

Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo

Pharmacological treatment of impulsivity and aggressive behavior

Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima¹

Resumo

A impulsividade aumentada e o comportamento agressivo ocorrem frequentemente em uma série de transtornos psiquiátricos e de doenças neurológicas. Duas abordagens de tratamento podem ser empregadas: o tratamento do transtorno ou da doença em que esses sintomas ocorrem ou o tratamento da impulsividade e do comportamento agressivo. Este segundo enfoque considera que há similaridades neurobiológicas subjacentes independentemente dos diagnósticos "primários" a que elas estejam associadas. O desequilíbrio entre os impulsos límbicos ascendentes, exercidos por estruturas como a amígdala, e os mecanismos de controle pré-frontais descendentes poderiam ser a razão última de um comportamento agressivo-impulsivo. Os papéis da serotonina, da noradrenalina e da dopamina foram amplamente investigados com relação ao comportamento impulsivo e agressivo e esses dados neuroquímicos foram ainda integrados ao modelo neuroanatômico, fornecendo as bases para a intervenção farmacológica sobre esses comportamentos.

Descritores: Agressão; Transtorno da personalidade borderline; Comportamento impulsivo; Manifestações neurológicas; Sintomas psíquicos

Abstract

Impulsivity and aggressive behavior occur frequently in a variety of psychiatric disorders and neurological diseases. Two lines of treatment could be employed, the treatment of the disorder or disease in which these symptoms occur or the treatment of the impulsivity and aggressive behavior itself. This second approach considers that there are neurobiological similarities underlying these behaviors regardless of the "primary" diagnoses with which they are associated. Imbalance between limbic bottom-up drives, exerted by structures like the amygdala, and prefrontal top-down control mechanisms could be the ultimate reason for an aggressive-impulsive behavior. The role of serotonin, noradrenalin and dopamine were comprehensively investigated with regards to impulsive and aggressive behavior and these neurochemical data were further integrated with the neuroanatomical model, providing the bases to the rational pharmacological approach of these behaviors.

Descriptors: Aggression; Borderline personality disorder; Impulsive behavior; Neurological manifestations; Symptoms, mental

¹ Instituto de Pesquisas Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre (RS), Brasil

Correspondência

Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
E-mail: paspl@uol.com.br

Introdução

Comportamento impulsivo e agressivo não são diagnósticos psiquiátricos clássicos como a esquizofrenia, a depressão, o transtorno bipolar ou de personalidade borderline. Eles são sintomas que podem ocorrer em quase todos os transtornos psiquiátricos e em algumas doenças neurológicas ou clínicas. Desta forma, pode ocorrer que o tratamento da impulsividade e do comportamento agressivo exija um enfoque alternativo ao tratamento do transtorno “primário”. Por exemplo, os antidepressivos podem ser utilizados para o tratamento de um paciente com depressão maior com comportamento agressivo, o que poderia melhorá-lo do estado depressivo e assim tratar também o comportamento agressivo vinculado à depressão. No entanto, é possível que um enfoque complementar seja também necessário.

O problema com esta interpretação é que aquilo que se considera como transtorno “primário” é uma definição arbitrária com base na avaliação clínica. Do ponto de vista neurobiológico, a impulsividade, a agressão ou o comportamento violento são diagnósticos como quaisquer outras condições psiquiátricas ou neurológicas. Em outras palavras, eles podem ser vistos como diagnósticos *per se*, já que poderiam compartilhar algumas similaridades fenomenológicas e biológicas apesar dos diagnósticos “primários” aos quais estão associados.

Serão discutidas neste artigo as intervenções psicofarmacológicas para o tratamento do comportamento impulsivo, agressivo e violento. No entanto, somente discutirei o comportamento agressivo e violento que é decorrente do aumento da impulsividade ou reativo, mas não instrumental, pois há diferenças quanto à neurobiologia e ao tratamento^{1,2}.

Definição do comportamento agressivo

Há muitas formas de se classificar o comportamento agressivo: por exemplo, pelo alvo (dirigido aos objetos, pessoas ou a si próprio), modo (físico ou verbal) ou gravidade. Duas classificações possuem importantes correlatos com questões neurobiológicas: pela causa da agressão (transtorno explosivo intermitente, transtornos psiquiátricos do eixo I ou II, secundário a doenças neurológicas ou médicas ou pelo uso de drogas); e pela relação com impulsividade (agressão impulsiva versus premeditada). A agressão premeditada é um comportamento planejado que não está habitualmente associado à frustração nem é provocado por ameaça imediata. Ao contrário, a agressão impulsiva não é planejada, mas está associada à percepção de ameaça ou frustração imediatas, emoções negativas como medo e raiva, e se caracteriza por altos níveis de ativação autonômica³. A agressão impulsiva ou reativa pode ser considerada como uma reação normal e desejável às ameaças ambientais. Porém, pode ser patológica quando sua intensidade é desproporcional ou dirigida ao alvo errado, gerando consequências negativas.

Neurobiologia da impulsividade e do comportamento agressivo

A agressividade impulsiva pode ser entendida como um limiar mais baixo para a ativação de respostas agressivas a estímulos externos sem reflexão adequada ou consideração a respeito das consequências aversivas do comportamento³. Ela pode ser concebida como um desequilíbrio entre o controle descendente, promovido pelo córtex frontal orbital e o giro do cíngulo anterior (envolvido na adaptação do comportamento às expectativas sociais e futuras e em prever as expectativas de recompensa e punição)⁴ e os impulsos ascendentes gerados nas estruturas límbicas, tais como a amígdala e a ínsula³.

A agressividade impulsiva pode estar associada a várias disfunções diferentes no circuito envolvido na resposta aos estímulos ambientais. O tratamento dependerá da localização do problema dentro do circuito. Inicialmente, o estímulo ambiental é processado pelos centros auditivo, visual e outros centros de processamento sensorial (álcool, drogas ou distúrbios metabólicos podem distorcer a percepção sensorial fazendo com que o estímulo seja percebido como ameaçador). Então, esta informação é modulada em centros de processamento de informação sensorial em áreas de integração visual e auditiva e em regiões associativas como o córtex pré-frontal, temporal e parietal. A informação é modulada por fatores culturais e sociais e pode ser distorcida por déficits de processamento (ocasionando ideação paranóide) ou influenciada por esquemas negativos secundários ao estresse do desenvolvimento, traumas ou experiências negativas duradouras. Finalmente, o estímulo é processado na amígdala e áreas límbicas relacionadas de acordo com o condicionamento passado das emoções. Esse processamento produz os estímulos ascendentes que serão modulados pelo controle descendente gerado principalmente pelo córtex orbitofrontal e pelo giro do cíngulo anterior, como mencionado previamente³.

O desequilíbrio entre os estímulos límbicos ascendentes e os mecanismos pré-frontais de controle descendentes poderia ser a razão última para um comportamento impulsivo-agressivo. Mas, em condições psiquiátricas tais como transtornos de humor, transtorno de estresse pós-traumático ou transtorno de personalidade borderline, outros mecanismos também podem estar envolvidos⁵. As estruturas descendentes estão compreendidas principalmente pelo córtex orbitofrontal e pelo giro do cíngulo anterior. A primeira evidência histórica do envolvimento dessas estruturas no controle de impulsos límbicos foi o famoso caso de Phineas Gage, que no século 19 foi ferido e perdeu o córtex orbitofrontal anterior e médio e o giro do cíngulo anterior. Ele se tornou irritável, furioso e demonstrou funcionamento social pobre após este ferimento⁶. Estudos de neuroimagem estruturais e funcionais demonstraram o envolvimento dessas regiões na modulação do comportamento impulsivo e agressivo em uma série de diagnósticos psiquiátricos^{3,4}. Além disso, voluntários saudáveis apresentaram redução do fluxo sanguíneo no córtex orbitofrontal em agressividade descontrolada⁷.

Os impulsos ascendentes são eliciados em estruturas límbicas tais como a amígdala. Ativação aumentada da amígdala foi observada em pacientes com transtorno de personalidade borderline em resposta a uma série de situações negativas^{3,8}.

Vários neurotransmissores (como a serotonina, a dopamina, a noradrenalina, entre outros) estão envolvidos no equilíbrio entre os impulsos ascendentes e o controle descendente resultantes de estimulação aversiva ou provocativa^{3,9}. A identificação do papel desses neurotransmissores é essencial para o desenvolvimento de estratégias farmacológicas para o controle do comportamento agressivo impulsivo.

Um número impressionante de estudos, utilizando diferentes técnicas de pesquisa tanto clínicas quanto pré-clínicas, encontrou associação entre hipofunção serotoninérgica e comportamento impulsivo ou agressivo⁹. A primeira evidência histórica da contribuição da serotonina na inibição de tal comportamento foi produzida por um grupo escandinavo três décadas atrás¹⁰. Eles relataram que pacientes depressivos com concentrações reduzidas no líquido do principal metabólito da serotonina, o ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA), tiveram probabilidade significativamente maior de ter tido tentativas prévias de suicídio que pacientes depressivos com concentrações normais desse metabólito. Este achado foi associado àqueles pacientes que tinham

empregado estratégias mais violentas para tentar o suicídio. Outro estudo importante foi realizado duas décadas atrás¹¹ e utilizou uma estratégia de desafio farmacológico para acessar a atividade serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC) em pacientes com transtornos afetivos ou de personalidade com comportamento agressivo impulsivo. Eles ministraram fenfluramina, que é uma droga estimuladora da liberação e inibidora da recaptura da serotonina, e mediram a liberação da prolactina provocada por este desafio farmacológico. Encontraram uma correlação inversa entre os níveis de prolactina após o uso de fenfluramina e o histórico de tentativas de suicídio em pacientes com transtornos afetivos e de personalidade. Também encontraram uma correlação inversa entre os níveis de prolactina após o uso de fenfluramina e comportamentos agressivo-impulsivos somente em pacientes com transtorno de personalidade.

A serotonina regula as regiões corticais pré-frontais como o córtex orbitofrontal e o córtex cingular anterior atuando nos receptores 5-HT₂³. Em vários paradigmas de pesquisa, encontrou-se que há um papel diferente e complementar dos dois tipos de receptores 5-HT₂. Os receptores de 5-HT_{2A} estão envolvidos em impulsividade e agressividade aumentadas e os receptores de 5-HT_{2C} em impulsividade e agressividade diminuídas³.

As catecolaminas (dopamina e noradrenalina) também estão envolvidas na modulação das respostas impulsivo-agressivas por meio do controle da atividade do córtex pré-frontal³. Os níveis de irritabilidade se correlacionam à resposta do hormônio do crescimento à clonidina, um agonista do receptor adrenérgico alfa₂¹². O efeito da dopamina é menos claro e parece controverso; por exemplo, o metilfenidato, que aumenta a atividade da dopamina, pode diminuir o comportamento impulsivo em pacientes com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)¹³, ao passo que as drogas antipsicóticas, que são antagonistas de dopamina, podem também diminuir esse comportamento⁹.

O glutamato e o GABA sinalizam os impulsos ascendentes do sistema límbico relacionados ao comportamento agressivo-impulsivo³. Os receptores beta-adrenérgicos e AMPA parecem estar envolvidos na modulação dos aspectos emocionais da memória na amígdala^{14,15}. Uma deficiência nesses mecanismos pode aumentar a resposta aos estímulos adversos.

Tratamento farmacológico do comportamento impulsivo e agressivo

Dois intervenções principais podem ser utilizadas no tratamento do comportamento impulsivo e agressivo. A primeira é tratar o transtorno "primário" do qual este comportamento é considerado parte. Por exemplo, se o comportamento impulsivo e agressivo ocorre em um paciente bipolar em mania, a abordagem correta é o tratamento do transtorno de humor. Mesmo deste ponto de vista, há situações em que o background neurobiológico pode ajudar a fazer a melhor escolha. Por exemplo, se o comportamento impulsivo e agressivo ocorre em um paciente com distímia, os antidepressivos serotoninérgicos ou noradrenérgicos podem ter efeito contrário, os primeiros diminuindo e os segundos aumentando a agressividade.

A segunda abordagem possível é tratar o comportamento agressivo impulsivo como um transtorno psiquiátrico primário com base no fato que tal comportamento possui alguns mecanismos neurobiológicos que ocorrem independentemente do transtorno psiquiátrico associado. Por exemplo, a disfunção serotoninérgica pode ser observada na agressão impulsiva em pacientes com depressão ou transtorno de personalidade borderline³ e o circuito cerebral envolvido é o mesmo nos diferentes

transtornos psiquiátricos¹⁶. Como o comportamento agressivo associado a diferentes transtornos apresenta os mesmos aspectos neurobiológicos, esse pode ser tratado com a mesma abordagem farmacológica atuando em alvos-chave, tais como a serotonina ou o córtex pré-frontal. As drogas que comprovaram ser eficazes no tratamento do comportamento agressivo impulsivo são os estabilizadores de humor (lítio, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato e topiramato), os antipsicóticos (clozapina, olanzapina, quetiapina, entre outros), os bloqueadores beta-adrenérgicos, a buspirona (um agonista parcial do receptor de 5-HT_{1A}), o ácido graxo essencial ômega-3 e os antiandrógenos. Em uma revisão sistemática das evidências de gerenciamento farmacológico do comportamento heteroagressivo (excluindo situações de emergência) em psiquiatria de adultos, os autores incluíram 35 ensaios clínicos controlados randomizados realizados com pacientes que sofriam de esquizofrenia, transtornos de personalidade do cluster B, transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), transtorno pervasivo, transtorno explosivo intermitente, TDAH, anorexia nervosa e transtorno depressivo, e encontrou fracas evidências do efeito antiagressivo dos antipsicóticos, antidepressivos, anticonvulsivos e bloqueadores beta-adrenérgicos¹⁷.

Estabilizadores de humor

1. Lítio

Há muitos anos, surgiu a proposta do uso de lítio para o tratamento do comportamento agressivo e da impulsividade aumentada. John Cade, em seu famoso artigo de 1949, foi o primeiro a sugerir que o lítio poderia ter efeitos antiagressivos¹⁸. Vários estudos, a maioria deles ensaios clínicos abertos, apontaram para um efeito anti-impulsivo e antiagressivo do lítio em diferentes diagnósticos, tais como transtornos de personalidade, esquizofrenia, depressão unipolar e retardo mental¹⁸. Um estudo simples-cego comparando o lítio com placebo em uma prisão de segurança máxima demonstrou a eficácia do lítio em reduzir a agressividade mensurada por autoavaliação, assim como a incidência de sanções disciplinares¹⁹. O mesmo autor realizou um ensaio clínico duplo-cego controlado com placebo com 66 detentos de uma prisão de segurança média durante três meses, e encontrou que o uso do lítio foi associado a redução significativa das infrações²⁰. Considerando o abuso infantil como um comportamento agressivo, realizamos um ensaio clínico aberto com oito mães com distímia e transtorno de personalidade que abusavam fisicamente de seus filhos²¹. O lítio foi efetivo para reduzir o comportamento abusivo (do tipo agressivo-impulsivo) das mães contra seus filhos além de promover redução da agressividade global. O lítio foi também eficaz para prevenir o suicídio, como demonstrado por um estudo de coorte retrospectivo com uma amostra populacional de 20.638 participantes de planos de saúde diagnosticados com transtorno bipolar²². O risco de morte por suicídio foi 2,7 vezes maior durante o tratamento com divalproato de sódio do que durante o tratamento com lítio, assim como a probabilidade de tentativas de suicídio foi maior quando o valproato de sódio foi empregado. O mecanismo subjacente ao efeito anti-impulsivo e antiagressivo do lítio não está claro, mas pode envolver tanto um aumento na função serotoninérgica quanto uma diminuição na função catecolaminérgica¹⁸.

2. Anticonvulsivantes

1) Carbamazepina e oxcarbazepina

Há evidências convincentes na literatura apontando para a eficácia da carbamazepina no tratamento da agressividade impulsiva em uma série de condições neurológicas e psiquiátricas, tais como

epilepsia, TCE, acidente vascular da artéria cerebral média, doença de Alzheimer, TDAH, transtorno de personalidade, esquizofrenia, entre outras. No entanto, a maioria dos estudos publicados envolve ensaios clínicos abertos (não controlados com placebo). A carbamazepina, quando usada em dose média de 820mg/dia, levou a uma redução altamente significativa na gravidade do descontrole comportamental em pacientes com transtorno de personalidade borderline de acordo com um estudo cross-over duplo-cego controlado com placebo²³. A carbamazepina, mantendo nível sérico médio de 5,3µg/ml, também foi eficaz no tratamento da agitação e da agressividade em um grupo de pacientes com doença de Alzheimer, demência vascular e mista, como demonstrado por outro estudo duplo-cego controlado por placebo²⁴. Do mesmo modo, em outro estudo duplo-cego controlado, no qual a carbamazepina, o valproato, a fenitoína e placebo foram comparados, a carbamazepina foi efetiva para reduzir o comportamento agressivo impulsivo em homens²⁵.

A oxcarbazepina foi eficaz para reduzir a agressividade impulsiva em um estudo duplo-cego controlado com placebo em pacientes que apresentavam episódios significativos de agressão impulsivos sem outros sintomas psiquiátricos²⁶. As dosagens utilizadas variaram entre 1.200 e 2.400mg/dia.

2) Valproato

O valproato (ácido valproico ou divalproato de sódio) seguiu o mesmo padrão de uso que a carbamazepina em psiquiatria. Foi utilizado inicialmente no tratamento de mania e na profilaxia do transtorno bipolar. Foi, a seguir, empregado no tratamento do comportamento agressivo impulsivo, mas nesta condição as evidências são menos convincentes. No entanto, alguns estudos bem conduzidos sugerem alguma eficácia desses compostos no tratamento da agressividade impulsiva. Em um estudo duplo-cego multicêntrico de braços paralelos comparando olanzapina+placebo, olanzapina+divalproato, risperidona+placebo e risperidona+divalproato em pacientes esquizofrênicos, o tratamento com a combinação de drogas antipsicóticas+divalproato foi mais efetivo para diminuir a hostilidade do que o tratamento com olanzapina ou risperidona em monoterapia, somente na primeira semana do ensaio²⁷. O efeito da combinação de drogas (divalproato+droga antipsicótica) sobre a hostilidade foi independente do efeito do mesmo tratamento em outros sintomas psicóticos. O efeito do valproato e do topiramato no comportamento agressivo foi avaliado em um estudo de caso-controle com pacientes com esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e bipolares internados em um hospital de segurança máxima²⁸. Ambas as medicações foram capazes de reduzir o comportamento agressivo quando usadas em monoterapia ou em combinação, mas o valproato foi mais efetivo para reduzir a intensidade dos episódios de agitação. Em um estudo duplo-cego multicêntrico controlado com placebo, o efeito do divalproato de sódio (em doses de 500 a 2.250mg/dia) sobre o comportamento agressivo foi medido em pacientes ambulatoriais com transtornos de personalidade do cluster B, transtorno explosivo intermitente ou TEPT²⁹. A medicação foi ineficaz para diminuir o comportamento agressivo quando todos os diagnósticos foram analisados em conjunto, mas foi eficaz para reduzir tal comportamento em pacientes com transtornos de personalidade do cluster B. Os mesmos pesquisadores, em outro estudo duplo-cego controlado com placebo, demonstraram que o divalproato foi eficaz para reduzir a agressividade impulsiva em pacientes com transtorno de personalidade borderline³⁰. Os pacientes com maiores escores de impulsividade e agressividade na linha de base responderam melhor. Subsequentemente, o

mesmo autor realizou um ensaio clínico aberto com divalproato de liberação prolongada em pacientes com transtorno de personalidade borderline e encontrou os mesmos resultados: a medicação foi eficaz para reduzir o comportamento agressivo, independentemente do efeito da droga em outros sintomas do transtorno de personalidade³¹.

3) Topiramato

Foi demonstrado que o topiramato é eficaz no tratamento do comportamento agressivo impulsivo de pacientes com transtorno de personalidade borderline. Inicialmente, dois estudos duplo-cegos controlados com placebo (um utilizando uma amostra feminina e outro, uma masculina) demonstraram a eficácia do topiramato (250mg/dia) no controle da raiva nesses pacientes^{32,33}. O acompanhamento de 18 meses do último estudo confirmou os resultados anteriores³⁴. Previamente, propusemos que o efeito desta droga no controle dos sintomas agressivos-impulsivos de pacientes com transtorno de personalidade borderline baseia-se, pelo menos parcialmente, no efeito que a droga possui na extinção de memórias traumáticas que disparam reações exageradas a estímulos ambientais relacionados à idéia de abandono e rejeição^{35,36}.

3. Ácidos graxos ômega-3

Os ácidos graxos ômega-3, especialmente o ácido eicosapentaenóico (EPA) e o ácido docosaexaenóico (DHA) foram avaliados quanto aos seus efeitos sobre vários transtornos psiquiátricos, como esquizofrenia, transtorno bipolar, de déficit de atenção e comportamento agressivo, produzindo resultados positivos. Alguns estudos analisaram o efeito do ômega-3 no comportamento impulsivo e agressivo. Um estudo duplo-cego controlado com placebo encontrou que a suplementação preferencialmente com EPA e DHA diminui a raiva em pacientes que fazem uso abusivo de substâncias psicoativas³⁷. Outro estudo duplo-cego controlado com placebo demonstrou que administrar EPA reduz a agressividade em pacientes com transtorno de personalidade borderline³⁸. Muitos mecanismos de ação possíveis poderiam ser evocados para explicar o papel dos ácidos graxos ômega-3 no tratamento dos transtornos psiquiátricos e seu efeito no comportamento impulsivo e agressivo. Por exemplo, o ômega-3 parece diminuir a sinalização dependente da proteína kinase C (PKC)³⁹ e as concentrações de ômega-3 estão relacionadas aos níveis de 5-HIAA no líquido⁴⁰.

4. Beta-bloqueadores

Ainda que não sejam frequentemente utilizados com este propósito no ambiente clínico, há um conjunto significativo de pesquisas que demonstra a eficácia dos beta-bloqueadores no tratamento do comportamento agressivo-impulsivo em muitas condições psiquiátricas e neurológicas. Por exemplo, dois estudos cross-over duplo-cegos controlados com placebo demonstraram a eficácia do propranolol e do pindolol para reduzir o comportamento de agressão em uma amostra de pacientes com doença cerebral orgânica^{41,42}. Um ensaio clínico aberto de associação utilizando o propranolol em uma amostra de 20 pacientes agressivos internados cronicamente com uma série de diagnósticos (esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo, abuso de drogas, epilepsia, transtorno orgânico de personalidade e transtorno de personalidade borderline), seguido por um estudo duplo-cego em que os entrevistados foram incluídos em um grupo em que a medicação foi mantida ou em outro grupo em que a medicação foi descontinuada, demonstrou a eficácia desta droga para reduzir o comportamento agressivo⁴³. Como de costume, com o uso do propranolol para o controle do comportamento agressivo, as doses do beta-bloqueador são maiores do que aquelas normalmente utilizadas em cardiologia. Neste

estudo em particular, as doses foram muito altas, o propranolol foi introduzido em uma dosagem de 20mg/dia (via oral quatro vezes ao dia) e aumentado em 20mg/dia a cada quatro dias até atingir a dose de 400mg/dia e então aumentado 20mg/dia a cada dia até que a dose chegasse a 1.440mg por dia ou 20mg/kg (a que fosse mais alta)⁴³. Apesar desta dose, foram relatados poucos efeitos colaterais; por exemplo, somente um paciente desenvolveu asma e sete queixaram-se de tontura. É interessante que o nadolol, que é um composto solúvel em água que não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica, foi também capaz de diminuir o comportamento agressivo em pacientes psiquiátricos crônicos em um estudo duplo-cego controlado com placebo⁴⁴. Isto sugere a existência de dois mecanismos de ação dos beta-bloqueadores no controle do comportamento agressivo-impulsivo, um no SNC e outro periférico.

As altas doses requeridas para se atingir um efeito antiagressivo podem causar preocupação e inibir o uso dessas drogas nessas condições. No entanto, os efeitos periféricos dos beta-bloqueadores, tais como pressão arterial baixa e bradicardia, são frequentemente saturados na dose de 280mg/dia. Em consequência, um maior aumento na dose não é usualmente associado a efeitos colaterais cardiovasculares⁴⁵. Porém, deve se prestar especial atenção ao desenvolvimento de asma.

5. Antidepressivos

Ainda que alguns antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs), possam aumentar a atividade serotoninérgica no SNC¹⁰, essas drogas não são comumente sugeridas para o tratamento da agressividade aumentada. No entanto, quando uma medicação antidepressiva é necessária, como no caso do tratamento da depressão, e uma intervenção antiagressiva é também útil, um ISRS é claramente uma opção mais viável do que um antidepressivo que aumenta a atividade noradrenérgica ou dopaminérgica, que poderia causar o efeito oposto, levando a maior impulsividade e comportamento agressivo. Por exemplo, em um estudo duplo-cego controlado por placebo com voluntários normais, a paroxetina foi capaz de reduzir a hostilidade⁴⁶.

Outro estudo interessante avaliou o efeito da fluoxetina na impulsividade e na agressividade nos pacientes com transtorno de personalidade borderline genotipados para o alelo longo e curto do polimorfismo do transportador de serotonina⁴⁷. O alelo curto está associado a pior resposta aos ISRSs na depressão. O mesmo resultado foi obtido com relação à impulsividade e à agressividade nesses pacientes borderline, ou seja, os carregadores de alelos longos responderam melhor do que os de alelos curtos, o que sugere que o efeito da droga sobre esses comportamentos ocorre por meio do aumento da serotonina.

6. Antipsicóticos atípicos

As medicações antipsicóticas têm sido utilizadas para controlar a impulsividade e a agressividade em várias entidades clínicas, como a esquizofrenia, o transtorno esquizoafetivo e o transtorno bipolar, nas quais elas têm uma dupla função: o tratamento do transtorno e do descontrole do comportamento. Além disso, podem ser utilizadas para tratar a impulsividade em outras situações clínicas, como demência, transtorno pervasivo ou transtorno de personalidade borderline. Essas medicações podem também ter um efeito sedativo que reduz o comportamento agressivo-impulsivo. No entanto, a sedação é prejudicial no tratamento de pacientes crônicos devido às suas consequências cognitivas e motoras, que dificultam as atividades diárias. Somente os efeitos anti-impulsivos

e antiagressivos das drogas antipsicóticas que são independentes do efeito sedativo serão discutidos neste artigo.

1) Clozapina

A teoria de que a clozapina é uma droga altamente eficaz para tratar o comportamento agressivo tem suporte na pesquisa clínica. Em um ensaio clínico duplo-cego, a clozapina foi comparada a olanzapina, risperidona e haloperidol no tratamento da hostilidade e agressividade em um grupo de pacientes internados com esquizofrenia crônica e transtorno esquizoafetivo^{48,49}. A clozapina foi mais efetiva do que o haloperidol e a risperidona em reduzir a hostilidade, ao passo que não foi encontrada diferença entre risperidona, olanzapina e haloperidol⁴⁸. O efeito da clozapina na hostilidade foi independente de seu efeito no tratamento da psicose. Em uma reanálise dos dados fornecidos pela mesma amostra, a clozapina demonstrou ser melhor do que haloperidol para reduzir o número e a gravidade dos incidentes agressivos, ao mesmo tempo em que demonstrou melhor propriedade antiagressiva em pacientes resistentes ao tratamento quando comparada às outras medicações⁴⁹. A mesma equipe realizou outro ensaio clínico duplo-cego com braços paralelos comparando clozapina, olanzapina e haloperidol no tratamento de episódios de agressões físicas e outros comportamentos agressivos em pacientes violentos com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo⁵⁰. Eles encontraram que a clozapina (dose entre 200 e 800mg/dia) foi superior tanto à olanzapina quanto ao haloperidol para controlar agressividade global, agressividade física e agressividade verbal, e foi superior somente em relação ao haloperidol para controlar a agressividade contra propriedade.

A clozapina também é efetiva no tratamento do comportamento agressivo impulsivo de pacientes com outros diagnósticos além de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo. Por exemplo, em uma série de cinco relatos de caso cuidadosamente descritos de pacientes com diagnósticos diversos e comportamento violento persistente, a clozapina (50 a 275mg/dia) foi eficaz para reduzir o número de episódios violentos, assim como a necessidade de isolamento e contenção, independentemente do diagnóstico "primário"⁵¹. Em um estudo retrospectivo com sete pacientes com transtorno de personalidade borderline e psicose persistente, o tratamento com clozapina foi eficaz para reduzir os incidentes de automutilação, isolamento e produção de ferimentos na equipe e nos pares⁵².

2) Olanzapina

Ainda que não tenha o mesmo status que a clozapina possui entre os clínicos para o controle do comportamento agressivo e violento⁵⁰, a olanzapina pode ser utilizada para o tratamento do comportamento agressivo-impulsivo como comprovado por ensaios clínicos. Em um estudo de acompanhamento observacional de três anos com pacientes com esquizofrenia da comunidade que foram tratados com olanzapina ou risperidona, os pacientes tratados com olanzapina durante um ano ou mais apresentaram agressão significativamente mais baixa. Ao contrário, para a risperidona não foi observado nenhum efeito antiagressivo significativo durante um ano ou mais de tratamento⁵³. Em um ensaio clínico aberto em que a olanzapina foi ministrada a pacientes que sofriam de transtorno de personalidade borderline e distímia foi possível reduzir os sintomas de raiva e hiperssensibilidade interpessoal que estão relacionados às reações impulsivas⁵⁴. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo com pacientes que sofriam de transtorno de personalidade borderline, a olanzapina foi eficaz para diminuir os sintomas de raiva e hostilidade e hiperssensibilidade interpessoal⁵⁵. Em outro estudo duplo-cego controlado com placebo também com pacientes

com transtorno de personalidade borderline, em que todos os pacientes foram tratados com terapia comportamental dialética e foram aleatoriamente distribuídos para receber olanzapina ou placebo, o grupo tratado com olanzapina (dose média de 8,83mg/dia) apresentou uma melhora significativa em comparação ao placebo no comportamento impulsivo e agressivo⁵⁶. Em um seguimento naturalístico retrospectivo, a olanzapina foi adicionada a múltiplas medicações psicotrópicas dadas a pacientes com retardo mental que apresentavam comportamento de autoagressividade, heteroagressividade e comportamento disruptivo⁵⁷. A olanzapina foi efetiva para diminuir os comportamentos almejados, promovendo maior redução da auto e heteroagressividade, e os comportamentos destrutivos e disruptivos em comparação ao tratamento prévio. Em um estudo multicêntrico duplo-cego controlado com placebo, a olanzapina em baixas dosagens (5 a 10mg/dia) foi eficaz para tratar a agitação e a agressividade em pacientes com doença de Alzheimer⁵⁸.

3) Quetiapina

Recentemente, alguns estudos sugeriram a eficácia da quetiapina no tratamento do comportamento agressivo-impulsivo em vários transtornos psiquiátricos e doenças neurológicas como transtorno de personalidade borderline, transtorno de conduta, demência e sequela de TCE, entre outros. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo em adolescentes com transtorno de conduta, a quetiapina foi eficaz para reduzir o comportamento agressivo em todas as medidas comportamentais ou sintomáticas empregadas⁵⁹. Em um ensaio clínico aberto com pacientes com transtorno de personalidade borderline tratados durante 12 semanas, a quetiapina (com doses entre 100 e 800mg/dia) foi capaz de reduzir a impulsividade, hostilidade e raiva, e também de melhorar o desempenho na *Stroop Color Word Task* e no *IOWA Gambling Test*, reforçando a hipótese de que nesses pacientes a medicação teve efeito anti-impulsivo⁶⁰.

7. Metilfenidato

Foi mencionado acima que a serotonina é o neurotransmissor mais estudado no contexto do comportamento impulsivo e agressivo, como demonstrado pelos vários estudos que utilizaram diferentes paradigmas de pesquisa clínica e pré-clínica⁹. A noradrenalina também foi citada como regulador do comportamento agressivo-impulsivo, tendo essencialmente um efeito oposto ao da serotonina, potencializando este comportamento⁹. Finalmente, a dopamina possui uma dupla ação como demonstrado pelo efeito anti-impulsivo das medicações antagonistas desse neurotransmissor, como as drogas antipsicóticas⁹, ao mesmo tempo em que esse efeito é alcançado com drogas que aumentam a atividade dopaminérgica como o metilfenidato¹³. Este exemplo demonstra a importância de compreender-se não somente o efeito de um neurotransmissor no comportamento agressivo-impulsivo (como se o cérebro funcionasse como uma glândula endócrina), mas também os efeitos dos neurotransmissores nos circuitos cerebrais, sendo que o mesmo neurotransmissor pode ter efeitos opostos, dependendo da disfunção cerebral.

Ainda que a dopamina possa aumentar o comportamento agressivo-impulsivo, por exemplo em pacientes com mania ou hipomania, ela diminuiu este comportamento em pacientes com TDAH⁶¹. Uma revisão da literatura que incluiu 16 estudos duplo-cegos controlados com placebo em populações pediátricas encontrou que o metilfenidato tem um efeito de médio a grande para controlar a agressividade associada ao TDAH¹³. Em um estudo duplo-cego controlado com placebo em crianças com TDAH, no qual

64,9% da amostra apresentaram transtorno oposicional-desafiante ou transtorno de conduta, o metilfenidato de longa duração foi eficaz para controlar o comportamento agressivo-impulsivo enquanto a medicação estava ativa (pela manhã na escola), mas não quando ela não estava mais ativa (durante a tarde)⁶¹. A medicação foi particularmente eficaz para controlar sintomas leves, e observou-se um menor tamanho de efeito para sintomas agressivos graves. O efeito do metilfenidato nos sintomas agressivos-impulsivos poderia estar vinculado a sua capacidade de aumentar a atividade das estruturas que geram impulsos descendentes que controlam os impulsos ascendentes, ainda que essas possam também ativar o comportamento.

8. Buspirona

A buspirona, um agonista parcial do receptor de 5-HT_{1A}, cuja ação aumenta a liberação de serotonina, possui efeitos anti-impulsivos e antiagressivos em uma série de diagnósticos psiquiátricos e neurológicos como demonstrado por uma série de casos únicos e ensaios clínicos abertos publicados. Por exemplo, em um estudo clínico aberto, a buspirona (em doses entre 20 e 50mg/dia) foi ministrada a oito pacientes com retardo mental que apresentavam crises de agitação, autoagressividade e impulsividade. Esta medicação foi capaz de reduzir esses comportamentos indesejáveis e melhorar a sociabilização⁶².

9. Clonidina

A clonidina, um agonista alfa₂-adrenérgico, que afeta preferencialmente os receptores pré-sinápticos (diminuindo assim a liberação de noradrenalina), foi utilizada em psiquiatria para tratar abstinência de opióide (reduzindo a hiperatividade adrenérgica)⁶³, episódios maníacos⁶⁴ e comportamento agressivo, especialmente em crianças com TDAH, e transtornos oposicional-desafiante ou de conduta⁶⁵. Por exemplo, em um ensaio clínico aberto, a clonidina foi eficaz para controlar o comportamento agressivo em um grupo de 17 crianças com comportamento agressivo que se caracterizava pela crueldade com os outros e destruição de propriedade⁶⁶. Um estudo cego de braços paralelos com crianças que sofriam de TDAH associado a transtorno oposicional-desafiante ou transtorno de conduta, em que a clonidina sozinha, clonidina+metilfenidato ou metilfenidato sozinha foram comparados, demonstrou que a clonidina foi eficaz sozinha ou em combinação com o metilfenidato para controlar a impulsividade e os sintomas de transtorno oposicional-desafiante e de conduta⁶⁵.

Conclusão

A psicofarmacologia, desde sua origem, favoreceu a seguinte atitude psiquiátrica em relação ao tratamento: "um diagnóstico, um comprimido". Essa atitude é parcialmente funcional nos diagnósticos psiquiátricos clássicos como a esquizofrenia, depressão e transtorno bipolar, nos quais os antipsicóticos, antidepressivos e drogas estabilizadoras do humor podem ser prescritos. O tratamento do comportamento agressivo-impulsivo oferece uma perspectiva diferente na qual a abordagem clássica é inviável. O comportamento agressivo-impulsivo pode ocorrer dentro de quase todos os diagnósticos psiquiátricos e ainda que seja encontrado em um amplo espectro de situações clínicas, tão diferentes com a lesão cerebral, TDAH, esquizofrenia, depressão ou transtorno de personalidade borderline, compartilha o mesmo substrato neuroquímico e neuroanatômico nesses diferentes transtornos. Ele representa uma janela para o cérebro que oferece a oportunidade

de se compreender o processo neurobiológico subjacente e então modificar o tratamento dos diagnósticos psiquiátricos ou neurobiológicos associados.

O estudo da neurobiologia do comportamento agressivo impulsivo, que junto com o conhecimento sobre as evidências que favorecem ou não uma droga específica, representa as bases da farmacologia racional de sua condição clínica prevalente. Também provê a psiquiatria com um modelo em que

a pesquisa, anteriormente realizada de forma independente, estudando substratos neuroquímicos e neuroanatômicos, está hoje perfeitamente integrada. Fornece também uma oportunidade de ouro para a psiquiatria estudar e entender por que a comorbidade ocorre e é tão frequente. Finalmente, estes diagnósticos desafiam a psicofarmacologia para alterar a abordagem clássica de “um diagnóstico, um comprimido” em cada situação clínica.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrante	Participação o acionária	Consultor/ Conselho consultivo	Outro ³
Pedro Antônio Schmidt do Prado-Lima	PUCRS	-	-	Wyeth* AstraZeneca* Novartis* Janssen-Cilag*	-	Wyeth* Janssen-Cilag*	Lilly & Boehringer Ingelheim*

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega para pesquisa onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: PUCRS = Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Para mais informações, ver Instruções aos autores.

Referências

- Blair RJ. The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn*. 2004;55(1):198-208.
- Blair RJ. Dysfunctions of medial and lateral orbitofrontal cortex in psychopathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1121: 461-79.
- Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry*. 2008;165(4):429-42.
- Raine A, Yang Y. Neural foundations to moral reasoning and antisocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006;1(3):203-13.
- New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Mitelman SA, Newmark R, Trisdorfer R, Haznedar MM, Koenigsberg HW, Flory J, Siever LJ. Amygdala-prefrontal disconnection in borderline personality disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2007;32(7):1629-40.
- Damasio H, Grabowsky T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of Phineas Gage: clues about the grain from the skull of a famous patient. *Science*. 1994;264(5162):1102-5.
- Pietrini P, Guazzelli M, Basso G, Jaffe K, Grafman J. Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects. *Am J Psychiatry*. 2000;157(11):1772-81.
- Minzenberg MJ, Fan J, New AS, Tang CY, Siever LJ. Front- limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study. *Psychiatry Res*. 2007;155(3):231-43.
- Siegel A, Bhatt S, Bhatt R, Zalcman SS. The neurobiological bases for development of pharmacological treatments for aggressive disorders. *Curr Neuropharmacol*. 2007;5(2):135-47.
- Åsberg M, Träskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid: a biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(10):1193-7.
- Coccaro EF, Siever LJ, Klar HM, Maurer G, Cochrane K, Cooper TB, Mohs RC, Davis KL. Serotonergic studies in affective and personality disorder: correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior. *Arc Gen Psychiatry*. 1989;46(7):597-99.
- Coccaro EF, Lawrence T, Trestman R, Gabriel S, Klar HM, Siever LJ. Growth hormone response to intravenous clonidine challenge correlate with behavioral irritability in psychiatric patients and health volunteers. *Psychiatry Res*. 1991;39(2):129-39.
- Pappadopulos E, Woolston S, Chait A, Perkins M, Connor DF, Jensen PS. Pharmacotherapy of aggression in children and adolescents: efficacy and effect size. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2006;15(1):27-39.
- Cammarota M, Bevilacqua LR, Rossato JI, Lima RH, Medina JH, Izquierdo I. Parallel memory processing by the CA1 region of the dorsal hippocampus and the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10279-84.
- Barros DM, Izquierdo LA, Mello e Souza T, Ardenghi PG, Pereira P, Medina JH, Izquierdo I. Molecular signalling pathways in the cerebral cortex are required for retrieval of one-trial avoidance learning in rats. *Behav Brain Res*. 2000;114(1-2):183-92.
- Ferris CF, Stolberg T, Kulkarni P, Murugavel M, Blanchard R, Blanchard DC, Febo M, Brevard M, Simon NG. *BMC Neurosci*. 2008;9:111.
- Goedhard LE, Stolker JJ, Heerdink ER, Nijman HL, Oliver B, Egberts TC. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(7):1013-34.
- Bierbrauer J, Nilsson A, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. Therapeutic and prophylactic effects of lithium on pathological aggression. In: Bauer M, Grog P, Müller-Oerlinghausen B. *Lithium in neuropsychiatry*. Abingdon: Informa; 2006.p.227-36.
- Sheard MH. Effect of lithium in human aggression. *Nature*. 1971;230:113-4.
- Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, Wagner E. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am J Psychiatry*. 1976;133(12):1409-13.
- do Prado-Lima PA, Knijnick L, Jurueña M, Padilla A. Lithium reduces maternal child abuse behavior: a preliminary report. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(4):279-82.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkele EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003;290(11):1467-73.
- Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder. Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(2):111-9.
- Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, Cox C, Patel S, Jakimovich L, Irvine C. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):54-61.
- Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, Villemarette-Pittman NR, Grve KW, Adams D, Houston RJ. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2005;13(1):72-7.
- Mattes JA. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(6):575-9.
- Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv*. 2004;55(3):290-4.
- Gobbi G, Gaudreau PO, Leblanc N. Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients

- with psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2006;26(5):467-73.
29. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, Sommerville KW, Nemeroff CB. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28(6):1186-97.
 30. Hollander E, Swann AC, Coccaro EF, Jiang P, Smith TB. Impact of trait impulsivity and state aggression on divalproex versus placebo response in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162(3):621-4.
 31. Simeon D, Baker B, Chaplin W, Braun A, Hollander E. An open label-trial of divalproex extended-release in the treatment of borderline personality disorder. *CNS Spectr.* 2007;12(6):439-43.
 32. Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(11):1515-9.
 33. Nickel MK, Nickel C, Kaplan P, Lahmann C, Mühlbacher M, Tritt K, Krawczyk J, Leiberich PK, Rother WK, Loew TH. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry.* 2005;57(5):495-9.
 34. Nickel MK, Loew TH. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-months follow-up. *Eur Psychiatry.* 2008;23(2):115-7.
 35. Schmidt do Prado-Lima PA, Bacaltchuck J. Topiramate in treatment-resistant depression and binge-eating disorder. *Bipolar Disord.* 2002;4(4):271-3.
 36. do Prado-Lima PA, Kristensen CH, Bacaltchuck J. Can childhood trauma predict response to topiramate in borderline personality disorder? *J Clin Pharm Ther.* 2006;31(2):193-6.
 37. Buydens-Branchey L, Branchey M, Hibbeln JR. Associations between increases in plasma n-3 polyunsaturated fatty acids following supplementation and decreases in anger and anxiety in substance abusers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008;32(2):568-75.
 38. Zanarini MC, Frankenburg FR. Omega-3 fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry.* 2003;160(1):167-9.
 39. Seung Kim HF, Weeber EJ, Sweatt JD, Stoll AL, Marangell LB. Inhibitory effects of omega-3 fatty acids on protein kinase C activity in vitro. *Mol Psychiatry.* 2001;6(2):246-8.
 40. Hibbeln JR. Long-chain polyunsaturated fatty acids in depression and related conditions. In: Peet M, Glen I, Horrobin DF. *Phospholipid spectrum disorder in psychiatry.* Carnforth: Marius Press; 1999. p.195-210.
 41. Greendyke RM, Kanter DR, Schuster DB, Verstrete S, Wootton J. Propanolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. A double-blind crossover, placebo controlled study. *J Nerv Ment Dis.* 1986;174(5):290-4.
 42. Greendyke RM, Kanter DR. Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study. *J Clin Psychiatry.* 1986;47(8):423-6.
 43. Silver JM, Yudofsky SC, Slater JA, Gold RK, Stryer BLK, Williams DT, Wolland H, Endicott J. Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999;11(3):328-35.
 44. Rattey JJ, Sorgi P, O'Driscoll GA, Sands S, Daehler ML, Fletcher JR, Kadish W, Spruiell G, Pollakoff S, Lindem KJ, Bemporad JR, Richardson L, Rosenfeld B. Nadolol to treat aggression and psychiatry symptomatology in chronic psychiatric inpatients: a double-blind placebo controlled study. *J Clin Psychiatry.* 1992;53(2):41-6.
 45. Yudofsky SC, Silver JM, Hales RE. Treatment of aggressive disorders. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of psychopharmacology.* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1995. p.735-51.
 46. Knutson B, Wolkowitz OM, Cole SW, Chan T, Moore EA, Johnson RC, Terpstra J, Turner RA, Reus VI. Selective alteration of personality and social behavior by serotonergic intervention. *Am J Psychiatry.* 1998;155(3):373-9.
 47. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Vielma W, Montes C, Pumarino L, Roa N. Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr.* 2007;35(6):387-92.
 48. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer JP, McEvoy J, Cooper TB, Chacos M, Lieberman JA. Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2001;52(11):1510-4.
 49. Volavka J, Czobor P, Nolan K, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy JP, Cooper TB, Lieberman JA. Overt aggression on psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(2):225-8.
 50. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(6):622-9.
 51. Kraus JE, Sheitman BB. Clozapine reduces violent behavior in heterogeneous diagnostic group. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005;17(1):36-44.
 52. Chengappa KN, Ebeling P, Kang JS, Levine J, Parepally H. Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(7):477-84.
 53. Swanson JW, Swartz MS, Elbogen EB, Van Dorn RA. Reducing violence risk in persons with schizophrenia: olanzapine versus risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(12):1666-73.
 54. Schulz SC, Camlin KL, Berry SA, Jesberger JA, Olanzapine safety and efficacy in patients with borderline personality disorder and comorbid dysthymia. *Biol Psychiatry.* 1999;46(10):1429-35.
 55. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(11):849-54.
 56. Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Alvarez E, Pérez V. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* 2005;162(6):1221-4.
 57. Janowsky DS, Barnhill LJ, Davis JM. Olanzapine for self-injurious, aggressive, and disruptive behaviors in intellectually disabled adults: a retrospective, open label, naturalistic trial. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(10):1258-65.
 58. Street JS, Clark WS, Gannon KS, Cummings JL, Bymaster FP, Tamura RN, Mitani SJ, Kadam DL, Sanger TM, Feldman PD, Tollefson GD, Breier A. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer diseases in nurse care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(10):968-76.
 59. Connor DF, McLaughlin TJ, Jeffers-Terry M. Randomized controlled pilot study of quetiapine in the treatment of adolescent conduct disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2008;18(2):140-56.
 60. Van den Eynde F, Senturk V, Naudts K, Vogels C, Bernagie K, Thas O, van Heeringem C, Audenaert K. Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(2):147-55.
 61. Sinzig J, Döpfner M, Lehmkuhl G, German Methylphenidate Group, Uebel H, Schmeck K, Poustka F, Gerber WD, Günter M, Knölker U, Gehrke M, Hässler F, Resch F, Brünger M, Ose C, Fischer R. Long-acting methylphenidate has an effect on aggressive behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2007;17(4):421-32.
 62. Verhoeven WM, Tuinier S. The effect of buspirone on challenging behavior in mentally retarded patient: an open prospective multiple-case study. *J Intellect Disabil Res.* 1996;40(Pt 6):502-8.
 63. Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD, Heninger GR, Redmond DE Jr. The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone. Effects on blood pressure and specific signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry.* 1981;38(11):1273-7.
 64. Hardy MC, Lecrubier Y, Widlöcher D. Efficacy of clonidine in 24 patients with acute mania. *Am J Psychiatry.* 1986;143(11):1450-3.
 65. Connor DF, Barkley RA, Davis HT. A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin Pediatr (Phila).* 2000;39(1):15-25.
 66. Kempf JP, DeVane CL, Levin GM, Jarecke L, Miller RL. Treatment of aggressive children with clonidine: results of an open pilot study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1993;32(3):577-81.