha de tratamento para o TPB.

Devido à limitação dos profissionais de saúde para com estes pacientes, bem como aos altos custos gerados aos sistemas de saúde e às altas taxas de suicídio, futuras pesquisas precisam ser desenvolvidas tanto para elucidar a fisiopatologia do TPB, quanto para o desenvolvimento de novos métodos terapêuticos.

9. ANEXOS

a. Projeto

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSIQUIATRIA**

**EFEITO DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA ASSOCIADA A TRATAMENTO
MEDICAMENTOSO NOS SINTOMAS DE IMPULSIVIDADE E INSTABILIDADE DE HUMOR DOS PACIENTES
COM TRANSTORNO DE PERSONALIDADE BORDERLINE.**

COORDENADOR:

Paulo Silva Belmonte de Abreu

Aluna: Candidata de Mestrado Cíntia Vasques Cruz

COLABORADORES:

Danilo Rocha-de-Jesus

Maria Inês Lobato

Sidney Schestatsky

Simone Hauck

PORTO ALEGRE

2010

INTRODUÇÃO

Sabe-se que o Transtorno de Personalidade Borderline (TPB) é um significativo problema de saúde pública devido a sua gravidade e complexidade (1). Caracteriza-se frequentemente por humor, comportamento, relações objetais e auto-imagem extraordinariamente instáveis e/ou impulsivos (2). A impulsividade é mediada por redes neuronais que envolvem o córtex pré frontal (CPF) (3). Vários estudos já evidenciaram alterações morfológicas e fisiológicas no CPF de portadores de TPB (4-10).

Daskalakis et al (2009) mostraram uma alteração no CPF desses pacientes através de um estudo que usou Estimulação Magnética Transcraniana (TMS). De acordo com tal estudo, na região do córtex dorsolateral pré frontal direito (CDLPF-D) há uma diminuição significativa do período de silêncio cortical (CSP-cortical silent period) em pacientes com TPB comparado a controles saudáveis (11). O CSP se refere a uma interrupção da contração muscular voluntária produzida por estimulação magnética transcraniana do córtex motor contralateral. Em outras palavras, é o tempo que os neurônios permanecem num estado de supressão eletromiográfica, durando de 100 a 300 ms. Entende-se, portanto, que a excitabilidade neuronal no CPF de pacientes com TPB está significativamente aumentada. Outros estudos indicam que o CSP é mediado pelo ácido γ -aminobutírico - tipo B (GABA- B), (12,13,14). A influência do GABA na fenomenologia do TPB parece razoável, já que o GABA é o principal neurotransmissor inibitório e um decréscimo na atividade do mesmo poderia resultar em comportamento impulsivo e instabilidade afetiva como já dito, características proeminentes no TPB (15).

A Estimulação Magnética Transcraniana de repetição (rTMS) é um tratamento que se caracteriza pela liberação de ondas magnéticas através de uma bobina e que, quando em contato com o escalpo, transformam-se em ondas elétricas capazes de modificar a excitabilidade cortical. É um método de tratamento considerado em fase experimental no Brasil, mas já aceito como terapêutico em diferentes países com eficácia reconhecida em diferentes doenças, como depressão maior, esquizofrenia, dor crônica, seqüelas de acidente vascular cerebral (AVC) e tinnitus (16).

D. H. Avery (2005) publicou estudo de um ensaio clínico randomizado controlado por placebo com 68 pacientes que mostrou que a rTMS pode produzir efeitos antidepressivos clínicos e estatisticamente significativos (aferidos pela escala de avaliação de depressão de Hamilton) em pacientes com depressão maior resistentes a tratamento medicamentoso (17). Hoffman e cols (2003), publicou um ensaio clínico randomizado duplo cego, controlado por placebo, com 24 pacientes esquizofrênicos com alucinações auditivas refratárias a medicações. A frequência das alucinações auditivas diminuiu no grupo ativo, assim como a influência das mesmas sobre o comportamento dos pacientes. Outros 26 pacientes foram incluídos no estudo (n = 50), foi aplicado o mesmo protocolo e os

resultados se confirmaram. Houve diminuição da frequência das alucinações ($p = 0,008$) e diminuição na influência das alucinações sobre o comportamento dos pacientes ($p = 0,0004$). A duração dos efeitos variou entre os pacientes, sendo que 52% deles mantiveram a melhora por mais de 15 semanas (18).

Em 2001, Lefaucheur e cols. publicaram alguns estudos mostrando alívio de dor crônica em 30% nos pacientes que receberam rTMS em comparação com os que receberam estímulo SHAM, com o efeito de alívio persistindo por até uma semana após a aplicação (19, 20, 21). Kheder e cols. (2005) acompanhou 52 casos de pacientes com hemiplegia por acidente vascular cerebral (AVC) com menos de 10 dias de evolução e aplicou rTMS. Os pacientes do grupo ativo apresentaram melhora com significância estatística dos sintomas (medida por escalas que mensuram sequelas de AVC) em comparação com o grupo que recebeu estímulo SHAM (22).

Em relação aos efeitos colaterais conhecidos relacionados à TMS sabe-se que variam de acordo com a intensidade, a frequência e o número de estímulos por sessão de TMS e em geral, são bem tolerados (23). São eles: cefaléia, dor no local da aplicação do estímulo, dor no pescoço, dor de dente, parestesias, zumbido temporário (o uso de protetores auditivos impede a ocorrência de tal sintoma) e indução de convulsão (23).

Em relação aos parâmetros que serão usados no presente estudo diversos pesquisadores chegaram aos seguintes resultados: cefaléia e dor no pescoço são os efeitos colaterais mais comuns aparecendo em 28 a 40% dos casos. Tais sintomas respondem a analgésicos comuns como o Paracetamol. Menos de 2% dos pacientes descontinuam o tratamento devido aos efeitos colaterais mais comuns (dores em geral) (23). Convulsões são muito raras e aparecem em cerca de 1,4% dos pacientes portadores de epilepsia e em menos de 1% dos indivíduos sem a doença (23). Mesmo sendo raro tal reação adversa sugere-se que o tratamento seja feito por pessoa treinada em manejo de crise convulsiva e em ambiente adequado. (com aparelho de monitorização cardíaca, saturômetro, glicosímetro e Diazepam ampola a disposição) (24)

O tratamento usual (TAU) para pacientes com TPB baseia-se em psicoterapia e farmacoterapia, visa em ambos os casos melhorar o controle de impulsos, a baixa tolerância a frustrações, a instabilidade de humor que comumente estão ligados às atitudes excessivamente autodestrutivas ou automutilantes características dos pacientes com TPB. As medicações são usadas na maior parte das vezes para alívio de um sintoma específico, por exemplo, antidepressivos se o paciente estiver com humor deprimido, antipsicóticos para ajudar no controle da raiva, hostilidade e breves episódios psicóticos, benzodiazepínicos para crises de ansiedade. Não existem evidências consistentes de uma classe de medicações capaz de funcionar no melhoramento global de pacientes com TPB. (25, 26, 27)

Levando-se em conta a inexistência de tratamento específico para os pacientes com TPB e as consequentes limitações dos profissionais de saúde para com eles, objetivamos com este estudo testar os efeitos da rTMS associada a tratamento usual (TAU) nos sintomas de impulsividade e instabilidade de humor nos pacientes com TPB. Esperamos com isso observar uma redução na intensidade de tais sintomas e uma consequente melhoria do comportamento autodestrutivo e automutilante destes pacientes.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Ética: O estudo será conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética do HCPA-UFRGS. Todos os pacientes terão pleno conhecimento dos objetivos e métodos do experimento e deverão dar seu consentimento por escrito (termo de consentimento livre e esclarecido - anexo). Serão devidamente avisados de que todas as informações fornecidas são estritamente sigilosas.

Desenho do estudo: ensaio clínico com casos de conveniência, comparando os sintomas de impulsividade e instabilidade do humor de pacientes com TPB antes e depois da rTMS.

Sujeitos: Serão incluídas no estudo pacientes encaminhados pelos ambulatórios de psiquiatria, centro de atenção psicossocial (CAPS) e unidade de internação de adultos do serviço de psiquiatria do HCPA, de sexo feminino, com idade entre 18 e 60 anos, com diagnóstico de TPB segundo SCID-II e DIB – R em acompanhamento regular e quadro estável há pelo menos três meses.

Estimativa de tamanho da amostra: Serão recrutados para a pesquisa 20 pacientes. O tamanho da amostra foi calculado com base no estudo de M.A. Rosa e cols. (2006) sobre comparação da eficácia entre rTMS e eletroconvulsoterapia (ECT) na depressão maior aguda refratária. Neste estudo foi utilizada uma amostra de 35 pacientes (15 para o grupo em ECT e 20 para grupo em rTMS) e encontrou-se uma melhora significativa nos escores da escala de avaliação de depressão de Hamilton em ambos os grupos, sem diferença significativa entre os dois tratamentos. Houve melhora significativa em 52% dos pacientes do grupo em rTMS ($p < 0,05$) com uma redução dos scores da escala de avaliação de depressão de Hamilton maior ou igual 50% ($p < 0,05$). (28) A escolha deste estudo se baseou no fato de não haver estudos com aplicação de rTMS com finalidade terapêutica em pacientes com TPB, além de não haver qualquer outro tipo de tratamento com comprovada eficácia na melhora dos sintomas de impulsividade e instabilidade de humor a serem estudados no PubMed.

Serão excluídos do estudo os seguintes pacientes:

- (a) Pacientes com objetos metálicos intracranianos;
- (b) Epilepsia de difícil controle, neurocirurgia, trauma craniano;

- (c) Portadores de marcapasso cardíaco;
- (d) Doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, diabetes mellitus tipo I ou tipo II.
- (e) História de dependência/abuso de drogas psicoativas; transtorno de humor bipolar tipo 1 (THB 1), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH);
- (f) Alteração das doses da medicação durante os últimos três meses;
- (g) Gestantes, sendo que as mulheres com potencial para engravidar devem estar usando método contraceptivo adequado durante o estudo e devem ter um teste urinário negativo para gravidez antes do início do tratamento;
- (h) Risco de suicídio clinicamente relevante;
- (i) Qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio dessa natureza como pacientes sem adesão ou que não cooperam.
- (j) Pacientes que tiverem crise convulsiva induzida por rTMS

Procedimentos:

Diagnóstico psiquiátrico: a ser efetuado em 3 passos:

1. Entrevista clínica semi-estruturada.
2. Entrevista *SCID para Eixo I e II; DIB-R**
3. Confirmação de diagnóstico: discussão com equipe de pesquisadores.

**Entrevista Clínica Estruturada para Transtornos do eixo I e II do DSM IV **Entrevista Diagnóstica para Pacientes Borderline*

Intervenção:

Será utilizado um estimulador magnético da marca Neurosoft Neuro-MS com uma bobina em forma de oito. Na primeira sessão de cada semana será determinado o limiar motor de cada paciente através da contração do músculo abductor curto do polegar segundo o método descrito por Gates (1992) e Pascual-Leone (1993). (29) A seguir, será realizada uma estimulação, com 120% do limiar motor, na região do CDLPF bilateralmente. A frequência será de 20Hz em cada série. Os pacientes receberão durante 8 minutos no primeiro dia, 16 minutos no segundo dia e após 20 minutos de rTMS por dia (30).

Os parâmetros são sumarizados a seguir:

Local dos estímulos: Córtex Dorsolateral Pré-frontal(CDLPF) bilateralmente

Intensidade: 120% LM

Frequência: 20 Hz

Duração da série: 20 minutos em cada lado

Número de séries(trains) por sessão: 15

Duração dos intervalos entre as séries(trains): 30 segundos

Total de estímulos/sessão: 3000 estímulos

Número de sessões: 20

As aplicações serão realizadas por médicos e/ou acadêmicos de medicina capacitados para manejo de crises convulsivas e devidamente treinados para aplicação da rTMS. O ambiente de aplicação será hospitalar, em caso de crises convulsivas haverá a disposição do aplicador o plantão médico da psiquiatria e/ou da medicina interna, além de glicosímetro, aparelho para monitorização cardíaca e saturômetro se houver necessidade.

Análise de Resultados:

Será calculada a diferença de sintomatologia (impulsividade e instabilidade de humor) antes e depois da intervenção, com teste de diferença de médias ou medianas, de acordo com as características dos dados. Os instrumentos que serão utilizados para aferição dos sintomas antes e depois da rTMS serão as mesmas escalas usadas para o diagnóstico SCID II e DIB – R, já que a diminuição na intensidade de sintomas ou a exclusão de diagnóstico podem ser usados na avaliação de melhora dos pacientes expostos a intervenções terapêuticas.

CRONOGRAMA

	2010				2011			
	Jan-mar	Abr-jun	Jul-set	Out-dez	Jan-mar	Abr-jun	Jul-set	Out-dez
Processo de Submissão do projeto								
Coleta de dados								
Análise de Dados								
Apresentação ao PPG								
Envio para publicação								

FONTE DE FINANCIAMENTO

FIPE HCPA

ORÇAMENTO

Receita	Valor em R\$	Quantidade	Valor total em R\$
FIPE	5.000,00	1	5.000,00
Despesas			5.000,00
Materiais de consumo			5.000,00
Folhas de papel A4 (pacote 500)	11,00	10 pacotes	110,00
Gel	10,00/kg	1kg	10,00
Pasta de elástico	1,00	40	40,00
Cartucho para impressora	100,00	1	100,00
Vale transporte	1,85	1600	2960,00
Serviços			1.180,00
Consultas	2,55	800	1.180,00

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnow S (2007): *Personalitätsstörungen: Ursachen und Behandlungen*. Bern, Germany: Huber.
2. American Psychiatric Association (2000): *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
3. Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA (2002): The borderline e diagnosis II: Biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry* 51:951-963.
4. McCloskey MS, Phan KL, Coccaro EF (2005): Neuroimaging and personality disorders. *Curr Psychiatry Rep* 7:65–72.
5. Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ (2008): Frontolimbic Structural changes in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 42:727–733.
6. Lyoo IK, Han MH, Cho DY (1998): A brain MRI studying subjects with Borderline personality disorder. *J Affect Disord* 50:235–243.
7. Tebartz van Elst L, Hesslinger B, Thiel T, Geiger E, Haegele K, LemieuxL, Et al. (2003): Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: A volumetric magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 54:163–171.
8. Johnson PA, Hurley RA, Benkelfat C, Herpertz SC, Taber KH(2003):Understanding emotion regulation in borderline personality disorder: Contributions of neuroimaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15:397– 402.
9. Schmahl C, Bremner JD (2006): Neuroimaging in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 40:419–427.
10. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M (2004): Borderline personality disorder. *Lancet* 364:453–461.
11. Barnow S, Völker KA, Möller B, Freyberger HJ, Spitzer C, Grabe HJ, Daskalakis ZJ (2009): Neurophysiological Correlates of Borderline Personality Disorder: A Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Biol Psychiatry* 65: 313-318.
12. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J (1999): Differential effect on motor cortical inhibition induced by blockade of GABA Uptake in humans. *J Physiol* 517:591–597.
13. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998): Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21:1209–1212.
14. Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, Paulus W (1998): Transcranial magnetic stimulation: Its current role in epilepsy research. *EpilepsyRes* 30: 11–30.
15. Gurvits IG, Koenigsberg HW, Siever LJ (2000): Neurotransmitter dysfunction in patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 23:27–40.
16. Marcolin MA, Padberg F. Transcranial Brain Stimulation for Treatment of Psychiatric Disorders. Suíça: Karger, 2007. 230p.

17. Avery DH, Holtzheimer PE III, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner LD, Haynor RD, Claypoole KH, Wajdik C, Byrne P. A Controlled Study of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Medication-Resistant Major Depression. *BIOL PSYCHIATRY* 2006;59:187–19418.
18. Hoffman RE, Hawkins KA, Guiogueieva R, Boutros NN, Rachid F, Carrol K, Krystal JH: Transcranial magnetic of left temporo-parietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:49-56.
19. Lefaucher JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP: Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001; 12:2963-2965.
20. Lefaucher JP, Drouot X, Nguyen JP : Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247-252.
21. Lefaucher JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP: Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:612-616.
22. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC: Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* 2005;65:466-468.
23. Rossi S, Hallet M, Rossini PM, Pascual – Leone A: Safety, ethical considerations and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 120 (2009); 2008 – 2039.
24. Barreto M, Saldanha S. Rotinas em Terapia Intensiva. 3ª Edição. Editora ARTMED LTDA, 2001.
25. Sadock BJ, Alcott V. Compêndio de Psiquiatria - Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica - 9ª Ed. ARTMED, 2004.
26. Gabbard G, Psiquiatria Psicodinâmica na Prática Clínica – 4ª Ed. ARTMED, 2008.
27. Cordioli AV, Psicofármacos: consulta rápida – 3ª Ed. ARTMED, 2005.
28. Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, Myczkowski M, Silva MF, Mansur C, Rigonatti SP, Teixeira MJ, Marcolin MA: Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2006), 9, 667–676.
29. Pascual-Leone, A.; Houser, C.M.; Reese, K.; Shotland, L.I.; Grafman, J.; Sato, S.; Valls-Solé, J.; Brasil-Neto, J.P.; Wassermann, E.M.; Cohen, L.G.; Hallett, M. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, v. 89, p.120-30, 1993.
30. Wassermann EM, Epstein CM, Ziemann U. The Oxford handbook of transcranial.

b. TCLE**TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO PARA PACIENTES****Número do estudo:****Nome do sujeito:****Data de nascimento:****Cód. de identidade do sujeito:****Médico supervisor:****Informações sobre o estudo ao paciente**

Esta folha informativa tem o objetivo de fornecer a informação mínima para quem considerar participar neste estudo. Ela não elimina a necessidade do pesquisador de explicar e, se necessário, ampliar as informações nela contidas.

Antes de participar deste estudo, gostaríamos de que você tomasse conhecimento do que ele envolve. Damos abaixo alguns esclarecimentos sobre dúvidas que você possa ter. Em caso de qualquer dúvida quanto ao estudo, o que ele envolve e sobre os seus direitos, você deverá contatar o Dr Paulo Silva Belmonte de Abreu pelo telefone 51-96353809 ou a Dra Cíntia Vasques Cruz pelo telefone 51-8188-5471.

Qual é o objetivo da pesquisa?

Identificar se efeitos da estimulação magnética transcraniana de repetição melhoram os sintomas proeminentes no transtorno de personalidade Borderline como: impulsividade e instabilidade de humor.

Quais são os riscos em participar?

A estimulação magnética transcraniana é um método seguro que vem sendo usada num número crescente de hospitais e clínicas médicas ao redor do mundo desde 1985. Alguns efeitos adversos foram identificados como sendo induzidos pela estimulação. O risco de indução desses efeitos depende fundamentalmente da forma de estimulação empregada. No presente tratamento os investigadores seguirão estritamente as precauções segundo as normas de segurança internacionalmente adotadas.

Entre 28 e 40 em cada 100 pacientes sob estimulação magnética transcraniana de repetição apresentam dor de cabeça, ou dor no pescoço que acredita-se ser provocada pela tensão muscular, posição da cabeça e da nuca durante a aplicação. No caso de tal evento você receberá acetaminofen ou aspirina que, em todos os casos prévios, resolveu prontamente o desconforto. Convulsões são muito raras, menos de 1 em cada 100 pacientes que não são epilépticos podem apresentar essa reação adversa. Durante o tratamento você será

avaliado continuamente. Caso você se encontre com alguma piora do quadro deverá ser requisitado a interromper o tratamento e será encaminhado a outro tipo de tratamento.

Itens importantes

Você tem a liberdade de desistir do estudo a qualquer momento, sem fornecer um motivo, assim como pedir maiores informações sobre o estudo e o procedimento a ser feito.

O que eu ganho com este estudo?

Esse tratamento é primariamente dirigido para testar um novo método de tratamento para melhorar os sintomas psiquiátrico em pacientes com diagnóstico de transtorno de personalidade emocionalmente instável (CID-10 F 60.31) também conhecido com o termo "borderline". A colaboração neste estudo visa a aumentar o conhecimento científico sobre tratamento do transtorno de personalidade Borderline. Não há ganho específico garantido ao paciente ao participar deste estudo além da possibilidade de experimentar alívio de sintomas do transtorno.

Quais são os meus direitos?

É direito seu assim como de todos os pacientes, de ter seus registros médicos tratados confidencialmente. Os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, mas nunca com o nome do paciente. Sua participação neste estudo é voluntária, de forma que caso você decida não participar, isso não afetará o tratamento que até então você vem fazendo.

Pacientes pertencentes a grupos especiais:

Pacientes sem condições de decidir pela inclusão no estudo serão representados por familiares (cônjuges, pai, mãe, filhos ou tutores legais), que terão o papel de avaliar os riscos, benefícios e decidir pela inclusão ou não dos pacientes no estudo.

DECLARAÇÃO:

Eu,, declaro que:

1. Concordo total e voluntariamente em fazer parte deste estudo.
2. Recebi uma explicação completa do objetivo do estudo, dos procedimentos envolvidos e o que se espera de mim. O médico me explicou os possíveis problemas que podem surgir em consequência da minha participação neste estudo.
3. Informei ao médico sobre medicamentos que estou tomando.
4. Concordo em cooperar inteiramente com o médico supervisor.
5. Estou ciente de que tenho total liberdade de desistir do estudo a qualquer momento e que esta desistência não irá, de forma alguma, afetar meu tratamento ou administração médica futura.
6. Estou ciente de que a informação nos meus registros médicos é essencial para a avaliação dos resultados do estudo. Concordo em liberar esta informação sob o entendimento de que ela será tratada confidencialmente.
7. Estou ciente de que não serei referido por nome em qualquer relatório relacionado a este estudo. Da minha parte, não devo restringir, de forma alguma, os resultados que possam surgir neste estudo.

Assinaturas:

Paciente: _____

Data:

Familiar responsável: _____

Data:

Pesquisador Responsável: _____

Data: