

**A Oxitocina e o seu papel nas relações interpessoais na
Perturbação da Personalidade Borderline
Revisão sistemática de literatura**

Leonor Brandão de Sousa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dr. Vítor Hugo Jesus Santos
Coorientador: Dra. Ana Margarida Leitão Moreira

janeiro de 2025

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Leonor Brandão de Sousa, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43725 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27 /01 /2025

Leonor Brandão de Sousa

Folha em branco

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Dr. Vítor Santos e Dra. Ana Margarida Moreira, pela orientação e constante apoio. Estou imensamente grata pela vossa ajuda no desenvolvimento deste projeto e por todos os ensinamentos que me proporcionaram.

Aos meus pais, por apoiarem todos os meus sonhos e estarem sempre lá. São os que mais me apoiam e os que mais felizes ficam pelas minhas conquistas. Obrigada por me deixarem voar, mas trazerem-me à terra sempre que é necessário. Um dia espero ser metade daquilo que são para mim.

Aos meus irmãos, Beatriz e David, pela leveza que me transmitem e por continuarem a dar cor aos meus dias.

Aos meus avós, que têm o olhar mais doce e orgulhoso. Ao meu avô que, infelizmente, já não me acompanha fisicamente, mas sei que é a estrela que me guia e sorri a cada conquista alcançada. À minha avó que encara os sonhos dos netos como seus e acompanha cada passo com atenção e preocupação.

À minha família, tias, tios, primos, por estarem sempre lá e quererem sempre ouvir todas as histórias vividas nos últimos seis anos.

Ao meu namorado, Diogo, por me lembrar sempre daquilo que sou capaz. Nunca me deixa escolher o caminho mais fácil e lembra-me continuamente que consigo tudo aquilo que quiser. Transmite-me a tranquilidade que a minha agitação necessita e, qualquer que seja o caminho, nunca me larga a mão.

Às minhas amigas, que tornaram a Covilhã uma segunda casa e um lugar de conforto e felicidade. São a família longe de casa e o abraço apertado nos melhores e piores momentos.

Aos meus amigos que, longe ou perto, sempre apoiaram os meus sonhos e vibraram com as minhas conquistas.

À Covilhã e à C'a Tuna aos Saltos, por me proporcionarem seis anos de muitas memórias e histórias para recordar. O destino trouxe-me até aqui e não podia estar mais agradecida. Ficam no coração e é certo que um dia hei de voltar.

Folha em branco

Resumo

Introdução: A Perturbação da Personalidade Borderline (PPB) é marcada por instabilidade emocional, impulsividade e dificuldades relacionais, frequentemente associadas a histórias de trauma precoce e/ou a padrões de vinculação inseguros. A oxitocina (OXT), uma neuro-hormona envolvida em processos da vinculação e cognição social, tem sido sugerida como um potencial modulador dos sintomas interpessoais na PPB. Estudos recentes indicam que disfunções no sistema oxitocinérgico podem estar associadas a dificuldades na regulação emocional e à hiperreatividade a ameaças sociais, com evidências de que a administração intranasal de OXT pode tanto melhorar como exacerbar comportamentos defensivos, dependendo de fatores como a história de adversidade precoce e a variação genética no recetor de oxitocina (OXTR).

Objetivo: Esta revisão sistemática visa sintetizar a literatura existente sobre o impacto da OXT nas relações interpessoais e na cognição social em indivíduos com PPB, abordando o papel da OXT na modulação de comportamentos de vinculação, confiança e empatia.

Métodos: Foram incluídos estudos de três bases de dados (*PubMed*, *Elsevier Scopus* e *PubPsych*), que avaliaram a relação entre níveis de OXT e parâmetros sociais em doentes com PPB, incluindo a influência de polimorfismos no gene OXTR e o papel do trauma infantil. De forma a tornar a pesquisa o mais abrangente possível, foram incluídos estudos publicados na última década (2014-2024, inclusive) e escritos em português, inglês e espanhol. Como auxiliares, foram utilizadas as plataformas *Rayyan* e *Microsoft Excel* e esta revisão sistemática seguiu a metodologia PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). A população em estudo envolve adultos (idade igual ou superior a 18 anos), com diagnóstico prévio de PPB, de acordo com critérios diagnósticos estabelecidos (DSM-5-TR, CID-11).

Resultados: Dos 354 artigos inicialmente encontrados, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 15 foram incluídos.

Os resultados sugerem que a OXT desempenha um papel complexo, com efeitos heterogêneos, que dependem de múltiplos fatores psicossociais e biológicos. Há uma diminuição dos níveis de OXT, tanto plasmáticos como no líquido cefalorraquidiano, e tal diminuição está inversamente correlacionada com a gravidade dos traumas em idade precoce. Pensa-se que esta desregulação do sistema oxitocinérgico, consequente do trauma

infantil, seja responsável pelas características centrais da perturbação como, a impulsividade, o medo do abandono, a instabilidade emocional e afetiva.

Estudos apontam para a hipótese de que os fatores epigenéticos sejam a ponte entre as adversidades precoces da vida e os baixos níveis de OXT. Os indivíduos expostos precoce e repetidamente a fatores de stress psicossociais podem sofrer metilações no gene do OXTR e, consequentemente, demonstrarem baixos níveis de OXT, característicos da PPB.

Já em relação à neurobiologia, evidenciou-se uma hiperreatividade da amígdala e da ínsula, diminuição dos volumes subcorticais das estruturas límbicas e alterações na conexão frontolímbica.

Conclusão: Há evidências de que o sistema oxitocinérgico pode ser um sistema central em vários aspetos comportamentais e relacionais presentes na apresentação clínica da PPB. No entanto, apesar do crescente interesse no potencial terapêutico da OXT, os resultados ainda são inconclusivos, refletindo a heterogeneidade clínica da PPB e os múltiplos fatores que modulam a resposta à OXT, como traumas precoces e variações genéticas no OXTR. Como tal, são necessárias futuras investigações que respondam a todas as perguntas ainda existentes e que esclareçam o seu potencial terapêutico.

Ainda há um longo caminho a percorrer nesta temática e é imperativo a realização de futuros trabalhos, de forma a encontrar novas estratégias terapêuticas que melhorem a qualidade de vida dos indivíduos afetados por esta condição altamente debilitante.

Palavras-chave

Perturbação da Personalidade Borderline; Cognição social; Oxitocina; Relações interpessoais; Vinculação; Regulação emocional

Folha em branco

Abstract

Introduction: Borderline Personality Disorder (BPD) is characterized by emotional instability, impulsivity, and relational difficulties, often associated with early trauma histories and/or insecure attachment patterns. Oxytocin (OXT), a neurohormone involved in attachment processes and social cognition, has been suggested as a potential modulator of interpersonal symptoms in BPD. Recent studies indicate that dysfunctions in the oxytocinergic system may be linked to difficulties in emotional regulation and hyperreactivity to social threats, with evidence suggesting that intranasal administration of oxytocin can either improve or exacerbate defensive behaviors, depending on factors such as early adversity history and genetic variation in the oxytocin receptor (OXTR).

Objective: This systematic review aims to synthesize existing literature on the impact of oxytocin on interpersonal relationships and social cognition in individuals with BPD, addressing oxytocin's role in modulating attachment behaviors, trust and empathy.

Methods: Studies from three databases (*PubMed, Elsevier Scopus, and PubPsych*) that evaluated the relationship between oxytocin levels and social parameters in BPD patients were included, taking into account the influence of OXTR gene polymorphisms and the role of childhood trauma. To ensure comprehensive research, studies published within the last decade (2014–2024, inclusive) and written in Portuguese, English, and Spanish were included. *Rayyan* and *Microsoft Excel* platforms were used as tools, and this systematic review followed PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) methodology. The study population involved adults (aged 18 years or older) with a prior diagnosis of Borderline Personality Disorder, according to established diagnostic criteria (DSM-5, CID-11).

Results: Of the 354 articles initially identified, only 15 were included after applying inclusion and exclusion criteria.

The findings suggest that oxytocin plays a complex role with heterogeneous effects, depending on multiple psychosocial and biological factors. There is a decrease in oxytocin levels, both in plasma and cerebrospinal fluid, which inversely correlates with the severity of early trauma. It is hypothesized that this dysregulation of the oxytocinergic system, resulting from childhood trauma, is responsible for core characteristics of the disorder, such as impulsivity, fear of abandonment, and emotional and affective instability.

Studies point to the hypothesis that epigenetic factors serve as the link between early life adversities and low oxytocin levels. Individuals exposed to early and repeated psychosocial stressors may experience methylation of the OXTR gene, consequently, exhibiting low oxytocin levels characteristic of Borderline Personality Disorder.

Regarding neurobiology, hyperreactivity of the amygdala and insula, reduced subcortical limbic structure volumes, and alterations in frontolimbic connectivity have been observed.

Conclusion: There is evidence that the oxytocinergic system may be a central system in various behavioral and relational aspects present in the clinical presentation of BPD. Despite the growing interest in the therapeutic potential of oxytocin, the results remain inconclusive, reflecting the clinical heterogeneity of BPD and the multiple factors that modulate the response to oxytocin, such as early trauma and genetic variations in the oxytocin receptor. So, further investigations are needed to address the many unanswered questions and clarify its therapeutic potential.

This area of research is far from being fully explored, and it is imperative to conduct future studies to develop new therapeutic strategies that improve the quality of life for individuals affected by this highly debilitating condition.

Keywords

Borderline Personality Disorder; Social Cognition; Oxytocin; Interpersonal relationships; Attachment; Emotional regulation

Folha em branco

Índice

Introdução	1
Metodologia	6
Questão de investigação	6
Pesquisa de artigos	6
Critérios de inclusão e exclusão	6
Recolha de dados.....	7
Resultados	10
Discussão	23
Neurofisiologia da OXT no contexto da PPB	23
Neuroanatomia da OXT no contexto da PPB.....	25
Evidências genéticas e epigenéticas: abordagem dos polimorfismos do gene OXTR e a sua interação com a adversidade infantil	27
Manifestações clínicas e padrões de processamento emocional e cognitivo	28
Empatia e comportamento de aproximação-evitamento.....	28
Mecanismos da cognição social.....	29
Contribuições potenciais da OXT como intervenção terapêutica na PPB	31
Paradoxo terapêutico.....	32
Limitações dos estudos	32
Pontos fortes e direções futuras	33
Conclusão	35
Referências bibliográficas	36

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma Modelo PRISMA

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1– Tabela resumo dos artigos selecionados após leitura íntegra

Folha em branco

Lista de Acrónimos

CID-11	Classificação Internacional de Doenças, décima primeira revisão
DSM-5-TR	Manual de Diagnóstico e Estatísticas de Distúrbios Mentais, quinta edição, Texto Revisto/ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision
OXT	Oxitocina
OXTR	Recetor de oxitocina
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises/ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PPB	Perturbação da Personalidade Borderline
ToM	Theory of Mind/ Teoria da Mente

Folha em branco

Introdução

A Perturbação da Personalidade Borderline (PPB) caracteriza-se por um padrão difuso de instabilidade das relações interpessoais, da autoimagem, dos afetos e de acentuada impulsividade, que surge no início da idade adulta e está presente em vários contextos. Esta perturbação é diagnosticada predominantemente (cerca de 75%) em indivíduos do sexo feminino. (1).

A idade de início da doença é variável, mas os sintomas, genericamente, surgem no início da idade adulta. Na população geral, a PPB tem uma prevalência que varia entre 0,7% e 2,7%, mas dentro da população psiquiátrica pode atingir uma prevalência de 22% (2).

De acordo com a classificação DSM-5-TR e CID-11, o diagnóstico de PPB é estabelecido na presença de cinco ou mais dos seguintes critérios: esforços desesperados para evitar abandono real ou imaginário, um padrão de relacionamentos interpessoais instáveis e intensos, perturbação da identidade, impulsividade em pelo menos duas áreas potencialmente autodestrutivas, recorrência de comportamentos automutilantes ou ameaças suicidas, instabilidade afetiva devido a uma acentuada reatividade de humor, sentimentos crônicos de vazio, raiva intensa e inapropriada ou dificuldade em controlá-la e ideação paranoide transitória associada ao stress ou sintomas dissociativos intensos (1,3,4).

Seguindo esta classificação, podemos definir um indivíduo com PPB como alguém intolerante à solidão e, por isso, com um medo intenso do abandono. Na presença de um abandono real ou imaginário, reage com raiva incontrolável, comportamentos automutilantes, impulsividade e/ou ideias paranoicas. As relações que estabelece com os pares são instáveis e tem um humor disfórico basal, interrompido por períodos de raiva, pânico ou desespero (1).

Os doentes com PPB frequentemente desenvolvem modelos internos de funcionamento marcados pela desconfiança, que os conduzem a interpretar os pares como não confiáveis (5). Esta interpretação cria nos doentes a expectativa ansiosa de virem a ser socialmente rejeitados, dificultando o desenvolvimento do sentimento de pertença e, conseqüentemente, levando a sentimentos de solidão (6).

Em suma, a PPB é uma patologia caracterizada por um padrão persistente de instabilidade emocional, impulsividade, perturbação da autoimagem e graves problemas nas interações sociais. Estes doentes apresentam crenças e comportamentos disfuncionais, que podem conduzir a comportamentos autolesivos ou dissociação (7).

O diagnóstico desta patologia é clínico e suportado por entrevistas semiestruturadas, sendo que a deteção precoce ajuda a reduzir o sofrimento dos indivíduos e os custos sociais associados (2).

Acredita-se que fatores genéticos e ambientais contribuam, de forma independente e interativa, para a etiologia da PPB. Experiências adversas na infância – abuso físico, sexual, emocional e/ou negligência - modulam a expressão genética e conduzem a traços de personalidade estáveis que podem predispor a PPB. Consistente com estas descobertas, a doença tem sido associada a padrões de vinculação desorganizados e não resolvidos e este efeito é mais pronunciado quando há história familiar de perturbações psiquiátricas (2). Em adição, dados mostram concentrações cerebrospinais e plasmáticas mais baixas de oxitocina (OXT) em indivíduos com historial de maus-tratos no início de vida (8).

A psicoterapia é o tratamento de primeira linha da PPB, sendo a farmacoterapia um tratamento coadjuvante recomendado apenas em situações específicas (comorbilidades ou sintomas psicóticos transitórios). No entanto, cerca de 50% dos doentes não respondem suficientemente à psicoterapia, justificando-se assim a clara necessidade de mais investigação nesta área (2). Tendo isto em conta, a identificação de potenciais biomarcadores é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas personalizadas e ajustáveis ao doente (9).

O prognóstico desta patologia é mau, devido à elevada mortalidade, nomeadamente por suicídio – mais de 10% dos doentes morrem por suicídio (10). As tentativas de suicídio ocorrem em mais de 75% dos doentes com PPB e estes atos podem ser usados pelo doente para forçar os seus pares a não o abandonarem, tal como outras pessoas poderão ter feito no passado (2).

A PPB está associada a uma utilização intensiva de tratamentos e a custos sociais que excedem os de outras doenças, como a ansiedade, depressão, diabetes mellitus, epilepsia e doença de Parkinson. Assim, a PPB constitui um importante problema de saúde pública (2).

Estudos apontam para um padrão complexo de alterações na cognição social e neurocognição na PPB. A cognição social é um conjunto complexo de processos mentais que permitem aos indivíduos perceber, interpretar, gerir e responder adequadamente às informações sociais provenientes de outras pessoas (9).

Na PPB salientam-se as dificuldades no reconhecimento de emoções, a tendência em concentrar a atenção em estímulos negativos, a sensibilidade marcada à rejeição (ostracismo) e a regulação emocional disfuncional (2). Adicionalmente, a perturbação parece caracterizar-se por défices na teoria da mente (ToM), também conhecida por mentalização, que corresponde à capacidade de inferir os estados mentais dos outros, considerando as suas intenções, crenças e emoções (9).

Ainda no âmbito da cognição social, realça-se a tendência dos doentes com esta patologia em atribuir estados mentais de valência negativa a expressões faciais neutras (9). Estes doentes demonstram prejuízos significativos na elaboração de julgamentos sociais sobre os outros,

baseando-se na leitura das suas expressões faciais, avaliando-os como menos confiáveis e menos acessíveis (7).

Os défices na cognição social e as dificuldades interpessoais são características chave da PPB. As evidências sugerem que a OXT pode melhorar a cognição social e o comportamento social humano. No entanto, apesar do crescente interesse, os efeitos da OXT em doentes com PPB estão longe de ser claramente demonstrados (10).

Atualmente, é reconhecido que a OXT produz efeitos na cognição social e nos comportamentos sociais humanos. Este neuropeptídeo é sintetizado nos neurónios magnocelulares dos núcleos paraventriculares e supra-ótico do hipotálamo e, seguidamente, transportado para a hipófise posterior. Esta “hormona social” está atualmente a gerar um grande entusiasmo pelo seu potencial papel no tratamento de determinadas perturbações psiquiátricas, nomeadamente as que implicam perturbações da cognição social. Neste sentido, a PPB poderá constituir um alvo interessante (10).

A OXT tem sido implicada na PPB, dado o seu presumível papel no comportamento de vinculação e na cognição social. Para além disso, a OXT exógena tem sido administrada a doentes com PPB, mas os efeitos produzidos são inconsistentes e paradoxais. Assim, é necessária mais investigação para determinar o papel da OXT nesta patologia, sendo particularmente necessário investigar se as deficiências observadas no sistema oxitocinérgico refletem um fator de vulnerabilidade associada a adversidades precoces ou a psicopatologia no geral (2).

Os efeitos da OXT na PPB parecem complexos e ambivalentes. Dada a heterogeneidade das perturbações da cognição social nos indivíduos com esta patologia, refletindo também a heterogeneidade clínica deste grupo de doentes, é indispensável uma exploração aprofundada da cognição social de cada paciente antes de qualquer prescrição de OXT (10).

Existem provas substanciais, embora em parte inconclusivas, que sugerem que a OXT tem um papel fundamental na PPB. No entanto, existem várias questões, até agora sem resposta, que necessitam de ser abordadas em estudos futuros sobre a PPB (11).

O presente estudo visa preencher lacunas no conhecimento atual sobre esta temática, examinando de forma sistemática as informações existentes até ao momento sobre a OXT e o seu impacto nas relações interpessoais na PPB. De forma a identificar e analisar criteriosamente toda a informação disponível, utilizaremos a metodologia PRISMA (12).

No final deste estudo, almejamos fornecer contributos importantes para o estudo e compreensão da patofisiologia da PPB, do papel da OXT nesta patologia e da sua relação com os défices de cognição social experienciados por estes doentes. Através deste estudo, esperamos colaborar para o aprofundamento desta temática e contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas para os doentes com PPB.

Metodologia

De forma a dar suporte ao processo de revisão e a assegurar a transparência e a qualidade da revisão sistemática, foram utilizados os critérios PRISMA. Estas diretrizes foram concebidas para assegurar que o processo de revisão é documentado de forma transparente e reproduzível e relatado claramente (12,13).

1.1 Questão de investigação

O objetivo do presente trabalho é conduzir uma revisão sistemática abrangente de todos os artigos, disponíveis em três bases de dados e elaborados nos últimos dez anos, que investiguem o papel da OXT nas relações interpessoais na PPB. A pesquisa visa aprofundar o conhecimento atual sobre os défices no sistema oxitocinérgico presentes nesta perturbação e quais as suas consequências na cognição social.

1.2 Pesquisa de artigos

Os artigos presentes nesta revisão sistemática foram obtidos através da análise das seguintes bases de dados: *PubMed*, *Elsevier Scopus* e *PubPsych*. A seleção das bases de dados baseou-se no reconhecido valor científico e académico que apresentam e na adequabilidade para a temática em estudo.

De forma a tornar a pesquisa o mais abrangente possível foi utilizada a seguinte equação de pesquisa: ((oxytocin[MeSH Terms]) AND (social cognition[MeSH Terms])) AND (borderline personality disorder[MeSH Terms]).

A pesquisa final foi realizada no dia 5 de agosto de 2024. De forma a realizar uma pesquisa atualizada e abrangente, foram selecionados estudos em português, inglês e espanhol e realizados entre 2014 e 2024, inclusive.

1.3 Critérios de inclusão e exclusão

Por um lado, foram selecionados todos os estudos que envolviam indivíduos diagnosticados com PPB, de acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos (DSM-5-TR, CID-11), e com idade

igual ou superior a 18 anos. Quanto à intervenção, foram selecionados estudos que investigavam a administração intranasal de OXT exógena ou os níveis de OXT endógena e o seu impacto nas relações interpessoais. Em relação à comparação, foram eleitos os estudos que comparavam os efeitos da OXT (exógena ou endógena) nos indivíduos com PPB e nos indivíduos saudáveis ou sujeitos a placebo. Quanto aos resultados, foram considerados os estudos cujos resultados avaliaram aspetos das relações interpessoais como a empatia, a vinculação, a confiança e o comportamento social em geral. Por fim, foram incluídos estudos randomizados controlados, estudos observacionais e estudos experimentais.

Por outro lado, foram excluídos estudos que não incluíam indivíduos diagnosticados com PPB ou com amostras compostas exclusivamente por crianças e adolescentes (idade inferior a 18 anos). Em relação à intervenção, foram eliminados os estudos que não investigavam a OXT em contextos relacionados com as relações interpessoais ou que não envolviam a administração intranasal de OXT exógena ou que não investigavam os níveis de OXT endógena. Foram também excluídos estudos que não reportavam resultados específicos sobre relações interpessoais e que se concentravam exclusivamente em desfechos biomédicos, sem relação direta com o comportamento interpessoal. Quanto ao tipo de estudo, foram rejeitados estudos de caso único ou séries de casos, artigos de opinião, editoriais, cartas ao editor e revisões narrativas sem metodologia clara de pesquisa e análise.

De salientar que, de forma a garantir a inclusão apenas de fontes primárias, revisões sistemáticas e narrativas previamente publicadas não foram incorporadas na análise principal desta revisão. No entanto, estas revisões foram utilizadas para contextualizar os achados, identificar potenciais lacunas na literatura e verificar a abrangência da estratégia de pesquisa adotada, assegurando a identificação de todos os estudos relevantes para o tema em análise.

1.4 Recolha de dados

Após pesquisa nas bases de dados supramencionadas, foi utilizada a plataforma *Rayyan* para a seleção de artigos. O *Rayyan* é uma ferramenta desenvolvida para tornar as revisões sistemáticas mais eficientes e facilitar a seleção dos artigos.

Depois da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão e, conseqüente seleção e exclusão dos artigos, foi utilizado o *Microsoft Excel*. Esta ferramenta permitiu organizar de forma sistematizada os principais dados extraídos dos artigos e organizá-los em tabelas. Os dados extraídos da pesquisa e organizados nesta plataforma foram: título do artigo, ano de publicação, fonte, tipo de estudo, objetivo, intervenção, características da amostra e principais resultados.

Na figura 1 é possível visualizar o processo de seleção de artigos, seguindo a metodologia PRISMA. O diagrama PRISMA permite sistematizar e resumir todo o processo de seleção dos artigos.

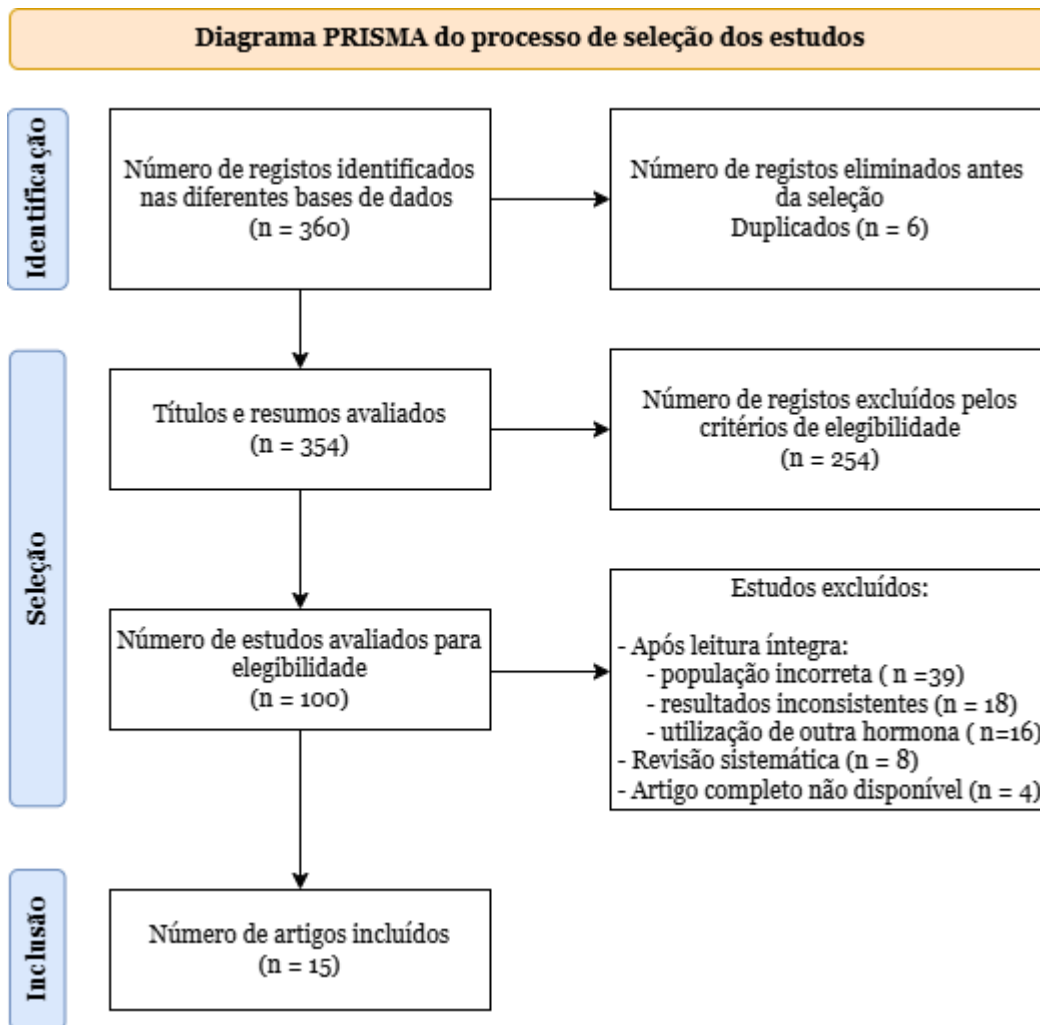


Figura 1: Fluxograma Modelo PRISMA

Resultados

A PPB é um distúrbio mental grave e heterogéneo, caracterizado pela intensa desregulação emocional e comportamentos impulsivos. Nesta patologia, a hipersensibilidade à rejeição interpessoal, o medo do abandono e as relações interpessoais instáveis são características centrais (9).

Esta patologia pode ser diagnosticada na presença de diversas apresentações clínicas, que traduzem as diferentes alterações biológicas que poderão estar na base da doença. A heterogeneidade dos sintomas clínicos e da gravidade da doença tornam o seu diagnóstico e terapêutica complexo (9).

A OXT constitui um neuropéptido com nove aminoácidos, produzido nos núcleos supraóptico e paraventricular do hipotálamo e armazenado na hipófise, de onde, posteriormente, é libertado na corrente sanguínea. Os recetores de oxitocina (OXTR) estão distribuídos por várias regiões cerebrais, como a amígdala, o hipotálamo ventromedial, o núcleo accumbens, prosencéfalo basal e o córtex cingulado (9).

A OXT periférica está envolvida em processos elementares, como o parto e a lactação. Em contrapartida, a OXT central pode reduzir a resposta da amígdala, modelando a influência das hormonas do stress ao longo do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e monitorizando a atividade cerebral em regiões associadas ao stress psicossocial, cognição social e comportamentos agressivos (9).

Tal como é evidenciado pela análise da tabela 1, a desregulação do sistema oxitocinérgico está implicada na etiologia desta perturbação. Baixos níveis de OXT foram relacionados com respostas alteradas ao stress interpessoal, e conseqüentemente, à instabilidade emocional e às relações conflituosas – tudo características dos doentes com PPB (9).

Foram encontradas associações inversas entre os níveis plasmáticos de OXT e o número e a gravidade de exposições adversas na infância (7). Tem sido proposto que fatores epigenéticos sejam a ponte entre as adversidades precoces da vida e os baixos níveis de OXT. Tem sido ainda colocada a hipótese de que indivíduos expostos precoce e repetidamente a fatores de stress psicossociais podem sofrer metilações no gene do OXTR (8).

Ao nível neurobiológico, a PPB tem sido associada a uma resposta anormal ao stress e estudos de neuroimagem mostram alterações estruturais funcionais nos circuitos frontolímbicos. Estas duas alterações estão intimamente relacionadas com a ação central da OXT, uma vez que esta hormona atenua a resposta da amígdala, modula a ação das hormonas do stress ao longo do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e regula a atividade cerebral em áreas relacionadas com a

cognição social. Assim, o déficit de OXT, presente nos doentes com PPB, leva a respostas anormais ao stress e à desregulação dos sistemas emocionais característicos da patologia. A baixa ação da OXT no sistema límbico provoca uma ativação excessiva da amígdala, que não é suficientemente modulada pela córtex pré-frontal, resultando em hipersensibilidade marcada, desregulação emocional e comportamento impulsivo (14).

Os resultados obtidos na pesquisa foram organizados e sumarizados numa tabela, de forma a facilitar a visualização e análise dos mesmos. Na tabela 1 encontramos as características fundamentais de cada estudo incluído nesta revisão sistemática, nomeadamente, os autores, o ano de publicação, o tipo de estudo, o objetivo principal, as particularidades da amostra e os principais resultados.

	Autor/Ano/Nome do Artigo	Tipo de Estudo/Método	Objetivo do estudo	Participantes	Principais Resultados
1	<p><i>Galvez-Merlin A, López-Villatoro JM, de la Higuera-González P, de la Torre-Luque A, McDowell K, Díaz-Marsá M, Leza JC, Carrasco JL. 2024</i></p> <p>Decreased oxytocin levels related to social cognition impairment in borderline personality disorder</p>	Estudo experimental	Estudar as relações entre o sistema de OXT e as deficiências na cognição social em pacientes com PPB	<ul style="list-style-type: none"> • 33 doentes com PPB 27 mulheres 6 homens • Entre os 20 e os 38 anos 	Observou-se que indivíduos com menores níveis plasmáticos de OXTR apresentavam mais erros de supermentalização e que doentes mais velhos apresentavam mais erros de submentalização

2	<p><i>Jobst, A., Padberg, F., Mauer, M.-C., Daltrozzo, T., Bauriedl-Schmidt, C., Sabass, L., Sarubin, N., Falkai, P., Renneberg, B., Zill, P., Gander, M., Buchheim, A. 2016</i></p> <p>Lower oxytocin plasma levels in borderline patients with unresolved attachment representations</p>	Estudo experimental	Investigar a relação entre os padrões de vinculação dos indivíduos com PPB e as concentrações plasmáticas de OXT	<ul style="list-style-type: none"> • 22 mulheres com PPB Entre os 19 e os 46 anos • 21 mulheres saudáveis Entre os 19 e os 50 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • A maioria das doentes com PPB demonstraram representações de vinculação desorganizadas e este subgrupo apresenta níveis plasmáticos basais de OXT mais baixos, comparativamente com o subgrupo de PPB com vinculação organizada • Os níveis de OXT baixaram depois do jogo Cyberball nos indivíduos com PPB e aumentaram nos indivíduos saudáveis
3	<p><i>Bomann, A.C., Jørgensen, M.B., Bo, S., Nielsen, M., Gede, L.B., Elfving, B., Simonsen, E. 2017</i></p> <p>The neurobiology of social deficits in female patients with borderline personality disorder: The importance of oxytocin</p>	Estudo experimental	Examinar possíveis correlações entre a sintomatologia da PPB e a OXT plasmática	<ul style="list-style-type: none"> • 18 mulheres com PPB 8 solteiras, 10 numa relação • 20 mulheres saudáveis 6 solteiras, 14 numa relação • Entre os 18 e os 45 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo de mulheres com PPB e o grupo das mulheres saudáveis em relação aos níveis plasmáticos de OXT • Mulheres com PPB numa relação amorosa tinham níveis de OXT mais elevados do que as doentes solteiras. Esta relação não se verificou no grupo das mulheres saudáveis

4	<p><i>Ebert, A., Edel, M.-A., Gilbert, P., Brüne, M. 2017</i></p> <p>Endogenous oxytocin is associated with the experience of compassion and recalled upbringing in Borderline Personality Disorder</p>	Estudo experimental	Explorar, em indivíduos com PPB, possíveis correlações entre a OXT periférica e o medo, a resistência à compaixão e as memórias da infância	<ul style="list-style-type: none"> • 57 mulheres com PPB Média de idade: 24.8 anos • 43 mulheres saudáveis Média de idade: 23.4 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Os indivíduos com PPB tinham níveis séricos de OXT significativamente menores que os indivíduos saudáveis • As mulheres com PPB apresentavam mais aversão a ser compassivas com elas próprias e com os outros e menos disponibilidade para receber compaixão dos outros • No grupo da PPB estabeleceu-se uma relação desproporcional entre os valores de OXT e a aversão a receber compaixão dos outros • Relembrar a relação calorosa com os pais durante a sua infância teve uma relação positiva com os níveis de OXT nos indivíduos com PPB • Verificou-se uma relação positiva entre a vinculação emocional e os níveis de OXT
---	---	---------------------	---	--	---

5	<p><i>Carrasco, J. L., Buenache, E., MacDowell, K. S., De la Vega, I., López-Villatoro, J. M., Moreno, B., Díaz-Marsá, M., Leza, J. C. 2020</i></p> <p>Decreased oxytocin plasma levels and oxytocin receptor expression in borderline personality disorder</p>	Estudo experimental	Estudar os níveis plasmáticos de OXT e a expressão proteica do OXTR numa amostra de pacientes com PPB, com grau moderado de gravidade	<ul style="list-style-type: none"> • 53 doentes com PPB, grau moderado-severo Entre os 18 e os 55 anos • 31 controlos saudáveis 	<ul style="list-style-type: none"> • Os níveis plasmáticos de OXT foram significativamente menores nos doentes com PPB comparado com os controlos • A expressão proteica do OXTR foi significativamente menor no grupo de indivíduos com PPB • Verificou-se uma relação positiva entre a severidade da doença e a diminuição dos valores plasmáticos de OXT
6	<p><i>Domes, Gregor, Ower, Nicole, von Dawans, Bernadette, Spengler, Franny B., Dziobek, Isabel, Bohus, Martin, Matthies, Swantje, Philipsen, Alexandra, Heinrichs, Markus. 2019</i></p> <p>Effects of intranasal oxytocin administration on empathy and approach motivation in women with borderline personality disorder: a randomized controlled trial</p>	Ensaio clínico randomizado e controlado	Investigar os efeitos da OXT nas diferentes facetas da empatia e na abordagem da motivação em indivíduos com PPB, comparativamente com indivíduos saudáveis	<ul style="list-style-type: none"> • 51 mulheres com PPB 25 receberam OXT 26 receberam placebo • 51 mulheres saudáveis 25 receberam OXT 26 receberam placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • O grupo das mulheres com PPB que receberam placebo mostrou diminuição da empatia afetiva e cognitiva e menos abordagem da motivação, comparativamente com as mulheres saudáveis que também receberam placebo • A administração de OXT aumentou significativamente a empatia afetiva e a abordagem da motivação, quer nos indivíduos com PPB quer nos controlos saudáveis • A administração de OXT levou a pontuações semelhantes entre as mulheres com PPB e as mulheres saudáveis

7	<p><i>Joseph E. Beeney, Stephanie D. Stepp, Michael N. Hallquist, Lori N. Scott, Aidan G.C. Wright, William D. Ellison, Kimberly A. Nolf, and Paul A Pilkonis. 2015</i></p> <p>Attachment and social cognition in borderline personality disorder: specificity in relation to antisocial and avoidant personality disorders</p>	Estudo transversal	Identificar os mecanismos de cognição social ligados à insegurança da vinculação e avaliar se esses mecanismos são específicos da PPB	<ul style="list-style-type: none"> • 150 adultos 75 pessoas saudáveis 75 doentes psiquiátricos 65% mulheres 26 com PPB 	<ul style="list-style-type: none"> • Apoia a teoria de que vinculação insegura está associada a dificuldades na cognição social e que um padrão distinto de comprometimento caracteriza a PPB • Sugere que a PPB esteja mais relacionada com a ansiedade de vinculação, contrariamente à Perturbação da Personalidade Evitante e à Perturbação da Personalidade Antisocial que estão mais relacionadas com o evitamento da vinculação
8	<p><i>Martin Brüne, Meike Kolb, Andreas Ebert, Patrik Roser. 2015</i></p> <p>Nonverbal communication of patients with borderline personality disorder during clinical interviews: a double-blind placebo-controlled study using intranasal oxytocin</p>	Ensaio clínico randomizado e controlado	Explorar o efeito da OXT no comportamento não verbal de indivíduos com PPB, durante uma entrevista clínica e em comparação com o placebo	<ul style="list-style-type: none"> • 15 doentes com PPB 10 mulheres 5 homens Média de idade: 27,5 anos • 15 controlos saudáveis 10 mulheres 5 homens Média de idade: 25,7 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Os indivíduos com PPB mostraram menos comportamentos afiliativos que os indivíduos saudáveis • A OXT teve um efeito pró-social nos indivíduos saudáveis, mas não nos indivíduos com PPB • As respostas à OXT não se relacionaram com a história de trauma na infância • O efeito pró-social da OXT parece ser abolido pela familiaridade

9	<p><i>Sophie Hauschild, Dorina Winter, Janine Thome, Lisa Liebke, Christian Schmahl, Martin Bohus, Stefanie Lis. 2018</i></p> <p>Behavioural mimicry and loneliness in borderline personality disorder</p>	Estudo experimental	Investigar se o mimetismo comportamental está alterado na PPB e se o nível de mimetismo está interligado com o aumento do sentimento de solidão	<ul style="list-style-type: none"> • 26 mulheres com PPB Média de idade: 30.7 anos • 25 mulheres saudáveis Média de idade: 28.2 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Os indivíduos com PPB reportaram sentimentos de solidão mais intensos que os indivíduos saudáveis • No grupo da PPB verificou-se que quanto mais solitárias as doentes se sentiam, mais atenuado era o mimetismo. Em contrapartida, no grupo das mulheres saudáveis, quanto mais solitárias se sentiam, mais forte era o mimetismo • Esta diferença das relações entre a solidão e o mimetismo apontam para uma cronicidade da solidão nos indivíduos com PPB
10	<p><i>Dirk Scheele, Nadine Striepens, Keith M. Kendrick, Christine Schwering, Janka Noelle, Andrea Wille, Thomas E. Schlapfer, Wolfgang Maier and Rene Hurlemann. 2014</i></p> <p>Opposing effects of oxytocin on moral judgment in males and females</p>	Ensaio clínico randomizado e controlado	Elucidar potenciais efeitos neurais e comportamentais da OXT no processamento autorreferencial, nomeadamente na avaliação das emoções e na tomada de decisões morais	<ul style="list-style-type: none"> • 97 homens saudáveis Média de idade: 25.17 anos • 60 mulheres saudáveis Média de idade: 23.48 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Foi sugerido um dimorfismo sexual relacionado com a OXT no comportamento moral humano, que evoluiu de forma a otimizar tanto a proteção como a nutrição da descendência. Assim, há uma promoção do comportamento egoísta nos homens e do comportamento altruísta nas mulheres • A OXT comparada com o placebo aumentou seletivamente a aprovação de itens de autobenefício nos homens e diminuiu a aprovação desses itens nas mulheres

<p>11</p>	<p><i>Isabella Schneider, Sabrina Boll, Inge Volman, Karin Roelofs, Angelika Spohn, Sabine C. Herpertz and Katja Bertsch. 2020</i></p> <p>Oxytocin Normalizes Approach-Avoidance Behavior in Women With Borderline Personality Disorder</p>	<p>Ensaio clínico randomizado e controlado</p>	<p>Investigar os efeitos da OXT nos comportamentos de aproximação e de evitamento</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 53 mulheres com PPB Entre os 19 e 49 anos • 61 mulheres saudáveis Entre os 18 e os 52 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • Antes da administração da OXT, as mulheres com PPB responderam mais rapidamente a caras zangadas do que a caras felizes. A situação inversa foi verificada no grupo de mulheres saudáveis • Observaram-se efeitos benéficos da OXT no funcionamento interpessoal nos indivíduos com PPB. Após a sua administração, este grupo passou a escolher mais rapidamente a aproximação de caras felizes e o evitamento de caras zangadas
<p>12</p>	<p><i>T. Aboulafia-Brakha, N. Perroud, D. Suchecki, R. Nicastro, K. Dieben, L. Curtis.2023</i></p> <p>Hypomodulation of salivary oxytocin in patients with borderline personality disorder: A naturalistic and experimental pilot study</p>	<p>Estudo experimental</p>	<p>Avaliar a secreção endógena de OXT em indivíduos com PPB e em indivíduos saudáveis, comparando as suas respostas em ambientes naturais e durante uma tarefa de stress</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mulheres com PPB Entre os 18 e os 25 anos • 9 mulheres saudáveis entre 18 e 25 anos 	<ul style="list-style-type: none"> • No seu ambiente natural, as mulheres com PPB tiveram menor variação da OXT, ou seja, ao longo da manhã não aumentaram os níveis como aumentaram nas mulheres saudáveis. Ao longo do dia, os níveis de cortisol também não diminuem tanto nas doentes com PPB como diminuem nas saudáveis • Durante a tarefa de stress, os valores de OXT subiram muito mais no grupo saudável do que no grupo das PPB. • Os achados apoiam a hipótese de que os pacientes com PPB têm uma disfunção na modulação da OXT, o que pode influenciar as suas emoções e a sua resposta ao stress

13	<p><i>Julia Bonfig, Sabine C. Herpertz, Isabella Schneide. 2022</i></p> <p>Altered hormonal patterns in borderline personality disorder mother-child interactions</p>	Estudo experimental	Alcançar uma melhor compreensão dos mecanismos hormonais por detrás das perturbações das interações mãe e filho em mães com PPB	<ul style="list-style-type: none"> • 25 mães com PPB Média de idade: 30.56 anos • 29 mães saudáveis Média de idade: 31.90 anos • Todas com filhos com 18-36 meses de idade 	<ul style="list-style-type: none"> • Não se verificou níveis basais de OXT inferiores nas mulheres com PPB, comparando com as mulheres saudáveis • Após a interação mãe e filho, houve uma diminuição da OXT nas mães com PPB, enquanto nas mães saudáveis manteve-se estável • Em relação ao cortisol, este manteve-se inalterável no grupo das mães com PPB e diminuiu no grupo das saudáveis • Estes resultados demonstram que para as mães com PPB interagir com os seus filhos não é recompensador e um fator de alívio de stress • As mulheres com PPB apresentaram níveis de testosterona significativamente mais elevados • Encontrou-se uma relação positiva entre a retração da criança e a gravidade dos sintomas de PPB
----	---	---------------------	---	---	---

14	<p><i>Simcha Samuel, Barbara Hayton, Ian Gold, Nancy Feeley, C. Sue Carter, Phyllis Zelkowitz. 2015</i></p> <p>Attachment security and recent stressful life events predict oxytocin levels: a pilot study of pregnant women with high levels of cumulative psychosocial adversity</p>	Estudo observacional transversal	Determinar o impacto de fatores individuais nos níveis de OXT pré-natal, em mulheres grávidas com elevados índices de CPA (adversidades psicológicas cumulativas)	<ul style="list-style-type: none"> • 30 mulheres grávidas, de 24 semanas, 1 bebe Entre os 25 e os 41 anos A maioria numa relação 	<ul style="list-style-type: none"> • Encontraram-se níveis mais baixos de OXT pré-natal em mulheres com estilos de vinculação inseguros e naquelas que experienciaram eventos de vida stressantes recentemente, num contexto de adversidades psicossociais cumulativas e preexistentes • Na ausência de CPA, o sistema oxitocinérgico pode ser mais capaz de responder aos eventos de vida stressantes através da libertação de OXT, que vai exercer as suas funções ansiolíticas e anti-stress • Níveis mais baixos de OXT durante a gravidez e no pós-parto estão associados à diminuição da saúde mental perinatal e do estabelecimento de ligações com o bebé
----	--	----------------------------------	---	---	--

<p>15</p>	<p><i>Dante Cicchetti, Fred A. Rogosch, Kathryn F. Hecht, Nicki R Crick, and Susan Hetzel. 2014</i></p> <p>Moderation of maltreatment effects on childhood borderline personality symptoms by gender and oxytocin receptor and FK506 binding protein 5 genes</p>	<p>Estudo longitudinal prospectivo</p>	<p>Investigar de que forma as interações entre genes, gênero e o histórico de maus-tratos influenciam o desenvolvimento de sintomas de PPB em crianças</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 1051 crianças Entre os 8 e 12 anos 562 maltratadas 489 não maltratadas 50.2% eram raparigas Todas as crianças vinham de famílias com poucos rendimentos 	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças maltratadas desenvolveram significativamente mais sintomas de PPB, comparativamente com crianças não maltratadas • As meninas portadoras do alelo A do gene OXTR e que sofreram maus-tratos apresentaram mais sintomas de PPB em comparação com as que não sofreram maus-tratos. Nos meninos, o alelo G do gene OXTR foi associado a maiores níveis de PPB, mas apenas entre aqueles que sofreram maus-tratos • Meninas que sofreram negligência ou maus-tratos emocionais apresentaram maiores níveis de sintomas de PPB. Para os meninos, os sintomas de PPB foram mais prevalentes quando havia histórico de abuso físico ou sexual
-----------	--	--	--	---	---

Tabela 1 – Tabela resumo dos artigos selecionados após leitura íntegra

Discussão

Neurofisiologia da OXT no contexto da PPB

O doente com PPB tem estilos de relações interpessoais caracterizados por uma necessidade intensa de atenção e proximidade, combinado com um medo de rejeição e abandono. Adicionalmente, também apresentam várias lacunas na capacidade de emitir julgamentos sociais, julgando as expressões faciais dos outros como não confiáveis (7).

Doentes com PPB mostraram défices nos níveis plasmáticos de OXT e nos níveis de OXTR. A descoberta deste défice de OXTR é particularmente importante, uma vez que o efeito da OXT centralmente é conhecido por ser dependente da dinâmica e distribuição deste recetor (9).

As deficiências no sistema oxitocinérgico têm sido relacionadas com a vinculação no início da vida. No entanto, ainda é desconhecido se esses défices resultam de uma vulnerabilidade biológica ou se a experiência contínua de situações traumatizantes, produz a longo prazo uma disfunção do sistema de OXT (9). Não experienciar calor afetivo durante a infância pode ter efeitos semelhantes a um trauma moderado no sistema oxitocinérgico, em crianças vulneráveis a desenvolver sintomas de PPB na idade adulta (15).

Mais de 90% dos adultos com PPB demonstram padrões de vinculação inseguros e desorganizados. Acredita-se que estas alterações nos padrões de vinculação resultem de experiências traumáticas na infância, como maus-tratos, abuso, negligência emocional e abandono (7). O que acontece é que ao vivenciar, enquanto criança, uma situação em que o seu prestador de cuidados é uma fonte de ameaça e, simultaneamente, o responsável pela sua proteção, leva a que desenvolva, posteriormente, padrões de vinculação inseguros e desorganizados (11).

De acordo com Jobst *et al.* (2016), doentes com PPB e com padrões de vinculação desorganizados apresentam níveis basais de OXT plasmática significativamente menores que doentes com PPB e com padrões de vinculação organizados. Isto pode resultar de alterações no sistema oxitocinérgico, resultantes de experiências traumáticas precoces. Após essas experiências, os indivíduos adotam um estado basal de baixa OXT, de maneira a tolerarem melhor a dor social e a diminuir a percepção de emoções negativas. Esta teoria explica também porque é que após a administração de OXT os doentes com PPB ficam com mais medo, uma vez que saem deste estado protetor (7).

Estes resultados estão de acordo com a teoria de Fonagy e Bateman's, a qual defende uma relação entre os baixos níveis de OXT e as disfunções de vinculação precoce. De acordo com esta teoria, as dificuldades em identificar e compreender os estados mentais são consequência das alterações

neuropsicológicas, resultantes de uma educação frágil, de um ambiente pouco sensível e de experiências de trauma precoce (abandono, negligência, abuso físico e sexual) (9).

Do ponto de vista neurobiológico, pensa-se que há uma ligação entre a PPB e respostas alteradas ao stress(16). A OXT modula a ação das hormonas do stress ao longo do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e o seu défice resulta em respostas alteradas ao stress (14).

De acordo com Bomann *et al.* (2017), a hipótese de que a diminuição da OXT é a base neurobiológica das dificuldades sociais na PPB é talvez demasiado simplista. Em vez disso, é plausível que as adversidades na infância afetem a formação do sistema de OXT, levando não só a uma redução de OXT, como também a uma desregulação do sistema oxitocinérgico. Neste sentido, podemos interpretar os resultados deste estudo vendo os elevados níveis de OXT nos indivíduos com PPB como um sinal de elevados níveis de stress. Por outras palavras, podemos considerar que os doentes com PPB neste estudo reportaram elevados níveis de stress durante a sua infância e, conseqüentemente, produzem extra OXT para se autorregularem e para lidarem melhor com as exigências sociais (17).

Os efeitos pró sociais também são evidenciados pelo aumento da OXT nos doentes com PPB numa relação amorosa, comparativamente com os doentes com PPB solteiros. No entanto, tais resultados também seriam expectáveis no grupo de controlo, mas tal diferença não se verificou. Estas diferenças entre os dois grupos apontam para a hipótese de que os doentes com PPB num relacionamento experienciam elevado stress emocional e um medo intenso de abandono, e, por isso, os elevados níveis de OXT plasmática podem indicar que estes indivíduos estão ainda mais stressados do que os indivíduos com PPB solteiros (17).

Um estudo de T. Aboulafia-Brakha *et al.* (2023), teve como objetivo avaliar a secreção endógena de OXT em doentes com PPB e em indivíduos saudáveis, comparando as suas respostas no dia a dia e durante uma tarefa de stress experimental. Por um lado, os ritmos circadianos da OXT de ambos os grupos diferem, com os doentes com PPB a manterem um nível linear de OXT e os controlos saudáveis a sofrerem um aumento progressivo. Por outro lado, em resposta ao stress desencadeado pela tarefa experimental, os níveis salivares de OXT sofreram um aumento significativamente maior nos indivíduos saudáveis, comparativamente com os indivíduos com PPB. Estes achados fornecem informação adicional sobre a reatividade ao stress, apoiando a hipótese de que a incapacidade de aumentar a libertação de OXT durante condições stressantes pode significar uma resposta mal adaptativa ao stress e uma desregulação emocional (16).

Um estudo de S. Samuel *et al.* (2015) evidenciou que, num contexto de adversidades psicossociais cumulativas e pré-existentes, indivíduos com padrões de vinculação inseguro e que tenham experienciado recentemente eventos de vida stressantes, apresentam diminuição dos níveis plasmáticos de OXT. Estes achados podem ser explicados através da hipótese de que os indivíduos neste contexto apresentam um sistema oxitocinérgico incapaz de responder aos eventos adversos da vida e que, como tal, não liberta a OXT adequadamente. A OXT inibe a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e da amígdala, diminuindo os valores de cortisol e da hormona adrenocorticotrópica e, conseqüentemente, diminuindo a ansiedade e o stress (8).

Um estudo de Bonfig *et al.* (2022), demonstrou que a relação disfuncional entre mãe e filho, torna os filhos de mães com PPB mais suscetíveis a desenvolver problemas de comportamento e até distúrbios mentais no futuro. Esta relação disfuncional é evidenciada neste estudo através da diminuição da OXT nas mães com PPB após a interação com os seus filhos, contrariamente ao aumento da OXT que se verificou nas mães saudáveis. Este achado revela que para as mães com esta perturbação de personalidade interagir com os filhos não é recompensador e experienciam dificuldade em interpretar as emoções dos seus filhos (18).

Neuroanatomia da OXT no contexto da PPB

A PPB é uma condição séria e que implica uma significativa instabilidade emocional, comportamental e relacional (14). Baixos níveis de OXT têm sido relacionados com respostas alteradas ao stress interpessoal, à instabilidade emocional e ao padrão de conflito interpessoal, características dos doentes com PPB (9).

Os OXTR estão distribuídos em várias áreas do cérebro, nomeadamente a amígdala, o hipotálamo ventromedial, o núcleo accumbens, o cérebro basal e o córtex cingulado (9). A OXT atenua a resposta da amígdala, modula a ação das hormonas do stress no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal e regula a atividade cerebral em áreas relacionadas com a cognição social (14).

A regulação emocional é coordenada pela amígdala, ínsula, córtex cingulado anterior e regiões pré-frontais. A amígdala processa estímulos emocionais, o córtex cingulado anterior regula emoções negativas, o hipocampo e as regiões frontais ajudam na reavaliação emocional e no controlo consciente. Os indivíduos com PPB apresentam redução dos volumes de todas estas áreas cerebrais(19) .

A maturação das conexões frontolímbicas é influenciada por fatores genéticos e ambientais. Este amadurecimento é crucial para o desenvolvimento da regulação emocional e de capacidades sociais avançadas como a empatia e a mentalização. Disrupções nesta maturação, resultantes de trauma precoce, levam a dificuldades no julgamento social, na formação da identidade e na capacidade de contruir relações (19).

Estas alterações estruturais, químicas e funcionais contribuem para a instabilidade emocional, impulsividade e dificuldades de autocontrolo observadas nos indivíduos com PPB, especialmente em situações de stress ou na recordação de memórias negativas (19).

Pensa-se que a baixa ação da OXT no sistema límbico, nos indivíduos com PPB, leve ao aumento da atividade da amígdala, mas esse aumento não é eficazmente modulado pelo córtex pré-frontal, resultando em hipersensibilidade interpessoal, desregulação emocional e comportamentos impulsivos (14).

A OXT pode facilitar competências sociocognitivas, incluindo a confiança, a cooperação e a empatia e estes efeitos pró-sociais podem ser parcialmente mediados pela ação ansiolítica do peptídeo, particularmente na amígdala. Embora a redução da ansiedade possa permitir comportamentos relacionados com a abordagem, uma resposta reduzida da amígdala a sinais de dano também pode interferir com a nossa capacidade de detetar ameaças ambientais, com base em sinais sociais. No entanto, está demonstrado que, quando a OXT suprime as respostas da amígdala, outras regiões do cérebro, incluindo a ínsula, podem influenciar o processamento cognitivo e emocional e aumentar a preparação para a autodefesa(20) .

Aparentemente a OXT tem uma ação paradoxal na PPB, sugerindo um “mecanismo duplo” envolvendo a amígdala e a ínsula. Isto é, a OXT parece diminuir a reatividade da amígdala a estímulos adversos, mas aumentar a resposta da ínsula a estímulos negativos, potenciando assim a defesa a sinais sociais negativos. Uma possível explicação para estes resultados é que nos doentes com PPB os sinais sociais aversivos, associados à reexposição a memórias dolorosas, parecem tornar-se mais salientes após a administração de OXT (de acordo com a "Social Salience Hypothesis of Oxytocin") (11).

Em relação à impulsividade, neurobiologicamente, os doentes com PPB apresentam diminuição da matéria cinzenta em áreas como o córtex orbitofrontal, amígdala, ínsula, córtex cingulado anterior e regiões frontais. Estas alterações em áreas críticas para a regulação da impulsividade, conduzem à exibição, por parte dos doentes com PPB, de comportamentos impulsivos contra os pares (insultos verbais e físicos) ou contra eles próprios (auto lesões e comportamentos suicidas).

Adicionalmente, existem evidências de irregularidades no sistema dopaminérgico e serotoninérgico (19) e no processamento da dor. Evidências apontam para a redução do processamento afetivo da dor, experienciada em situações de stress, nos indivíduos com PPB. Há uma desativação da amígdala e uma redução da conectividade entre o córtex cingulado posterior e córtex pré-frontal dorsolateral, resultando numa hipoalgesia. Assim, os comportamentos autolesivos, característicos da perturbação, são mecanismos compensatórios porque normalizam a atividade da amígdala (21).

A neurociência, a genética, a neuroanatomia e a neuroimagem sofreram um enorme progresso nos últimos 30 anos. No entanto, tal evolução não teve um impacto direto e significativo no diagnóstico e tratamento das perturbações psiquiátricas (22). Como acontece na maioria das áreas da Medicina, os diagnósticos psiquiátricos ainda são maioritariamente baseados na sintomatologia(23).

Os défices nos processos sociais têm sido propostos como a causa subjacente da disfunção interpessoal grave característica da PPB. No entanto, tentativas de isolar os mecanismos fisiopatológicos da disfunção dos processos sociais são limitadas pela heterogeneidade dentro da patologia e pelas comorbidades associadas (24).

Nesse sentido, foi desenvolvido o RDoC, um sistema de classificação experimental, que tem como propósito ser o primeiro passo para a medicina de precisão na psiquiatria. Em contraste com o DSM-5-TR e o CID-11, o RDoC visa abordar a heterogeneidade da nosologia atual, fornecendo uma estrutura de base neurológica, em vez de baseada em sintomas, para a compreensão de perturbações mentais (23).

Este quadro conceptualiza a psicopatologia em termos de disfunção em determinados sistemas, cada um dos quais dividido em construtos funcionais chave e subconstrutos. Em relação à PPB, o RDoC do NIMH descreve “Sistemas para Processos Sociais” como um dos seis domínios de funcionamento, o que apresenta um quadro estabelecido e abrangente para a investigação de processos sociais transdiagnósticos (24).

Evidências genéticas e epigenéticas: abordagem dos polimorfismos do gene OXTR e a sua interação com a adversidade infantil

Estudos apontam para a hipótese de que os polimorfismos genéticos do recetor da OXT e as experiências negativas na infância convergem e criam o fator principal de vulnerabilidade para a PPB (14). Neste sentido, achados sugerem que a variação no gene do OXTR está envolvida nas diferenças individuais na suscetibilidade de desenvolver sintomas de PPB, consoante as condições ambientais na infância (11).

Estudos de imagem genéticos sugerem que a variação polimorfológica do gene codificante do OXTR está associada a diferenças estruturais e funcionais das estruturas límbicas, as quais contribuem para a regulação emocional, sendo por isso uma peça central na disfunção da PPB(11).

Um estudo de Cicchetti *et al.* (2014), sublinhou a importância de considerar o género, a genética e o contexto ambiental na investigação dos precursores da PPB. Por um lado, há uma relação entre o género, o genótipo do OXTR e os maus-tratos na infância – meninas maltratadas com alelos minoritários apresentam um maior risco de sintomas da PPB, enquanto os meninos com maior risco são os que apresentam alelos majoritários. Por outro lado, o subtipo de maltratos também exerce a sua influência, sendo que os maus-tratos emocionais e a negligência têm maior impacto na manifestação de características da PPB nas meninas, enquanto nos meninos o mesmo acontece na ocorrência de abuso físico ou sexual (25).

Quanto à epigenética do sistema oxitocinérgico, alguns estudos apoiam a ideia de que a variação do gene OXTR segue um padrão consistente com a suscetibilidade diferencial às condições ambientais e que a metilação do OXTR, resultante de experiências precoces stressantes, pode

funcionar como um indicador de transmissão intergeracional de padrões de vinculação inseguros (11). Esta hipótese pode ter algumas implicações na prevenção da transmissão não genética de PPB, tendo em conta que os indivíduos portadores de genes associados à manifestação de PPB, podem beneficiar do crescimento num ambiente seguro, pois não têm resiliência contra a adversidade (11). No entanto, é de salientar que a vinculação insegura e os maus-tratos infantis contribuem para os genótipos dos OXTR de diferentes formas (11).

Manifestações clínicas e padrões de processamento emocional e cognitivo

Empatia e Comportamento de aproximação-evitamento

A empatia é um pré-requisito para o funcionamento social e compreende tanto a habilidade cognitiva para reconhecer os estados emocionais dos outros como o processo afetivo de sentir indiretamente as emoções dos outros. Assim, a empatia tem duas componentes, a cognitiva – capacidade de reconhecer as emoções dos outros - e a afetiva – capacidade de sentir as emoções dos outros (26).

No estudo de Domes *et al.* (2019), os doentes com PPB demonstraram diminuição da empatia cognitiva e afetiva e menos motivação de aproximação, comparativamente com os indivíduos saudáveis. Após a administração intranasal de OXT, não houve alterações na empatia cognitiva, mas verificou-se um aumento da empatia afetiva e da motivação da aproximação, tanto no grupo de indivíduos saudáveis como no grupo da PPB. Adicionalmente, verificou-se que, na presença de estímulos negativos e após a administração de OXT, apenas o grupo dos doentes com PPB sofreu melhorias significativas nos parâmetros da cognição social (26).

Os resultados de Domes *et al.* (2019) suportam a ideia de que os indivíduos com PPB não só têm uma sensibilidade elevada aos sinais sociais, como também exibem dificuldades em integrar informação social complexa, o que contribui para as suas dificuldades interpessoais e défices sociais. Comparando os resultados em relação a estímulos negativos e positivos, podemos levantar a hipótese de que os doentes com PPB demonstram mais facilmente empatia por pessoas em situações de stress ou negativas do que por pessoas felizes ou em situações sociais positivas. Esta hipótese é plausível, uma vez que, as emoções e situações negativas são muito mais familiares para os doentes com esta patologia e, conseqüentemente, torna-se mais fácil para os mesmos empatizar com pessoas a experienciar situações idênticas (26).

Através dos resultados deste estudo podemos concluir que a OXT aumenta o interesse e a vontade de contactar com outras pessoas, aumentando a motivação de aproximação e, conseqüentemente, a empatia afetiva. Tais resultados podem ter implicações clínicas, uma vez que sugerem que os

défices socioafetivos dos doentes com PPB podem ser melhorados através de uma intervenção no sistema da OXT (26).

Já Ebert *et al.* (2018) descobriu que os níveis de OXT estão negativamente correlacionados com o medo de ser compassivo com os outros no grupo de doentes com PPB, mas não no grupo de indivíduos saudáveis. Tais descobertas podem indicar que os indivíduos com PPB podem beneficiar de ajuda especializada para se tornarem mais abertos à compaixão dos outros e mais disponíveis para ajudarem os outros (15).

Um estudo de Brüne *et al.* (2015) demonstrou que os doentes com PPB mostram menos sinais de comunicação não verbal convidativas à interação social. Interessantemente, após a administração intranasal de OXT, os comportamentos pró-sociais não aumentaram nos indivíduos com PPB, tendo se observado um aumento no grupo de controlo. Estes resultados levantam a hipótese de que a OXT nem sempre tem um papel pró-social na PPB, uma vez que, o seu papel depende das experiências vividas durante a infância. A vivência destes eventos traumáticos afetam a forma como os indivíduos olham para a confiabilidade e disponibilidade dos outros e, nos casos em que consideram a pessoa não confiável, a OXT vai promover a aversão e a desconfiança e não terá um efeito pró-social (5).

Mecanismos da cognição social

A cognição social refere-se aos processos mentais que habilitam os indivíduos a perceber, interpretar, lidar e responder apropriadamente à informação social proveniente dos outros. Doentes com PPB e com maiores dificuldades na cognição social demonstraram uma evolução mais desfavorável, menos aderência ao tratamento e mais comportamentos impulsivo-agressivos (9).

Um dos componentes principais da cognição social é a “Teoria da Mente”, também conhecida por mentalização, e tal refere-se à capacidade de inferir os estados mentais dos outros, tendo em conta as suas intenções, crenças e emoções (9). Pensa-se que possam ocorrer dois tipos de erros quando tentamos inferir sobre os estados mentais dos nossos pares: a sobrementalização (interpretar excessivamente os estados mentais dos outros) e a submentalização (interpretar insuficientemente os estados mentais) (9).

Os resultados do estudo de Galvez-Merlin *et al.* (2024) demonstram que as baixas expressões de OXTR, presentes nos doentes com PPB, estão significativamente associadas ao aumento dos erros de sobrementalização. Isto é, os doentes com PPB atribuem excessivamente estados mentais aos outros, apesar de não haver justificação para tal. Adicionalmente, verificou-se uma relação direta e significativa entre a idade e a submentalização, isto é, doentes mais velhos mostraram mais erros de submentalização (9).

Um estudo de Beeney *et al.* (2015) focou-se em descobrir os mecanismos da cognição social específicos da PPB. Esta investigação concluiu que, nos doentes com PPB, o principal mecanismo social por detrás dos sintomas da doença é a ansiedade de vinculação. As características centrais da ansiedade de vinculação extrema estão intimamente correlacionadas com os sintomas centrais da PPB, nomeadamente, a labilidade afetiva, a instabilidade das relações, os sentimentos de vazio e solidão, o medo crónico do abandono e a difusão da identidade. Esta relação entre a PPB e a ansiedade de vinculação diferencia esta perturbação de personalidade de outras, como a Perturbação da Personalidade Evitante e a Perturbação da Personalidade Antissocial, onde o principal mecanismo social envolvido na fisiopatologia é o evitamento da vinculação (27).

De acordo com a teoria da vinculação de Bowlby (1982), a aprendizagem social leva ao desenvolvimento de modelos de relacionamentos, que são ativados em situações de crise. Nessas situações, inconscientemente, os indivíduos com elevada ansiedade de vinculação, experienciam uma hiperativação do sistema de vinculação. Esta hiperativação leva à destruição de processos cognitivos responsáveis pela reflexão do próprio e dos outros, nomeadamente da mentalização. A ansiedade de vinculação, para além de contribuir para os défices de mentalização, também contribui para a difusão da identidade, dificultando a diferenciação entre o próprio e os outros. Assim, a relação entre a ansiedade de vinculação e a PPB é mediada por três fatores: a alteração da mentalização, a pobre delimitação entre o próprio e os outros e a difusão de identidade (27).

Como consequência dos graves problemas em construir e manter relações estáveis, os doentes com PPB reportam elevados níveis de solidão. O sentimento de pertença constitui uma necessidade fundamental dos seres humanos e, de forma a satisfazer esta necessidade, os indivíduos adotam comportamentos específicos. Um desses comportamentos é o mimetismo, o qual se refere à imitação dos parceiros sociais, nomeadamente dos seus comportamentos, movimentos corporais, postura e expressões faciais. O mimetismo é uma ferramenta importante para a construção de afiliações entre indivíduos, uma vez que existe uma tendência para imitarmos pessoas de quem gostamos e gostamos de quem nos imita (6).

Um estudo de S. Hauschild *et al.* (2018), demonstrou que os indivíduos com PPB extremamente solitários apresentavam uma atenuação do mimetismo, sugerindo que, em níveis extremos de solidão, a imitação comportamental já não está envolvida. No entanto, nos indivíduos saudáveis, quanto mais solitários, mais forte se demonstrou o mimetismo (6). Estes resultados podem ser interpretados com base na duração da solidão, tendo em conta que nos doentes com PPB a solidão é um sentimento crónico, resultante do fracasso contínuo em estabelecer relações próximas e, consequentemente, da pobre expectativa em estabelecer relações duradouras no futuro. A cronicidade da solidão leva à diminuição do desejo de estabelecer relações, uma vez que a socialização passa a ser vista como uma ameaça e algo a evitar (6).

Em geral, os doentes com PPB com maiores dificuldades na cognição social apresentam uma pior evolução e adesão ao tratamento. Assim, estudos futuros devem focar-se no desenvolvimento de possíveis tratamentos farmacológicos, baseados no sistema da OXT, que melhorem as

capacidades de mentalização destes doentes, com o objetivo de melhorar a sua evolução clínica e a adesão ao tratamento (9).

Contribuições potenciais da OXT como intervenção terapêutica na PPB

A psicoterapia é o tratamento de primeira linha da PPB, sendo a farmacoterapia um tratamento coadjuvante recomendado apenas em situações específicas (comorbilidades ou sintomas psicóticos transitórios) (2). No entanto, não existe um tratamento farmacológico específico e a psicoterapia só revela efeitos em parte dos doentes(26) . Assim, alargar o conhecimento atual sobre os endofenótipos relacionados com as características fenotípicas específicas da PPB pode melhorar o conhecimento clínico e promover o desenvolvimento de potenciais alvos terapêuticos (9).

O interesse pelos efeitos terapêuticos da OXT intranasal na cognição social em doentes com PPB tem crescido nos últimos anos, mas o conhecimento nesta temática ainda é pobre (16). Estudos sugerem que os défices socioafetivos da PPB podem ser especificamente intervencionados através de uma mediação no sistema da OXT. Por isso, levanta-se a hipótese de uma possível utilização de OXT como tratamento complementar à psicoterapia cognitivo-comportamental na PPB (26).

De acordo com a teoria da saliência social, a OXT simplesmente aumenta a sensibilidade aos sinais sociais e os fatores interpessoais e intrapessoais é que ditam se tais sinais elicitam reações positivas ou negativas no indivíduo (17). Tal foi evidenciado num estudo de Schneider *et al.* (2020), que salientou a tendência dos doentes com PPB para detetarem sinais subtis de ameaça e focarem a sua atenção em sinais de ameaça interpessoal. O estudo demonstrou que estes doentes, contrariamente aos controlos saudáveis, respondem mais rapidamente a caras zangadas do que a caras felizes. No entanto, após a administração de 24 IU de OXT intranasal, os indivíduos com PPB passaram a evitar mais rapidamente caras zangadas, normalizando assim as suas tendências comportamentais. Esta normalização induzida pela OXT pode resultar de uma ação mais controlada cognitivamente sobre as pistas de ameaça social, através da modulação do sistema oxitocinérgico(28).

Parece claro que a expansão do conhecimento sobre o papel da OXT na complexa neurobiologia do desenvolvimento da PPB pode contribuir para novas abordagens farmacológicas e ajudar a definir biomarcadores, que melhorem a eficácia das psicoterapias (14). No entanto, o uso da OXT como adjunto terapêutico da psicoterapia na PPB deve ser cuidadosamente considerado, tendo em conta os potenciais efeitos paradoxais da OXT na cognição social e no comportamento social nos indivíduos com padrões de vinculação inseguros (5).

Paradoxo terapêutico

Foi descoberto que a administração de OXT aumenta a confiança no grupo de indivíduos saudáveis, mas diminui a confiança no grupo de indivíduos com PPB. Isto indica que a OXT pode ter efeitos diferentes, e até opostos, dependendo do contexto e de fatores como o padrão de vinculação, tipo de personalidade e comorbilidades psiquiátricas (17).

Estes resultados apoiam a ideia de que a sensibilidade a sinais sociais pode ser aumentada pela OXT, mas a interpretação dessas pistas pode ser influenciada por fatores ambientais e individuais. Um desses fatores é o padrão de vinculação, sendo que mais de 90% dos adultos com PPB demonstram padrões de vinculação inseguros e desorganizados (7). O que acontece é que as experiências precoces nas relações de vinculação condicionam a forma como percebemos a confiabilidade e disponibilidade dos outros, e por isso, quando estes são vistos como pouco fiáveis, a OXT pode não exercer um efeito pró-social, podendo, em vez de isso, fomentar a aversão e a desconfiança (5).

A OXT é uma abordagem terapêutica interessante, que pode ser associada a terapêuticas previamente existentes, como a psicoterapia(10). No entanto, ainda não é claro se a OXT deve ser utilizada terapêuticamente em doentes com PPB, tendo em conta que esta patologia não pode ser encarada como simplesmente um síndrome de défice de OXT (7).

Limitações dos estudos

A presente revisão sistemática apresenta algumas limitações, devendo por isso ser analisada com cautela e motivar futuros trabalhos.

Parte dessas limitações são transversais aos estudos incluídos na revisão. Por um lado, a grande maioria dos estudos incluídos apresentam uma amostra de participantes reduzida, limitando a generalização dos resultados e dificultando a dedução de conclusões para todo o espectro da PPB. Por outro lado, praticamente todos os estudos incluíram indivíduos com PPB sob o efeito de tratamento psicofarmacológico e não tiveram em consideração o impacto das comorbilidades psiquiátricas, frequentemente presentes nestes indivíduos.

Adicionalmente, as divergências dos resultados podem resultar das diferentes metodologias utilizadas para analisar a concentração de OXT, nomeadamente o método, a técnica de extração e qual o líquido corporal analisado (urina, saliva ou plasma). Este aspeto tem sido alvo de intensa discussão literária e tudo indica que o plasma é o fluido corporal mais confiável, dada a libertação

direta da OXT na corrente sanguínea a partir da hipófise. Assim, a concentração plasmática de OXT é considerada a mais relacionada com a concentração central de OXT (29).

Este conjunto de limitações enaltecem a importância de mais investigação nesta área e da necessidade de estudos futuros. A compreensão da neurobiologia por detrás da perturbação e do papel da OXT na cognição social poderão ser a chave para a expansão do conhecimento desta patologia e para o desenvolvimento de novas terapêuticas.

Pontos Fortes e Direções Futuras

O presente estudo engloba uma vasta gama de estudos, publicados num largo intervalo de tempo e numa extensa área geográfica. A inclusão de estudos escritos em três línguas (inglês, português e espanhol) e publicados num intervalo de dez anos, torna este trabalho abrangente e robusto.

Adicionalmente, esta revisão sistemática abrange 389 doentes com PPB, com diferentes graus de gravidade e com idades variadas, indo desde os 18 até aos 55 anos. Assim, a dimensão e as características da amostra permitem conclusões sólidas e conferem relevância ao estudo.

Colocando os olhos no futuro, a utilização do domínio 'Sistemas para Processos Sociais' do RDoC do NIMH, ajudará a caracterizar os processos sociais na PPB e a desenvolver avaliações abrangentes e padronizadas, tendo em conta a relevância dos processos sociais para a disfunção interpessoal característica desta perturbação. O desenvolvimento desta nova abordagem dimensional e transdiagnóstica colmatará uma limitação comum e bem estabelecida dos sistemas de diagnóstico categóricos, como o DSM e o CID, que é a marcada heterogeneidade substancial dentro das categorias diagnósticas (24).

Conclusão

A presente revisão sistemática explorou a complexa interação entre a OXT e os processos interpessoais na PPB. A PPB é uma perturbação frequentemente estigmatizada, mas com um impacto significativo na vida dos doentes e das suas relações interpessoais. A OXT, por sua vez, tem vindo a emergir como um possível modulador das interações sociais e emocionais. Discutir a interligação entre estes dois temas pode não apenas melhorar a compreensão sobre a PPB, mas também abrir portas para intervenções terapêuticas mais eficazes.

As evidências sugerem que disfunções no sistema oxitocinérgico estão relacionadas com as dificuldades emocionais e sociais características desta patologia, incluindo a instabilidade das relações interpessoais, o medo do abandono e a reatividade emocional. Esta descoberta torna a OXT um alvo promissor, embora complexo, na busca de estratégias terapêuticas inovadoras para a PPB.

Atualmente, a psicoterapia é o tratamento de primeira linha da PPB e a farmacoterapia é apenas utilizada na presença de comorbilidades ou de sintomas psicóticos transitórios. No entanto, a psicoterapia só revela efeitos em parte dos doentes, sendo, portanto, urgente o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas. Coloca-se então a hipótese de utilizar a OXT como tratamento complementar à psicoterapia cognitivo-comportamental na PPB, nomeadamente através da sua administração intranasal antes de uma sessão de psicoterapia.

No entanto, apesar do crescente interesse no potencial terapêutico da OXT, os resultados ainda são inconclusivos, refletindo a heterogeneidade clínica da PPB e os múltiplos fatores que modulam a resposta à OXT, como traumas precoces e variações genéticas no OXTR. Assim, a administração intranasal de OXT pode tanto melhorar como exacerbar comportamentos defensivos, dependendo de fatores psicossociais e biológicos.

Adicionalmente, ainda são necessários futuros estudos que respondam às questões relacionadas com a dosagem, posologia e via de administração da OXT endógena.

Concluindo, ainda há um longo caminho a percorrer nesta temática e é imperativo a realização de futuros trabalhos. Antes da implementação terapêutica da OXT, é crucial encontrar respostas para todas as dúvidas e perguntas que surgem, nomeadamente em relação a dosagem, posologia e via de administração. No entanto, é inegável a urgência do desenvolvimento de farmacoterapias mais eficazes e que melhorem a qualidade de vida dos indivíduos afetados por esta condição altamente debilitante.

Referências bibliográficas

1. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
2. Leichsenring F, Fonagy P, Heim N, Kernberg OF, Leweke F, Luyten P, et al. Borderline personality disorder: a comprehensive review of diagnosis and clinical presentation, etiology, treatment, and current controversies. *World Psychiatry*. 2024 Feb 1;23(1):4–25.
3. Organização Mundial da Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – CID-10. 10ª ed. São Paulo: EDUSP; 2008.
4. Organização Mundial da Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde – CID-11 [Internet]. 11ª ed. <https://icd.who.int/en>. Genebra: OMS; 2019 [cited 2025 Jan 29]. Available from: <https://icd.who.int/en>
5. Brüne M, Kolb M, Ebert A, Roser P, Edel MA. Nonverbal Communication of Patients With Borderline Personality Disorder During Clinical Interviews. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2015 Feb [cited 2024 Sep 2];203(2):107–11. Available from: <https://journals.lww.com/00005053-201502000-00006>
6. Hauschild S, Winter D, Thome J, Liebke L, Schmahl C, Bohus M, et al. Behavioural mimicry and loneliness in borderline personality disorder. *Compr Psychiatry*. 2018 Apr 1;82:30–6.
7. Jobst A, Padberg F, Mauer MC, Daltrozzi T, Bauriedl-Schmidt C, Sabass L, et al. Lower oxytocin plasma levels in borderline patients with unresolved attachment representations. *Front Hum Neurosci*. 2016 Mar 30;10(MAR2016):1–11.
8. Samuel S, Hayton B, Gold I, Feeley N, Carter CS, Zelkowitz P. Attachment security and recent stressful life events predict oxytocin levels: a pilot study of pregnant women with high levels of cumulative psychosocial adversity. *Attach Hum Dev*. 2015 May 4;17(3):272–87.
9. Galvez-Merlin A, López-Villatoro JM, de la Higuera-González P, de la Torre-Luque A, McDowell K, Díaz-Marsá M, et al. Decreased oxytocin levels related to social cognition impairment in borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2024 Jun 13 [cited 2024 Sep 2];149(6):458–66. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.13679>
10. Servan A, Brunelin J, Poulet E. The effects of oxytocin on social cognition in borderline personality disorder. *Encephale*. 2018 Feb 1;44(1):46–51.
11. Brüne M. On the role of oxytocin in borderline personality disorder. Vol. 55, *Br J Clin Psychol*. John Wiley and Sons Ltd.; 2016. p. 287–304.
12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ*. BMJ Publishing Group; 2021.

13. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. Vol. 32, *Acta Med Port. CELOM*; 2019. p. 227–35.
14. Carrasco JL, Buenache E, MacDowell KS, De la Vega I, López-Villatoro JM, Moreno B, et al. Decreased oxytocin plasma levels and oxytocin receptor expression in borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2020 Oct 12 [cited 2024 Sep 2];142(4):319–25. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acps.13222>
15. Ebert A, Edel MA, Gilbert P, Brüne M. Endogenous oxytocin is associated with the experience of compassion and recalled upbringing in Borderline Personality Disorder. *Depress Anxiety*. 2018 Jan 1;35(1):50–7.
16. Aboulafia-Brakha T, Perroud N, Suchecki D, Nicastrò R, Dieben K, Curtis L. Hypomodulation of salivary oxytocin in patients with borderline personality disorder: A naturalistic and experimental pilot study. *Psychiatry Res Commun*. 2023 Jun 1;3(2).
17. Cathrine Bomann A, Balslev Jørgensen M, Bo S, Nielsen M, Bjerring Gede L, Elfving B, et al. The neurobiology of social deficits in female patients with borderline personality disorder: The importance of oxytocin. 2017; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pmh.1369>
18. Bonfig J, Herpertz SC, Schneider I. Altered hormonal patterns in borderline personality disorder mother-child interactions. *Psychoneuroendocrinology*. 2022 Sep 1;143.
19. Stanley B, Mercedes Perez-Rodriguez M, Labouliere C, Roose S. A NEUROSCIENCE-ORIENTED RESEARCH APPROACH TO BORDERLINE PERSONALITY DISORDER. Vol. 32, *Journal of Personality Disorders*. 2018.
20. Scheele D, Striepens N, Kendrick KM, Schwering C, Noelle J, Wille A, et al. Opposing effects of oxytocin on moral judgment in males and females. *Hum Brain Mapp*. 2014 Dec 1;35(12):6067–76.
21. Herpertz SC, Bertsch K. A new perspective on the pathophysiology of borderline personality disorder: A model of the role of oxytocin. Vol. 172, *Am J Psychiatry*. American Psychiatric Association; 2015. p. 840–51.
22. Melloni E, Benedetti F, Vai B, Lalumera E. Not understanding others. The rdoc approach to theory of mind and empathy deficits in schizophrenia, borderline personality disorder and mood disorders. *Phenom Mind*. 2020;18:162–81.
23. Cuthbert BN. Research Domain Criteria: Toward future psychiatric nosologies. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015;17(1):89–97.
24. Hanegraaf L, van Baal S, Hohwy J, Verdejo-Garcia A. A systematic review and meta-analysis of ‘Systems for Social Processes’ in borderline personality and substance use disorders. Vol. 127, *Neurosci Biobehav Rev*. Elsevier Ltd; 2021. p. 572–92.
25. Cicchetti D, Rogosch FA, Hecht KF, Crick NR, Hetzel S. Moderation of maltreatment effects on childhood borderline personality symptoms by

- gender and oxytocin receptor and FK506 binding protein 5 genes. *Dev Psychopathol.* 2014;26(3):831–49.
26. Domes G, Ower N, von Dawans B, Spengler FB, Dziobek I, Bohus M, et al. Effects of intranasal oxytocin administration on empathy and approach motivation in women with borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2019 Dec 4 [cited 2024 Sep 2];9(1):328. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-019-0658-4>
 27. Beeney JE, Stepp SD, Hallquist MN, Scott LN, Wright AGC, Ellison WD, et al. Attachment and social cognition in borderline personality disorder: Specificity in relation to antisocial and avoidant personality disorders. *Psychiatry Res Commun.* 2015 Jul 1;6(3):207–15.
 28. Schneider I, Boll S, Volman I, Roelofs K, Spohn A, Herpertz SC, et al. Oxytocin Normalizes Approach–Avoidance Behavior in Women With Borderline Personality Disorder. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020 Mar 11 [cited 2024 Sep 2];11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00120/full>
 29. Ferreira AC, Osório F de L. Peripheral oxytocin concentrations in psychiatric disorders – A systematic review and methanalysis: Further evidence. Vol. 117, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2022.

