

Síndrome do Hulk: da ficção ao mundo real. Revisão sistemática do Transtorno Explosivo Intermítente

Hulk Syndrome: from fiction to the real world. Systematic review about IED

Síndrome de Hulk: de la ficción al mundo real. Revisión sistemática del TEI

Thayane Barreto dos Santos¹, Matheus Sande Loureiro²,
Katiene Rodrigues Menezes de Azevedo³, Patrícia Silva de Oliveira⁴

1.Bacharela em saúde e Acadêmica de Medicina do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMS/UFBA). Vitória da Conquista-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-0201-408X>

2.Acadêmico de Medicina do Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMS/UFBA). Vitória da Conquista-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-5140-2996>

3.Mestrado. Médica psiquiatra. Professora Adjunta Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMS/UFBA). Vitória da Conquista-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2990-5351>.

4.Pós-doutorado. Professora Adjunta Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia (IMS/UFBA). Vitória da Conquista-BA, Brasil. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6627-5101>

Resumo

Introdução. A agressão impulsiva é, ainda hoje, pouco discutida, o que pode contribuir para tornar o Transtorno Explosivo Intermítente (TEI, ou Síndrome do Hulk) um transtorno subdiagnosticado e envolto por estigma. **Objetivo.** Este estudo tem como objetivo descrever e discutir, com base em evidências da literatura científica, os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao comportamento impulsivo-agressivo característico do TEI. **Método.** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de caráter bibliográfico, com levantamento e análise das evidências disponíveis na literatura científica. **Resultados.** Os estudos destacam uma relação entre estresse crônico, mudanças cerebrais anatomofuncionais, alterações na plasticidade sináptica e possíveis modificações na expressão gênica periférica em indivíduos com TEI. **Conclusão.** As evidências sugerem que o TEI resulta de complexa interação entre fatores multidimensionais que requerem amplas investigações para esclarecer essa entidade nosológica atualmente pouco conhecida.

Unitermos. Transtorno Explosivo Intermítente; Comportamento agressivo; Agressão impulsiva; Neurobiologia

Abstract

Introduction. Impulsive aggression remains an underexplored topic, which may contribute to the underdiagnosis and stigmatization of Intermittent Explosive Disorder (IED, also referred to as "Hulk Syndrome"). **Objective.** This study aims to describe and discuss, based on evidence from scientific literature, the neurobiological mechanisms underlying the impulsive-aggressive behavior characteristic of IED. **Method.** This is a systematic review of the literature, of a bibliographic nature, involving the collection and analysis of the evidence available in the scientific literature. **Results.** Studies highlight a relationship between chronic stress, anatomofunctional brain changes, alterations in synaptic plasticity, and potential modifications in peripheral gene expression in individuals with IED. **Conclusion.** The evidence suggests that IED results from a complex interplay of multidimensional factors, requiring extensive investigation to elucidate this currently underexplored nosological entity.

Keywords. Intermittent Explosive Disorder; aggressive behavior; impulsive aggression; neurobiology

RESUMEN

Introducción. La agresión impulsiva sigue siendo, hasta hoy, un tema poco discutido, lo que puede contribuir a que el Trastorno Explosivo Intermitente (TEI, o Síndrome de Hulk) sea un trastorno infradiagnosticado y rodeado de estigma. **Objetivo.** Este estudio tiene como objetivo describir y analizar, con base en evidencias de la literatura científica, los mecanismos neurobiológicos subyacentes al comportamiento impulsivo-agresivo característico del TEI.

Método. Se trata de una revisión sistemática de la literatura, de carácter bibliográfico, que incluye la recopilación y análisis de las evidencias disponibles en la literatura científica.

Resultados. Los estudios destacan una relación entre el estrés crónico, los cambios cerebrales anatómofuncionales, las alteraciones en la plasticidad sináptica y las posibles modificaciones en la expresión génica periférica en individuos con TEI. **Conclusión.** Las evidencias sugieren que el TEI resulta de una compleja interacción entre factores multidimensionales, lo que requiere investigaciones exhaustivas para esclarecer esta entidad nosológica actualmente poco conocida.

Palabras clave: Trastorno Explosivo Intermitente; comportamiento agresivo; agresión impulsiva; neurobiología

Trabalho realizado na Universidade Federal da Bahia, Instituto Multidisciplinar em Saúde. Vitória da Conquista-BA, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 09/01/2025

Aceito em: 23/04/2025

Endereço para correspondência: Patrícia S Oliveira. Instituto Multidisciplinar em Saúde da Universidade Federal da Bahia. Rua Hormindo Barros 58, Quadra 17, Lote 58. Candeias. Vitória da Conquista-BA, Brasil. CEP 45029-094. Telefone: +55 (77) 3429-2700. E-mail: pattybio2@gmail.com

INTRODUÇÃO

A agressividade consiste em um padrão comportamental biologicamente inato do ser humano, que, no passado evolutivo, a tinha como ferramenta adaptativa para adquirir e proteger recursos¹. Em sua obra “Leviatã”, Thomas Hobbes² descreve o homem enquanto lobo do homem, a partir do entendimento de que, em seu estado de natureza, o ser humano é movido pela primazia de seus sentidos, em um cenário de constantes guerras, onde indivíduos têm direito a tudo, dada a ausência de critérios ético-morais, em que os fins justificam os meios.

Partindo desse ponto de vista, a agressão dos dias contemporâneos acessa a primitividade humana por uma classificação neurobiológica e social bimodal: premeditada e impulsiva. A premeditação humana assemelha-se à das

espécies inferiores no sentido de “escolher alvo, planejar e atacar”, apesar de fazê-la contra a sua própria espécie, em contextos em que não há ameaça percebida e o alvo é ativamente procurado pelo agressor, que tem o dano à sua vítima como um fim para o seu objetivo, a aquisição de alguma forma de recompensa³. Por certo, em um estado de natureza, a dicotomia entre ataques predatórios e defesas afetivas persistiria. No entanto, a dinâmica evolutiva que levou o ser humano à autodomesticação é incompatível com premeditações desse comportamento violento, embora este seja, ainda hoje, o comportamento agressivo preponderantemente estudado^{1,3}.

Em vista disso, em termos de documentação, pouco se sabe sobre números e impactos da agressão necessariamente impulsiva, dados que seriam primordiais para suscitar intervenções adequadas, bem como políticas de saúde de enfrentamento e prevenção, visto que, de acordo com dados governamentais⁴, a violência é problema de saúde pública. Obviamente, a violência é um fenômeno de causalidade complexa, de características extrínsecas (quantitativas) e intrínsecas (qualitativas), de grande reforço cultural e demasiados métodos e não necessariamente advinda de patologização, mas é imprescindível analisá-la por uma abordagem multifacetada e verdadeiramente caracterizada para mitigar suas consequências ao indivíduo e ao coletivo, reflexão que leva especialistas a apontar o quanto o Brasil tem perdido oportunidades de efetivamente intervir⁵.

Dito isso, o Transtorno Explosivo Intermítente (TEI) surgira no primeiro Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-I) como "personalidade passivo-agressiva, tipo agressivo", passou a se chamar "personalidade explosiva" em sua segunda edição e, só em 1980, no DSM-III, foi codificado com o nome atual, sendo, à época, considerado um transtorno raro⁶. Atualmente, no DSM-V⁷, consta como a única entidade nosológica cujo sintoma cardinal é a explosão agressivo-afetiva recorrente, provocada por uma desregulação emocional voltada para a raiva, aliada a uma resposta motora impulsiva e desproporcional à provocação real ou percebida. No entanto, há autores que criticam que o transtorno seja atualmente considerado dimensional e sugerem que deixe de ser categorizado no grupo dos Transtornos Disruptivos, de Controle do Impulso e da Conduta, do qual faz parte, pois apontam que seus sintomas tenham estrutura taxométrica inconfundível com os demais transtornos disruptivos⁸.

Atualmente é sabido que o TEI consiste em um transtorno comum, ainda que subdiagnosticado e pouco evidenciado pela literatura científica⁹. O comportamento hostil do transtorno tem objetivo não-racional de prejudicar especificamente o indivíduo que lhe provocou o sentimento de valência afetiva aversiva, e pode ser desencadeado por estímulos ambientais (como a presença de uma arma) ou ser facilitado por condições que incluem punição, frustração, medo e ansiedade³. Como seus critérios diagnósticos são sucintos, a análise clínica da heterogeneidade de sua

apresentação fica impossibilitada, mas estudos têm identificado que o transtorno está associado a prejuízos cognitivos, afetivos e comportamentais que vão além da modulação da reação explosiva - englobam interações sociais e emocionalidade. Dessa forma, níveis elevados de raiva, dificuldade de identificar e descrever emoções (alexitimia), reatividade e labilidade de afeto têm sido relacionadas ao transtorno, bem como aumento de hostilidade não verbalizada (como pensamentos cínicos, desconfiados, ressentidos) e ruminação, especialmente da raiva¹⁰.

Há indícios de sua gravidade a longo prazo, e correlação com graves impactos à saúde, como acidente vascular cerebral, doença pulmonar, úlceras, cefaleia, dor crônica¹¹, propensão significativa a transtornos por uso de substâncias (SUD)^{12,13}, envolvimento em violência doméstica¹⁴, desenvolvimento de comorbidades psiquiátricas, sujeição à interferência significativa em ambiente de trabalho, nas relações sociais e nas atividades de vida diária⁹.

Fora do âmbito acadêmico-científico, o TEI tem sido popularmente chamado de "Síndrome do Hulk", em analogia ao personagem Bruce Banner, um cientista ético e gentil, que, quando provocado, transforma-se em um gigante verde com natureza externalizante e altamente destrutiva: "O Incrível Hulk". As características inerentes ao personagem colidem com a fenomenologia do TEI à medida que Bruce Banner lida com sua instabilidade emocional e se transforma em seu alter ego a cada episódio de fúria desproporcional.

Sua história revela a raiva reprimida que Bruce sente por passar a infância sobre abuso físico de seu pai, que, a propósito, matara sua mãe espancada, o que o levou a ser um jovem isolado e introvertido que, à idade adulta, seria exposto a uma explosão nuclear, que desencadearia no surgimento de seu “eu-algoz”¹⁵.

Em oposição aos graves desfechos sociais aos quais indivíduos com TEI estão expostos, o Hulk é um anti-herói mundialmente admirado da cultura pop, possuindo fãs de todas as faixas etárias, ainda que fique irreconhecível, violento e monstruoso, fora do padrão de qualquer super-herói que tenha existido. A criatura verde é quase como uma força da natureza - como a descrita por Hobbes² - e age absolutamente por seus instintos reativos de forma que, para derrotar vilões, deixa rastros indiscutíveis de destruição; ainda assim, o público se conecta por uma sensibilização ocasionada por “identificação imaginativa”, termo que caracteriza a geração de empatia no ato de se imaginar pela perspectiva do personagem¹⁶.

Dessa forma, entre “O Incrível Hulk” e a “Síndrome Hulk” há um abismo. Enquanto ao anti-herói é construída uma relação de intimidade emocional, genuinamente afetiva, apenas pelo caráter imaginativo de um compartilhamento mútuo das mesmas experiências, ao indivíduo impulsivo-agressivo resta o estigma e a escória, o que torna evidente a urgência de haver maior sensibilização e aprofundamento no conhecimento técnico-científico a respeito do TEI. Com isso, o presente estudo tem como objetivo descrever e

discutir, com base em evidências da literatura científica, os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao comportamento impulsivo-agressivo característico do Transtorno Explosivo Intermítente. Este estudo foi iniciado a partir da utilização da estratégia PICO, acrônimo que delimitou, com o “P”, a População envolvida (indivíduos com TEI), com o “I”, o Interesse (comportamento impulsivo-agressivo), e “Co” representando o Contexto (Mecanismos e vias neurobiológicas). Para nortear a busca que viria em seguida, estabeleceu-se a seguinte pergunta norteadora: “Quais são os principais mecanismos neurobiológicos e as vias neurais envolvidas no comportamento impulsivo-agressivo em indivíduos diagnosticados com Transtorno Explosivo Intermítente?”

MÉTODO

Tipo e caracterização de estudo

Trata-se de um levantamento quantitativo, de caráter bibliográfico, da literatura. Utilizou-se um dos métodos de pesquisa da Prática Baseada em Evidências (PBE) conhecida como “revisão sistemática”, conforme o protocolo PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analyses*)¹⁷.

Estratégias de pesquisa e critérios de elegibilidade

A busca, leitura e tabulação dos dados das produções científicas ocorreu durante o mês de setembro de 2024. Os critérios de inclusão consistem em: a) artigos originais; b)

disponíveis on-line; c) idiomas inglês, português ou espanhol; d) período de publicação de 2014-2024, logo, janeiro de 2014 a setembro de 2024; e) contenham exclusivamente o TEI como objetivo de estudo; f) com base nos critérios diagnósticos disponíveis no DSM-V⁷. Buscou-se por artigos indexados nas seguintes bibliotecas de dados: *U.S. National Library of Medicine* (PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scopus* (Elsevier) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), os quais indexam as bases de dados da *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MedLine) e da Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), dentre outras. Nesse cenário, os critérios de exclusão consistem em: a) teses e dissertações; b) monografias; c) anais de eventos; d) artigos de revisão e não originais; e) de outros idiomas; e g) estudos que não se relacionam diretamente ao Transtorno Explosivo Intermítente.

A escolha dos descritores foi definida pelos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), que integram o portal DeCS/MeSH do site da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Esses descritores e seus sinônimos foram agrupados pelo operador booleano “OR” em Grupo 1, consistindo nos seguintes termos: Transtornos do Controle de Impulsos; Transtorno Explosivo Intermítente; Transtornos Disruptivos, de Controle do Impulso e da Conduta. Os demais termos - e seus sinônimos - unidos pelo operador booleano “OR” formaram o Grupo 2, constando os seguintes descritores: vias neurais; interconexões neurais; tratos nervosos; vias

nervosas; neurobiologia; neurobiologia celular; neurobiologia molecular; fisiopatologia; disfunção; patofisiologia. Dessa forma, ambos os grupos foram unidos pelo operador booleano “AND”, foi delimitado um filtro de resultados para Título e/ou Resumo, e a busca ficou definida pela estratégia de busca apontada no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de busca de acordo o idioma.

Estratégia de Busca em Português	Estratégia de Busca em Inglês	Estratégia de Busca em Espanhol
$((((Transtornos\ do\ Controle\ de\ Impulsos)\ OR\ (Transtorno\ Explosivo\ Intermitente))\ OR\ ((Transtornos\ Disruptivos,\ de\ Controle\ do\ Impulso\ e\ da\ Conduta))\ AND\ (((((vias\ neurais)\ OR\ (interconexões\ neurais))\ OR\ (tratos\ nervosos))\ OR\ (vias\ nervosas))\ OR\ (((Neurobiologia)\ OR\ (Neurobiologia\ Celular))\ OR\ (Neurobiologia\ Molecular)))\ OR\ (((/fisiopatologia)\ OR\ (/disfunção))\ OR\ (/patofisiologia)))$	$(((((Impulse\ Control\ Disorders)\ OR\ (Disorders,\ Impulse\ Control))\ OR\ (Impulse-Control\ Disorders))\ OR\ (Intermittent\ Explosive\ Disorder))\ OR\ ((Disorders,\ Intermittent\ Explosive))\ OR\ (Explosive\ Disorder,\ Intermittent))\ OR\ (Intermittent\ Explosive\ Disorders))\ AND\ (((((Neural\ Pathways)\ OR\ (Pathway,\ Neural))\ OR\ (Pathways,\ Neural))\ OR\ (Neural\ Interconnections))\ OR\ (Interconnection,\ Neural))\ OR\ (Interconnections,\ Neural))\ OR\ ((Neural\ Interconnection))\ OR\ (((neurobiology)\ OR\ (Molecular\ Neurobiology))\ OR\ (Neurobiology,\ Molecular))\ OR\ (Cellular\ Neurobiology))\ OR\ (Neurobiology,\ Cellular))\ OR\ (((Physiopathology)\ OR\ (pathophysiology))\ OR\ (dysfunction))).$	$((trastornos\ destructivos,\ del\ control\ de\ los\ impulsos\ y\ de\ la\ conducta)\ OR\ (trastorno\ explosivo\ intermitente))\ OR\ (trastornos\ del\ control\ de\ impulsos))\ AND\ (((vías\ nerviosas)\ OR\ (interconexiones\ nerviosas))\ OR\ (tractos\ nerviosos))\ OR\ (((neurobiología)\ OR\ (neurobiología\ celular))\ OR\ (neurobiología\ molecular)))\ OR\ (((/fisiopatología)\ OR\ (/disfunción))\ OR\ (/patofisiología))).$

Extração e síntese dos dados

Ao passo de orientar a extração das informações dos artigos incluídos nesta revisão, criou-se um instrumento de coleta de dados com informações acerca da autoria e ano, título do estudo, procedência (periódico e biblioteca/base de dados), idioma, população/amostra, método, objetivo, nível de evidência, principais resultados. A análise dos dados deu-se em duas etapas: na primeira, identificaram-se os dados de localização dos artigos e a avaliação dos títulos e resumos.

Na segunda etapa, de análise propriamente dita, explorou-se o conteúdo por meio de revisão crítica do estudo disponível na íntegra. Os resultados das buscas que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para a revisão, para os quais foi elaborada uma classificação com base na qualidade de suas evidências¹⁷. Sendo assim, considerou-se: Nível I - Evidências provenientes de revisões sistemáticas ou metanálises de todos os ensaios clínicos randomizados controlados, ou derivadas de diretrizes clínicas baseadas em revisões sistemáticas desses ensaios; Nível II – Evidências advindas de, no mínimo, um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado; Nível III – Evidência adquirida de ensaios clínicos bem planejados, mas sem randomização; Nível IV – Evidência proveniente de estudos transversais, de coorte e de caso-controle bem delineados; Nível V – Evidências derivadas de revisões sistemáticas de estudos descritivos e qualitativos; Nível VI – Evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; Nível VII – Evidências oriundas de especialistas, consensos, regulamentações, e/ou relatório de comitês de especialistas.

RESULTADOS

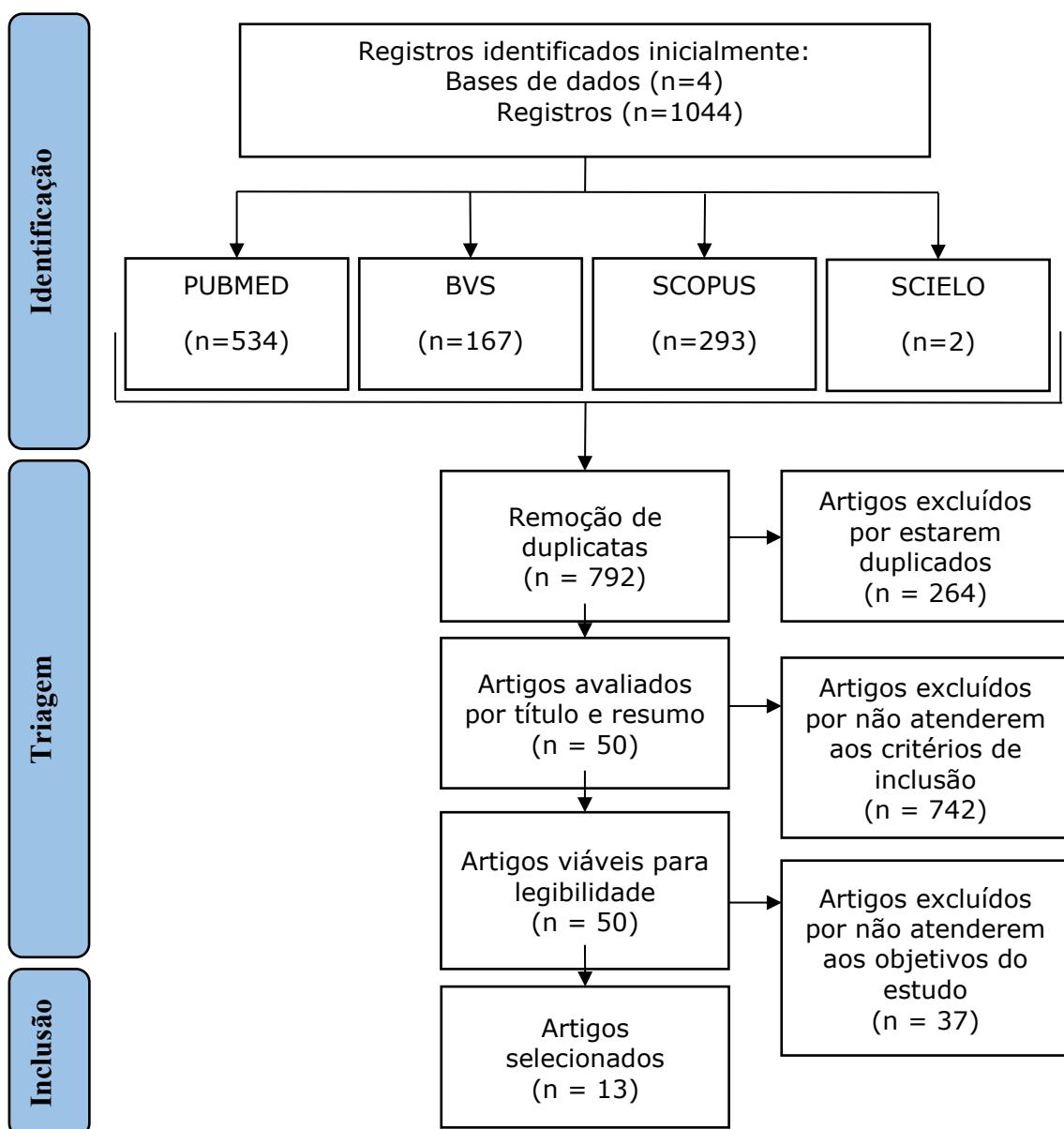
A partir do mecanismo de busca foram encontrados 1044 resultados, havendo 528 artigos duplicados. Após exclusão das réplicas, avaliou-se os 702 artigos restantes a partir de leitura dos títulos e resumos, dos quais 742 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão deste trabalho. Dos 50 artigos adequados à legibilidade, 37 foram

excluídos por não possuírem delineamento de estudo original ou não trazerem análises neurobiológicas do transtorno. Ao fim, 13 obras compuseram o presente estudo¹⁹⁻³¹. Em adição, o fluxograma da seleção dos estudos, conforme o PRISMA (Figura 1).

Quanto às características dos estudos selecionados, todos possuem como idioma de publicação o inglês e Nível de Evidência IV; todos os delineamentos consistem em estudos transversais. Quanto aos seus objetivos, 30,77% (4/13)^{19-21,25} visam investigar alterações cerebrais morfométricas e funcionais, 30,77% (4/13)^{23,26,27,29} analisam respostas comportamentais imediatas a determinados estímulos, 23,07% (3/13)^{22,30,31} analisam amostras de marcadores inflamatórios e 15,38% (2/13)^{24,28} estudam se há características genéticas envolvidas no transtorno (Quadro 2).

Quanto ao perfil das amostras/populações incluídas, o número amostral dos estudos - que dividem os indivíduos em agrupamentos no formato caso-controle - varia entre 23 e 172 pessoas. No geral, os critérios de inclusão foram bem estabelecidos e o público selecionado foi de homens e mulheres adultos (18 a 55 anos), por vezes, destros, todos os grupos com idade e gênero equiparados, e variação em nível socioeconômico, raça e classe em uma minoria dos estudos.

Figura 1. Fluxograma de triagem dos estudos para a revisão.



Quadro 2. Características dos artigos selecionados.

Nº	Autor/Ano	Procedência	Amostra	Método	Objetivo
01	Coccaro <i>et al.</i> 2015 ¹⁹	SCOPUS / Journal of Psychiatric Research	150 pessoas: 67 indivíduos com TEI e 73 controles saudáveis.	sMRI por scanner GE Signa 3T ponderada em T1.	Investigar diferenças morfométricas na amígdala e no hipocampo de indivíduos com TEI em relação a indivíduos saudáveis.
02	Coccaro <i>et al.</i> 2016 ²⁰	PUBMED / Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging	50 pessoas: 67 indivíduos com TEI; 73 controles saudáveis.	VBM-fMRI (scanner GE Signa de 3T ponderada em T1).	Investigar se há redução no volume de substância cinzenta nas estruturas frontolímbicas de indivíduos com TEI.
03	Lee <i>et al.</i> 2016 ²¹	PUBMED / Neuropsychopharmacology	132 pessoas: 42 indivíduos com TEI; 50 controles psiquiátricos; 40 controles saudáveis.	Estudo de MRI por tensor de difusão com scanner Philips 3T ponderada em T1.	Investigar a integridade da substância branca em indivíduos com TEI, com foco nas conexões de longo alcance entre as regiões frontal e temporoparietal.
04	Coccaro <i>et al.</i> 2016 ²²	PUBMED / Psychoneuroendocrinology	172 pessoas: 52 indivíduos com TEI; 56 controles psiquiátricos; 64 controles saudáveis.	Análise correlacionada dos níveis plasmáticos de marcadores da via triptofano-quinurenina e pró-inflamatórios.	Investigar a relação metabólica do triptofano e seus metabólitos com a agressividade ao longo da vida e marcadores inflamatórios.
05	McCloskey <i>et al.</i> 2016 ²³	SCOPUS / Journal of Psychiatric Research	20 indivíduos com TEI; 20 controles saudáveis.	BOLD-fMRI (scanner GE Signa 3T) avaliando resposta a imagens IAPS com diferentes emoções.	Explorar a ativação da amígdala, omCPG em resposta a expressões faciais de raiva em indivíduos com TEI.
06	Montalvo-Ortiz <i>et al.</i> 2018 ²⁴	PUBMED / The international journal of neuropsychopharmacology	22 pessoas com TEI e 22 indivíduos saudáveis.	Análise da metilação do DNA genômico do sangue periférico dos indivíduos, e posterior análise de enriquecimento funcional para identificar vias biológicas relevantes.	Investigar a relação entre metilação do DNA em regiões CpG e o TEI, visando identificar processos biológicos associados ao comportamento impulsivo-agressivo.
07	Gan <i>et al.</i> 2019 ²⁵	SCOPUS / Neuropharmacology	11 homens com TEI (completo ou subclínico) e 12 controles saudáveis.	Uso de BOLD-fMRI e 3D-MDEFT de corpo inteiro em estado de repouso com scanner Varian/Siemens 4T para medir conectividade funcional da habécula.	Investigar a conectividade funcional em estado de repouso cerebral a partir de análises da teoria dos grafos partindo da habécula até regiões pré-frontais em homens com diferentes níveis de agressão reativa.
08	Seok <i>et al.</i> 2020 ²⁶	SCOPUS / Frontiers in Psychiatry	15 homens com TEI; 15 controles saudáveis.	VBM-sfMRI (scanner Philips Achieva 7T) para comparar volume de substância cinzenta à ativação no processamento emocional durante exibição de vídeos indutores de raiva.	Identificar déficits de substância cinzenta e disfunções na ínsula em indivíduos com TEI.
09	Ogbuagu <i>et al.</i> 2021 ²⁷	PUBMED / Psychiatry Research: Neuroimaging	40 pessoas com TEI; 40 controles saudáveis.	BOLD-fMRI (scanner GE Signa de 3 Tesla) de cérebro inteiro para avaliar respostas neurais a rostos com expressões de raiva, alternando-os a rostos com demais expressões que variam em agradabilidade.	Explorar como indivíduos com TEI respondem a estímulos emocionais ao visualizar rostos de raiva alternados a outras emoções, investigando perfil de resposta aguda sobre ameaças sociais.

Quadro 2 (cont.). Características dos artigos selecionados.

Nº	Autor/Ano	Procedência	Amostra	Método	Objetivo
10	Coccaro <i>et al.</i> 2022 ²⁸	PUBMED / Psychoneuroendocrinology	124 pessoas: 45 com TEI; 34 controles psiquiátricos e 45 controles saudáveis.	Análise dos padrões de metilação do DNA em células sanguíneas periféricas. Posterior análise de enriquecimento funcional baseada em genes para identificar vias biológicas relevantes no transtorno.	Investigar as alterações epigenéticas de metilação do DNA associadas ao TEI e identificar vias biológicas relacionadas à agressão impulsiva.
11	Coccaro <i>et al.</i> 2022 ²⁹	PUBMED / Neuropsychopharmacology	19 pessoas com TEI; 26 controles saudáveis.	BOLD-fMRI (scanner Philips Achieva Quasar 3T) para processamento neural dos indivíduos ao assistir vídeos protagonizados por atores, com desfecho neutro, ambíguo ou agressivo.	Explorar fases de codificação, atribuição hostil e resposta emocional negativa dos indivíduos com TEI quanto a informações socioemocionais obtidas.
12	Meruelo <i>et al.</i> 2023 ³⁰	PUBMED / Psychoneuroendocrinology	78 pessoas: 26 com TEI; 26 controles psiquiátricos e 26 controles saudáveis	Amostras de saliva coletadas por 3 dias, pela manhã e à noite, além de coleta concomitante de marcadores inflamatórios.	Avaliar os níveis de cortisol salivar ao despertar em indivíduos com TEI e explorar sua relação com inflamação.
13	Coccaro <i>et al.</i> 2023 ³¹	PUBMED / Neuropsychopharmacology	77 pessoas: 22 com TEI; 55 controles saudáveis.	Foram analisados os níveis plasmáticos e líquoricos de IL-6, IL-8, TNF- α e PCR, cujos dados foram correlacionados com escalas comportamentais de agressão	Investigar a relação entre níveis de marcadores inflamatórios no plasma e no LCR de indivíduos com TEI

Todos os estudos são transversais, com nível de evidência IV. sMRI: Structural Magnetic Resonance Imaging ou Ressonância Magnética Estrutural; fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging ou Ressonância Magnética Funcional; VBM: Voxel-Based Morphometry ou Análise Morfométrica Baseada em Voxels; BOLD: Oxygen Level Dependent ou Dependente do Nível de Oxigênio no Sangue.

Ao comparar os dados coletados a partir dos resultados incluídos nesta pesquisa com demais evidências sobre o transtorno em questão, optou-se por realizar uma subdivisão que facilite a compreensão comparativa das informações coletadas. Tornou-se oportuna, semelhantemente, a revisão de determinados conceitos inerentes ao tema, a fim de ampliar o domínio do construto ao analisar o TEI sob as diferentes perspectivas neurobiológicas pretendidas. Dessa forma, os estudos foram categorizados conforme seus métodos e objetivos (supracitados), visando equivalência

nas análises discursivo-comparativas entre seus resultados. Portanto, realizou-se um agrupamento desses estudos em quatro grandes-eixos, a partir das seguintes Categorias: (1) Estudo neuroanatômico-funcional^{19-21,25}; (2) Processamento emocional e resposta comportamental^{23,26,27,29}; (3) Marcadores inflamatórios e estresse oxidativo^{22,30,31}; (4) Genética e Epigenética^{24,28} (Quadro 3).

Quadro 3. Resultados dos estudos em ordem cronológica.

Nº	Identificação	Resultados
01	Coccaro <i>et al.</i> 2015 ¹⁹	Foram observadas deformações internas significativas amígdalas estendidas e no hipocampo de pessoas com TEI, sendo: 6,9% de área total de superfície da amígdala deformada, especialmente nos núcleos basolateral e central. 9,8% de área total de superfície hipocampal deformada, sendo as áreas de maiores deformidades as faces superior e inferior da cabeça e a face inferior da cauda. Os valores se relacionaram diretamente com o grau de comportamento impulsivo-agressivo. Os autores inferiram que as anormalidades resultam de efeito deletério associado ao estresse crônico, associando-o a um aumento de densidade de empacotamento de glia e neurônios e redução na arborização de processos neuronais. O estudo não identificou correlação do transtorno com comportamento auto lesivo ou suicida.
02	Coccaro <i>et al.</i> 2016 ²⁰	Em relação aos demais grupos, todos os indivíduos com TEI apresentaram volumes significativamente reduzidos de substância cinzenta de seis estruturas frontolímbicas: Corticais: COF, CPFm, CCA. Subcorticais: amígdala, ínsula, uncus. Foi unânime entre os participantes a relação inversa entre volume e medidas de agressão. O estudo não conseguiu estabelecer relação entre os achados e história relatada de tentativas de suicídio.
03	Lee <i>et al.</i> 2016 ²¹	Análise de Anisotropia Fracionada (AF) identificou reduções significativas na integridade da substância branca em conexões de longo alcance entre as regiões frontal e temporoparietal, especialmente no fascículo longitudinal superior, regiões I e II. Em toda a amostra, houve correlação inversa significante entre AF e medidas compostas de agressão impulsiva. O estudo não consegue estabelecer conexão do TEI a traços psicopáticos.
04	Coccaro <i>et al.</i> 2016 ²²	Diferentemente dos controles, no grupo TEI foram encontrados: Maior nível de PCR e IL-6 circulantes, sIL-1RII nas medidas compostas com PCR e IL-6 teve correlação elevada com medidas de agressão, Níveis circulantes normais de TRP e dos metabólitos KA e PA, Níveis circulantes reduzidos de KYN e QA, PA teve relação inversa com a história de vida de agressão, houve modesta relação entre escores de agressão e baixos níveis plasmáticos de QA e PA. Os autores afirmam que é possível que os altos níveis inflamatórios do grupo TEI não possuam associação com o comprometimento da via citada, mas inferem que os resultados representam uma mudança de ativação imune Th1 para Th2, preponderante devido à cronicidade da agressão.
05	McCloskey <i>et al.</i> 2016 ²³	Em relação ao controle, o grupo TEI exibiu uma resposta maior da amígdala direita a rostos zangados. Não houve diferença significante na ativação do omCPF entre os grupos ao visualizar faces de raiva. Indivíduos com TEI mostraram acoplamento positivo amígdala-omCPF (não-recíproco). O Grupo TEI teve hipovatividade em cerebelo, gânglios da base e giro parahipocampal ao ver rostos raivosos. Os indivíduos com TEI e controle não diferiram em sua capacidade de identificar emoções faciais. O estudo não estabeleceu conexão entre o TEI e o transtorno de personalidade antisocial.
06	Montalvo-Ortiz <i>et al.</i> 2018 ²⁴	Foram identificados 27 locais de CpG diferentemente metilados associados ao TEI, que não atingiram significância genômica global, mas não diferiram em nenhum dos indivíduos TEI da amostra, tampouco houve diferença no valor médio de metilação. Análise funcional revelou que os sítios CpG mapeados estão envolvidos com os sistemas imune, endócrino e neurológico. Os processos biológicos significativamente enriquecidos incluiriam a diferenciação de neurônios GABAérgicos, a regulação negativa da diferenciação de células B e secreção de progesterona. Constaram, também: regulação negativa na biossíntese de IFN-γ e na biossíntese de citocinas; regulação positiva da ovulação, regulação negativa do ciclo capilar e do FSH; diferenciação de neurônios estriatais e do prosencéfalo.
07	Gan <i>et al.</i> 2019 ²⁵	Em relação ao grupo controle, o grupo TEI apresentou maior eficiência global na habécula esquerda, no pulvinar esquerdo do tálamo, no vICPF esquerdo e no pólo temporal. Houve um menor coeficiente de agrupamento em todos os nós, por toda a rede, no grupo TEI, principalmente em precuneus esquerdo, dmCPF e nas regiões occipitais esquerdas. Níveis de agressão inversamente relacionados à eficiência global da habécula esquerda. Os autores sugerem que haja um controle comportamental adaptativo a provocações prejudicado desse transtorno devido à eficiência na conectividade entre as regiões apontadas. Não houve relação do vmCPF com o processamento da raiva, ao que os autores inferem ser por envolvimento no processamento da raiva estar relacionado à modulação do afeto negativo advindo de estímulos provocativos.

Quadro 3 (cont.). Resultados dos estudos em ordem cronológica.

Nº	Identificação	Resultados
08	Seok <i>et al.</i> 2020 ²⁶	Indivíduos com TEI apresentaram volume significativamente reduzido de massa cinzenta na ínsula anterior esquerda, amígdala esquerda e COF esquerdo em comparação com os controles. Em relação ao grupo controle, durante o processamento da raiva, indivíduos com TEI tiveram maior ativação na ínsula anterior bilateral, putâmen bilateral, córtex cingulado anterior direito e amígdala direita. As áreas ativadas em ambos os grupos foram os giros frontais bilaterais – região médio-inferior, cúneo/precuneus, tálamo, giros cingulados, ínsula anterior, putâmen, amígdala e giros temporais médio-superiores. A ativação da ínsula esquerda foi associada à gravidade do TEI.
09	Ogbuagu <i>et al.</i> 2021 ²⁷	Indivíduos com TEI mostraram hiperresponsividade da amígdala em resposta a rostos de raiva, mas não apresentaram diferenças em relação à percepção de rostos com expressões agradáveis ou desagradáveis. Não houve diferença no tipo de resposta entre os grupos quanto às demais imagens, fossem elas agradáveis ou desagradáveis. A hiperresponsividade da amígdala foi diretamente relacionada aos escores de agressão, na medida em que COF estabeleceu relação inversa aos mesmos.
10	Coccaro <i>et al.</i> 2022 ²⁸	A análise de fatores transcricionais pela atividade da subunidade NF-κB p65 não indicou diferença significativa entre os grupos. A subunidade NF-κB p50 para o grupo TEI indicou regulação negativa significativa da atividade da família AP-1 de fatores de transcrição em relação ao controle. A análise de Origem Transcricional dos genes relacionados ao TEI não indicou atividade diferencial de monócitos. As células T CD4+, T CD8+ e células B tiveram predomínio de transcrição gênica regulada positivamente no TEI. Análises de sinalização do IFN I indicaram atividade significativamente regulada do elemento de resposta estimulado pelo aumento de atividade dessa via no TEI em relação aos demais grupos.
11	Coccaro <i>et al.</i> 2022 ²⁹	A fase de codificação, o grupo TEI teve hipoativação de COF e CCA, com menor resposta BOLD a desfechos de fato agressivos. A atribuição hostil, Grupo TEI mostrou comprometimento na discriminação entre situações sociais agressivas e ambíguas. Houve, nesse grupo, hipoativação dos giros centrais do vICPF esquerdo, CF e CPF bilaterais, lóbulo parietal inferior bilateral, precuneus, giros temporais médios e hemisférios cerebelares. À fase de resposta emocional negativa, o grupo TEI teve ativação reduzida na PAG bilateral. O grau de pensamento automático hostil e escores de agressão composta se relacionam significantemente e inversamente com a ativação de todas as estruturas citadas. Maior grau de ativação BOLD se correlacionou diretamente a escores que avaliam características de amabilidade e pensamento automático positivo.
12	Meruelo <i>et al.</i> 2023 ³⁰	Indivíduos com TEI apresentaram níveis significativamente mais baixos de cortisol matinal. Medidas dimensionais de traço agressivo, história de comportamento agressivo ao longo da vida estavam inversamente relacionados aos de cortisol matinal. Os níveis plasmáticos de PCR (e de IL-6, mas este de forma sucinta estatisticamente) estavam inversamente relacionados aos de cortisol matinal.
13	Coccaro <i>et al.</i> 2023 ³¹	IL-6, IL-8 e TNF- α se correlacionaram entre níveis plasmáticos e líquoricos, sem elevação no LCR e sem correlação com agressão. PCR foi elevada no LCR, mas não teve correlação com agressão, ao contrário do PCR plasmático, que se correlacionou significativamente com medidas de agressividade.

COF: Corpo orbitofrontal; CPFm: Córtez pré-frontal medial; CCA: Córtez cingulado anterior; PCR: Proteína C-reativa; IL-6: Interleucina-6 circulante; sIL-1RII: Receptor solúvel da interleucina-1 tipo II; TRP: Triptofano; KA: Quinurenina; PA: Ácido quinolínico; KYN: Quinurenina; QA: Ácido quinolínico; Th1 e Th2: Transição de células T helper tipos 1 e 2; omCPF: Córtez orbitofrontal medial; CpG: Citosina-fosfato-Guanina; FSH: Hormônio folículo-estimulante; IL: Interleucina; TNF: Fator de necrose tumoral; LCR: Líquido cefalorraquidiano; vICPF: Córtez pré-frontal ventrolateral; dmCPF: Córtez pré-frontal dorsomedial; vmCPF: Córtez pré-frontal ventromedial; T CD4+ e CD8+: Linfócitos T auxiliares e citotóxicos; BOLD: Blood Oxygen Level Dependent (Dependente do Nível de Oxigênio no Sangue); vICPF esquerdo: Córtez pré-frontal ventrolateral esquerdo; CF: Córtez frontal; CPF: Córtez pré-frontal; PAG: Substância cinzenta periaqueudatal.

A categoria 1 (Quadro 4), que marca o estudo topográfico e funcional do transtorno, aponta alterações fronto-límbicas marcantes, com predomínio de amígdala, Córtez pré-frontal ventro-medial (vmCPF), Córtez orbitofrontal (COF) e ínsula, seja por redução volumétrica ou deformidade morfológica de substância cinzenta, ou comprometimento à integridade da substância branca, em especial no Fascículo Longitudinal Superior (FLS), denotando disfunção de circuitos responsáveis por integrar respostas emocionais a situações ameaçadoras. Em contraponto, o

agrupamento 2 analisa essas respostas emocionais-comportamentais aliando-as a estímulos, enquanto o agrupamento anterior investigava alterações em estado de repouso. Seus resultados evidenciam uma modulação de respostas emocionais distintas no TEI, em que a amígdala tem hiperativação em resposta a ameaças - como um rosto expressando raiva, além de apresentar menor conectividade funcional com o CPF.

Quadro 4. Categorização dos estudos por suas respectivas metodologias.

Categoria	Artigos	Resumo dos Resultados
Estudo neuroanatômico-funcional	Coccaro 2015 ¹⁹ , Coccaro 2016 ²⁰ , Lee 2016 ²¹ , Gan 2019 ²⁵	Deformidades na amígdala e hipocampo relacionadas à agressão; redução de substância cinzenta em regiões frontolímbicas; conectividade alterada entre regiões cerebrais.
Processamento emocional e resposta comportamental	McCloskey 2016 ²³ , Seok 2020 ²⁶ , Ogbuagu 2021 ²⁷ , Coccaro 2022 ²⁹	Maior resposta da amígdala a estímulos de raiva; hipoatividade em áreas como COF e CPF durante tarefas sociais; dificuldade na modulação de emoções e comportamentos adaptativos.
Marcadores inflamatórios e estresse oxidativo	Coccaro 2016 ²² , Meruelo 2023 ³⁰ , Coccaro 2023 ³¹	Aumento de marcadores inflamatórios (PCR, IL-6) e níveis reduzidos de cortisol; relação entre inflamação e agressividade; alterações no equilíbrio imune.
Genética e Epigenética	Montalvo-Ortiz 2018 ²⁴ , Coccaro 2022 ²⁸	Alterações em locais de CpG relacionados a funções imunológicas, neuronais e endócrinas; regulação diferencial de vias de sinalização imunológica, como NF-κB e IFN tipo I.

Nos agrupamentos 3 e 4, resultados apontam um consenso, por diferentes vias, de que os sistemas imunológico e inflamatório desempenham papéis cruciais no transtorno em questão: O grupo 3 revela as alterações em mecanismos imunológicos e oxidativos que possivelmente rodeiam o comportamento agressivo do TEI em seu estado inflamatório crônico, enquanto o agrupamento 4 expõe as alterações relacionadas à metilação do DNA em genes associados ao sistema imune e à diferenciação neuronal na

população TEI, bem como atividade antiviral e inflamatória evidenciando um papel adaptativo relacionado ao transtorno.

DISCUSSÃO

De forma geral, conforme apresentado, o método dos estudos selecionados diverge, de forma que, atendendo ao objetivo desta revisão, investigam diferentes eixos neurobiológicos com possibilidade de envolvimento na geração da agressividade impulsiva do TEI. Dada tamanha variabilidade metodológica, os resultados logicamente diferem, o que não significa que necessariamente se contrapõem. Para isso, uma discussão a partir das categorias planejadas fez-se favorável e proveitosa.

Estudo neuroanatômico-funcional

Dimensões afetivas relacionadas à agressão patológica são associadas a um modelo corticolímbico, no qual estruturas cerebrais corticais hipoativas promovem **regulação** emocional ineficaz, enquanto regiões subcorticais hiperresponsivas promovem a **expressão** emocional exuberante^{32,33}. Nesta revisão, quatro estudos^{19-21,25} buscaram investigar, nas regiões citadas, deformações morfométricas ou desregulação anátomo-funcional em indivíduos com TEI em estado de repouso.

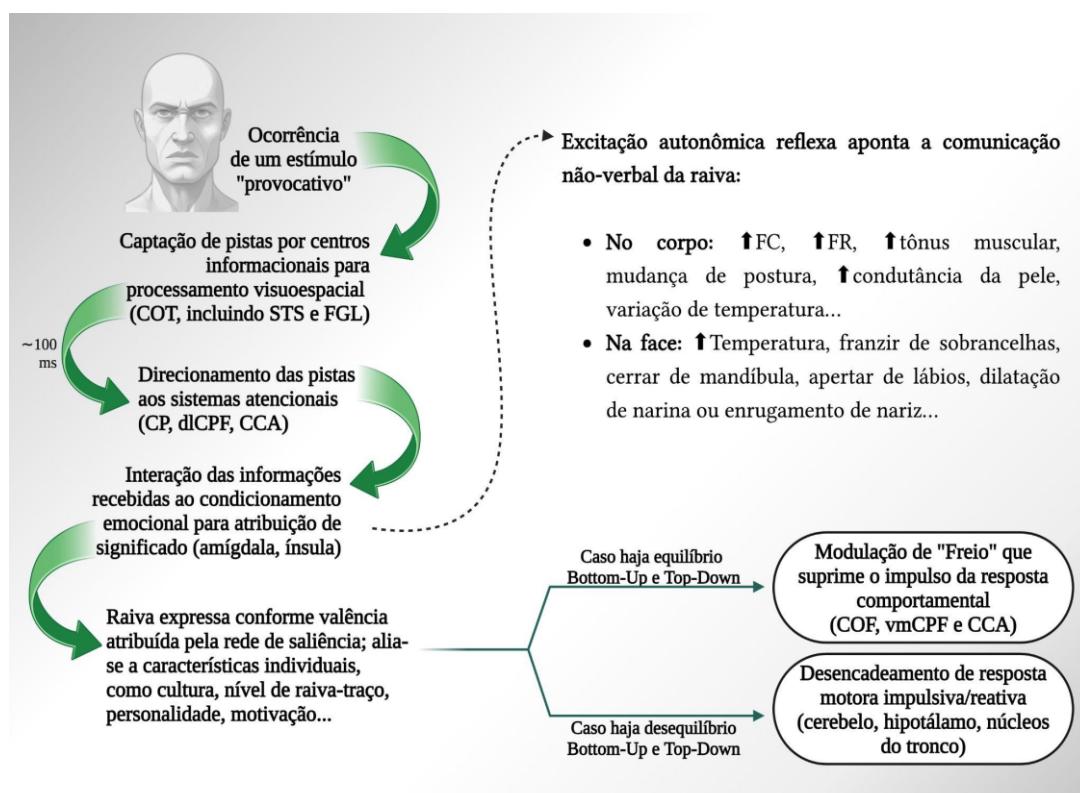
Quando se trata de autorregulação emocional, tem-se uma modulação anatomoefisiológica que define as capacidades comportamentais (como funcionamento cognitivo e executivo, regulação emocional, controle reativo

e impulsivo, ego, inibição comportamental, memória de trabalho, entre outras características) intrínsecas a cada indivíduo. Essa regulação intrínseca que se desenvolve ao longo da vida, principalmente nos momentos críticos, inclui aspectos *Bottom-up* e *Top-Down*, também referidos como Automático e Deliberado, ou, ainda, Inconsciente e Consciente. Ambos atuam de forma ininterrupta, mas não linear, enquanto alvos e fontes de informações, para que uma resposta seja expressa. Para tanto, a magnitude, duração, atenção, intensidade e qualidade do evento provocativo influenciam no processamento de uma resposta cerebral, que pode ser de emoção, ação ou cognição^{34,35}. Neste estudo, daremos enfoque em respostas comportamentais que sugerem contextos ameaçadores (Figura 2).

Os processos *Bottom-Up* parecem incluir amígdala bilateral, córtex occipito-temporal (COT) e córtex pré-frontal dorsolateral (dICPF) e derivam-se de estímulos, são rápidos e independem de mentalização, visto que são principalmente ativos na otimização de respostas de forma imediata ou a curto prazo³⁵. Chamam-se dessa forma, pois, após captados pelo córtex anterior, cria-se uma circuitaria subcortical em direção à cortical, modulando (seja ativando, seja suprimindo) o processamento *Top-Down*, que recebe informações relevantes para determinado objetivo e determina o que chamamos de “autocontrole”. Por sua vez, o mecanismo *Top-Down* é subjetivamente deliberado (o que é limitado por capacidade individual), requer memória de

trabalho e ocorre de maneira mais lenta e sequencial, objetivando resolução de conflitos e preparo para atingir objetivos. Esse controle possui componentes importantes como o córtex cingulado anterior (CCA), vmCPF, dlCPF, além de tálamo e hipocampo, que, apesar de subcorticais, constituem rede de regulação *Top-Down* à medida que estão envolvidos com saliência e atualização de informações, o que dá destaque para a sobreposição neural quando se trata de processamento emocional, cujos aspectos não possuem função e localização estritas e lineares.

Figura 2. Representação da cadeia de eventos da raiva à agressão impulsivo-reativa.



Criado em: <https://BioRender.com> (Adaptado de Haxby *et al.* 2000³⁵; Adolphs *et al.* 2002³⁶; Stemmler *et al.* 2007³⁷; Rosell *et al.* 2015³⁸). COT: córtex orbitofrontal; STS: sulco temporal superior; FGL: fascículo lateral geniculado; CP: córtex parietal; dlCPF: córtex pré-frontal dorsolateral; CCA: córtex cingulado anterior; COF: córtex orbitofrontal; vmCPF: ventromedial córtex pré-frontal; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória.

Logo em Coccaro 2015¹⁹ e Coccaro 2016²⁰, há resultados de deformações estruturais significativas em hipocampo e amígdala reforçam a ideia da amígdala enquanto promotora de reatividade impulsiva⁴⁰. Quanto ao hipocampo, embora não esteja diretamente associado ao comportamento agressivo-reativo nem às *Bottom-up*, tem papel fundamental enquanto estrutura que compara ameaças vigentes às experiências similares vivenciadas anteriormente⁴¹. Por isso, faz sentido que a existência de disfunções hipocampais confira menor projeção para o CPF, responsável pela regulação emocional a respeito do evento ameaçador^{42,43}.

Outras variações volumétricas de substância cinzenta, resultantes do estudo de Coccaro 2016²⁰, localizaram-se em regiões corticais - córtex orbitofrontal (COF), córtex pré frontal medial (mCPF) e CCA - e subcorticais (amígdala, ínsula, uncus), achados que fortalecem o modelo corticolímbico citado. Os artigos de Coccaro 2015¹⁹ e Coccaro 2016²⁰ também buscam correlacionar o TEI com história de comportamento autolesivo ou suicida, mas, ao contrário de outros estudos não conseguem associar ao transtorno uma influência ou determinação da agressão impulsiva⁴⁴⁻⁴⁶. Esses achados podem reforçar a teoria de que o TEI apresenta uma disfunção de cognição social - ou seja, voltada para como esses indivíduos enxergam os outros - mas não como enxergam a si, embora esteja claro que haja sofrimento socioemocional inerente às consequências do transtorno.

Dois conceitos que merecem destaque e estão atrelados ao *Top-Down* são controle cognitivo e função executiva. Controle cognitivo é ativado pelo conflito - seja de percepção, resposta ou objetivo - e tem direcionamento para alocação de recursos, memória de trabalho e atenção executiva, enquanto a função executiva é desencadeada por ele e regula inibição de resposta, controle de interferência, comutação, planejamento, entre outros aspectos. Outro fator atrelado ao *Top-Down* seria a sua capacidade de automatização em contextos específicos, seja, por exemplo, por motivação, controle de gasto energético ou capacidade do indivíduo³⁵.

No mais, é imprescindível citar a Rede de Modo Padrão (*default mode network, DMN ou RMP*), rede flutuante e especificamente ativa em estados de repouso ou estados de processamento sensorial passivo⁴⁷, que se caracteriza por comunicação contínua com a autorregulação emocional. Isso ocorre, pois, a RMP processa aspectos como cognições autorreferentes e atribuição de significância ao reunir informações espontâneas e irrestritas, e envolve principalmente mCPF, pré-cúneo e córtex cingulado posterior (CCP)⁴⁸. Aparentemente, essa rede era aliada a tempos primitivos, em que o recurso intencional de garantir constante atenção focada levaria a altos gastos energéticos, então a detecção de predadores era caracterizada pela monitorização contínua do ambiente de forma padrão pelas áreas citadas. Dessa forma, estudos mostram que a RMP se atenua em estados perceptivos (tarefas cognitivas e

atencionais), ativa-se em estados de divagação mental, e persiste durante tarefas sensoriais de baixa demanda cognitiva⁴⁷, estando também aliada a fenótipos de raiva e agressão.

Dada a importância da conectividade cerebral, o artigo de Lee 2016²¹ revelou níveis alterados de substância branca no FLS do grupo TEI, em que todos os indivíduos tiveram correlação inversa significativa entre Anisotropia Fracionada e medidas compostas de agressão impulsiva. Por se tratar de uma via de associação entre lobos frontal e temporoparietal, entende-se a importância de tais estruturas na função executiva e nos processamentos de afeto e cognição social^{49,50}, e indica que a interrupção de sinais de longo alcance pelo FLS denota conectividade prejudicada entre essas regiões, como identificado em outros estudos⁵¹.

O artigo de Lee 2016²¹, bem como o artigo de McCloskey 2016²³, em especial, investiga sobreposição de seus achados com achados anteriores sobre Transtorno de Personalidade Antissocial (TPA, ASPD ou *Antisocial Personality Disorder*), mas não consegue estabelecer conexão do TEI a traços psicopáticos, embora ambos tenham acometimento de substância branca córtico-límbica e, especialmente, deformações intra-amigdalianas⁵². No entanto, é oportuno dizer que há correlação entre indivíduos com psicopatia e TEI e foi identificado substancialmente mais traços de agressão e raiva em indivíduos TEI em relação ao grupo anterior, embora o traço de impulsividade tenha sido igual para as duas populações⁵³.

Uma abordagem investigativa de conectividade cerebral tem ganhado força e é, inclusive, alvo de um dos estudos deste agrupamento: a teoria dos grafos. Essa estruturação matemática divide o cérebro em uma grande rede constituída por nós (representando áreas cerebrais) e arestas (representando a conectividade entre as áreas). Essa rede pode ser classificada como um “mundo pequeno”, se houver alta conectividade e alto agrupamento local, a indicar conexão intensa entre seus nós. Conforme estudos referem, alta eficiência na sinalização garante eficiência maior na transmissão de informações cerebrais e na comunicação entre suas estruturas⁵⁴.

A pesquisa de Gan 2019²⁵ identifica eficiência globalmente maior entre nódulos relacionados à habênula (hb) esquerda (pulvinar esquerdo do tálamo, dICPF e pólo temporal direito), mas agrupamento inferior em toda a rede cerebral, com maior relevância no precuneus esquerdo, no dmCPF e nas regiões occipitais esquerdas. Diante da situação aversiva, a hiper-eficiência da habênula constitui ação adaptativa de frear a desproporcionalidade de uma resposta comportamental e, por isso, há maior conectividade funcional hb-vICPF em indivíduos com menor traço agressivo, visto que essa interação consegue suprimir comportamentos punitivos⁵⁶. Fica claro que a conectividade cerebral garante um reajuste ligeiro que ameniza os impactos da disfuncionalidade dos nódulos córtico-límbicos no TEI⁵⁶.

Processamento emocional e resposta comportamental

Compreender a intuição de outros indivíduos é imprescindível na dinâmica adaptativa dos seres humanos das interações sociais. No entanto, à agressão impulsivo-reativa, em associação ao modelo neurobiológico de autorregulação emocional, existe uma cognição social falha quanto à sugestionabilidade e aos indicadores contextuais⁵⁷, focos deste agrupamento.

Portanto, os artigos de McCloskey 2016²³, Seok 2020²⁶, Ogbuagu 2021²⁷ e Coccaro 2022²⁹ analisam respostas neurais agudas, sob a perspectiva de que o estudo do processamento de informações socioemocionais requer estímulos de caráter afetivo condizentes com as emoções esperadas. Enquanto o agrupamento anterior investigou deformidades e irregularidades em estado de repouso, este possibilita compreender com maior acurácia as redes neurais (ou conectomas) relacionadas ao comportamento impulsivo-agressivo, investigando a consciência de pistas sociais (como postura corporal), dados os vieses de atribuição hostil de indivíduos com TEI ao interpretar cenários e emoções alheias⁵⁸.

Esse conectoma social alia-se a estudos sobre Teoria da Mente (TdM), mentalização, atenção social e cognição social, que representam habilidades cognitivas cujo processamento informacional culmina na percepção precisa de disposições e intenções dos outros; que se entrelaçam ao Transtorno Explosivo Intermitente, embora sintomas cognitivos-afetivos não constituam critério diagnóstico de acordo com o DSM-

V⁵⁹. Como já foram identificados elevados traços de insensibilidade e falta de emoções, como remorso e empatia em indivíduos com TEI (mesmo fora da faixa psicopática), a heterogeneidade cognitivo-afetiva do transtorno tem sido agrupada em quatro subgrupos distintos conforme gravidade, sendo leve, moderado e grave, em que o moderado se divide em dois níveis conforme variação de empatia e impulsividade. Esses agrupamentos variam conforme apresentação clínica, evidenciando níveis distintos de hostilidade, ruminação de raiva, urgência negativa, reatividade emocional, capacidade de empatia e tendências impulsivas^{10,60}.

Sob esse pretexto, percebe-se que Coccato 2015¹⁹ e Coccato 2016²⁰ compararam necessariamente a raiva, enquanto Lee 2016²¹ e Coccato 2016²² compararam essa emoção a outras, agradáveis ou desagradáveis. Dessa forma, enquanto McCloskey 2016²³ trouxe expressões faciais a serem avaliadas na resposta por fMRI, Ogbuagu 2021²⁷ compara a resposta à raiva em comparação a outras expressões faciais. Já Seok 2020²⁶, por sua vez, utilizou estímulos naturalmente provocativos (como história de abuso sexual, racismo, bullying), o que torna viável comparar se a resposta comportamental do transtorno partilha necessariamente as mesmas vias de respostas à raiva que os indivíduos sem raiva patológica. Em contraponto, o artigo de Coccato 2022²⁹ investiga a resposta emocional ao assistir vídeos elaborados pelos autores que contam com atores reais, com roteiro que apresenta

desfechos ambíguos, neutros ou agressivos, o que viabiliza analisar distinções de cognição social entre os grupos.

Todos os artigos deste agrupamento identificaram uma hiperresponsividade amigdaliana unilateral à raiva condizente com achados anteriores de seu envolvimento no processamento de estímulos relacionados à ameaça e perigo, a situações ambíguas e ao medo. Esses estudos prévios apontam que lesões amigdalianas conferem prejuízo na capacidade de entender emoções negativas e, de forma geral, um comprometimento relativo para entendimento de emoções complexas de emoções sociais - como culpa, arrogância, admiração, flerte, visto que contribui para o reconhecimento preciso de expressões faciais^{36,37}.

McCloskey 2016²³ alia a hiperativação amigdaliana a escores de faixa psicopática e exibe que o achado se contrapõe à hipoestimulação amigdaliana a estímulos emocionais no TPA⁶¹, portanto, não identifica conexão entre o TEI e a sociopatia. Assim como os artigos de Lee 2016²¹ e McCloskey 2016²³, desta amostra, outras pesquisas estudam mais profundamente essa relação entre ambos os transtornos agressivos, o que tem gerado cada vez mais evidências de que são distintos⁵³.

De fato, o TEI caracteriza uma agressão reativa, enquanto o TPA constitui agressão proativa/instrumental. A agressão reativa tem alterações de Cognição Social que conferem resposta impulsiva à frustração ou provocação, bem como Viés de Atribuição Hostil e acompanhamento estritamente invariável de raiva e/ou hostilidade; a agressão

proativa é premeditada, não provocada, motivada por recompensa, e não envolve necessariamente um afeto negativo - como a raiva³⁹. Outro ponto que os afasta seria uma ínfima consciência da emoção em um ato predatório, em contraste à agressão afetiva, que, como dito, está associada a sentimentos aversivos e a explosão é seguida por culpa, remorso ou vergonha após o ato. Além do mais, para a mente psicopática, existe um objetivo e uma recompensa explícitos obtidos do ato agressivo, bem como há um reforço positivo intrínseco ao seu comportamento, que faz com que possa sentir elevação de autoestima, maior senso de confiança e prazer sádico^{3,62,63}.

No entanto, se um indivíduo com agressão afetiva for exposto a situações violentas em que os resultados da agressividade resultam em evitação de danos ou remoção da ameaça, esse reforço negativo pode aumentar a probabilidade de que esse comportamento hostil se repita em situações futuras semelhantes. Portanto, a violência requer além de uma base individual de agressão reativa ou proativa, pois, por exemplo, crenças normativas de grupos sociais explicitam um caráter eminentemente social que pode fazer de um comportamento disruptivo amenizado ou motivado⁶³. Em contraponto, a reestruturação cognitiva através de Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) tem evidências preliminares de bons resultados de controle da raiva, regressão dos pensamentos hostis e do comportamento impulsivo-agressivo em indivíduos com TEI^{44,64-66}.

De associação incomum às vias da agressão afetiva, houve uma correlação encontrada entre o transtorno e a cognição motora alterada, pois cerebelo e gânglios da base tiveram ativação reduzida nos indivíduos TEI nos estudos de McCloskey 2016²³ e Coccato 2022²⁹. Embora não comumente citadas como parte da estruturação neural para agressão, o cerebelo tem conexões recíprocas com circuitos córtico-límbicos e promove sinais sensoriais corporais e externalizantes que propiciam a transição perceptiva para uma ação defensiva à ameaça. Para além de funções motoras, como previsibilidade para executar movimentos e na compreensão sequencial desses, esse cerebelo não-motor tem sido relatado enquanto participante da cognição social, na medida em que pode contribuir para modulação de funções cognitivas superiores, levando-as a executar ações apropriadas ao contexto, seja para prevenir danos ou adquirir recompensas⁶⁷, o que pode possivelmente explicar a sua hipoativação em indivíduos agressivos.

Quanto aos gânglios da base, embora não tenhamos encontrado evidências que os liguem diretamente ao TEI, encontramos evidências de comportamentos explosivos intermitentes derivados de sua disfunção anátomo-funcional marcadamente presente em outras desordens psiquiátricas, como Síndrome de Tourette, Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) e Transtorno do Espectro do Autismo (TEA)³⁸. Embora careça de mais aprofundamento quanto ao seu envolvimento em sintomas motores de distúrbios neuropsiquiátricos, evidências apontam que a desregulação

de circuitos estriatais, principal entrada dos gânglios da base, prejudicam o equilíbrio de sua ação na aprendizagem motora e no comportamento direcionado a objetivo⁶⁸.

*Seok 2020*²⁶ e *Ogbuagu 2021*²⁷ identificaram que os grupos não divergiram quanto às áreas ativadas durante os estímulos afetivos, o que aponta para a inferência que, ainda que os estímulos sejam negativos, não representam sinal de ameaça social como ocorre com rostos zangados (ou minimamente ambíguos), mais uma vez trazendo a cognição social alterada enquanto centralidade do comportamento característico do transtorno. O que diferenciou a resposta entre os grupos foi a desproporção dos indivíduos TEI, que, a exemplo de *Seok 2020*²⁶, obteve ativação muito maior em putâmen bilateral, ínsula anterior bilateral, amígdala direita e CCA direito. À análise estrutural, identificou-se uma correlação negativa entre a gravidade da agressão e o volume de substância cinzenta insular, que estava significativamente reduzida.

Essa redução volumétrica também ocorreu na substância cinzenta de amígdala esquerda e COF esquerdo, em comparação ao grupo controle, o que reforça a ligação entre ambas as estruturas no comportamento impulsivo-agressivo frente a ameaças sociais, em que seu acoplamento é reduzido e as interações dinâmicas entre elas são críticas à regulação da saliência emocional negativa⁴⁰.

No mais, nota-se o achado de que a ínsula - estrutura importante para discriminação desaliênciça e integração de informações sensoriais - estava estruturalmente e

funcionalmente comprometida à esquerda no grupo TEI. A disfunção funcional de várias estruturas neste estudo em favor do hemisfério esquerdo não seria ao acaso. Reações reativas têm sido associadas a esse desequilíbrio neural inter-hemisférico com ativações cerebrais lateralizadas à esquerda e níveis diminuídos de atividade frontal direita, como um viés atencional a estímulos negativos^{49,69}.

O estudo de Cocco 2022²⁹ vai além e utiliza o conceito de Processamento de Informações Socioemocionais (PISE) e suas fases de (1) Codificação, (2) Atribuição hostil e (3) Resposta emocional negativa, com o intuito de investigar a fundo alterações de cognição social no TEI em desfechos neutros, ambíguos e agressivos. Quanto à resposta BOLD negativa na fase de Codificação, representaria uma redução da atividade neural no COF medial ao processamento inicial de informações-ações agressivas, mas ter resposta BOLD negativa em desfechos de fato agressivos torna possível afirmar que indivíduos agressivos tiveram maior discriminação neural a respeito das informações recebidas.

Na segunda fase, é possível que grupo controle tenha tido significativamente mais ativações dado o caráter ambíguo das situações, que lhes exigiram maior esforço mental para discerni-las. Ou seja, o famoso “Viés de Atribuição hostil” já associado ao transtorno pode estar envolvido na redução do jugo sobre a intenção real da atitude dubitativa. Dessa forma, menos regiões são ativadas nessa fase, levando a menor envolvimento cognitivo, como recuperação de memórias e memória de trabalho. Diante

disso, é possível que a hipoativação do CPF seja por real incapacidade de discriminar sinais de ameaça social, mas não se pode descartar haver um viés permissivo que leve ao desencadeamento de reações hostis, não um sistema cognitivo complexo que leve à expressão da resposta agressiva na vigência de ameaça social.

Sendo esse o estudo comportamental melhor elaborado entre os artigos deste grupo, já que investiga instâncias de captação de mensagem, processamento e desencadeamento afetivo, mostrou-se que a ativação neural desses indivíduos é prejudicada em todas as fases apontadas. No entanto, a acurácia ainda é inespecífica, partindo do ponto que a ameaça do estímulo não foi voltada para os próprios indivíduos participantes, o que pode comprometer (em grau e em especificidade) a resposta comportamental, já que estamos falando de uma agressão afetiva e os grupos não tiveram relação de afeto com os atores exibidos nos vídeos da pesquisa.

Marcadores inflamatórios e estresse oxidativo

A análise das vias neurobiológicas do TEI ressalta a complexa interação entre os sistemas hormonais, inflamatórios e neurotransmissores. Os autores sugerem que há embotamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) como um elemento crucial na fisiopatologia do transtorno, marcado por baixos níveis de cortisol salivar matinal e correlações relevantes com raiva e hostilidade. Esse enfraquecimento possui associação com as citocinas pró-

inflamatórias cronicamente elevadas, em especial a proteína C reativa (PCR), uma vez que a inflamação crônica leva à dessensibilização dos receptores de glicocorticoides, reduzindo a capacidade do cortisol em modular a resposta inflamatória⁷⁰. O comportamento agressivo também está relacionado à serotonina (5-HT) e indivíduos com TEI, que apresentam evidências de função serotoninérgica central reduzida. Embora os agentes 5-HT possam aumentar agudamente os níveis de cortisol circulante, a redução de 5-HT através da depleção aguda de triptofano pode reduzir os níveis de cortisol salivar³⁰. Essa desordem no eixo HHA sugere uma resposta ao estresse menos eficaz, o que pode prejudicar a regulação emocional, intensificando as atitudes impulsivas e agressivas^{71,72}.

Os resultados sobre o cortisol salivar reforçam a suposição de que a diminuição do eixo HHA está ligada a características específicas de raiva e agressão. A correlação negativa entre os níveis reduzidos, na população TEI, de cortisol matinal e a elevação da PCR corrobora a noção de que a inflamação crônica contribui para a regulação inadequada do eixo HHA^{73,74}, sendo uma resultante da cronicidade das interações agressivas⁷⁵. Este padrão está em conformidade com a literatura sobre outros distúrbios psiquiátricos com elementos impulsivo-agressivos⁷⁶. Também é importante considerar a interação entre a inflamação e os circuitos corticolímbicos, já que níveis elevados de (interleucina) IL-6 e PCR podem diminuir a quantidade de substância cinzenta no hipocampo e

comprometer a conexão funcional entre a amígdala direita e o vmCPF⁷⁷. Essas mudanças estruturais e funcionais estão fortemente associadas à regulação emocional e à reatividade agressiva.

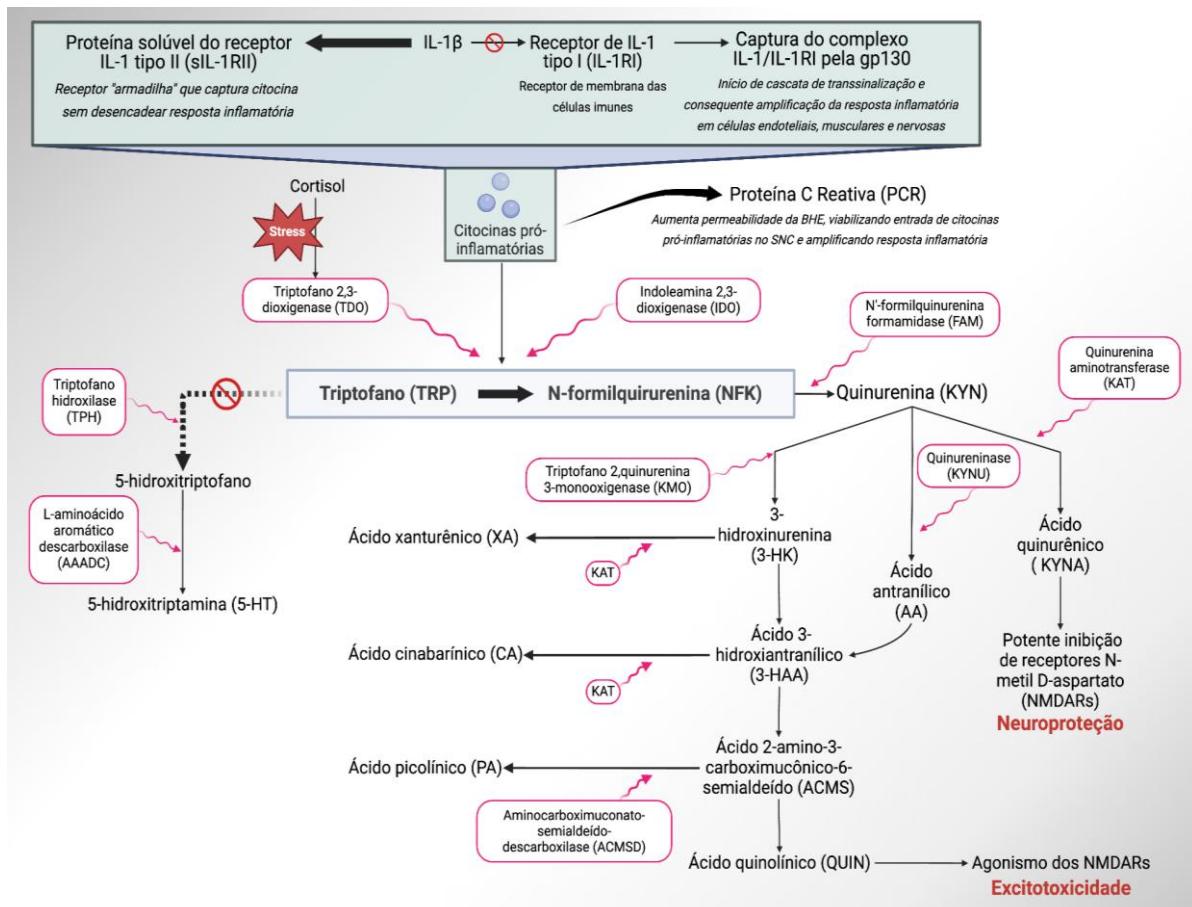
No mais, resultados de estudos têm apontado que indivíduos com TEI exibem um aumento considerável de marcadores inflamatórios periféricos, como a PCR, IL-1 β , IL-6, IL-8 e (*Tumor necrosis factor* ou fator de necrose tumoral) TNF- α . Essas citocinas pró-inflamatórias interagem com sistemas neurotransmissores, como a serotonina (5-HT), que atua como um modulador fundamental da agressão^{78,79}. Por exemplo, a IL-1 β tem a capacidade de modificar a atividade serotoninérgica no núcleo dorsal da rafe, afetando diretamente a reação emocional⁸⁰. Citocinas inflamatórias, como IL-6, podem atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), ativar células da microglia no cérebro e modular a neurotransmissão em circuitos corticolimbicos, incluindo na amígdala e no CPF^{81,82}.

No que diz respeito aos achados inflamatórios no Líquido Cefalorraquidiano (LCR), existe uma correlação significativa entre as concentrações plasmáticas e as concentrações no LCR para a PCR, IL-8 e TNF- α , porém não para IL-6. É relevante destacar que, mesmo com a correlação significativa entre três dos quatro marcadores inflamatórios no plasma e no LCR, não se identificou um indício evidente de aumento de citocinas pró-inflamatórias no LCR em pessoas com TEI, nem uma ligação com a agressividade em amostras de LCR. Apesar da PCR ser

produzida no cérebro em interfaces perivasculares, possivelmente em macrófagos e micróglia, a constatação de que nenhuma citocina pró-inflamatória no LCR estava elevada em participantes do estudo com TEI (ou associada a elementos de raiva ou agressão) em oposição ao plasma pode indicar que a correlação entre a PCR no LCR e a agressividade, neste estudo, espelha o que se observa na periferia cerebral.

Outro conceito fundamental para entender vias que levam à agressividade e raiva trata-se da diminuição dos níveis de triptofano e metabólitos da via quinurenina (KYN) (Figura 3). O triptofano é um pré-requisito crucial para a produção de serotonina (5-HT), e sua diminuição pode afetar diretamente os níveis dessa substância no Sistema Nervoso Central (SNC). Adicionalmente, em condições inflamatórias, a enzima indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) é ativada, redirecionando o metabolismo do triptofano para a produção de quinurenina. Este desvio diminui a quantidade de triptofano disponível para a produção de serotonina, interferindo na função de neurotransmissão^{83,84}. Dado que a serotonina tem um papel crucial na regulação emocional e no controle da impulsividade, sua deficiência está intrinsecamente associada a atitudes agressivas e explosivas, como evidenciado em casos de agressão e explosão⁸⁵.

Figura 3. Metabolismo do triptofano e vias relacionadas.



Criada em: <https://BioRender.com> (Guillemin *et al.* 2007⁸³; Zunszain *et al.* 2012⁸⁶). Em resposta a estressores ou processos inflamatórios, enzimas como indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) e triptofano 2,3-dioxigenase (TDO) são ativadas, desviando o metabolismo do triptofano (TRP) da produção de serotonina para a formação de N-formilquinurenina (NFK). A NFK é convertida em quinurenina (KYN), a partir da qual são gerados metabólitos com diferentes efeitos: ácido quinurênico (KYNA), neuroprotetor via inibição de receptores NMDA; e ácido quinolínico (QUIN), neurotóxico por ativação de NMDA. Citocinas pró-inflamatórias e cortisol amplificam a inflamação, enquanto a proteína solúvel do receptor IL-1 tipo II (sIL-1RII) atua como mecanismo inibidor. A cascata também resulta em maior permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo maior entrada de citocinas no sistema nervoso central.

A via da KYN também influencia a conduta agressiva através de seus metabólitos neuroativos, como o ácido quinolínico (QA) e o ácido quinurênico (KA). QA, um agonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDAr) glutamatérgicos, possui características neurotóxicas quando em excesso, contribuindo para a excitotoxicidade e danos neuronais em áreas cerebrais vitais, como o córtex pré-

frontal e a amígdala. Essas áreas têm um papel direto na gestão da raiva e da agressão. Por outro lado, o KA, um antagonista do NMDAr, tem um efeito de proteção neuronal. Quanto às funções glutamatérgicas na expressão da raiva, é sabido que sua concentração no LCR se correlaciona positivamente com medidas de agressão e impulsividade em outros transtornos, mas, no TEI, seu aumento leva a inferir que há um modelo multicircuito de agressão, em que várias vias são hiperativas em resposta aos sinais sociais deturpados pelo transtorno⁸⁷.

Quanto à ativação da via quinurenina, é estimulada pela inflamação periférica, ao passo que o excesso de QA intensifica a atividade glutamatérgica nos receptores NMDA, intensificando a reatividade emocional e a impulsividade. Esta interação intensifica a hiperatividade da amígdala e compromete a regulação inibitória do córtex pré-frontal ventromedial, levando a reações de raiva desproporcionais a estímulos do ambiente. Portanto, a desordem no metabolismo do triptofano não só diminui a serotonina, um neurotransmissor crucial para o controle emocional, como também gera um ambiente neurotóxico que intensifica a susceptibilidade à agressividade, sendo que a conexão entre esses elementos é bidirecional. Este processo pode levar a mudanças funcionais nos circuitos corticolímbicos responsáveis por regular a reatividade emocional⁸⁵.

Contudo, no TEI, nota-se uma diminuição do QA e do KA - com uma queda proporcionalmente mais acentuada do KA, indicando um desequilíbrio favorável à excitotoxicidade,

mas evidenciando, sobretudo, que possivelmente a neuroinflamação e consequente comportamento agressivo do transtorno não ocorrem pelo decréscimo da síntese serotoninérgica e nem envolvem a via metabólica triptofano-quinurenina⁸⁵. Portanto, a possibilidade mais plausível para o comportamento impulsivo-agressivo no TEI seria a neuroplasticidade ligada à neuroinflamação.

Quanto a isso, sabe-se que há associação entre ativação imune no cérebro associada a elevações nos níveis de proteína solúvel do receptor IL-1 tipo II (sIL-1RII) no LCR de pacientes impulsivo-agressivos⁸⁶, e, neste estudo, esse receptor “armadilha” se correlacionou diretamente aos níveis de agressão de indivíduos TEI (a Figura 3 revisa sua ação).

No mais, há algum tempo, o estresse emocional e a raiva têm sido estudados no contexto da liberação provocada de citocinas inflamatórias, mantendo o ciclo de inflamação e agressividade em diferentes níveis⁸⁸. Nesse sentido, foi demonstrado que pessoas apresentam resposta inflamatória acentuada possuem hiperresponsividade da amígdala a pistas sociais negativas, como imagens socialmente ameaçadoras (contendo expressões faciais de raiva), mas não a imagens não socialmente ameaçadoras (como o ataque de uma cobra)⁸⁹.

Genética e Epigenética

De modo geral, ambos os estudos destacam o perfil inflamatório associado ao TEI e alinharam-se ao proposto, enquanto interação entre influência epigenética e

plasticidade neural em longo prazo⁹⁰. Segundo o autor, uma plasticidade sináptica duradoura envolve síntese proteica, remodelação sináptica e mudanças infra-estruturais celulares, mediados por mecanismos dependentes de cálcio e receptores NMDA. Tal reestruturação desempenha papel crucial na indução de uma potencialização a longo prazo, pois acarreta mudanças na força de conexões sinápticas que, caso sustentadas, modulam a expressão gênica necessária para consolidar alterações estruturais, metabólicas e funcionais.

Dado o contexto, os estudos de Montalvo-Ortiz 2018²⁴ e Coccato 2022²⁸ se encarregam de investigar, por diferentes vias, aspectos epigenéticos envolvidos no TEI, e encontram um perfil inflamatório associado ao transtorno. Sobre isso, o estudo de Montalvo-Ortiz 2018²⁴ identifica 27 sítios de CpG (Citosina-fosfato-Guanina) diferencialmente metilados nos indivíduos TEI, dos quais 10 possuem hipermetilação e residem em regiões promotoras, sugere papel funcional na regulação gênica. Ao mapeamento desses 27 locais, percebeu-se o envolvimento de processos biológicos essenciais, em especial nos sistemas imunológico, endócrino e neurológico, configurando-os como associados à ontologia gênica superior.

Torna-se oportuno citar a interação sobreposta entre influências genéticas e ambientais nesse contexto disruptivo. Entre fatores que podem predizer comportamentos disfuncionais estão adversidades vivenciadas no início da vida, história de maus tratos na infância e experiências

traumáticas ao longo da vida, apontando a o abuso físico como um preditor de raiva e agressão posterior⁹¹. Sabe-se, semelhantemente, que a agressão física crônica durante a infância deixa assinaturas epigenéticas duradouras em células T a partir de uma modulação imune adaptativa por meio de metilação de DNA⁹².

A exposição a abusos físicos na infância previu o diagnóstico de TEI, mostrando fortes relações com medidas de agressão e impulsividade⁴⁵. Estudos também correlacionam a predição do TEI ao abuso na infância mas, ao catalogar os resultados, dicotomiza seus dados entre “sofrer” *versus* “não sofrer abuso”, então não há maiores informações do tipo - sexual, físico, psicológico¹³. Tal estudo confere, também, que o abuso físico tem maior predição para TEI que para o TPA, o que corrobora para afastar relação entre os diagnósticos, além de identificar que a impulsividade seria um fator de risco para TEI, associando-o mais ao Transtorno de Personalidade Borderline (TPB).

No segundo estudo, analisa-se a expressão gênica de leucócitos (mRNA) visando quantificar vias de sinalização inflamatórias no TEI, mais especificamente a via de controle de transcrição antiviral mediada pela família interferon (IFN), e a via de controle de transcrição pró-inflamatória mediada pela família fator nuclear kappa B (NF-κB). Ambas as famílias são conhecidas por uma regulação negativa e positiva, respectivamente, à Resposta Transcricional Conservada à Adversidade (RTCA) já associada a indivíduos com alto nível de estresse crônico.

Quanto à RTCA, enquanto uma via de transdução de sinal social relacionada à exposição prolongada a condições estressoras adversas que incita a expressão do gene RTCA e ocasiona um padrão de respostas a eventos adversos pelo Sistema Nervoso Simpático⁹³. Essa ativação de fibras nervosas simpáticas ocasiona um aumento na produção de células mieloides na medula óssea, especialmente monócitos. Sua expressão também afeta vias de transcrição gênica, a resultar em uma transcrição desequilibrada de fatores transpcionais pró-inflamatórios - como NF κ B/Rel e proteína ativadora 1 (AP-1) - regulada positivamente, enquanto respostas antivirais inatas reguladas negativamente, oferecendo maiores riscos e impactos a jusante na regulação gênica, como câncer, Alzheimer e doenças cardiovasculares⁹⁴.

Voltando ao estudo, a análise de fatores transpcionais pela atividade da subunidade NF- κ B p65 não indicou diferença significativa entre os grupos, ao contrário da subunidade NF- κ B p50 para o grupo TEI, que indicou regulação negativa significativa da atividade da família AP-1 de fatores de transcrição nesse grupo em relação ao controle. Já a Análise de Origem Transcional dos genes relacionados ao TEI não indicou atividade diferencial de monócitos, ao contrário de células T CD4 +, T CD8 + e células B, com predomínio de transcrição gênica regulada positivamente no TEI. Quanto às análises de sinalização do Interferon tipo I (IFN I, ou seja, IFN- α , IFN- β , IFN- λ), houve indicação de atividade significantemente regulada do

elemento de resposta estimulado pelo aumento de atividade dessa via no TEI em relação aos demais grupos.

Portanto, a diferença na atividade basal dessas vias de controle transcripcional imunorreguladora nos glóbulos brancos não apresentaram, ao fim do estudo, uma tipicidade de RTCA com alteração significante. Embora a base biológica do perfil imunorregulador do transtorno estudado não tenha, até então, uma resposta, Coccato 2022²⁸ traz que a ativação transcripcional conjunta resultante do estudo sugere uma resposta imunológica amplificada, o que pode derivar de processos impulsados por抗ígenos, como autoimunes, ou indicar infecção crônica subclínica, como pelo *Toxoplasma gondii*.

Esta hipótese condiz com dados que demonstram a capacidade do *T. gondii* de induzir a via IFN I ou expressar mediadores que bloqueiam essa resposta, característica, o que pode não levar a um fenótipo marcante da parasitose⁹⁵. Esse bloqueio global à sinalização por IFN I ocasiona em genes de defesa inata não estimulados principalmente pelo IFN-β. Dada a capacidade do parasita de modular SNC, o controle infeccioso fica prejudicado pela reação desencadeada, já que sem IFN I não há produção de IFN-γ por células natural killer (NK) e recrutamento de monócitos inflamatórios no local da infecção. Além do mais, a soropositividade a esse parasita está associada à indução ou agravamento comportamento impulsivo-agressivo - e ao risco elevado de suicídio⁹⁶, além de que explicaria a disfunção de SNC associada à maior circulação de citocinas

pró-inflamatórias, ambos influenciando na afetividade negativa, irritabilidade e demais manifestações associadas ao TEI. Sob essa perspectiva, um estudo detectou significantemente maior soropositividade para *T. gondii* em indivíduos com TEI, o que também pode ser associado a maiores escores de agressão⁹⁷.

As limitações deste estudo devem ser discutidas. Em primeiro lugar, a natureza heterogênea dos estudos, mesmo agrupados, torna difícil promover distinção clara entre achados que sejam discordantes, dificultando o acesso a informações consensuais. As potencialidades incluem a riqueza metodológica que engloba justificativas neurobiológicas do transtorno por diferentes esferas, além de ser uma construção textual didática e em português, dado o cenário brasileiro com pouca literatura científica que abarque informações sobre o Transtorno Explosivo Intermítente.

CONCLUSÃO

Em suma, este estudo identificou base neurobiológica sob diferentes aspectos ligados ao Transtorno Explosivo Intermítente. Os resultados ajudam a associar certos processos imunológicos e neuroendócrinos à Síndrome do Hulk, bem como outros estudos que incluem a modulação de vias inflamatórias como papel importante para a expressão do comportamento agressivo em humanos. De fato, as evidências sugeriram que o TEI resulta de complexa interação entre fatores multidimensionais, sejam genéticos,

ambientais, neuroquímicos ou psicossociais, que requerem amplas investigações para esclarecer essa entidade nosológica tão subdiagnosticada.

Os estudos apontam uma relação deletéria entre estresse crônico e mudanças anatomofuncionais no SNC, que, associadas à plasticidade sináptica e a possíveis alterações na expressão gênica periférica, afetam por diferentes esferas os indivíduos que vivem com o transtorno. Em vista disso, confirmar assinaturas, como as de metilação de DNA, poderia possibilitar o surgimento de biomarcadores que facilitem o diagnóstico e o entendimento desse transtorno, bem como a investigação inflamatória em torno do TEI pode contribuir para melhor identificação de causas e efeitos da sinalização de citocinas para o cérebro ou do acesso de células imunes ao SNC.

Ao fim desta revisão, vê-se um Transtorno com alteração na modulação do afeto que surge a partir de uma cognição social deturpada, aliada a experiências estressoras de importância epigenética. A interação de tais fatores desencadearia, portanto, uma resposta que se utiliza de mecanismos primitivos de autoproteção, de forma parcialmente inconsciente e mediada pela complexa dinamicidade de vias neurais. Sem maiores esclarecimentos sobre a raiva e a agressão, indivíduos impulsivo-agressivos seguem carecendo de suporte social e a violência segue sendo um problema de Saúde Pública, reflexo de uma sociedade incapaz de acolher e efetivamente mediar conflitos.

REFERÊNCIAS

1. Wrangham RW. Two types of aggression in human evolution. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:245-53. <https://doi.org/10.1073/pnas.1713611115>
2. Hobbes T. Leviatã ou Matéria, Forma e Poder de um Estado Eclesiástico e Civil. 2. ed. São Paulo: Martin Claret; 2014.
3. Weinshenker NJ, Siegel A. Bimodal classification of aggression: affective defense and predatory attack. *Aggress Violent Behav* 2002;7:237-50. [https://doi.org/10.1016/S1359-1789\(01\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S1359-1789(01)00042-8)
4. Ministério da Saúde, Brazil. Impacto da violência na saúde dos brasileiros. Brasília: Ministério da Saúde; 2005; 340p. https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svs/accidentes-e-violencia/impacto_violencia.pdf/view
5. Medeiros GC, Leppink E, Seger L, Costa AM, Bernardo C, Tavares H. Impulsive aggression in Brazil: losing opportunities to intervene. *Rev Bras Psiquiatr* 2015;37:177-8. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1609>
6. Coccaro EF. Intermittent Explosive Disorder as a Disorder of Impulsive Aggression for DSM-5. *AJP* 2012;169:577-88. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11081259>
7. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013. <https://doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
8. Ahmed AO, Green BA, McCloskey MS, Berman ME. Latent structure of intermittent explosive disorder in an epidemiological sample. *J Psychiatr Res* 2010;44:663-72. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.12.004>
9. Rynar L, Coccaro EF. Psychosocial impairment in DSM-5 intermittent explosive disorder. *Psychiatr Res* 2018;264:91-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.03.077>
10. Ciesinski NK, Drabick DAG, McCloskey MS. A latent class analysis of intermittent explosive disorder symptoms. *J Affect Disord* 2022;302:367-75. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.01.099>
11. McCloskey MS, Kleabir K, Berman ME, Chen EY, Coccaro EF. Unhealthy aggression: Intermittent explosive disorder and adverse physical health outcomes. *Health Psychol* 2010;29:324-32. <https://doi.org/10.1037/a0019072>
12. Coccaro EF, Fridberg DJ, Fanning JR, Grant JE, King AC, Lee R. Substance use disorders: Relationship with intermittent explosive disorder and with aggression, anger, and impulsivity. *J Psychiatr Res* 2016;81:127-32. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.06.011>
13. Puhalla AA, Berman ME, Coccaro EF, Fahlgren MK, McCloskey MS. History of childhood abuse and alcohol use disorder: Relationship with intermittent explosive disorder and intoxicated aggression frequency. *J Psychiatr Res* 2020;125:38-44. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.02.025>
14. Murray-Close D, Ostrov JM, Nelson DA, Crick NR, Coccaro EF. Proactive, reactive, and romantic relational aggression in adulthood: Measurement, predictive validity, gender differences, and association with Intermittent Explosive Disorder. *J Psychiatr Res* 2010;44:393-404. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.09.005>
15. Guerra FV. A crônica dos quadrinhos: Marvel Comics e a história recente dos EUA (1980-2015) (Tese). Niterói: Universidade Federal Fluminense; 2016. <https://app.uff.br/riuff/handle/1/14271>

16. Gaut B. Empathy and Identification in Cinema: Empathy and Identification in Cinema. *Midwest Stud Philos* 2010;34:136-57. <https://doi.org/10.1111/J.1475-4975.2010.00211.X>
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
18. Fineout-Overholt E, Melnyk B. Building a culture of best practice. *Nurse Leader* 2005;3:26-30. <https://doi.org/10.1016/j.mnl.2005.09.007>
19. Coccato EF, Lee R, McCloskey M, Csernansky JG, Wang L. Morphometric analysis of amygdala and hippocampus shape in impulsively aggressive and healthy control subjects. *J Psychiatr Res* 2015;69:80-6. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.07.009>
20. Coccato EF, Fitzgerald DA, Lee R, McCloskey M, Phan KL. Frontolimbic Morphometric Abnormalities in Intermittent Explosive Disorder and Aggression. *Biol Psychiatr Cog Neurosci Neuroimag* 2016;1:32-8. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2015.09.006>
21. Lee R, Arfanakis K, Evia AM, Fanning J, Keedy S, Coccato EF. White Matter Integrity Reductions in Intermittent Explosive Disorder. *Neuropsychopharmacol* 2016;41:2697-703. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.74>
22. Coccato EF, Lee R, Fanning JR, Fuchs D, Goiny M, Erhardt S, et al. Tryptophan, kynurenone, and kynurenone metabolites: Relationship to lifetime aggression and inflammatory markers in human subjects. *Psychoneuroendocrinol* 2016;71:189-96. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.04.024>
23. McCloskey MS, Phan KL, Angstadt M, Fettich KC, Keedy S, Coccato EF. Amygdala hyperactivation to angry faces in intermittent explosive disorder. *J Psychiatr Res* 2016;79:34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.04.006>
24. Montalvo-Ortiz JL, Zhang H, Chen C, Liu C, Coccato EF. Genome-Wide DNA Methylation Changes Associated with Intermittent Explosive Disorder: A Gene-Based Functional Enrichment Analysis. *Inter J Neuropsychopharmacol* 2018;21:12-20. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx087>
25. Gan G, Zilverstand A, Parvaz MA, Preston-Campbell RN, d’Oleire Uquillas F, Moeller SJ, et al. Habenula-prefrontal resting-state connectivity in reactive aggressive men - A pilot study. *Neuropharmacol* 2019;156:107396. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.10.025>
26. Seok JW, Cheong C. Gray Matter Deficits and Dysfunction in the Insula Among Individuals With Intermittent Explosive Disorder. *Front Psychiatr* 2020;11:439. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00439/full>
27. Ogbuagu N, Keedy S, Phan KL, Coccato EF. Neural responses to induced emotion and response to social threat in intermittent explosive disorder. *Psychiatr Res Neuroimag* 2021;318:111388. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111388>
28. Coccato EF, Irwin M, Arevalo JMG, Dizon T, Cole S. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells in impulsive aggression: Intermittent explosive disorder compared with non-aggressive healthy and psychiatric controls. *Psychoneuroendocrinol* 2022;136:105453. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105453>
29. Coccato EF, Keedy S, Malina M, Lee R, Phan KL. Neuronal responses in social-emotional information processing in impulsive aggressive individuals. *Neuropsychopharmacol* 2022;47:1249-55. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01296-3>

30. Meruelo AD, Timmins MA, Irwin MR, Coccato EF. Salivary cortisol awakening levels are reduced in human subjects with intermittent explosive disorder compared with controls. *Psychoneuroendocrinol* 2023;151:106070. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106070>
31. Coccato EF, Lee R, Breen EC, Irwin MR. Plasma and cerebrospinal fluid inflammatory markers and human aggression. *Neuropsychopharmacol* 2023;48:1060-6. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01541-3>
32. Whittle S, Allen NB, Lubman DI, Yücel M. The neurobiological basis of temperament: Towards a better understanding of psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:511-25. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.09.003>
33. Coccato EF, Sripada CS, Yanowitch RN, Phan KL. Corticolimbic Function in Impulsive Aggressive Behavior. *Biol Psychiatr* 2011;69:1153-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.032>
34. Ochsner KN, Ray RR, Hughes B, McRae K, Cooper JC, Weber J, et al. Bottom-Up and Top-Down Processes in Emotion Generation: Common and Distinct Neural Mechanisms. *Psychol Sci* 2009;20:1322-31. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2009.02459.x>
35. Nigg JT. Annual Research Review: On the relations among self-regulation, self-control, executive functioning, effortful control, cognitive control, impulsivity, risk-taking, and inhibition for developmental psychopathology. *Child Psychol Psychiatr* 2017;58:361-83. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12675>
36. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cog Sci* 2000;4:223-33. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01482-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01482-0)
37. Adolphs R, Baron-Cohen S, Tranel D. Impaired Recognition of Social Emotions following Amygdala Damage. *J Cog Neurosci* 2002;14:1264-74. <https://doi.org/10.1162/089892902760807258>
38. Stemmler G, Aue T, Wacker J. Anger and fear: Separable effects of emotion and motivational direction on somatovisceral responses. *Inter J Psychophysiol* 2007;66:141-53. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2007.03.019>
39. Rosell DR, Siever LJ. The neurobiology of aggression and violence. *CNS Spectr* 2015;20:254-79. <https://doi.org/10.1017/s109285291500019x>
40. Coccato EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, Phan KL. Amygdala and Orbitofrontal Reactivity to Social Threat in Individuals with Impulsive Aggression. *Biol Psychiatr* 2007;62:168-78. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.08.024>
41. Suarez-Jimenez B, Bisby JA, Horner AJ, King JA, Pine DS, Burgess N. Linked networks for learning and expressing location-specific threat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018;115:E1032-40. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714691115>
42. Tupak SV, Dresler T, Guhn A, Ehlis AC, Fallgatter AJ, Pauli P, et al. Implicit emotion regulation in the presence of threat: Neural and autonomic correlates. *NeuroImage* 2014;85:372-9. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.066>
43. Grunfeld IS, Likhtik E. Mixed selectivity encoding and action selection in the prefrontal cortex during threat assessment. *Curr Opin Neurobiol* 2018;49:108-15. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.01.008>
44. McCloskey MS, Ben-Zeev D, Lee R, Coccato EF. Prevalence of suicidal and self-injurious behavior among subjects with intermittent explosive disorder.

- Psychiatr Res 2008;158:248-50.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.09.011>
45. Fanning JR, Meyerhoff JJ, Lee R, Coccaro EF. History of childhood maltreatment in Intermittent Explosive Disorder and suicidal behavior. J Psychiatr Res 2014;56:10-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.012>
46. Jenkins AL, McCloskey MS, Kulper D, Berman ME, Coccaro EF. Self-harm behavior among individuals with intermittent explosive disorder and personality disorders. J Psychiatr Res 2015;60:125-31.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.08.013>
47. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:253-8. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
48. Shannon BJ, Raichle ME, Snyder AZ, Fair DA, Mills KL, Zhang D, et al. Premotor functional connectivity predicts impulsivity in juvenile offenders. Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:11241-5.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1108241108>
49. Dambacher F, Sack AT, Lobbestael J, Arntz A, Brugman S, Schuhmann T. Out of control: Evidence for anterior insula involvement in motor impulsivity and reactive aggression. Soc Cog Affec Neurosci 2015;10:508-16.
<https://doi.org/10.1093/scan/nsu077>
50. Kraljević N, Schaare HL, Eickhoff SB, Kochunov P, Yeo BTT, Kharabian Masouleh S, et al. Behavioral, Anatomical and Heritable Convergence of Affect and Cognition in Superior Frontal Cortex. NeuroImage 2021;243:118561.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118561>
51. Maliske L, Kanske P. The Social Connectome – Moving Toward Complexity in the Study of Brain Networks and Their Interactions in Social Cognitive and Affective Neuroscience. Front Psychiatr 2022;13:845492.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.845492/full>
52. Yang Y, Raine A, Narr KL, Colletti P, Toga AW. Localization of Deformations Within the Amygdala in Individuals With Psychopathy. Arch Gen Psychiatry 2009;66:986. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.110>
53. Coccaro EF, Lee R, McCloskey MS. Relationship between psychopathy, aggression, anger, impulsivity, and intermittent explosive disorder. Aggress Behav 2014;40:526-36. <https://doi.org/10.1002/ab.21536>
54. Laughlin SB, Sejnowski TJ. Communication in Neuronal Networks. Science 2003;301:1870-4. <https://doi.org/10.1126/science.1089662>
55. Lawson RP, Seymour B, Loh E, Lutti A, Dolan RJ, Dayan P, et al. The habenula encodes negative motivational value associated with primary punishment in humans. Proc Natl Acad Sci USA 2014;111:11858-63.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1323586111>
56. Kovner R, Oler JA, Kalin NH. Cortico-Limbic Interactions Mediate Adaptive and Maladaptive Responses Relevant to Psychopathology. AJP 2019;176:987-99. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19101064>
57. Heatherton TF, Wagner DD. Cognitive neuroscience of self-regulation failure. Trends Cog Sci 2011;15:132-9.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.12.005>
58. Coccaro EF, Noblett KL, McCloskey MS. Attributional and emotional responses to socially ambiguous cues: Validation of a new assessment of social/emotional information processing in healthy adults and impulsive aggressive patients. J Psychiatr Res 2009;43:915-25.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.01.012>

- 59.Ciesinski NK, McCloskey MS, Coccaro EF. A latent class analysis of cognitive-affective heterogeneity in current intermittent explosive disorder. *J Affec Disord* 2024;363:230-8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.07.039>
- 60.Coccaro EF, Lee R, McCloskey MS. Validity of the new A1 and A2 criteria for DSM-5 intermittent explosive disorder. *Comprehen Psychiatr* 2014;55:260-7. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2013.09.007>
- 61.Marsch AA, Finger EC, Mitchell DGV, Reid ME, Sims C, Kosson DS, et al. Reduced Amygdala Response to Fearful Expressions in Children and Adolescents With Callous-Unemotional Traits and Disruptive Behavior Disorders. *AJP* 2008;165:712-20. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07071145>
- 62.Meloy JR. The psychopathic mind: origins, dynamics, and treatment. Oxford: Rowman & Littlefield Publishers; 2004; 474p.
- 63.Parker KEM, Farrell N, Walker BR. The Impact of Reinforcement Sensitivity Theory on Aggressive Behavior. *J Interpers Violence* 2022;37:NP3084-106. <https://doi.org/10.1177/0886260520948144>
- 64.Hewage K, Steel Z, Mohsin M, Tay AK, De Oliveira JC, Da Piedade M, et al. A wait-list controlled study of a trauma-focused cognitive behavioral treatment for intermittent explosive disorder in Timor-Leste. *Am J Orthopsychiatr* 2018;88:282-94. <https://doi.org/10.1037/ort0000280>
- 65.Costa AM, Medeiros GC, Redden S, Grant JE, Tavares H, Seger L. Cognitive-behavioral group therapy for intermittent explosive disorder: description and preliminary analysis. *Rev Bras Psiquiatr* 2018;40:316-9. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2017-2262>
- 66.McCloskey MS, Chen EY, Olino TM, Coccaro EF. Cognitive-Behavioral Versus Supportive Psychotherapy for Intermittent Explosive Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Behav Ther* 2022;53:1133-46. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2022.05.001>
- 67.Prati JM, Pontes-Silva A, Gianlorenço ACL. The cerebellum and its connections to other brain structures involved in motor and non-motor functions: A comprehensive review. *Behav Brain Res* 2024;465:114933. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2024.114933>
- 68.Vicente AM, Martins GJ, Costa RM. Cortico-basal ganglia circuits underlying dysfunctional control of motor behaviors in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Gen Develop* 2020;65:151-9. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.05.042>
- 69.Alia-Klein N, Preston-Campbell RN, Moeller SJ, Parvaz MA, Bach K, Gan G, et al. Trait anger modulates neural activity in the fronto-parietal attention network. *PLoS ONE* 2018;13:e0194444. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194444>
- 70.Silverman MN, Sternberg EM. Glucocorticoid regulation of inflammation and its functional correlates: from HPA axis to glucocorticoid receptor dysfunction. *Ann NY Acad Sci* 2012;1261:55-63. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06633.x>
- 71.Herman JP, McKlveen JM, Ghosal S, Kopp B, Wulsin A, Makinson R, et al. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehen Physiol* 2016;6:603-21. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>
- 72.Stanley B, Michel CA, Galfalvy HC, Keilp JG, Rizk MM, Richardson-Vejlgaard R, et al. Suicidal subtypes, stress responsivity and impulsive aggression. *Psychiatr Res* 2019;280:112486. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112486>

73. Herrero N, Gadea M, Rodríguez-Alarcón G, Espert R, Salvador A. What happens when we get angry? Hormonal, cardiovascular and asymmetrical brain responses. *Horm Behav* 2010;57:276-83. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2009.12.008>
74. Böhnke R, Bertsch K, Kruk MR, Naumann E. The relationship between basal and acute HPA axis activity and aggressive behavior in adults. *J Neural Transm* 2010;117:629-37. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0391-x>
75. Coccato EF, Lee R, Coussons-Read M. Elevated Plasma Inflammatory Markers in Individuals With Intermittent Explosive Disorder and Correlation With Aggression in Humans. *JAMA Psychiatr* 2014;71:158. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3297>
76. Angelis E, Korpa T, Johnson EO, Apostolakou F, Papassotiriou I, Chrousos GP, et al. Salivary cortisol and alpha-amylase diurnal profiles and stress reactivity in children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Psychoneuroendocrinol* 2018;90:174-81. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.02.026>
77. Frodl T, Carballido A, Hughes MM, Saleh K, Fagan A, Skokauskas N, et al. Reduced expression of glucocorticoid-inducible genes GILZ and SGK-1: high IL-6 levels are associated with reduced hippocampal volumes in major depressive disorder. *Transl Psychiatr* 2012;2:e88. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.14>
78. Graham JE, Robles TF, Kiecolt-Glaser JK, Malarkey WB, Bissell MG, Glaser R. Hostility and pain are related to inflammation in older adults. *Brain Behav Immun* 2006;20:389-400. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.11.002>
79. Pesce M, Speranza L, Franceschelli S, Ialenti V, Patruno A, Febo MA, et al. Biological role of interleukin-1beta in defensive-aggressive behaviour. *J Biol Regul Homeost Agents* 2011;25:323-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22023756/>
80. Takahashi A, Aleyasin H, Stavarache MA, Li L, Cathomas F, Parise LF, et al. Neuromodulatory effect of interleukin 1 β in the dorsal raphe nucleus on individual differences in aggression. *Mol Psychiatry* 2022;27:2563-79. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01110-4>
81. Rochfort KD, Cummins PM. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines. *Biochem Soc Transact* 2015;43:702-6. <https://doi.org/10.1042/BST20140319>
82. Haruwaka K, Ikegami A, Tachibana Y, Ohno N, Konishi H, Hashimoto A, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation. *Nat Commun* 2019;10:5816. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13812-z>
83. Guillemin GJ, Cullen KM, Lim CK, Smythe GA, Garner B, Kapoor V, et al. Characterization of the Kynurenone Pathway in Human Neurons. *J Neurosci* 2007;27:12884-92. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4101-07.2007>
84. Fujikawa M, Ueda M, Maruyama K. Role of Kynurenone and Its Derivatives in the Neuroimmune System. *IJMS* 2024;25:7144. <https://doi.org/10.3390/ijms25137144>
85. Passamonti L, Crockett MJ, Apergis-Schoute AM, Clark L, Rowe JB, Calder AJ, et al. Effects of Acute Tryptophan Depletion on Prefrontal-Amygdala Connectivity While Viewing Facial Signals of Aggression. *Biol Psychiatr* 2012;71:36-43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.07.033>
86. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Choudhury S, Musaelyan K, Myint AM, et al. Interleukin-1 β : A New Regulator of the Kynurenone Pathway Affecting Human Hippocampal Neurogenesis. *Neuropsychopharmacol* 2012;37:939-49. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.277>

87. Lee RJ, Coccaro EF. Neurotransmitters and Intermittent Explosive Disorder. In: Intermittent Explosive Disorder - Etiology, Assessment, and Treatment. Elsevier; 2019; p.87-110. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813858-8.00005-X>
88. Zalcman SS, Siegel A. The neurobiology of aggression and rage: Role of cytokines. *Brain Behav Immun* 2006;20:507-14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.05.002>
89. Inagaki TK, Muscatell KA, Irwin MR, Cole SW, Eisenberger NI. Inflammation selectively enhances amygdala activity to socially threatening images. *NeuroImage* 2012;59:3222-6. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.090>
90. Friston K. A theory of cortical responses. *Phil Trans R Soc B* 2005;360:815-36. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>
91. Briere J, Runtz M. Differential adult symptomatology associated with three types of child abuse histories. *Child Abuse Neglect* 1990;14:357-64. [https://doi.org/10.1016/0145-2134\(90\)90007-G](https://doi.org/10.1016/0145-2134(90)90007-G)
92. Provençal N, Suderman MJ, Guillemin C, Vitaro F, Côté SM, Hallett M, et al. Association of Childhood Chronic Physical Aggression with a DNA Methylation Signature in Adult Human T Cells. *PLoS ONE* 2014;9:e89839. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089839>
93. Cole SW. The Conserved Transcriptional Response to Adversity. *Curr Opin Behav Sci* 2019;28:31-7. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2019.01.008>
94. Kearns R. Gut-Brain Axis and Neuroinflammation: The Role of Gut Permeability and the Kynurenone Pathway in Neurological Disorders. *Cell Mol Neurobiol* 2024;44:64. <https://doi.com/10.1007/s10571-024-01496-z>
95. Matta SK, Olias P, Huang Z, Wang Q, Park E, Yokoyama WM, et al. *Toxoplasma gondii* effector TgIST blocks type I interferon signaling to promote infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:17480-91. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904637116>
96. Cook TB, Brenner LA, Cloninger CR, Langenberg P, Igbide A, Giegling I, et al. "Latent" infection with *Toxoplasma gondii*: Association with trait aggression and impulsivity in healthy adults. *J Psychiatr Res* 2015;60:87-94. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.09.019>
97. Coccaro EF, Lee R, Groer MW, Can A, Coussons-Read M, Postolache TT. *Toxoplasma gondii* Infection: Relationship With Aggression in Psychiatric Subjects. *J Clin Psychiatr* 2016;77:334-41. <https://doi.org/10.4088/jcp.14m09621>