

MARINHA DO BRASIL
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS
ESCOLA DE SAÚDE

DÉBORA RODRIGUES PAES
ORIENTADOR: FELIPE XIMENES MURICY DA ROCHA

**TERAPÊUTICA MEDICAMENTOSA NO DOMÍNIO AGRESSIVO DO ESPECTRO
DA PSICOPATIA: REVISÃO DE LITERATURA**

RIO DE JANEIRO-RJ

2022

RESUMO

Psicopatia é o espectro mais grave do transtorno de personalidade anti-social, que possui clara herança genética. Possui natureza impulsiva e biologicamente determinada, que pode ou não se expressar, resultando inclusive da influência da epigenética para sua ocorrência. Este constructo médico-legal, com marcado surgimento no início da fase adulta, após poda sináptica, está diretamente relacionado às altas taxas de reincidência criminal em decorrência da difícil reabilitação social por falha em aprender através da experiência, nascendo daí a importância de constantes atualizações sobre essa afecção da personalidade. Objetivo: sintetizar a literatura a respeito dos principais psicofármacos utilizados atualmente para diminuir ou prevenir a agressividade impulsiva, um das mais problemáticas dimensões do transtorno psicopático. Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o cunho descritivo e qualitativo, de caráter exploratório, baseada em artigos, em línguas inglesa e portuguesa, publicados no banco de dados PubMed, Scielo, LILACs e Google acadêmico. A pesquisa considera artigos publicados nos últimos cinco anos. Resultado/discussão: a psicopatia é constructo forense que exhibe potencial de tratamento medicamentoso, principalmente em relação a seara do comportamento agressivo, no entanto, precisa ser melhor definida e classificada para que haja um procedimento terapêutico adequado. Conclusão: são necessárias mais pesquisas nos campos da biologia molecular, genética, imaginologia e terapias hormonais que visem permitir avanços no diagnóstico e tratamento dessa síndrome.

PALAVRAS-CHAVE: Psicofarmacologia. Agressividade impulsiva. Transtorno de personalidade antissocial. Psicopatia.

ABSTRACT

Psychopathy is the most severe spectrum of antisocial personality disorder, which has clear genetic inheritance. It possesses an impulsive and biologically determined nature, which may or may not be expressed, including resulting from the influence of epigenetics for its occurrence. This medico-legal construct, with a marked emergence in early adulthood, after synaptic pruning, is directly related to the high rates of criminal recidivism as a result of difficult social rehabilitation due to failure to learn through experience, hence the importance of constant updates on this personality disorder. Objective: to synthesize the literature on the main psychotropic drugs currently used to reduce or prevent impulsive aggressiveness, one of the most problematic dimensions of psychopathic disorder. Methodology: This is a narrative review of the literature with a descriptive and qualitative nature, fundamentally exploratory, based on articles, in English and Portuguese, published in the PubMed, Scielo, LILACS and Google academic databases. The survey considers articles published in the last five years. Result/discussion: psychopathy is a forensic construct that exhibits potential for drug treatment, especially in relation to the area of aggressive behavior, however, it needs to be better defined and classified so that there is an adequate therapeutic procedure. Conclusion: more research is needed in the fields of molecular biology, genetics, imaging and hormone therapies in order to allow advances in the diagnosis and treatment of this syndrome.

KEYWORDS: Psychopharmacology. Impulsive aggression. Antisocial personality disorder. Psychopathy.

INTRODUÇÃO

Psicopatia é o espectro mais grave do transtorno de personalidade antissocial, que possui clara herança genética. É, portanto, uma disposição constitucional, de natureza impulsiva e biologicamente determinada, que pode ou não se expressar, resultando inclusive da influência da epigenética para sua ocorrência. Este constructo médico-legal, com marcado surgimento no início da fase adulta, após poda sináptica, está diretamente relacionado às altas taxas de reincidência criminal em decorrência da dificultosa reabilitação social por falha em aprender através da experiência, nascendo daí a importância de constantes atualizações sobre essa afecção (1).

Nos EUA, 15%-35% dos detentos tem psicopatia e estão associados a um número maior de crimes, o que acaba gerando gastos para os cofres públicos maiores do que qualquer distúrbio da mente. O Brasil, em 2017, segundo o Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias chegou a exibir a quarta maior população carcerária por habitante do mundo, com 666 detentos para cada 100 mil habitantes, expressando alta de 258 % em 20 anos (2).

O crescimento dos crimes violentos em vários países tem funcionado como mola propulsora para alavancar mais pesquisas na área de psicopatia na busca de possíveis etiologias envolvidas com condutas criminosas e assim propor tratamentos e políticas preventivas que se adequem a essa realidade. Nos EUA, já se tem a neurocriminologia que nasceu das pesquisas sobre neurociência da psicopatia com essa tentativa de controle dos homicídios provocados por assassinos em série. Porém, ainda é pequeno o número de estudos sobre prevalência da psicopatia na população em geral, há uma grande variedade de métodos para avaliar a psicopatia e o protocolo de tratamento medicamentoso é pouco conclusivo.

Um fator importante que pode estar presente na psicopatia e que leva a prisão, contenção durante o confinamento, medidas disciplinares e reincidência criminal é a agressividade

impulsiva. Nesse sentido, apresenta-se como objetivo geral sintetizar a literatura a respeito dos principais psicofármacos utilizados atualmente para diminuir ou prevenir a agressividade impulsiva, um das mais problemáticas dimensões desse distúrbio grave do caráter que acarreta prejuízos sociais sérios. E, como objetivos específicos: apresentar a história e conceitos de psicopatia; explicar sobre sua etiologia multifatorial e descrever como se comporta a prevalência desse transtorno na população geral e na população carcerária, além de exibir as ferramentas diagnósticas mais utilizadas para avaliar indivíduos com traços de psicopatia, e por fim discutir sobre tratamento medicamentoso atualmente empregado para agressividade impulsiva. Apresenta como questão: Quais os psicofármacos mais utilizados no tratamento da agressividade impulsiva presente na psicopatia?

É bom frisar, que esse transtorno, geralmente, é muito retratado em filmes, séries, livros como se fosse sinônimo de *serial killer*, mas a psicopatia não se limita apenas a esfera criminal e não estamos isentos de topar com indivíduos com alta performance ocupando altos cargos em empresas, repartições públicas e até mesmo hospitais que nunca cometeram crimes e tem altos níveis de psicopatia conhecidos na literatura como “psicopatas bem-sucedidos”, possuidores de carisma, ausência de medo, alta autoconfiança, o que tem o seu interesse em alguns meios acadêmicos e de gestão (3), mas esse não será nosso foco neste trabalho.

MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura com o cunho descritivo e qualitativo, de caráter exploratório, baseada em artigos, em línguas inglesa e portuguesa, lançados no banco de dados PubMed, Scielo, LILACs e Google acadêmico. A pesquisa também inclui artigos publicados nos últimos cinco anos. Quanto aos critérios de inclusão foram selecionados textos em português e inglês com disponibilidade de acesso integral ao texto e com delineamento do

estudo tipo estudo transversal, revisão sistemática e metanálise. O critério de exclusão dos artigos ocorreu após análise crítica do resumo da publicação.

REVISÃO DE LITERATURA

HISTÓRIA E CONCEITO DE PSICOPATIA

Mas para entender melhor o que vem a ser esse constructo forense, retomaremos as suas origens. A palavra "psicopata" vem do grego: *psyché* que é alma e *pathos* significa paixão, sofrimento. Essa classificação nosológica tem como antecessores o que Pinel denominou, em 1801, *manie sans delire* ("loucura sem delírio" ou "loucura racional") (4), condutas que evidenciavam distúrbio mental na ausência de sintomas psicóticos, confusão mental ou déficits do entendimento (1) e a "insanidade moral" de Prichard, em 1822, característica de indivíduos que exibiam comportamento perverso grave.

Já Morel, em 1860, vem com o conceito de "maníacos instintivos" para caracterizar indivíduos que apresentavam comportamentos desviantes desde cedo. Muito próximo a este conceito foi o de Lombroso, em 1880, com o "delinquente nato", associando características morfológicas presentes em indivíduos com inclinação ao crime (4).

Mas é com Koch, em 1891, que a psicopatia ganha sua classificação nosológica moderna, de carga hereditária e constitucional (1).

Em 1904, Kraepelin utiliza a expressão "personalidades psicopáticas" para referir-se a indivíduos que tem comprometidos o afeto e a volição e não expressam manifestações psicóticas. Schneider chegou a conclusões semelhantes quanto aos defeitos na afetividade e na volição em 1943.

A psicopatia de fato foi tida como personalidade antissocial em definitivo com Cleckley que atrelou a psicopatia a "demência semântica" aplicada à emoções humanas e estabeleceu

critérios diagnósticos, em 1940, elencando 16 características, que representam indivíduos socialmente desadaptados e com comportamentos eticamente repreensíveis. E, dentre elas, estariam a ausência de empatia, charme superficial, falsidade, falta de culpa e remorso, dificuldades de aprender com a experiência, empobrecimento das reações afetivas, pobreza de julgamento e a impulsividade, falha em seguir um plano de vida, impessoal, trivial, vida sexual mal integrada, egocentrismo patológico etc) para caracterizar a mente psicopata. Em 1980, foi incluída no DSM-III como personalidade anormal a psicopatia (1).

Em 1991, Robert Hare, influenciado pela concepção de psicopatia de Cleckley, elabora a Escala de Hare ou Hare Psychopathy Checklist-Revised ou PCL-R, escala “padrão ouro” para a avaliação da psicopatia em contextos forenses e prisionais (5).

Interessante observar que ao longo da história a definição de psicopatia se deu por exclusão e existe ainda muita confusão de como a psicopatia é definida e medida (6). Um exemplo disso é que tanto na CID-10 quanto no DSM-5, psicopatia seria Transtorno de Personalidade Antissocial associado a comportamentos criminosos, mas existem muitas divergências conceituais entre especialistas, uns consideram psicopatia sendo sinônimo de transtorno de personalidade antissocial (TPA), outros discordam de serem sinônimos como Morana (2003) (1). Para essa, a psicopatia é um termo psiquiátrico-forense, definido como um defeito do caráter, resultado não somente do meio social, mas também de fatores biológicos e psicológicos para sua ocorrência. Segundo Sanz-García et al (2021) existem pelo menos quatro linhas de pesquisa que estão pensando a psicopatia como um constructo dimensional, baseado em diferenças quantitativas e não mais uma classificação categórica, onde diferenças qualitativas são utilizadas para distinguir um indivíduo psicopata de um não psicopata (5).

Blackburn sustenta que a psicopatia tem pouca relação com o TPA e que este traço de personalidade está mais próximo de ‘Transtorno de Personalidade Narcísico e Histriônico’. Segundo Blackburn, alguns critérios de psicopatia são encontrados na Desordem de Personalidade Antissocial como impulsividade, falsidade, irresponsabilidade, falta de remorso. Contudo, características adicionais estariam presentes em outra personalidade, os chamados distúrbios do cluster B, em particular, narcisistas (grandiosidade, falta de empatia), histriônicos (expressão exagerada de emoção) e limítrofe (impulsividade) (7).

Segundo Morana, existem três defeitos do caráter. Primeiro, é o traço anormal do caráter e nesse grupo podemos englobar pessoas individualistas, mentirosas, egocêntricas, oportunistas, mas funcionais, conseguindo seguir um plano de vida de modo consistente. O segundo é o transtorno da personalidade antissocial, diferente do primeiro, já que nesse as pessoas que o apresentam não conseguem uma adaptação à vida, são muito mentirosas, muito egocêntricas e se envolvem em crimes contra o patrimônio, mas não cometem homicídios. A diferença entre transtorno da personalidade antissocial e o terceiro defeito de caráter que é a psicopatia, é que neste último há crueldade e prática de homicídios em série, cujos possíveis nexos causais são alterações genéticas, neuroanatômicas, neurofuncionais, hormonais atreladas a um meio social nocivo, fatores responsáveis pela reincidência criminal, ausência de aprendizado com a experiência, impulsividade, sedução, manipulação, ausência de empatia e capacidade de determinação prejudicada, embora a capacidade de entendimento esteja preservada (1).

Semelhante, mas também em contraste com transtorno de personalidade antissocial, psicopatia é conceituada mais como uma constelação de traços do que comportamentos antissociais, a constelação de traços que são interpessoais, afetivas e de estilo de vida, mas também comportamentos que incluem decepção, manipulação, irresponsabilidade, impulsividade e busca de estimulação. O comportamento pode ser antiético e antissocial, mas nem sempre criminoso. Indivíduos com psicopatia mostra a capacidade deficiente de sentir empatia, culpa ou remorso e controle comportamental pobre (8).

Em outras palavras, o transtorno antissocial (TPA) tende a se concentrar no comportamento antissocial, enquanto a psicopatia tende a se concentrar na desregulação emocional.(9). Parece haver algum consenso de que a psicopatia corresponde a indivíduos com TPA com grave desregulação emocional. Portanto, a psicopatia pode ser definida como uma

síndrome clínica composta por um conjunto de características que se manifestam nas relações interpessoais, nas reações afetivas e nos comportamentos (10).

ETIOLOGIA

Há mais de 150 anos começaram as pesquisas no campo da neurobiologia da psicopatia e o estopim foi o caso do operário Phineas Gage, que após lesão em córtex pré-frontal começou a exibir comportamentos parecidos com os de um psicopata (11).

Várias são as etiologias e suas interações apontadas como causa da psicopatia dentre eles tem-se os fatores genéticos, neuroestruturais e neurofuncionais, hormonais e ambientais, mas os estudos ainda se mostram inconclusivos.

Segundo Checknita et al (2018), o transtorno de personalidade anti-social é altamente hereditário com estimativas de herdabilidade chegando a ($h^2 = 0,80$). Partindo dessa premissa, dos fatores genéticos, tem-se o gene guerreiro que é a forma curta do gene MAOA (monoamina oxidase tipo A), localizado em 30% dos cromossomo X e relacionado com ações agressivas, criminosas, impulsivas e até alcoolismo. A presença do gene guerreiro, hipoteticamente “uma vantagem evolutiva de sobrevivência da espécie humana”, seria um sinal de psicopatia em potencial, principalmente em indivíduos do sexo masculino que precisariam somente de uma única cópia alterada do gene para não sintetizar a enzima, porém é muito rara essa mutação (12) e ainda não foi encontrado um gene específico associado à psicopatia (7,13).

Estudos também apontam que o polimorfismo nos genes relacionados à ocitocina (OXT – responsável pela síntese da ocitocina e OXTR – gene responsável pela síntese do receptor da ocitocina) em adolescentes pode estar relacionado com condutas psicopáticas, como a impulsividade, comportamentos agressivos, ausência de empatia, e dificuldade de socialização, já que são genes associados a socialização, empatia, sentimento de apego e vínculo

humano (parental), e a modulação das emoções (medo, ansiedade, estresse, confiança, generosidade) (7,14,15,16).

O polimorfismo do gene 5-HTT responsável pela síntese do transportador de serotonina (5-HTT) é responsável pela manifestação de emoções negativas, estresse, impulsividade e agressão, traços de comportamentos psicopáticos (17).

O Meio ambiente nocivo (pobreza, ambiente familiar violento, abuso físico e emocional, traumatismo craniano, nutrição, intoxicação, intercorrências obstétricas, radiação, negligência parental etc) é outro possível fator de risco envolvido na ativação de genes responsáveis por comportamentos perversos, apesar de mais estudos terem que ser feitos para que se estabeleça esse nexos causal (17).

Alterações neuroanatômicas e funcionais em áreas do córtex frontal e pré-frontal (dorsal, orbital e ventromedial), córtex anterior cingulado, córtex parieto-temporal e sistema límbico (amígdala e hipocampo) também estão associadas a conduta psicopática.

Danos bilaterais na amígdala causam a doença de Urbach-Wiethe, relacionada com comportamento antissocial moderado incluindo senso de rebeldia, desconsideração por convenções sociais e desrespeito para com autoridades^{25,26}. Bagshaw mostrou que a cirurgia eletiva de amidalectomia realizadas em pacientes com agressividade reduziu a severidade e a frequência de comportamento agressivo (...). A amígdala, em particular, parece ser área integrante do processo de desencadeamento do comportamento psicopático (...) De acordo com Fallon, pessoas impulsivas possuem funcionamento deficiente do córtex orbital; raivosos e hipersexualizados apresentam disfunção da amígdala; outros com danos para-hipocampal e da amígdala, apresentam regulação deficiente do humor e controle dos impulsos (7).

Os hormônios mais relacionados com a psicopatia são cortisol e a testosterona. Menores com níveis de cortisol baixos, consequentemente amígdala hipofuncionante, tem maior risco de psicopatia quando adultos, talvez um dos motivos para os psicopatas serem destemidos, não aprenderem com a punição, terem resposta diminuída em relação a eventos estressores, somado ao “aumento da busca de sensações em homens e maior tomada de riscos financeiros”. Em contrapartida, são os altos níveis de testosterona que tornam os indivíduos mais impulsivos, transgressores, promíscuos, com tendência a dependência química e participação em ações

criminosas bárbaras. Porém, não propriamente a testosterona, mas o DHEA, precursor deste hormônio que estaria aumentado em pré-púberes com transtorno de conduta (11).

No entanto, até o presente momento, não existe um estudo que garanta essenexo causal entre níveis aumentados de testosterona ou/ou diminuídos de cortisol com o comportamento psicopático, apesar de estudos de neuroimagem apontarem que há prejuízo na interação córtex e região subcortical mediante essas alterações hormonais resultando em possíveis comportamentos psicopáticos (11).

EPIDEMIOLOGIA

Os resultados meta-analíticos obtidos Sanz-García et al. (2021) nos permitem estimar que a taxa de prevalência de psicopatia em população geral adulta é de 4,5%. Dito isto, esta taxa varia consoante o sexo dos participantes (maior em homens), o tipo de amostra da população geral (maior em amostras de organizações e empresas do que em amostras de estudantes universitários ou na comunidade - 12,9 vs. 8,1% e 1,9%, respectivamente e, por sua vez, a prevalência entre estudantes universitários é significativamente maior do que entre pessoas da comunidade em geral - 8,1 vs. 1,9%), e o tipo de instrumento utilizado para definir psicopatia. De fato, usando o PCL-R, que atualmente é considerado o “padrão ouro” para a avaliação e definição de psicopatia, a prevalência é de apenas 1,2%. Com relação ao gênero, a prevalência da psicopatia é maior em criminosos do sexo masculino ou prisioneiros do que em infratoras do sexo feminino ou prisioneiras (15–25% vs. 10–12%), e esta diferença entre os sexos se mantém na população geral (7,9 vs. 2,9%). Interessante frisar que detentos com traços de psicopatia cometem mais crimes (maior recidiva) e geram gastos exorbitantes para os cofres públicos maiores do que qualquer distúrbio da mente (5).

Ainda há um pequeno número de estudos que atualmente constituem a literatura científica sobre a prevalência de psicopatia na população em geral e, no Brasil, praticamente

não há, apesar, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), do Brasil fazer parte do conjunto de países com maior risco de morte por homicídio e a principal causa de morte, em 2016, ter sido violência interpessoal (4,6%) (18).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do transtorno de personalidade anti-social/psicopatia é feito através da categorização da CID-10 e do DSM-V, da história clínica, da avaliação pericial, da prova de Rorschach e do PCL-R (Lista de verificação da psicopatia revisada). Não é possível se basear apenas no DSM-IV para diagnosticar Transtorno da personalidade antissocial haja vista que menospreza as diferenças individuais ao listar critérios comportamentais delituosos típicos como sendo as principais características arquetípicas da personalidade, substituindo-se assim a escuta clínica do sujeito pela pesquisa de anomalias comportamentais (4). O diagnóstico do transtorno de personalidade antissocial só é possível a partir dos 18 anos.

PCL-R ou escala de HARE é uma escala usada para avaliar traços e comportamentos associados à psicopatia entre adultos permitindo assim a identificação e quantificação da psicopatia. Essa escala contém 20 itens com pontuação máxima de 03 pontos cada (0, 1, 2). O ponto de corte não é estabelecido de forma rígida, superior a 30 pontos, em situações forenses, traduziria psicopatia. O PCL-R é considerado o “padrão ouro” para avaliar clinicamente a psicopatia, medindo o transtorno por meio de quatro fatores correlatos: interpessoais; afetivo; estilo de vida; e antissocial (5). O fator 1 da escala avalia traços de personalidade psicopática (loquacidade/charme superficial, superestima, mitomania, manipulação, incapacidade de sentir culpa, insensibilidade afetivo-emocional, incapacidade de empatia, irresponsabilidade pelos próprios atos e fracasso em aceitar a responsabilidade de suas próprias ações), o fator 2, o comportamento infrator (tendência ao tédio, estilo parasitário de relacionamento, descontroles comportamentais, distúrbios de conduta na infância, ausência de metas realistas a longo prazo,

impulsividade, desrespeito por normas, delinquência juvenil, reincidência criminal e o sem fator avalia promiscuidade sexual, instabilidade conjugal e criminalidade difusa (1).

A prova de Rorschach é uma técnica de avaliação psicológica pictórica, de difícil aplicação, que permite a avaliação global da personalidade, não sendo viável utilizá-lo no sistema carcerário em decorrência dos custos e complexidade.

Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) é uma entrevista curta e estruturada para diagnóstico de transtornos psiquiátricos e é realizada de acordo com os critérios do DSM-IV e CID-10. Ela foi projetado para permitir uma breve e precisa avaliação psiquiátrica, que se mostra útil em ensaios clínicos e estudos epidemiológicos.

Outras escalas importantes são as que avaliam o domínio agressivo da psicopatia haja vista que o diagnóstico da agressividade impulsiva é de fundamental importância, já que os outros tipos de agressão, especialmente a agressão premeditada, não são passíveis de farmacoterapia. São elas: a Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11) e, mais importante, a Escala de Agressão Premeditada Impulsiva.

A Escala de Impulsividade de Barratt Versão 11 (BIS-11) é um questionário de autorrelato usado para avaliar uma impulsividade geral do paciente. A versão atual da escala compreende 30 itens que são classificados de 1 (raramente/nunca) a 4 (quase sempre/sempre).

Escala de Agressão Impulsiva/Premeditada (IPAS) é um questionário de autorrelato de 30 itens usado para classificar atos agressivos que ocorreram durante seis meses anteriores. Os itens são pontuados em uma escala de cinco pontos, variando de (discordo totalmente) a 5 (concordo totalmente). A escala diferencia dois fatores - Agressão premeditada e agressão impulsiva, que pode ser pontuada dimensionalmente ou categoricamente.

Exames de neuroimagem estrutural também são muitos usados para auxiliar no diagnóstico, porém a neuroimagem funcional em pesquisas comportamentais apresenta algumas limitações como o custo, experiência do examinador, presença de comorbidades

psiquiátricas e interferências no momento do exame. É bom deixar claro que a identificação de um padrão em exames de imagem não pode ser considerada patognomônica de um transtorno ou alteração comportamental. Além dos testes genéticos, mais usados no campo das pesquisas.

Imageamento por ressonância mostra que pessoas com PPAC costumam ter volumes mais ampliados nos córtices dorsolaterais frontais e redução volumétrica na amígdala e córtex anterior cingulado (...). Em uma metanálise, Prehn et al confirmou o achado da funcionalidade reduzida no córtex pré-frontal em sujeitos hipo-reativos com traços psicopáticos e ativação diminuída no córtex anterior cingulado. Em outro estudo, Müller et al., detectou aumento na ativação do córtex pré-frontal e amígdala quando psicopatas viam imagens negativas e diminuição da ativação quando eram expostos a imagens positivas. Isto sugere que o cérebro se *regozija* com imagens repugnantes.(7)

TRATAMENTO

Alguns pesquisadores apontam caminhos possíveis, para que se modifique o comportamento psicopático, desde que seja identificado na infância, podendo ocorrer através de terapias específicas como tratamento bioquímico e genético, com promoções de ambientes sociais saudáveis, investimento parental, terapia cognitiva e hormonal com ocitocina, melhorando as conexões entre regiões do cérebro, associada a treinamento emocional. Outro tratamento também visto com bons olhos é a estimulação magnética transcraniana (EMT) que objetiva promover alterações emocionais em indivíduos com traços psicopáticos (7).

Mas voltemos para o foco desta revisão: a farmacoterapia aplicada à agressividade impulsiva.

DISCUSSÃO

ABORDAGEM PSICOFARMACOLÓGICA NA AGRESSIVIDADE IMPULSIVA PRESENTE NA PSICOPATIA

Muitos profissionais da área da saúde mental são céticos quando se fala em tratamento para transtornos psicopáticos e acreditam que a saída mais viável seria investir em penitenciárias por serem “intratáveis” e nocivos à sociedade. Tem-se até pesquisas que indicam

que tratamentos podem piorar os traços psicopáticos.(19). Já as revisões apresentam resultados mistos o que dificulta se chegar a um consenso (20) como a pesquisa de revisão do banco de dados Cochrane (2020) que concluiu que não há evidências suficientes para apoiar ou refutar a eficácia de qualquer intervenção farmacológica para personalidade antissocial (21). Outra questão apontada que faz parte dessa descrença terapêutica é a suposta má adesão que é passível de ocorrer em qualquer transtorno mental. E a saída mais sensata para essa questão é apostar no tratamento multidimensional e multidisciplinar.

Os poucos estudos que existem no campo da psicofarmacologia aplicada a agressão impulsiva contrastam em números com os diversos estudos que existem envolvendo tratamentos psicológicos para detentos com sucesso na redução da reincidência criminal violenta em 10,2% (22). Interessante frisar que a proposta de algumas pesquisas em farmacoterapia para a psicopatia é ter como alvo a agressão impulsiva e não suas características centrais como a falta de empatia e a frieza.

Estudos existentes apontam a possibilidade de se tratar com psicofármacos, geralmente não incluso em programas psicossociais, domínios frequentes do transtorno psicopático como a agressão impulsiva, cujo tratamento muito favorece o êxito na reabilitação de detentos e a reintegração de alguns infratores patologicamente agressivos à sociedade. (23)

A agressão impulsiva é uma característica não patognomônica da psicopatia. Em um estudo conduzido por Azevedo et al. (2020), em Portugal, dos 96 infratores diagnosticados com transtorno de personalidade anti-social, 71,9% tiveram agressão impulsiva e 28,1% agressão premeditada (10). Nesse estudo também chegou-se à conclusão que havia uma relação inversa entre psicopatia e agressividade impulsiva, esta última apresentando um relacionamento mais forte com o transtorno de personalidade antissocial. Importante salientar que a agressividade impulsiva pode também ser vista em outros transtornos como no transtornos de humor, transtorno explosivo intermitente, transtorno de personalidade borderline.(24)

Estudos apontam que a agressão premeditada, associada a disfunção emocional, do transtorno antissocial/psicopatia pode estar relacionada com a responsividade alterada da amígdala, portanto apresentando um mecanismo de disfunção corticolímbico diferente do mecanismo da agressão impulsiva, que ocorre em decorrência da hiposerotonicidade do córtex pré-frontal orbitomedial, que pode estar presente com muita frequência na psicopatia, mas também em outros distúrbios mentais como exposto anteriormente.(25)

A agressão impulsiva é um descontrole emocional representado por uma reação brusca, emocionalmente intensa, com conteúdo raivoso a uma leve provocação (26). Esse descontrole emocional resulta de um desequilíbrio entre agressão impulsiva originada dentro do sistema límbico e os efeitos de controle do córtex pré-frontal (27). Do ponto de vista dos neurocircuitos, a agressão impulsiva pode ocorrer quando a amígdala é hiperativada e/ou o córtex pré-frontal dorsolateral, o córtex pré-frontal ventromedial e/ou o córtex orbitofrontal são hipoativados.(28)

Esse desequilíbrio pode ser restaurado por todos os quatro estabilizadores do humor, que serão citados adiante, reduzindo com eficácia a agressão impulsiva. Já hiposerotonicidade no córtex pré-frontal pode ser corrigida com inibidores seletivos de serotonina como a fluoxetina.(28)

Um estudo de revisão verificou os seguintes agentes de agressão anti-impulsiva (AIAAs) como eficazes para agressão impulsiva, levando a sua diminuição ou mesmo prevenção: fluoxetina, fenitoína, divalproato/valproato, carbamazepina/oxcarbazepina e lítio. (29)

Na prescrição de qualquer AIAA, o psiquiatra precisa monitorar a intensidade e a frequência de explosões de agressividade.

Fluoxetina

A primeira linha para o tratamento da agressividade impulsiva de baixa intensidade é a fluoxetina. Esse ISRS demonstrou ser eficaz como agente anti-agressivo para agressões de

baixa intensidade independente de seu efeito anti-depressivo (30). Pesquisas mostram que menos de um terço dos indivíduos apresentam remissão total dessa agressividade leve com a fluoxetina, e 17% apresentam remissão parcial (31).

A fluoxetina pode ser iniciada com 20 mg e ser aumentada até 60 mg/dia, se a agressividade não melhorar completamente. Diante de falha da fluoxetina, testada por pelo menos 12 semanas, outro AIAA pode ser tentado.(31)

Segundo achados de pesquisa, a serotonina encontra-se diminuída em indivíduos agressivos, alterando o funcionamento das seguintes regiões: O córtex orbitofrontal (OFC) e cíngulo anterior (ACC), a amígdala, e o hipotálamo. A fluoxetina pode normalizar a função dessas regiões caso seja efetiva e promover o autocontrole mediado pré-frontal. A hipofrontalidade da psicopatia pode ser um alvo farmacoterapêutico útil. (32)

Valproato

Pelo seu perfil relativamente melhorado de efeitos colaterais em comparação com o lítio e outros AIAAs anticonvulsivantes vem a ser a segunda opção depois da fluoxetina.

Embora o valproato e o lítio reduzam hiperatividade e impulsividade, a hostilidade pode ser mais responsiva no valproato do que ao lítio. (33)

Os níveis séricos de ácido valproico devem estar entre 80–120 μ /mL na terceira semana de tratamento para agressividade impulsiva.(34)

Um desequilíbrio com aumento da neurotransmissão glutamatérgica e diminuição da neurotransmissão GABAérgica nas regiões límbicas é pensado para estar associado com comportamento agressivo. Os mecanismos de ação anti-impulsivos, anticonvulsivantes e estabilizadores do humor permanecem desconhecidos. Uma hipótese favorável é que ele aumenta a ação do principal neurotransmissor inibitório no cérebro, ácido gama-amino-butírico (GABA) (23).

Carbamazepina/Oxcarbazepina

A carbamazepina, como o lítio e o ácido valpróico, que também são AIAAs e estabilizadores de humor, aumenta os receptores tipo B do ácido aminobutírico límbico (GABA). Assim, os receptores GABAB do hipocampo e a renovação do GABA podem ser fatores importantes na estabilização do humor e possivelmente também no controle da agressão impulsiva (28).

A dose de carbamazepina foi de 450mg por dia; para oxcarbazepina, foi de 1.200 a 2.400 mg por dia.(35)

Fenitoína

Estudos que tem demonstrado a eficácia da fenitoína como um AIAA foram conduzidos em indivíduos cuja agressividade impulsiva era de alta intensidade e que também foram diagnosticados com ASPD, desafiando assim a suposição de intratabilidade de transtornos psicopáticos (36). O estudo de Barratt et al., (1997) demonstrou eficácia no controle da agressão impulsiva com 300mg por dia e com níveis séricos de 4–5mg/ml (36). Uma terceira consideração que favorece a seleção da fenitoína é a eficácia dentro de uma hora após a administração (37)

Todos os AIAAs aqui expostos aumentam a neurotransmissão GABAérgica e diminuem a transmissão glutamatérgica para o controle farmacoterapêutico da agressão impulsiva e ao contrário de outros AIAAs anticonvulsivantes, a fenitoína aumenta a neurotransmissão serotoninérgica (28).

Lítio

O lítio pode apresentar efeito duplo: anti-suicídio e anti-agressivo (controle da agressividade impulsiva primária e secundária). Comai, Tau, Pavlovic, & Gobbi (2012)

recomendam a manutenção de doses superiores de lítio às utilizadas para tratar a mania bipolar para eficácia contra a agressividade impulsiva (38), porém o mecanismo de controle da agressividade impulsiva pelo lítio permanecem desconhecidos (39).

Isoenzimas PKC no córtex frontal e hipocampo - áreas do cérebro conhecidas por estarem envolvidas em transtornos do humor, bem como impulsivo agressão - são diminuídos pelo lítio. A redução induzida pelo lítio pode estar relacionada ao efeito terapêutico do lítio na doença bipolar bem como na agressão impulsiva (40).

A falha de um AIAA para conter o comportamento violento deve ocasionar uma reavaliação do psicopatologia do paciente. Se a agressão do paciente for predominantemente premeditada e sem psicopatologia além de um possível transtorno de personalidade, não se espera que responder à farmacoterapia, mas se a agressão impulsiva é secundária a traumatismo cranioencefálico, betabloqueadores, propranolol em particular, têm sido usados com resultados favoráveis (41).

Com base nas evidências, Moeller e Swann (2007) recomendam a risperidona no tratamento da agressão clínica em pessoas com transtornos psicopáticos, mas somente após AIAAs baseados em evidências terem sido tentados sem sucesso para o tratamento da agressão impulsiva primária (42).

Mesmo que não tenham sido testados especificamente para o tratamento da agressividade impulsiva, todos os seguintes antipsicóticos atípicos mostraram algum efeito antiagressivo: aripiprazol, clozapina, loxapina, olanzapina, quetiapina, risperidona conforme discutido acima, ziprasidona e amisulprida. O efeito anti-agressivo da clozapina parece ser mais forte e melhor demonstrado do que o de outros antipsicóticos, incluindo a olanzapina (43).

Além desses agentes, Morana et al (2004) fez um estudo observacional com pacientes diagnosticados no grupo B dos Transtornos de Personalidade (DSM-IV) que foram tratados com gabapentina (dose máxima de 1200 mg) com objetivo de redução da excitabilidade

cerebral, além de orientação psicoagógica e quase 80% apresentaram uma redução no abuso de drogas e no comportamento impulsivo, agressivo, instável e contraventor após 6 semanas de tratamento (44).

CONCLUSÃO

O tratamento de psicopatas violentos continua sendo um assunto muitas vezes impregnado de pessimismo e controvérsia. Ainda não há evidências de que programas de tratamento apropriado pioram psicopatas criminosos, em contrapartida, temos alguns estudos que sugerem benefícios com o tratamento adequado que pode ser traduzido em redução da reincidência criminal e reintegração social. Percebeu-se também que ainda existe muita dificuldade em definir precisamente essa síndrome e muita heterogeneidade na sua medição entre os pesquisadores o que acaba impactando nos índices epidemiológicos que ainda são poucos, quando não são inexistentes em alguns países. Então, incentivar mais pesquisas nos campos da biologia molecular, genética, imaginologia e terapias hormonais permitirá avanços no diagnóstico e tratamento dessa síndrome, além de dar tratamento digno a esses indivíduos.

REFERÊNCIAS

1. Morana HCP. Identificação do ponto de corte para escala PCL-R (Psychopathy Checklist Revised) em população forense brasileira: caracterização de dois subtipos de personalidade; transtorno global e transtorno parcial. SP, 2003.
2. Ministério da Justiça e Segurança Pública do Brasil. Departamento Penitenciário Nacional. Levantamento Nacional de Informações Penitenciárias - Infopen. Brasília: Ministério da Justiça e Segurança Pública; 2017.
3. Lilienfeld, S. O., Watts, A. L., and Smith, S. F. (2015). Successful psychopathy: a scientific status report. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 24, 298–303. doi: 10.1177/0963721415580297
4. Henriques RP, 2009, De H. Cleckley ao DSM-IV-TR: a evolução do conceito de psicopatia rumo à medicalização da delinquência. *Ver latinoam psicopatol fundam* 12 (2), jun 2009).

5. Sanz-García A, Gesteira C, Sanz J and García-Vera MP (2021) Prevalence of Psychopathy in the General Adult Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Psychol.* 12:661044. doi: 10.3389/fpsyg.2021.661044)
6. Michael L. *Journal of Criminological Research, Policy and Practice*. Vol. 4 No. 3 2018, pp. 186-198
7. Sousa CEB, Mattos MSSK. Psicopatia: Bases neurobiológicas e influências ambientais. *Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria*. 2021 Jan/Abr;25(1):31-51. Disponível em: <http://www.revneuropsiq.com.br>
8. Hare, R. D. (2021). The PCL-R assessment of psychopathy, in *The Wiley International Handbook on Psychopathic Disorders and the Law: Volume I Diagnosis and Treatment*, 2nd Edition, Volume I, Diagnosis and Treatment. eds. A. R. Felthous and H. Saß (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Inc.), 63–106.
9. Patrick CJ. Physiological correlates of psychopathy, antisocial personality disorder, habitual aggression, and violence. *Electrophysiology and Psychophysiology in Psychiatry and Psychopharmacology*: Springer; 2014. p. 197–227.
10. Azevedo J, Vieira-Coelho M, CasteloBranco M, Coelho R, Figueiredo-Braga M(2020) Impulsive and premeditated aggression in male offenders with antisocial personality disorder. *PLoS ONE* 15(3): e0229876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229876>
11. Barros AJS, Taborda JGV, Rosa RG. O papel dos hormônios na psicopatia. *Debates em Psiquiatria* [Internet]. 27º de fevereiro de 2015 [citado 19º de novembro de 2022];5(1):24-7. Disponível em: <https://revistardp.org.br/revista/article/view/179>
12. Caspi, A. et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. v. 297, p. 851-854, ago. 2002. DOI: 10.1126/science.1072290.
13. Ducci, F. et al. A functional polymorphism in the MAOA gene promoter (MAOA-LPR) predicts central dopamine function and body mass index. *Molecular Psychiatry*, v. 11, p. 858-866, maio. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001856>.
14. Dadds, M. et al. Polymorphisms in the oxytocin receptor gene are associated with the development of psychopathy. *Development and psychopathology*, v. 26, p. 21-31, set. 2013. DOI: 10.1017/S0954579413000485.
15. Beitchman, J. et al. Childhood aggression, callous-unemotional traits and oxytocin genes. *European Child & Adolescent Psychiatry*, v. 21, n. 3, p. 125–132, mar. 2012. DOI:10.1007/s00787-012-0240-6.
16. Meyer, A. et al. Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nature Review Neuroscience*. v. 12, p. 524-38, ago. 2011. DOI: 10.1038/nrn3044.
17. Sadeh, N.; Javdani, S.; Verona, E. Analysis of monoaminergic genes, childhood abuse, and dimensions of psychopathy. *Journal of Abnormal Psychology*. v. 122, p. 167–179. 2013. DOI:10.1037/a0029866.
18. Tendência da mortalidade por homicídios no Brasil: 1996 – 2016. Freitas, Melina Wedoy de. Acessível em: <http://www.repositorio.jesuita.org.br/handle/UNISINOS/8917>

19. Seto, M. C., & Barbaree, H. E. (1999). Psychopathy, treatment behavior and sex offender recidivism. *Journal of Interpersonal Violence*, 14(12), 1235–1248. <https://doi.org/10.1177/088626099014012001>
20. Felthous, A. R., & Stanford, M. S. (2015) A proposed algorithm for the pharmacotherapy of impulsive aggression. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 43(4), 456–467.
21. Khalifa NR, Gibbon S, Völm BA, Cheung NH-Y, McCarthy L. Pharmacological interventions for antisocial personality disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 9. Art. No.: CD007667. DOI: 10.1002/14651858.CD007667.pub3.
22. Papalia, N., Spivak, B., Daffern, M., and Ogloff, J. R. P. (2019). A meta-analytic review of the efficacy of psychological treatments for violent offenders in correctional and forensic mental health setting. *Clin. Psychol. Sci. Pract.* 26:e12282. doi: 10.1111/cpsp.12282
23. Felthous AR and Stanford MS. The Pharmacotherapy of Impulsive Aggression in Psychopathic Disorders. *The Wiley International Handbook on Psychopathic Disorders and the Law: Volume I Diagnosis and Treatment, Second Edition*, 2021. Edited by Alan R. Felthous and Henning Saß
24. Felthous, A. R., Stanislaus, A., Hempel, A. G., and Gleyzer, R. (2001). Are persecutory delusions amenable to treatment. *J. Am. Acad. Psychiatry Law* 29, 461–468
25. Coccaro, E. F., Sripada, C. S., Yanowitch, R. N., & Phan, K. L. (2011). Corticolimbic function in impulsive aggressive behavior. *Biological Psychiatry*, 69(12), 1153–1159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.032>
26. Barratt, E. S., Kent, T. A., Bryant, S. G., & Felthous, A. R. (1991). A controlled trial of phenytoin in impulsive aggression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11, 838–889. <https://doi.org/10.1097/00004714-199112000-00017>
27. Siever, L. J. (2008). Neurobiology of aggression and violence. *American Journal of Psychiatry*, 165, 429–442. <https://doi.org/10.101176/appi.ajp.200807111774>
28. Stahl, S. M., & Morrisette, D. A. (2014). *Stahl's illustrated violence: Neural circuits, genetics and treatment*. Cambridge, UK: Cambridge University Press.
29. Felthous AR, McCoy B, Nassif JB, Duggirala R, Kim E, Carabellese F and Stanford MS (2021) Pharmacotherapy of Primary Impulsive Aggression in Violent Criminal Offenders. *Front. Psychol.* 12:744061. doi: 10.3389/fpsyg.2021.744061
30. Fava, M. (2003). Anger attacks. In E. F. Coccaro (Ed.), *Aggression: Psychiatric assessment and treatment* (pp. 113–122). New York, NY: Marcel Dekker. <https://doi.org/10.1201/b14206-8>
31. Coccaro, E. F., Lee, R. J., & Kavoussi, R. J. (2009). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in patients with intermittent explosive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70, 653–662. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04150>
32. Coccaro, E. F., Fanning, J. R., Phan, K. L., & Lee, R. (2015). Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectrums*, 20, 295–302. <https://doi.org/10.1017/s1092852915000310>

33. Swann, A. C., Bowden, C. L., Calabrese, J. R., Dilsaver, S. C., & Morris, D. D. (2002). Pattern of response to divalproex, lithium or placebo in four naturalistic subtypes of mania. *Neuropsychopharmacology*, 26, 530–536. [https://doi.org/10.1038/50893-133x\(01\)00390-6](https://doi.org/10.1038/50893-133x(01)00390-6)
34. Hollander, E., Tracy, K. A., Swann, A. C., Coccar, E. F., McElroy, S. L., Wozniak, P., Nemeroff, C. B. (2003). Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorder. *Neuropsychopharmacology*, 28(6), 1186–1197. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300153>
35. Jones, R. M., Arlidge, J., Gilham, S., Reagu, S., van den Bree, M., & Taylor, P. J. (2011). Efficacy of mood stabilizers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: Systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 198, 93–98. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.083030>
36. Barratt, E. S., Stanford, M. S., Kent, T. A., & Felthous, A. R. (1997). Neurological and cognitive psychophysiological substrates of impulsive aggression. *Biological Psychiatry*, 41, 1045–1061. [https://doi.org/10.1016/5006.3223\(96\)00175-8](https://doi.org/10.1016/5006.3223(96)00175-8)
37. Barratt, E. S., Faulk, D. M., Brandt, M. E., & Bryant, S. G. (1986). Effects of phenytoin on N100 augmenting/reducing and the late positive complex of the event related potential: A topographical analysis. *Pharmacoelectroencephalography*, 15, 201–207. <https://doi.org/10.1159/000118264>
38. Comai, S., Tau, M., Pavlovic, Z., & Gobbi, G. (2012). The psychopharmacology of aggressive behavior: A translational approach. Part 2: Clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 32(2), 237–260. <https://doi.org/10.1097/JCP0b013e31824929db>
39. Freeman, M. P., Wiegand, C., & Gelenberg, A. J. (2004). Lithium. In A. F. Schatzberg & C. B. Nemeroff (Eds.), *Textbook of psychopharmacology* (3rd ed., pp. 547–565). Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc.
40. Manji, H. K., Etcheberrigaray, R., Chen, G., & Olds, J. (1993). Lithium decreases membrane-associated protein kinase C in hippocampus selectivity for the α isozyme. *Journal of Neurochem*, 61, 2303–2310. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1993.b07474x>
41. Fleminger, S., Greenwood, R. J., & Oliver, D. L. (2006). Pharmacological management for agitation and aggression in people with acquired brain injury. *Cochrane Database System Review*, 1, CD003209. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003299.pub2>
42. Moeller, F. G., & Swann, A. C. (2007). Pharmacotherapy of clinical aggression in individuals with psychopathic disorders. In A. R. Felthous & H. Saß (Eds.), *The international handbook on psychopathic disorders and the law, volume I: Diagnosis and treatment* (pp. 397–416). Chichester, UK: John Wiley and Sons, Ltd
43. Mela, M., & Depian, G. (2016). Clozapine's effect on recidivism among offenders with mental disorders. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law*, 44(1), 82–90.
44. Morana, HCP. et al. Uso de gabapentina nos transtornos da personalidade do grupo B – DSM- IV. Letters to the Editors • Braz. J. Psychiatry 26 (2) • June 2004 • <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000200014>