

Neurobiologia do transtorno de personalidade anti-social

Neurobiology of Anti-Social Personality Disorder

CRISTINA MARTA DEL-BEN

Resumo

Nos últimos anos, tem havido um interesse crescente a respeito de uma melhor compreensão sobre o comportamento anti-social. O aumento da criminalidade e violência urbanas pode ter contribuído para esse maior interesse. Além de fatores psicossociais, outros biológicos têm sido implicados na fisiopatogenia do transtorno de personalidade anti-social (TPAS). Estudos de neuroimagem apontam o envolvimento de estruturas cerebrais frontais, especialmente o córtex orbitofrontal, e a amígdala. Também tem sido sugerido que prejuízos na função serotoninérgica estariam associados à ocorrência de comportamento anti-social, já que pacientes com diagnóstico de TPAS apresentam respostas hormonais atenuadas a desafios farmacológicos com drogas que aumentam a função serotoninérgica cerebral e redução da concentração de receptores serotoninérgicos. Uma abordagem ampla dos diferentes fatores possivelmente envolvidos na fisiopatogenia do TPAS poderia contribuir para o desenvolvimento de novas técnicas de prevenção e intervenção.

Palavras-chave: Transtorno de personalidade anti-social, psicopatia, serotonina, neuroimagem.

Abstract

Violence and crime have been increasing considerably in urban societies. As a consequence, some efforts have been made aiming at a better understanding of antisocial behaviour. Apart from psychosocial factors, some evidences suggest the occurrence of biological factors in the pathogenesis of antisocial personality disorders (ASPD). Neuroimaging studies have shown the involvement of prefrontal areas, especially orbitofrontal cortex, and amygdala. Also, impaired serotonin (5-HT) neurotransmission has been implicated, since patients with ASPD present alterations in measures of 5-HT system, such as blunted hormonal response to 5-HT pharmacological challenges and reduced 5-HT receptors numbers. A comprehensive approach of antisocial behavior, including biological and psychosocial aspects could lead to the development of new techniques for prevention and intervention in ASPD.

Keywords: Antisocial personality disorder, psychopath, neuroimaging, serotonin.

Recebido: 31/06/2004 - Aceito: 28/09/2004

Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Avenida dos Bandeirantes, 3900, 14049-900, Ribeirão Preto, SP. Tel: (016) 602-2607; Fax: (016) 602-2544; e-mail: delben@fmrp.usp.br

Introdução

O transtorno de personalidade anti-social (TPAS) é um diagnóstico operacional proposto pelo Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV, APA, 1994), com a finalidade de melhorar sua confiabilidade diagnóstica por meio da definição de comportamentos observáveis e da personalidade subjacente inferida. O desenvolvimento do *Psychopathy Check List Revised* (PCL-R; Hare, 1991) foi um passo importante para a identificação de características-chave do TPAS. A análise fatorial dos itens do PCL-R sugere a ocorrência de dois grupos principais de sintomas. Os itens agrupados no fator I refletem as anormalidades de relacionamentos interpessoais, incluindo falta de empatia e de sentimentos de culpa e outros comportamentos relacionados, como mentir, trapacear e manipular. Os itens componentes do fator II referem-se à dificuldade em adaptar-se às normas sociais e à impulsividade.

Apesar de os critérios diagnósticos propostos pelo DSM-IV, apresentados no quadro 1, englobarem os dois grandes grupos de sintomas descritos como característicos de comportamento anti-social, nem sempre o diagnóstico de TPAS coincide com a definição de psicopatia. O conceito desta seria mais amplo, envolvendo características como falta de empatia, arrogância e vaidade excessiva, que não são consideradas nos critérios diagnósticos operacionais propostos pelo DSM-IV (Blair, 2003).

Uma característica essencial do TPAS é a impulsividade, que poderia ser definida como uma tendência para escolhas de comportamentos que são arriscados, mal adaptados, pobremente planejados e prematuramente executados (Evdenden, 1999). A impulsividade pode se expressar de diferentes maneiras, que vão desde a

incapacidade de planejar o futuro, com o favorecimento de escolhas que proporcionem satisfação imediata e sem levar em conta as conseqüências para si e para os outros, até a ocorrência de comportamento violento ou agressivo.

Com relação ao comportamento agressivo frequentemente observado em pacientes com TPAS, tem sido proposta uma distinção em duas categorias, baseadas na sua forma de apresentação. A agressividade poderia ser classificada como afetiva *versus* predatória (Raine *et al.*, 1998) ou reativa *versus* operativa (Blair *et al.*, 2001). A agressividade afetiva ou reativa se manifestaria em resposta a eventos ou situações que provocassem sentimentos de frustração, raiva ou medo no indivíduo. Já a agressividade operativa ou predatória seria planejada e executada de maneira calculada para se atingir um objetivo claramente específico. A justificativa para a diferenciação do comportamento agressivo em duas categorias é a hipótese de que essas manifestações comportamentais seriam processadas por substratos neurais distintos (Raine *et al.*, 1998; Blair *et al.*, 2001).

Os estudos epidemiológicos mostram que o TPAS é comum, com 2% a 3% de risco durante a vida, causando sofrimento social significativo, como desagregação familiar, criminalidade e violência (Robins *et al.*, 1991). Como seria de se esperar, a prevalência é significativamente maior em instituições destinadas a infratores que em estudos à comunidade. Cerca de metade dos prisioneiros nos EUA preenche os critérios do DSM-IV para TPAS (Singleton *et al.*, 1998), e a prevalência entre pacientes de hospital psiquiátrico de segurança máxima ficaria em torno de 40% (Coid e Cordess, 1992).

A comorbidade com outros transtornos de personalidade, especialmente o transtorno de personalidade *borderline* (TPB), é bastante comum. A apresentação

Quadro 1. Critérios diagnósticos propostos pelo DSM-IV para transtorno de personalidade anti-social.

A.	Um padrão global e persistente de desrespeito e violação dos direitos alheios, que ocorre desde os 15 anos, indicado por pelo menos três dos seguintes critérios:
1)	incapacidade de adequar-se às normas sociais com relação a comportamentos legais, indicada pela execução repetida de atos que constituem motivo de detenção
2)	propensão a enganar, indicada por mentir repetidamente, usar nomes falsos ou ludibriar os outros para obter vantagens pessoais ou prazer
3)	impulsividade ou fracasso em fazer planos para o futuro
4)	irritabilidade e agressividade, indicadas por repetidas lutas corporais ou agressões físicas
5)	desrespeito irresponsável pela segurança própria ou alheia
6)	irresponsabilidade consistente, indicada por um repetido fracasso em manter um comportamento laboral consistente ou honrar obrigações financeiras
7)	ausência de remorso, indicada por indiferença ou racionalização por ter ferido, maltratado ou roubado alguém
B.	O indivíduo tem no mínimo 18 anos de idade
C.	Existem evidências de transtorno de conduta com início anterior aos 15 anos de idade
D.	A ocorrência do comportamento anti-social não se dá exclusivamente durante o curso de esquizofrenia ou episódio maniaco

clínica do TPB, baseada em critérios diagnósticos politéticos (DSM-IV, APA, 1994) é bastante heterogênea, mas as suas dimensões centrais seriam refletidas por três fatores: dificuldades de relacionamento interpessoal, instabilidade afetiva ou emocional e impulsividade (Clarkin *et al.*, 1993; Sanislow *et al.*, 2000). A falta de controle de impulso é um componente compartilhado pelos dois transtornos de personalidade em questão, o que pode dificultar ainda mais o diagnóstico diferencial.

Sabe-se pouco a respeito das causas do TPAS, mas seria ingenuidade negligenciar a influência de fatores psicossociais no desenvolvimento de comportamento anti-social. A ocorrência de eventos estressores nos primeiros anos de vida, como conflitos entre os pais, abuso físico ou sexual e institucionalização, tem sido associada ao TPAS (O'Connell, 1998; Cadoret, 1991). Em uma revisão a respeito dos fatores de risco para o desenvolvimento de transtorno de conduta ou de personalidade anti-social, Homes *et al.* (2001) concluem que nenhum fator isolado pode ser identificado como agente causal de TPAS, mas alguns específicos, quando combinados, poderiam predispor ao desenvolvimento de comportamento anti-social na vida adulta. Entre eles, estariam incluídos: predisposição genética, exposição intra-uterina a álcool e drogas, exposição durante a infância à violência, negligência e cuidados parentais inconsistentes e dificuldades de aprendizagem e desempenho escolar insatisfatório.

O que se observa, de fato, é que poucos estudos se dispuseram a explorar de maneira sistemática a correlação entre eventos/experiências de vida e personalidade anti-social, provavelmente devido à complexidade inerente ao delineamento de projetos capazes de controlar alguns vieses metodológicos. Um bom exemplo dessas limitações seria a associação de maus tratos na infância com o desenvolvimento de TPAS na vida adulta. Esta associação poderia, na verdade, confundir uma associação genética, já que a instituição de maus tratos a filhos é uma das características clínicas que podem estar presentes no TPAS.

Por outro lado, TPAS também ocorre em pessoas sem história de conflitos familiares ou estressores significativos na infância e há evidência de predisposição genética (McGuffin e Thapar, 1992). A hereditariedade parece contribuir em grau substancial para o desenvolvimento de comportamento anti-social. Em uma metanálise de estudos com gêmeos e crianças adotadas, Mason e Frick (1994) verificaram que 50% da variância encontrada nas medidas de comportamento anti-social poderiam ser atribuídas a fatores genéticos.

Bases biológicas do transtorno de personalidade anti-social

Desde o famoso caso de Phineas Gage, lesões do lobo frontal têm sido associadas ao desenvolvimento de

comportamento anti-social impulsivo. Este caso é ilustrativo a ponto de justificar uma breve descrição da sua apresentação clínica: Phineas Gage trabalhava na construção de estradas de ferro nos Estados Unidos, em meados do século XIX. Era descrito como equilibrado, metucioso e persistente quanto aos seus objetivos, além de profissional responsável e habilidoso. Em um acidente nas explosões de rotina para abertura de túneis nas rochas da região, Phineas Gage foi atingido por uma barra de ferro que transpassou seu cérebro, entrando pela face esquerda, abaixo da órbita, e saindo pelo topo da cabeça. Surpreendentemente, Phineas Gage permaneceu consciente após o acidente, sobreviveu às esperadas infecções no seu ferimento e dois meses após o acidente estava recuperado, sem déficits motores e com linguagem e memória preservadas. A sua personalidade, no entanto, havia se modificado completamente. Phineas Gage transformou-se em uma pessoa impaciente, com baixo limiar à frustração, desrespeitoso com as outras pessoas, incapaz de adequar-se às normas sociais e de planejar o futuro. Não conseguiu estabelecer vínculos afetivos e sociais duradouros novamente ou fixar-se em empregos (Damásio, 1994).

A partir do infortúnio de Phineas Gage, relatos de caso e estudos retrospectivos de veteranos de guerra vêm mostrando a associação entre lesões pré-frontais – mais especificamente lesões nas porções ventromediais do córtex frontal – e a observação clínica de comportamento impulsivo, agressividade, jocosidade e inadequação social (Brower e Price, 2001). “Sociopatia adquirida” é o termo que tem sido freqüentemente utilizado para descrever a mudança de personalidade observada em decorrência de danos cerebrais em regiões pré-frontais. Esses dados levaram à sugestão de que um comprometimento do funcionamento do lobo frontal ventromedial poderia contribuir para problemas relacionados ao controle de impulso e personalidade anti-social (Damásio, 2000). A variedade de déficits neuropsicológicos descritos em anti-sociais (Morgan e Lilienfeld, 2000) estaria em consonância com esta hipótese.

Estudos de neuroimagem

Os estudos de neuroimagem estrutural com ressonância nuclear magnética apontam alterações volumétricas do lobo frontal no TPAS. Comparando pacientes com diagnóstico de TPAS com controles não clínicos, pacientes com dependência de substâncias psicoativas e pacientes com outros diagnósticos psiquiátricos, Raine *et al.* (2000) verificaram que os pacientes com TPAS apresentavam uma redução do volume da matéria cinzenta pré-frontal e que esta redução correlacionava-se com uma diminuição da resposta autonômica a um evento estressor provocado experimentalmente – no caso, a realização de um discurso.

A amígdala é outra estrutura que estudos volumétricos tem implicado na fisiopatogenia do TPAS. Tiihonen *et al.* (2001) verificaram que o volume da amígdala correlacionou-se negativamente com os escores do PCL-R em criminosos violentos. Também foi descrita uma associação entre escores elevados no PCL-R e reduções bilaterais do volume de hipocampo posterior em criminosos violentos (Laasko *et al.*, 2001). Esses últimos resultados devem ser tomados com cuidado, por se tratarem de amostra pequena, com comorbidade com dependência ao álcool e sem grupo-controle.

Há ainda indícios do envolvimento de outras estruturas cerebrais na ocorrência de TPAS. Em um estudo publicado mais recentemente, verificou-se que pacientes anti-sociais, comparados com controles saudáveis, apresentavam várias anormalidades no corpo caloso, o que poderia ser considerado como sugestivo de alterações no neurodesenvolvimento (Raine *et al.*, 2003).

Os avanços em técnicas de neuroimagem funcional, como tomografia por emissão de pósitrons (PET), tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT) e ressonância magnética funcional (fMRI), permitiram que as relações entre região cerebral e diagnóstico específico e/ou processos mentais específicos fossem exploradas de maneira mais minuciosa.

Os estudos com PET (Goyer *et al.*, 1994; Wong *et al.*, 1997; Raine *et al.*, 1994; 1998) e SPECT (Amen *et al.*, 1996) também indicam o envolvimento de córtex pré-frontal no comportamento anti-social, com vários estudos demonstrando redução do metabolismo em regiões frontais. Em artigo de revisão considerando os artigos publicados de 1966 a 2000, Bassarath (2001) concluiu que estudos funcionais realizados até aquele momento (PET e SPECT) permitiam classificar como “robusto” o envolvimento do córtex pré-frontal, especialmente regiões mediais e laterais, no comportamento anti-social. Além do lobo frontal, também têm sido descritas reduções do metabolismo em estruturas subcorticais do sistema límbico (Amen *et al.*, 1996), amígdala (Raine *et al.*, 1997), hipocampo e núcleo caudado (Soderstrom *et al.*, 2002).

Estudos mais recentes, utilizando-se de técnicas de fMRI, também apontam na direção do envolvimento de regiões pré-frontais e do sistema límbico no TPAS. Kiehl *et al.* (2001) demonstraram que criminosos psicopatas, comparados com criminosos não-psicopatas e controles sãos, apresentavam uma atenuação da ativação do complexo amígdala-hipocampo, giro paraipocampal, estriado ventral e giro do cíngulo posterior e anterior durante o processamento de palavras de valência negativa.

O comprometimento dos mecanismos envolvidos na aquisição de medo condicionado também tem sido implicado na fisiopatogenia do TPAS. Utilizando-se de uma tarefa baseada em teorias do condicionamento clássico (faces neutras pareadas com odor aversivo), Schneider *et al.* (2000) verificaram que pacientes com TPAS não diferiam de controles saudáveis quanto à

aquisição de condicionamento, inferido a partir da observação do comportamento e medidas subjetivas. No entanto, observou-se que os pacientes apresentavam um aumento da intensidade de sinal na amígdala e no córtex pré-frontal dorsolateral, indo em direção oposta aos controles. Os autores explicaram este resultado argumentando que os pacientes necessitariam de um esforço adicional para o processamento de emoções negativas.

A possível necessidade de esforço adicional também foi observada em pacientes com TPAS e TPB durante a realização de um paradigma de inibição de comportamento estabelecido, denominado *Go/No-Go*. Ativações de córtex dorsolateral e orbitofrontal, especialmente à direita, durante a inibição comportamental têm sido consistentemente replicadas em voluntários saudáveis com esse paradigma. Pacientes com TPAS não diferiram de controles quanto ao desempenho na tarefa, mas apresentaram ativações mais extensas, envolvendo inclusive hemisfério esquerdo de córtex frontal medial e inferior, cíngulo anterior e regiões temporais (Vollm *et al.*, 2004). Estes resultados foram explicados como uma estratégia compensatória, ou seja, o sucesso no desempenho da tarefa dependeria do recrutamento de áreas cerebrais adicionais.

Alguns resultados, no entanto, não confirmam a hipótese da necessidade de esforços compensatórios. Veit *et al.* (2002), utilizando um paradigma de condicionamento aversivo bastante semelhante ao descrito anteriormente (faces pareadas com pressão dolorosa ao invés de odor aversivo), obtiveram resultados opostos ao previsto pela hipótese. Psicopatas apresentavam ativações menos pronunciadas e mais breves em córtex orbitofrontal, ínsula, cíngulo anterior e amígdala, em comparação com controles saudáveis durante a execução da tarefa.

Os dados de neuroimagem claramente apontam para o envolvimento de algumas estruturas cerebrais específicas no desenvolvimento de comportamento anti-social. No entanto, algumas limitações metodológicas devem ser levadas em consideração na comparação dos resultados obtidos até o momento, bem como na sua extrapolação e generalização. Diferenças conceituais e de nomenclatura podem interferir nos resultados, havendo a necessidade de estudos com grupos mais homogêneos, sem comorbidades e com foco claro em comportamentos mais específicos (Séguin 2004). Além disso, deve-se lembrar também que boa parte dos estudos foi realizada com criminosos violentos, e que as alterações até então descritas poderiam relacionar-se de maneira mais específica com impulsividade, agressividade ou mesmo encarceramento, e não com a condição mais ampla de sociopatia. A aplicação de paradigmas específicos de ativação psicológica em voluntários saudáveis tem sido utilizada como um passo intermediário para a exploração de maneira sistemática dos diferentes componentes psíquicos possivelmente

envolvidos no comportamento anti-social (exemplos em Moll *et al.*, 2002; Anderson *et al.*, 2002).

Estudos dos sistemas de neurotransmissão

Pode-se dizer, de maneira bastante simplificada, que a investigação sobre o papel de um determinado neurotransmissor em funções fisiológicas e patológicas poderia ser feita por meio do uso de drogas que ativam ou bloqueiam receptores específicos, pré e/ou pós-sinápticos. Além disso, a averiguação de seus precursores e metabólitos também seria ferramenta útil para a exploração da função de determinado neurotransmissor. A figura 1 ilustra os diferentes processos envolvidos na sinapse serotoninérgica.

O prejuízo da função serotoninérgica (5-HT) tem sido implicado na etiologia de vários transtornos mentais, entre eles transtornos de ansiedade, depressão e transtornos relacionados ao controle do impulso. Isso se deve a alguns achados comuns a todos, ou pelo menos a parte desses transtornos, como redução na concentração no líquido cefalorraquidiano (LCR) do produto final do metabolismo de 5-HT, o ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), respostas hormonais atenuadas a desafios farmacológicos com drogas que interferem na função serotoninérgica e alterações nas concentrações de receptores serotoninérgicos (Mann *et al.*, 1989, 1995; O'Keane *et al.*, 1992; Coccaro *et al.*, 1995; Dolan *et al.*,

2001; Drevets *et al.*, 1999). Além disso, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina têm se mostrado efetivos no tratamento desses transtornos, o que se acredita ser devido ao aumento da neurotransmissão 5-HT (Bell e Nutt, 1998; Mann *et al.*, 2001; Jetty *et al.*, 2001; Nemeroff, 2002).

Especificamente na TPAS, vários estudos também têm sugerido a ocorrência de anormalidades no funcionamento serotoninérgico, especialmente no caso de criminosos violentos. A associação entre redução da função serotoninérgica (5-HT) e comportamento agressivo e impulsivo tem sido demonstrada tanto em animais (Cherek e Lane, 1999) como em populações com diagnóstico de personalidade anti-social (Fairbanks *et al.*, 2001; Dolan *et al.*, 2001).

Em voluntários saudáveis, a depleção aguda de triptofano, um aminoácido proveniente da dieta e precursor de 5-HT, induziu aumento da velocidade de processos psicomotores, mas tornou a escolha do comportamento mais lenta (Rogers *et al.*, 1999a). Os autores concluíram que a serotonina normalmente reduz a velocidade de processos psicomotores nos circuitos dorso-fronto/estriatal e que o prejuízo da função serotoninérgica seria um dos mecanismos de resposta impulsiva.

Criminosos anti-sociais e violentos apresentaram níveis plasmáticos significativamente mais elevados de triptofano livre que controles saudáveis, sugerindo um distúrbio do metabolismo de triptofano na

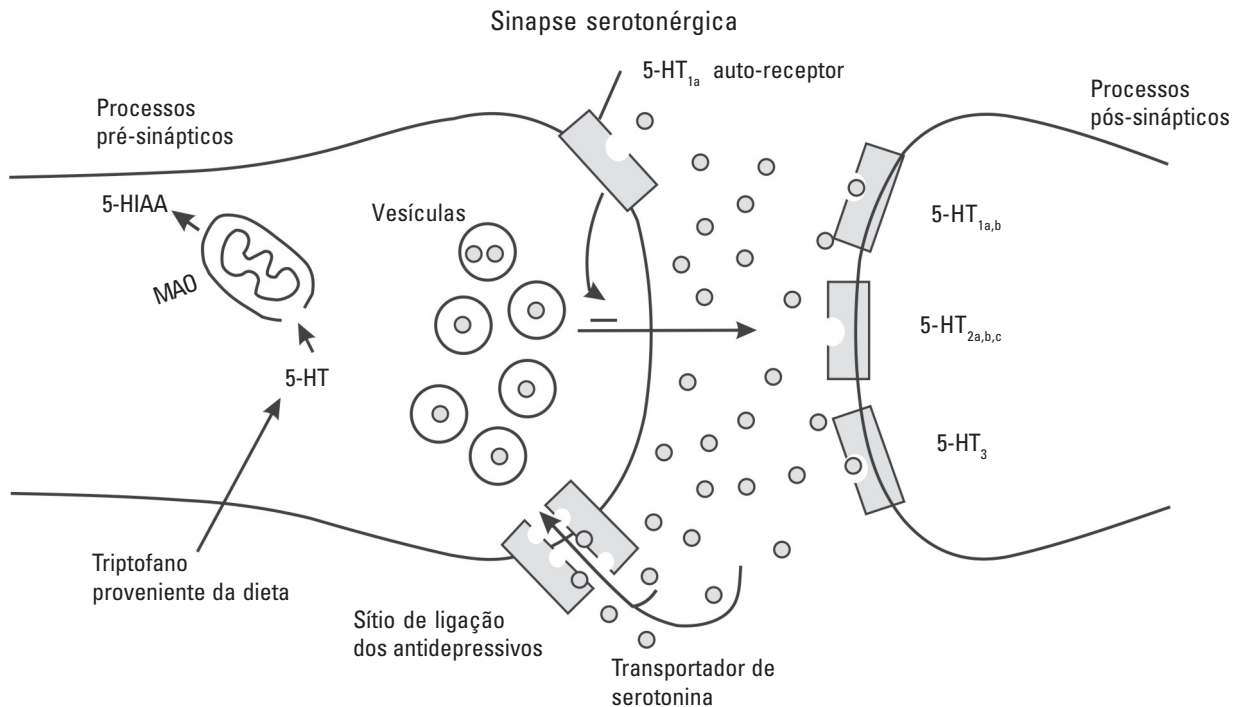


Figura 1. Representação esquemática dos processos envolvidos na neurotransmissão serotoninérgica.

fisiopatogenia da sociopatia (Tiihonen *et al.*, 2001). Este mesmo grupo de pesquisadores sugeriu, a partir do estudo do caso de um jovem de 15 anos com diagnóstico de transtorno de conduta, que os níveis elevados de triptofano poderiam ser um indicador precoce de comportamento criminoso no futuro (Virkkunen *et al.*, 2003).

Outra medida da associação entre prejuízo do funcionamento das vias serotoninérgicas e comportamento anti-social é a diminuição das concentrações do 5-HIAA no LCR de criminosos impulsivos, demonstrada em diferentes estudos (Brown *et al.*, 1982, Soderstrom *et al.*, 2003; Constantino *et al.*, 1997; Coccaro *et al.*, 1990). Os baixos níveis de 5-HIAA no LCR sugeririam que o déficit estaria na liberação de serotonina, mas, por outro lado, a estimulação direta de receptores pós-sinápticos do tipo 5-HT₂, por meio de desafios farmacológicos, também mostraram respostas alteradas.

Os desafios farmacológicos se caracterizam pela administração aguda de drogas provocadoras de aumento da função serotoninérgica cerebral, que, por sua vez, pode levar a um aumento na secreção de alguns hormônios pituitários, como prolactina e corticotrofina (ACTH). As mudanças observadas nos níveis hormonais plasmáticos em decorrência da administração aguda de drogas têm sido freqüentemente usadas, tanto em voluntários saudáveis quanto em pacientes psiquiátricos, como uma medida indireta da função serotoninérgica no sistema nervoso central (Cowen, 1998).

A administração aguda do agonista serotoninérgico m-cloro-fenilpiperazina (mCPP) em indivíduos com diagnóstico de TPAS resultou em respostas hormonais alteradas, quando comparados com voluntários saudáveis (Moss *et al.*, 1990). O aumento dos níveis de cortisol foi significativamente mais pronunciado nos pacientes que nos controles, enquanto os níveis de prolactina apresentaram resposta em direção oposta, sendo mais atenuados nos pacientes. A administração aguda de d-fenfluramina, um inibidor da recaptção e potente liberador de 5-HT, levou a aumentos menos pronunciados dos níveis plasmáticos de prolactina em criminosos com diagnóstico de TPAS, comparado com a resposta de controles sãos (O'Keane *et al.*, 1992).

Recentemente, aplicando o conceito mais amplo de psicopatia e seus diferentes componentes combinados com um desafio farmacológico com d-fenfluramina em criminosos violentos, Dolan e Anderson (2003) verificaram que traços impulsivos de personalidade correlacionavam-se negativamente com a função serotoninérgica, enquanto traços de arrogância correlacionavam-se positivamente, sendo este último dado interpretado como um possível componente adaptativo da psicopatia.

Embora os resultados de estudos com avaliação de respostas neuroendócrinas a testes provocativos farmacológicos sejam consistentes, eles não permitem que sejam localizadas as regiões do cérebro onde se encontrariam as deficiências neuroquímicas. O uso

de neuroimagem para monitorar as respostas metabólicas ou fluxo sanguíneo para testes provocativos farmacológicos poderia ser um meio mais adequado para avaliar a responsividade farmacológica por regiões cerebrais específicas. Estudos com PET e d-fenfluramina mostraram aumento da atividade metabólica no córtex frontal ventromedial em voluntários normais e uma falta de resposta em pacientes agressivos e impulsivos com TBP (Siever *et al.*, 1999; Soloff *et al.*, 2000). A administração endovenosa de mCPP em voluntários normais e em pacientes com dependência ao álcool causou ativação em várias áreas do córtex pré-frontal (Hommer *et al.*, 1997). Em voluntários saudáveis, o mCPP acentuou a resposta neuronal, detectada por fMRI, de regiões laterais do córtex orbitofrontal durante a execução de tarefa de inibição de comportamento (*Go/No-Go*) (Anderson *et al.*, 2002). Efeitos semelhantes foram obtidos com a administração endovenosa de citalopram, um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (Del-Ben *et al.*, 2003). Os efeitos do citalopram nesta tarefa estão ilustrados na figura 2. Esses resultados sugerem um papel da serotonina na inibição de comportamentos, por meio da facilitação de mecanismos frontais.

Outros sistemas de neurotransmissão também têm sido associados a comportamento anti-social. Uma hipótese intrigante implica os mecanismos envolvidos no processamento de recompensa, e conseqüentemente o sistema dopaminérgico, na fisiopatogenia do TPAS (Blum *et al.*, 2000). A hipótese se aplicaria também a

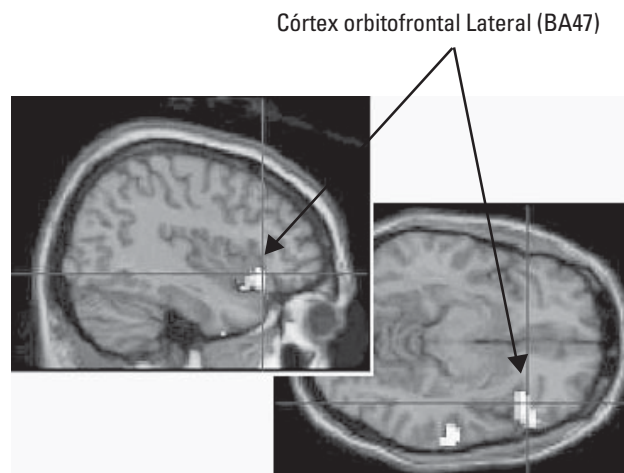


Figura 2. Ativações neuronais detectadas por BOLD (*Blood dependent Oxygen Level*), ressonância magnética funcional, e provocadas por tarefa de inibição comportamental (*Go/No-Go*) combinada com administração aguda de citalopram endovenoso.

outros transtornos mentais, como dependência química e transtornos do controle do impulso, relacionando-os a uma ruptura na cascata de respostas a estímulos de recompensa. O funcionamento do sistema dopaminérgico estaria diminuído devido a um comprometimento de receptores pós-sinápticos do tipo D2.

Hipóteses a respeito da fisiopatogenia do transtorno de personalidade anti-social

Resumidamente, os dados clínicos obtidos até o momento sugerem que, do ponto de vista anatômico, porções ventromediais do lobo frontal, particularmente o córtex orbitofrontal (COF), e outras estruturas do sistema límbico, especialmente a amígdala, estariam envolvidas na patogênese do TPAS. Além disso, redução da função serotoninérgica também estaria relacionada com TPAS, se não com todos os seus aspectos, pelo menos com o seu componente impulsivo/agressivo.

Estudos experimentais indicam que o processamento de estímulos de recompensa e punição, bem como a escolha entre as opções de comportamento possíveis frente às características do reforço apresentado (magnitude, probabilidade de ocorrência, tempo de latência), são essencialmente mediados por circuitaria neural que inclui as estruturas anatômicas supostamente implicadas na patogenia do TPAS, como o COF e a amígdala (Rolls 1999; Tremblay e Schultz 1999; Schoenbaum *et al.*, 1998). Pode-se supor que, no TPAS, as representações de respostas não evocariam as representações de reforço normalmente esperadas; o comportamento passaria, então, a ser governado por mecanismos mais primitivos e menos precisos.

A inibição de comportamentos punidos também seria mediada pelo COF. Regiões laterais deste parecem estar particularmente envolvidas em tarefas que requerem inibição de respostas motoras preponderantes (Elliott *et al.*, 2000). Do ponto de vista adaptativo, mecanismos inibitórios podem ser cruciais para o funcionando social normal. Blair *et al.* (1999) demonstraram ativação de COF lateral para expressões faciais de raiva, que representariam um sinal social para inibir comportamento inapropriado. Assim, a deterioração em funções do COF lateral poderia contribuir para comportamentos impulsivos ou desinibidos, freqüentemente observados em pacientes com TPAS.

Por outro lado, as regiões mediais do COF mediarão a escolha do comportamento por meio da representação das conseqüências motivacionais das escolhas. De acordo com Damasio *et al.* (1990), as porções mediais do COF processariam a escolha da resposta comportamental frente a estímulos arriscados, especialmente em situações sociais, desencadeando como sinal de alerta sensações somáticas ou viscerais (*gut feeling*). Essa região seria

essencial para o planejamento do futuro e tomada de decisões. Pacientes com lesões em regiões ventromediais do COF apresentam respostas autonômicas atenuadas e fazem escolhas arriscadas em um paradigma experimental que simula um jogo de azar (*gambling*) (Bechara *et al.*, 1996). Reciprocamente, sujeitos saudáveis mostram ativação dessa mesma região do COF por um paradigma semelhante (Rogers *et al.*, 1999b).

Os estudos animais sugerem que a inervação serotoninérgica do COF, da amígdala e do estriado ventral seria ativada por meio de ameaças externas ou mecanismos de ansiedade antecipatória. A via serotoninérgica ascendente proveniente do núcleo dorsal da rafe mediará respostas adaptativas a situações adversas atuais ou futuras por meio de receptores pós-sinápticos do tipo 5-HT₂, a serotonina inibiria comportamentos de aproximação, mediados por dopamina, e facilitaria a evitação (Deakin e Graeff, 1991; Deakin, 2003). O COF tem projeções extensas para os centros de controle autonômico no hipotálamo medial e na matéria cinzenta periaquedutal, que parece mediar respostas do tipo luta-fuga (Graeff *et al.*, 1997). A ansiedade induzida por esta resposta pode ser um caso especial de ansiedade antecipatória facilitada por 5-HT (Deakin e Graeff 1991; Deakin 1999). Assim, defeitos na função 5-HT e danos do COF podem resultar em falta de inibição, tanto de comportamento socialmente arriscado como punido.

Considerações finais

O interesse crescente no estabelecimento das bases neurais do comportamento anti-social que se observa atualmente provavelmente se deve, pelo menos em parte, ao aumento significativo da criminalidade e violência urbana em diferentes partes do mundo. Os avanços metodológicos obtidos nas últimas décadas, como, por exemplo, as técnicas de investigação em neuroimagem, têm permitido que diferentes hipóteses sobre as bases neurobiológicas de diferentes transtornos mentais sejam sucessivamente testadas. A identificação de fatores de risco, tanto psicossociais como biológicos, para a ocorrência de comportamento anti-social seria de extrema utilidade para o desenvolvimento de abordagens efetivas de prevenção e intervenção. No entanto, apesar de muitos avanços terem sido alcançados nessa área, deve-se ter cautela na interpretação dos resultados obtidos até o momento, particularmente na sua extrapolação para outras esferas não médicas, como moral, ética ou jurídica. Uma eventual aplicação das informações a respeito das bases biológicas do transtorno de personalidade anti-social em outros campos do conhecimento exigiria, antes de qualquer coisa, uma reflexão ampla e profunda de diferentes áreas da sociedade.

Referências bibliográficas

- AMEN, D.G. et al. - Brain SPECT findings and aggressiveness. *Ann Clin Psychiatry* 8(3):129-37, 1996.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. - *Diagnostical and statistical manual of mental disorder*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- ANDERSON, I.M. et al. - 5-HT_{2C} receptor activation by m-chlorophenylpiperazine detected in humans with fMRI. *Neuroreport* 13(12):1547-51, 2002.
- BASSARATH, L. - Neuroimaging studies of antisocial behaviour. *Can J Psychiatry* 46(8):728-32, 2001.
- BECHARA, A. et al - Failure to respond autonomically to anticipated future outcomes following damage to prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 6(2):215-25, 1996.
- BELL, C.J.; NUTT, D.J. - Serotonin and panic. *Br J Psychiatry* 172:465-71, 1998.
- BLAIR, R.J. et al - Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger. *Brain* 122:883-93, 1999.
- BLAIR, R. J. - Neurobiological basis of psychopathy. *Br J Psychiatry* 182:5-7, 2003.
- BLAIR, R.J. - Neurocognitive models of aggression, the antisocial personality disorders, and psychopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(6):727-31, 2001.
- BLUM, K.; BRAVERMAN, E.R.; HOLDER, J.M. et al. - Reward deficiency syndrome: a Biogenetic Model for the Diagnosis and Treatment of Impulsive, Addictive, and Compulsive Behaviors. *J Psychoactive Drugs*. 32 (suppl IV):1-112, 2000.
- BROWER, M.C.; PRICE, B.H. - Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(6):720-6, 2001.
- BROWN, G.L. et al. - Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites *Psychiatry Res* 1:131-9, 1979.
- CADORET, R.J.; STEWART, M.A. - An adoption study of attention deficit/hyperactivity/ aggression and their relationship to adult antisocial personality. *Compr Psychiatr* 32:73-82, 1991.
- CLARKIN, J.F. et al. - The Personality Disorders Institute/ Borderline Personality Disorder Research Foundation randomized control trial for borderline personality disorder: rationale, methods, and patient characteristics. *J Personal Disord* 18(1):52-72, 2004.
- COCCARO, E.F. et al. - Preliminary evidence of a serotonin (5-HT-1-like) component to the prolactin response to buspirone challenge in humans. *Arch Gen Psychiatry* 47(6):594-5, 1990.
- COCCARO, E.F.; KAVOUSSI, R.J.; HAUGER, R.L. - Physiological responses to d-fenfluramine and ipsapirone challenge correlate with indices of aggression in males with personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 10:177-9, 1995.
- COID, J.W.; CORDESS, C. - Compulsory admission of dangerous psychopaths. *BMJ* 20: 1581-2, 1992.
- CONSTANTINO, J.N.; MORRIS, J.A.; MURPHY, D.L. - CSF 5-HIAA and family history of antisocial personality disorder in newborns. *Am J Psychiatry* 154(12):1771-3, 1997.
- COWEN, P.J. - Neuroendocrine challenge tests: what can we learn from them? In: Van de Kar, L.D. (ed) *Methods in neuroendocrinology*. Boca Raton: CRC Press, pp. 205-23, 1998.
- CHEN, T.J.; COMINGS, D.E. - Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs* 32(Suppl:i-iv):1-112, 2000.
- CHEREK, D.R.; LANE, S.D. - Effects of d,l-fenfluramine on aggressive and impulsive responding in adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 146(4):473-81, 1999.
- DAMASIO, A.; TRANEL, D.; DAMASIO, H. - Individuals with psychopathic behaviour caused by frontal damage fail to respond autonomically to social stimuli. *Brain and Behaviour Research* 41:81-94, 1990.
- DAMASIO, A.R. - A neural basis for sociopathy. *Arch Gen Psychiatry* 57:128-30, 2000.
- DAMASIO, A. R. *Descartes' error: Emotion, reason, and the human brain*. New York: Grosset/Putnam, 1994.
- DEAKIN, J.F. - Depression and antisocial personality disorder: two contrasting disorders of 5HT function. *J Neural Transm Suppl* (64):79-93, 2003.
- DEAKIN, J.F.W. - Making sense of serotonin (5HT) and its role in common psychopathology. In: Tansella, M.; Thornicroft, G. (eds.) *Common Mental Disorders in Primary Care*. London: Routledge, p.p. 17-33, 1999.
- DEAKIN, J.F.W.; GRAEFF, F.G. - 5-HT and mechanisms of defense. *J Psychopharmacol* 5:305-15, 1991.
- DEL-BEN, C.M. et al. - Effects of citalopram on brain activation during cognitive tasks involving behavioural inhibition and reinforcement. *J Psychopharmacology* 17(3):A14, 2003.
- DOLAN, M.; ANDERSON, I.M.; DEAKIN, J.F. - Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Br J Psychiatry* 178:352-9, 2001.
- DOLAN, M.C.; ANDERSON, I.M. - The relationship between serotonergic function and the Psychopathy Checklist: Screening Version. *J Psychopharmacol* 7(2):216-22, 2003.
- DREVETS, W.C. et al. - PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 46:1375-87, 1999.
- ELLIOTT, R.; FRISTON, K.J.; DOLAN, R.J. - Dissociable neural responses in human reward systems. *J Neurosci* 20(16):6159-665, 2000.
- EVENDEN, J.L. - Varieties of impulsivity. *Psychopharmacol (Berl)* 146:348-61, 1999.
- FAIRBANKS, L.A. et al - Social impulsivity inversely associated with CSF 5-HIAA and fluoxetine exposure in vervet monkeys. *Neuropsychopharmacology* 24(4):370-8, 2001.

- GOYER, P.F. et al - Positron-emission tomography and personality disorders. *Neuropsychopharmacology* 0(1):21-8, 1994.
- GRAEFF, F.G.; VIANA, M.B.; MORA, P.O. - Dual role of 5-HT in defense and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev* 21:791-9, 1997.
- HARE, R.D.; HART, S.D.; HARPUR, T.J. - Psychopathy and the DSM-IV criteria for antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 100(3):391-8, 1991.
- HOLMES, S.E.; SLAUGHTER, J.R.; KASHANI, J. - Risk factors in childhood that lead to the development of conduct disorder and antisocial personality disorder. *Child Psychiatry Hum Dev* 31(3):183-93, 2001.
- HOMMER, D. et al. - Effects of m-chlorophenylpiperazine on regional brain glucose utilization: a positron emission tomographic comparison of alcoholic and control subjects. *J Neurosci* 7(8):2796-806, 1997.
- JETTY, P.V.; CHARNEY, D.S.; GODDARD, A.W. - Neurobiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am* 24:75-97, 2001.
- KIEHL, K.A. et al. - Limbic abnormalities in affective processing by criminal psychopaths as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 50(9):677-84, 2001.
- LAAKSO, M.P. et al. - Psychopathy and the posterior hippocampus. *Behav Brain Res* 118(2):187-93, 2001.
- MANN, J.J. et al. - Evidence for the 5-HT hypothesis of suicide. A review of post-mortem studies. *Br J Psychiatry Suppl* (8):7-14, 1989.
- MANN, J.J. et al. Blunted serotonergic responsivity in depressed inpatients. *Neuropsychopharmacology* 13:53-64, 1995.
- MANN, J.J.; BRENT, D.A.; ARANGO, V. - The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Neuropsychopharmacology* 24:467-77, 2001.
- MASON, D.A., FRICK, P.J. - The heritability of antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 16 (4):301-23, 1994.
- MCGUFFIN, P.; THAPAR, A. - The genetics of personality disorder. *Br J Psychiatry* 160:12-23, 1992.
- MOLL, J. et al. - Functional networks in emotional moral and nonmoral social judgments. *Neuroimage* 16(3 Pt 1):696-703, 2002.
- MORGAN, A.B.; LILIENFELD, S.O. - A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clin Psychol Rev* 20(1):113-36, 2000.
- MOSS, H.B.; YAO, J.K.; PANZAK, G.L. - Serotonergic responsivity and behavioral dimensions in antisocial personality disorder with substance abuse. *Biol Psychiatry* 28(4):325-38, 1990.
- Nemeroff, C.B. - Recent advances in the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* 36 Suppl 2:6-23, 2002.
- O'CONNELL, S. - *Mindreading. An Investigation into How We Learn to Love and Lie*. London: Arrow Books Ltd., 1998.
- O'KEANE, V. et al. - Blunted prolactin responses to d-fenfluramine in sociopathy. Evidence for subsensitivity of central serotonergic function. *Br J Psychiatry* 160:643-6, 1992.
- RAINE, A. et al. - Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murderers. *Biol Psychiatry* 36(6):365-73, 1994.
- RAINE, A. et al. - Prefrontal glucose deficits in murderers lacking psychosocial deprivation. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 11(1):1-7, 1998.
- RAINE, A. et al. - Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57(2):119-27, 2000.
- RAINE, A. et al. - Corpus callosum abnormalities in psychopathic antisocial individuals. *Arch Gen Psychiatry* 60(11):1134-42, 2003.
- RAINE, A.; BUCHSBAUM, M.; LACASSE, L. - Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography. *Biol Psychiatry* 42(6):495-508, 1997.
- ROBINS, L.N.; TIPP, J.; PRZYBECK, T. - Antisocial personality. In: Robins, L.N.; Reiger, D.A. (eds.) *Psychiatric Disorders in America*. New York: Free Press, p.p. 258-290, 1991.
- ROGERS, R.D. et al. - Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults: implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacol* 146:482-91, 1999a.
- ROGERS, R.D. et al. - Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci* 20:9029-38, 1999b.
- ROLLS, E.T. et al. - Responses to the sensory properties of fat of neurons in the primate orbitofrontal cortex. *J Neurosci* 19(4):1532-40, 1999.
- SANISLOW, C.A., GRILO, C.M.; MCGLASHAN, T.H. - Factor analysis of the DSM-III-R borderline personality disorder criteria in psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 157(10):1629-33, 2000.
- SCHNEIDER, F. et al. - Functional imaging of conditioned aversive emotional responses in antisocial personality disorder. *Neuropsychobiology* 42(4):192-201, 2000.
- SCHOENBAUM, G.; CHIBA, A.A.; GALLAGHER, M. - Orbitofrontal cortex and basolateral amygdala encode expected outcomes during learning. *Nat Neurosci* 1(2):155-9, 1998.
- SIEVER, L.J. et al. - D,l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 20(5):413-23, 1999.
- SINGLETON, N. et al. - *Psychiatric Morbidity Among Prisoners*. London: Stationery Office, 1998.
- SODERSTROM, H. et al. - CSF studies in violent offenders. I. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm* 108(7):869-78, 2001.
- SODERSTROM, H. et al. - Reduced frontotemporal perfusion in psychopathic personality. *Psychiatry Res* 114(2):81-94, 2002.
- SOLOFF, P.H. et al. - A fenfluramine-activated FDG-PET study of borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 47(6):540-7, 2000.

- TIIHONEN, J. et al. - Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacology (Berl)* 157(4):395-400, 2001.
- TREMBLAY, L.; SCHULTZ, W. - Relative reward preference in primate orbitofrontal cortex. *Nature* 398(6729):704-8, 1999.
- VEIT, R. et al. - Brain circuits involved in emotional learning in antisocial behavior and social phobia in humans. *Neurosci Lett* 328(3):233-6, 2002.
- VIRKKUNEN, M. et al. - Total plasma l-tryptophan, free l-tryptophan and competing amino acid levels in a homicidal male adolescent with conduct disorder. *Acta Psychiatr Scand* 08(3):244-6, 2003.
- VOLLM, B. et al. - Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study. *Crim Behav Ment Health* 14(1):39-54, 2004.
- WONG, M. et al. - Repetitive and non-repetitive violent offending behaviour in male patients in a maximum security mental hospital-clinical and neuroimaging findings. *Med Sci Law* 37(2):150-60, 1997.