

Estudo de revisão dos fatores biológicos, sociais e ambientais associados com o comportamento agressivo

Study review of biological, social and environmental factors associated with aggressive behavior

Deise Daniela Mendes¹, Jair de Jesus Mari¹, Marina Singer¹,
Gustavo Machado Barros¹, Andréa F. Mello¹

Resumo

Objetivos: Estudar os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento do comportamento agressivo. **Método:** Foi realizada uma busca em duas bases de dados eletrônicas, Medline e SciELO, por estudos retrospectivos, longitudinais e de revisão que avaliaram fatores de risco para o desenvolvimento do comportamento agressivo. **Resultados:** Foram selecionados 11 estudos longitudinais (8 prospectivos e 3 de casos-controle) e um transversal que avaliaram os fatores de risco biológicos e socioambientais relacionados ao comportamento agressivo. Cinco estudos avaliaram a expressão gênica, cinco a exposição ao tabaco, ao álcool e a cocaína no período pré-natal, um avaliou as implicações da desnutrição precoce no desenvolvimento do comportamento agressivo e um avaliou o impacto dos maus tratos na infância. **Conclusão:** Os principais fatores biológicos encontrados foram: genéticos (baixa expressão do gene monoaminaoxidase e do gene transportador de serotonina, variações nos genes transportador e receptor de dopamina), exposição a substâncias durante o desenvolvimento intrauterino (tabaco, álcool e cocaína) e nutricionais (desnutrição infantil). Os principais fatores socioambientais encontrados foram: maus tratos na infância, pobreza, criminalidade e comportamento antissocial na infância, sendo que o maior nível de evidência esteve relacionado à negligência precoce. A interação entre fatores biológicos e ambientais pode ser catalisada por um ambiente hostil aumentando os riscos para o desenvolvimento de comportamentos agressivos.

Descritores: Violência; Fatores de risco; Revisão; Agressão; Transtorno de personalidade anti-social

Abstract

Objectives: To study the risk factors related to the development of aggressive behavior. **Method:** A search was carried out in two electronic databases, Medline and SciELO by retrospective studies, longitudinal and review that assessed risk factors for the development of aggressive behavior. **Results:** There were selected 11 longitudinal studies (8 prospective and 3 case-control studies) and a cross sectional study that evaluated the risk factors and socio-biological related to aggressive behavior. Five studies have evaluated gene expression, five evaluated exposure to tobacco, alcohol and cocaine in the prenatal period, one evaluated the effect of early malnutrition on the development of aggressive behavior and one assessed the impact of child maltreatment. **Conclusion:** The main biological factors were: genetic (low expression of the monoamine oxidase gene and serotonin transporter gene, variations in transporter and dopamine receptor genes), exposure to substances during intrauterine development (tobacco, alcohol and cocaine) and nutrition (malnutrition). The main environmental factors were: child abuse, poverty, crime and antisocial behavior in childhood, while the highest level of evidence was related to early neglect. The interaction between biological and environmental factors can be catalyzed by a hostile environment, increasing the risk for the development of aggressive behavior.

Descriptors: Violence; Risk factors; Review; Aggression; Antisocial personality disorder

¹ Departamento de Psiquiatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil

Correspondência
Deise Daniela Mendes
Rua Botucatu, 431 - Vila Clementino
04023-061 São Paulo, SP, Brasil
Fone: (+55 11) 5082-2860

Introdução

A violência é considerada um problema de saúde pública pela Organização Mundial da Saúde (OMS) através da resolução 49.25, 1996¹, e seus índices têm aumentado, sendo as principais vítimas indivíduos jovens, mulheres e crianças. A OMS define violência como “o uso intencional de força física, poder ou ameaça contra si mesmo, terceiros ou uma comunidade que pode resultar em ou ter forte tendência a resultar em ferimento, morte, dano psicológico e prejuízo do desenvolvimento ou privação” (*Violence is “the intentional use of physical force or power, threatened or actual, against oneself, another person, or against a group or community, that either results in or has a high likelihood of resulting in injury, death, psychological harm, maldevelopment or deprivation”*)². Por sua vez, a agressividade pode ser definida como a produção de um comportamento que visa causar dano físico ou psíquico a outrem³⁻⁵.

No Brasil, as causas externas são a segunda causa de morte, perdendo apenas para doenças do aparelho cardiocirculatório, sendo que a primeira causa externa de morte é o homicídio, seguida pelos acidentes de trânsito. Homens jovens são as principais vítimas fatais da violência no Brasil^{6,7}. Estudos de carga da doença, que medem os anos de vida perdidos por morte prematura ou incapacidade indicam que as causas externas ocupam 10,2% da carga total da doença⁸. Além dos homicídios, outras formas de violência fazem parte, infelizmente, da rotina da nossa sociedade: violência contra o parceiro, abuso sexual na infância e adolescência, envolvimento precoce com álcool e drogas, sequestros, tráfico de drogas e violência contra idosos⁹.

Dentro desse panorama, é de fundamental importância o estudo de fatores de risco e de proteção ao desenvolvimento do comportamento agressivo. As primeiras pesquisas neste campo focaram sobre aspectos socioambientais relacionados à agressividade. Indicavam a desigualdade social, a pobreza e o meio como causas explicativas do comportamento agressivo e criminal^{10,11}. Com a elucidação de mecanismos biológicos (genéticos e neurofisiológicos) implicados no comportamento agressivo, por meio dos estudos atuais de neurociências, conclui-se que os fatores sociais e ambientais não são exclusivos para explicar o desenvolvimento do comportamento violento e antissocial. O que de fato ocorre é a interação entre fatores biológicos e socioambientais na modulação do comportamento violento. Neste sentido, a proposta deste artigo é elaborar uma revisão compreensiva da literatura atual sobre os principais fatores de risco relacionados ao comportamento agressivo.

Método

A busca por artigos consistiu em uma pesquisa em duas bases eletrônicas (Medline e SciELO) para localizar os artigos de coorte, de caso-controle e de revisão que abordaram os principais fatores de risco associados ao comportamento agressivo.

Resultados

Foram selecionados 12 estudos¹²⁻²³ que avaliaram os fatores de risco relacionados ao comportamento agressivo (Tabela 1), sendo oito deles com desenho longitudinal prospectivo^{12,14,15,18,19,21-23}, três do tipo caso-controle^{16,17,20} e um transversal¹³.

Seis estudos relacionaram o comportamento agressivo à expressão gênica¹²⁻¹⁷. Dois demonstraram a expressão gênica do transportador de serotonina^{13,14}, um estudo demonstrou a expressão gênica da monoaminaoxidase (MAOA)¹², outro demonstrou a expressão gênica do transportador e do receptor de dopamina¹⁵ e dois estudos apresentaram a expressão gênica da enzima catecol-metiltransferase (COMT)^{16,17}.

Quatro estudos relacionaram o comportamento agressivo à exposição materna a substâncias psicoativas¹⁸⁻²¹. Outros dois evidenciaram que o uso de tabaco durante a gestação é um importante fator de risco^{18,19}, enquanto um estudo demonstrou o papel do álcool nesta relação²⁰. A exposição à cocaína também foi verificada em um estudo²¹. Um trabalho avaliou os efeitos da desnutrição na primeira infância²² e outro os impactos da negligência e maus-tratos na infância²³. Ainda uma revisão dos fatores socioambientais com enfoque mais qualitativo discorre sobre a interação destes fatores na geração do comportamento agressivo.

Discorreremos a seguir os fatores avaliados nos estudos.

Fatores genéticos

Estudos genéticos, com gêmeos e indivíduos adotados têm encontrado substratos genéticos relacionados ao desenvolvimento de comportamento agressivo, antissocial e violento. Aproximadamente 50% de variância nos fenótipos antissociais são resultantes de fatores genéticos^{5,24}. Os achados genéticos implicam genes relacionados à expressão da MAOA e também relacionados à atividade serotoninérgica, noradrenérgica e dopaminérgica.

1. MAOA

Estudos genéticos identificaram polimorfismos no genótipo MAOA, na região promotora do gene. A presença de alelos com quatro repetições está relacionada à alta atividade do gene, ou seja, maior expressão gênica; já a presença de três repetições está associada à baixa atividade²⁵⁻²⁷.

Widom et al., 2006, realizaram um estudo prospectivo com 802 participantes que acompanhou crianças vítimas de abuso e negligência até a vida adulta¹². Este grupo foi comparado com um controle, que não havia sido vítima de agressão na infância, em relação ao desenvolvimento de comportamento agressivo ao longo da vida. Os indivíduos foram comparados também em relação ao genótipo MAOA. A população do estudo foi separada por etnia (branca e não branca). O estudo concluiu que genótipos de baixa atividade aumentaram o risco de transtornos de conduta ao longo da vida, na presença de ambiente adverso na infância em brancos (beta = 0,27, p < 0,01). Já níveis altos de expressão da MAOA foram associados à menor frequência de desenvolvimento de comportamento violento e antissocial na idade adulta, em crianças que sofreram maus-tratos na infância, mas sem significância estatística. Não foi demonstrada a mesma associação em indivíduos não brancos, nos quais o polimorfismo genético parece estar menos correlacionado com os níveis de expressão do gene. Baixa atividade do genótipo da MAOA não foi preditiva de comportamento violento e antissocial na ausência de maus-tratos na infância. Logo, os autores concluíram que o genótipo MAOA modera o impacto da negligência e abuso na infância sobre o desenvolvimento do comportamento violento e antissocial na fase adulta. Outros estudos se mostraram concordantes com esta hipótese^{28,29}.

2. Serotonina

Beitchman et al. avaliaram a associação de polimorfismos no gene transportador de serotonina e o comportamento agressivo na infância e adolescência¹³. A amostra consistiu em 82 indivíduos entre 5 e 15 anos, que foram genotipados para 5HTTLPR (n = 77) e 5HTT *variable-number-tandem-repeat polymorphisms* (n = 78). A presença de alelos de baixa expressão gênica na área do controle da transcrição no gene transportador de serotonina 5-HTTLPR (S/S, LG/S, Lg/Lg) foi significativamente associada a um risco duas vezes maior de agressividade na infância em relação a portadores

Tabela 1 - Características metodológicas e resultados dos estudos que avaliaram os fatores de risco associados ao comportamento agressivo

Autor	Ano	Tipo de estudo	Tamanho	Amostra	Caracterização	Fator de risco avaliado	Instrumento	Resultado
Widom & Brzustowicz	2006	Longitudinal prospectivo	n = 806 (entrevistados), n = 638 (amostras de sangue), n = 631 (análise de DNA)	Crianças vítimas de abuso e negligência		Genótipo MAOA Etnia (brancos e não brancos)	Auto-relato	Genótipos de baixa atividade aumentaram o risco de transtorno de conduta ao longo da vida, na presença de ambiente adverso na infância (em brancos, $\beta = 0,27$, $p < 0,01$).
Beitchman et al.	2006	Longitudinal retrospectivo	n = 77 (genotipados 5HTTLPR), n = 78 (genotipados 5HTT variable-number-tandem-repeat polymorphisms)	Crianças entre 5 15 anos com comportamento agressivo clinicamente importante por pelo menos dois anos		Expressão gênica do gene transportador de 5HT	Child Behavior Checklist Teacher's Report Form	Variantes genéticas de baixa expressão para o polimorfismo 5HTTLPR foi significativamente associada com agressividade na infância.
Haberstick et al.	2006	Longitudinal prospectivo	n = 1.187, 366 famílias, n = 455 (pais), n = 382 (MZ), n = 350 (DZ)	Gêmeos e pais que participaram do Longitudinal Twin Study (LTS)		Expressão gênica do gene transportador de 5HT	Child Behavior Checklist Teacher's Report Form	O alelo-S 5HTTLPR foi associado com altos níveis de comportamento agressivo em crianças em idade escolar.
Guo et al.	2007	Longitudinal prospectivo	n = 2.500 (subamostra do National Longitudinal Study of Adolescent Health)	Adolescentes e adultos jovens envolvidos em atos violentos e delinquência		Gene transportador de Dopamina (DAT1) e DRD2	Auto-relato	A presença de 10 repetições de 40 pares de bases na região 3' foi associada a um envolvimento maior em atos violentos e delinquência em adolescentes e adultos jovens.
Jones et al.	2001	Caso-controle	n = 180 (casos), n = 173 (controles)	Pacientes com diagnóstico de esquizofrenia (DSM-IV)		Polimorfismo do gene Catecol-O-Metiltransferase (COMT)	Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)	Homozigotos apresentaram escores de agressividade significativamente maiores (Odds Ratio = 2,07) que heterozigotos (OR = 0,54).
Roebuck et al.	1999	Caso-controle	n = 32 (casos), n = 32 (controles)	Crianças pesadamente expostas ao álcool intra-útero (19 crianças com Síndrome Alcoólica Fetal)		Exposição pesada ao álcool na vida intra-útero	Personality Inventory for Children (PIC)	Crianças expostas ao álcool, na vida uterina, apresentam significativos prejuízos cognitivos e funcionamento psicossocial, com aumento da hostilidade, da impulsividade e labilidade, além de maior envolvimento em delinquência (T-score = 76,28).
Liu et al.	2004	Longitudinal prospectivo	n = 1.795, n = 353 (desnutridos aos três anos)	Crianças desnutridas aos três anos		Desnutrição infantil	Children's Behavior Questionnaire Revised Behavior Problem Checklist	Há uma relação direta entre o grau de desnutrição e o grau de externalização do comportamento (agressividade e hiperatividade) aos 8 e 17 anos.
Brennan et al.	1999	Longitudinal prospectivo	n = 4.169 (homens)	Filhos homens de mães que fumavam tabaco durante o 3º trimestre de gestação		Exposição materna ao tabaco durante a gravidez	Danish National Criminal Register Danish Psychiatric Register	Há uma relação direta entre a quantidade de tabaco usada pela mãe no 3º trimestre de gestação e história de detenção da prole na vida adulta por crimes violentos e não-violentos.
Orlebeke et al.	1997	Longitudinal prospectivo	n = 1.365	Gêmeos filhos de mães que fumaram durante a gestação		Exposição materna ao tabaco durante a gravidez	Child Behavioral Checklist for 2-3 years	Houve significativo efeito do tabagismo materno, durante a gravidez, na chamada externalização dos problemas comportamentais (oposição, agressividade, hiperatividade)
Singer et al.	2002	Longitudinal prospectivo	n = 415, n = 218 (expostos à cocaína), n = 197 (controles)	Filhos de mães que usaram cocaína na gravidez		Exposição materna à cocaína durante a gravidez	Bayley Mental and Motor Scales of Infant Development	Após dois anos, as crianças expostas à cocaína apresentaram atraso de desenvolvimento (índice de desenvolvimento mental < 80) (OR = 1,98; 95%de intervalo de confiança, 1,21-3,24; $p = 0,006$).
Delaney-Black et al.	2000	Longitudinal prospectivo	n = 471, n = 201 (expostos à cocaína), n = 270 (controles)	Filhos de mães que usaram cocaína na gravidez		Exposição materna à cocaína durante a gravidez	Teacher's Report Form	Crianças expostas intra-útero à cocaína tiveram uma alta relação de externalização (agressividade e delinquência)/internalização (ansiedade, depressão, retraimento, queixas somáticas). Meninos foram duas vezes mais vulneráveis que os controles nos escores para externalização (25% vs. 13%) e delinquência (22% vs 11%).
Kotch et al.	2008	Longitudinal prospectivo	n = 1.318	Crianças de risco para negligência e maus tratos		Negligência/maus tratos na infância precoce (até os dois anos) e tardia (4, 6 e 8 anos)	Child Behavior Checklist	Negligência na infância precoce (até os dois anos) prediz significativamente agressividade.

de alelos de alta expressão ($n = 77$, $p = 0,049$, $OR = 2,37$, $CI = 1,10-5,08$). Resultados semelhantes foram demonstrados no trabalho de Haberstick et al., que realizaram um estudo longitudinal prospectivo com uma amostra de 366 famílias com prole gemelar, acompanhadas no Longitudinal Twin Study ($n = 1.187$)¹⁴. O alelo-S 5HTTLPR foi associado com altos níveis de comportamento agressivo nas crianças em idade escolar ($p = 0,0779$). Outros estudos encontraram a mesma associação para agressividade na idade adulta^{30,31}, concluindo que a presença de alelos de baixa expressão em adultos está relacionada à violência extrema.

3. Dopamina

Guo et al. realizaram estudo sobre a influência do gene transportador de dopamina (DAT1) que codifica a produção da proteína transportadora de dopamina, responsável pela recaptação desta na fenda sináptica e do gene receptor (DRD2)¹⁵. A partir de uma população aproximada de 2.500 adolescentes e adultos jovens do *National Longitudinal Study of Adolescent Health*, concluíram que a presença de 10 repetições de 40 pares de bases na região 3' está associada a um risco duas vezes maior de envolvimento em atos violentos e delinquência em adolescentes e adultos jovens ($p = 0,018$), enquanto a heterozigose para DRD2 aumenta o risco em 20% e a homozigose dobra o risco para a variação estudada ($p = 0,005$).

Alguns estudos avaliaram a relação de diferentes polimorfismos nos genes receptores de dopamina (DRD2 e DRD4) responsáveis pela produção dos receptores D2 e D4, respectivamente. Foram estudadas as variações no gene DRD2 (presença de alelo 1 ou 2) e a presença de sete repetições em 48 pares de bases no gene DRD4. A presença do alelo 1 no gene DRD2 mostrou-se relacionada a um maior risco de comportamento violento, isoladamente³² e em associação com a variante do gene DRD4^{33,34}. Portadores de variações do gene DRD4 isoladamente não apresentaram maiores taxas de comportamento violento³³.

4. COMT

Alguns estudos avaliaram a associação do polimorfismo no gene transcritor da enzima COMT. Jones et al., numa população de 353 indivíduos (180 casos de esquizofrenia e 173 controles), observaram que pacientes homozigotos para o polimorfismo que determina a baixa atividade do gene COMT apresentaram escores de agressividade significativamente maiores ($OR = 2,07$) que heterozigotos ($OR = 0,54$)¹⁶. Kotler et al., também avaliando uma população de pacientes portadores de esquizofrenia que cometeram homicídios ($n = 30$) comparados com outros portadores não violentos ($n = 62$) e um grupo controle ($n = 415$) em relação à presença de alelos valina ou metionina¹⁷, não encontraram diferença estatística significativa entre os portadores não violentos e o grupo controle, mas os portadores que cometeram homicídio apresentavam com maior frequência genótipo COMT de baixa atividade ($p = 0,087$). A presença do alelo metionina está associada à baixa atividade do gene, que por sua vez está relacionada ao maior risco de desenvolvimento de comportamento agressivo e antissocial. Os autores acreditam que a baixa atividade do gene esteja relacionada a déficits no córtex pré-frontal, reduzindo o controle de impulsos agressivos¹⁷.

Complicações no período pré-natal e complicações no parto

Existem associações entre complicações no período pré-natal e durante o parto e o desenvolvimento de problemas comportamentais na infância. Os principais fatores relacionados são: exposição

materna durante a gravidez a álcool, tabaco e cocaína, desnutrição materna e hipóxia no parto. Brennan et al. realizaram estudo longitudinal prospectivo com uma amostra de 2.127 filhos (homens) de mulheres que fumaram tabaco durante o terceiro trimestre de gestação e na vida adulta apresentaram detenção por crimes violentos e não violentos¹⁸. Concluíram que a exposição ao tabaco intraútero é um fator de risco significativo para o desenvolvimento de comportamento antissocial e violento ($p < 0,001$). Orlebeke et al.¹⁹, em um estudo longitudinal prospectivo com gêmeos filhos de 467 mães que fumaram durante a gestação, comparados com 898 gêmeos filhos de mães que não fumaram durante a gestação, observaram que o tabagismo durante a gestação está associado à externalização dos problemas (oposição, agressividade e hiperatividade) de forma significativa. Estudos em animais relacionaram a exposição intraútero ao tabaco, a danos no sistema noradrenérgico, redução nos níveis de dopamina e serotonina, redução na glicose cerebral e a lesões em gânglios basais, córtex cerebral e cerebelar^{35,36}.

A exposição fetal ao álcool pode causar danos em várias estruturas cerebrais, inclusive no corpo caloso, cuja lesão vem sendo associada a comportamento violento. Roebuck et al. avaliaram dois grupos de crianças em um estudo de caso-controle, um grupo havia sido exposto pesadamente ao álcool ($n = 32$) no período intrauterino e o segundo não havia sido exposto ao álcool ($n = 32$)²⁰. As crianças expostas ao álcool na gravidez apresentaram, com maior frequência, prejuízos significativos na cognição e também no funcionamento psicossocial, tais como prejuízos nas habilidades sociais, aumento da hostilidade, impulsividade e da labilidade emocional, além de maior envolvimento em delinquência (T-score = 76,28).

Delaney-Black et al. avaliaram o impacto da exposição fetal à cocaína associando esta ao aumento dos níveis de delinquência²¹. Em estudo longitudinal prospectivo com 201 crianças expostas à cocaína e 270 crianças não expostas concluíram que as primeiras apresentavam reações de externalização mais intensas e comportamento delinquente ($p = 0,018$), sendo a vulnerabilidade maior em meninos. A cocaína afeta os sistemas monoaminérgicos; a exposição no período intrauterino interfere no desenvolvimento dessa circuitaria. Porém, os estudos apresentam limitações devido a variáveis de confusão presentes nessas amostras, tais como ambiente familiar pouco estimulador, pobreza, desnutrição materna, bem como uso de outras drogas^{21,37}.

A hipóxia intraútero ou no parto pode lesar diversas estruturas cerebrais e o hipocampo parece ser mais sensível e está implicado no controle do comportamento agressivo. Complicações no parto estão sendo relacionadas a comportamento violento no adulto quando associada à ambiente hostil na infância (rejeição materna precoce, por exemplo)³⁵. Desnutrição materna, com pobre ingestão de proteínas no primeiro e segundo semestre foi associada a comportamento antissocial na fase adulta^{35,38}. Anormalidades físicas menores ao nascer sugerem mau desenvolvimento neuronal e podem estar associadas com delinquência e comportamento violento de crianças e adolescentes³⁹.

Desnutrição infantil

Liu et al. conduziram um estudo longitudinal prospectivo que avaliou a relação entre desnutrição até os 3 anos de idade e comportamento agressivo aos 8, 11 e 17 anos, numa coorte de 1.795 nascimentos (entre estes 353 desnutridos aos 3 anos de idade). Observou que houve uma relação direta entre o grau de desnutrição e externalização do comportamento (agressividade e hiperatividade, $p = 0,04$, aos 8 e aos 17 anos), também associado à redução no quociente de inteligência²².

Outros achados

Durante a seleção de artigos para inclusão nesta revisão, outros fatores de risco ainda foram encontrados relacionados ao comportamento agressivo. Estes estudos não foram selecionados e citados na Tabela 1 por não apresentarem tamanhos de amostra significativos ou por não serem estudos longitudinais com maior poder estatístico; entretanto, a seguir estão descritos brevemente os dados levantados que nos pareceram relevantes, mas pendentes de estudos futuros.

1. Alterações neurológicas relacionadas ao comportamento agressivo

1) Disfunções do lobo frontal

O lobo frontal está relacionado à capacidade de tomar decisões, planejar, dar sequência, continuidade e coerência aos atos através do tempo, monitorar, avaliar e ajustar o comportamento, de acordo com motivadores internos e externos, modular o afeto e controlar o comportamento do indivíduo. Atinge a maturidade completa no final da adolescência⁴⁰.

A região pré-frontal está relacionada ao controle e regulação das emoções, reações e impulsos gerados no sistema límbico. Lesões em áreas pré-frontais prejudicam o controle de áreas subcorticais, aumentando reações emocionais negativas e comportamentos violentos.

Teorias neuropsicopatológicas⁴¹ estabelecem uma relação entre danos em áreas pré-frontais, suas conexões com áreas cerebrais subcorticais e em áreas temporais associadas a estruturas límbicas ao comportamento agressivo. Esse estaria relacionado a déficits de função executiva (atenção, concentração, memória e processos mentais superiores), interpretações errôneas a estímulos e eventos externos, e incapacidade de regulação dos impulsos^{42,43}.

Pacientes com lesões frontais apresentam menor capacidade de controle emocional e de julgamento do impacto dos seus comportamentos. Apresentam dificuldade de empatia e de avaliação crítica de seus comportamentos disfuncionais, com tendência à repetição do mesmo⁴¹.

Lesões pré-frontais ventrais e orbitais relacionam-se a desinibição, aumento da impulsividade e predisposição aumentada para comportamentos violentos³⁵. Quanto mais precoce a lesão, maior o impacto sobre o controle interno. Lesões traumáticas por traumatismo crânio-encefálico (TCE), sobretudo em regiões frontais, estão associadas em adultos e em crianças a um aumento do comportamento agressivo³⁵. Estudos de neuroimagem estrutural e funcional encontraram redução do metabolismo da glicose e da atividade na região pré-frontal de agressores e também redução da substância cinzenta pré-frontal em antissociais de até 11% quando comparada aos controles⁴⁴.

2) Disfunções em lobo temporal

As lesões de lobo temporal, porção medial (área onde estão as estruturas do sistema límbico), estão relacionadas a episódios de descontrole episódico dos impulsos, caracterizados por raiva extrema não provocada, e a comportamentos agressivos mais desorganizados e menos dirigidos. Podem estar presentes déficits mnêmicos e intelectuais, alucinações auditivas e visuais, e prejuízos de linguagem (receptiva), agressividade e pobreza de controle de impulsos⁴⁰.

3) Alterações dos neurotransmissores

O comportamento agressivo impulsivo está relacionado a um desequilíbrio entre diversos sistemas de neurotransmissores no córtex pré-frontal, sobretudo o sistema serotoninérgico que é responsável pela regulação do sistema dopaminérgico. Receptores

5-HT2 inibem a atividade dopaminérgica. A transmissão serotoninérgica, nas áreas pré-frontais e no cíngulo anterior, controla emoções e respostas comportamentais; reduções na atividade serotoninérgica estão relacionadas ao comportamento agressivo, principalmente, impulsivo^{44,45}. Indivíduos antissociais apresentam baixos níveis do metabólito da serotonina, 5-HIAA e altos níveis do ácido homovanílico no líquor, metabólito da dopamina⁴⁴. Estudos em animais demonstram que aumentos na transmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal e no núcleo acumbens aumentam a agressividade. O bloqueio da atividade dopaminérgica em humanos reduz a habilidade de identificação de expressões faciais de raiva e diminuem a agressividade relacionada à impulsividade. Concluindo, reduções na atividade serotoninérgica e aumentos na atividade dopaminérgica estão interligados e associados a um maior risco de comportamento violento.

4) Hormonais

Altos níveis de testosterona estão relacionados a comportamentos agressivos^{46,47}. Mulheres que já cometeram crimes tendem a ficar mais agressivas na fase menstrual e isso pode estar relacionado aos baixos níveis de progesterona neste período. Altos níveis de cortisol podem estar relacionados a comportamento agressivo e persistente em homens⁴⁸.

5) Nutricionais

Deficiências nutricionais são fatores de risco para o desenvolvimento de comportamento agressivo⁴⁹. Em estudos animais, dietas pobres em triptofano foram associadas a maiores índices de comportamento agressivo⁵⁰. A deficiência de zinco e/ou ferro (a deficiência de ferro pode reduzir a transmissão dopaminérgica) está relacionada a um aumento no comportamento agressivo de crianças^{51,52}.

6) Intoxicações

Intoxicações por metais, como chumbo, cobre e zinco predispoem a aumento do comportamento agressivo e violento. Porém, há indícios de que um aumento na disponibilidade de cálcio na dieta de pacientes intoxicados por metais poderia exercer um efeito protetor⁵³, embora estes resultados sejam preliminares.

7) Gênero

O comportamento agressivo é mais frequente no sexo masculino, sobretudo as formas mais graves. Uma das explicações sugeridas para que nas mulheres as formas mais agressivas de comportamento não se manifestem apóia-se em fatores protetores biológicos, tais como maior tamanho do corpo caloso, com melhor comunicação inter-hemisférica, melhor habilidade verbal e mais rápido amadurecimento de regiões frontais, facilitando o desenvolvimento de habilidades cognitivas e sociais para resolução de problemas interpessoais. Além das diferenças biológicas entre os gêneros, há de se considerar que os homens são mais expostos a fatores de risco ambientais⁵⁴.

Fatores socioambientais

Farrington et al., em um estudo longitudinal, identificaram como principais preditores sociais do comportamento agressivo e violento: pobreza, criminalidade na família, criação precária, reprovação escolar, déficit de atenção e hiperatividade e comportamento antissocial na infância⁵⁵.

No Brasil, Schraiber et al. avaliaram os principais determinantes socioambientais do comportamento agressivo. Concluíram que desigualdades socioeconômicas, baixos salários, baixa renda familiar, ausência de políticas públicas integradas e condizentes com as necessidades da população em relação à saúde, educação, moradia e segurança, a prioridade no desenvolvimento econômico em detrimento do social e intenso apelo ao consumo, conflitando

com o empobrecimento do país, estão relacionados a um aumento no risco de comportamento extremamente agressivo, como o homicídio⁵⁶.

Do ponto de vista socioambiental, indivíduos mais agressivos apresentam déficits no processamento das informações sociais, ou seja, na habilidade de codificar informações, interpretar e considerar riscos e benefícios de suas ações⁵⁷. Segundo teorias socioambientais, a violência e a agressividade seriam aprendidas. De acordo com a teoria da aprendizagem social, as crianças aprendem valores e normas do grupo social ao qual pertencem, através de suas próprias vivências e testemunhos do comportamento do seu grupo social.

Se os seus comportamentos forem recompensados ou punidos de forma adequada, se a criança tem exemplos positivos dos pais e não testemunha conflitos familiares, ela conseguirá desenvolver cognições e habilidades sociais que lhe permitirão interpretar dados sociais, conduzindo-a a um comportamento adequado e não violento^{57,58}. Conforme a teoria da aprendizagem social (*social learning theory*), os principais fatores de risco para transtornos de conduta, agressividade, delinquência e crime são baixos níveis de autocontrole e de autorregulação e exposição a pares delinquentes^{59,60}.

Crianças que são recompensadas ou punidas de forma inconsistente, presenciam conflitos familiares ou têm um dos pais envolvido em crimes não desenvolvem adequadamente habilidades para soluções de problemas sociais. Os pais são responsáveis pelas primeiras informações que permitem o desenvolvimento de habilidades sociais; crianças de pais negligentes, que oferecem disciplina errática, que têm conflitos entre si, ou que cometem crimes, envolvem-se precocemente em comportamento criminal, o que está por sua vez relacionado à manutenção do comportamento ao longo do tempo^{35,55}.

Maus-tratos na infância (rejeição materna, violência interparental, pais negligentes, perdas repetidas do cuidador primário, disciplina severa ou inconsistente, abuso sexual e físico) são fatores de risco para desenvolvimento de comportamento violento na infância e, por sua vez, este comportamento é preditivo de comportamento ofensivo, agressivo e antissocial em adultos⁶¹⁻⁶³. Por exemplo, Kotch et al., em estudo longitudinal prospectivo (n = 1318) (LONGSCAN), identificaram a negligência precoce na infância como o tipo de abuso com maior importância, associando ao desenvolvimento de comportamento agressivo ($p < 0,01$)²³. Teorias do desenvolvimento que enfatizam o impacto de experiências precoces como o rompimento do apego da criança com a figura parental, sugerem que maus-tratos precoces podem ser mais fortes preditores de comportamento agressivo posterior do que maus-tratos mais tardios²³.

Estudos mostram que testemunhar violência parental é um fator de risco para que jovens se envolvam em relações amorosas violentas. As crianças expostas à violência utilizam-se da mesma para resolver seus conflitos. Por exemplo, as vítimas de abuso sexual têm duas vezes mais chances de experimentar ao menos um episódio violento no relacionamento amoroso^{64,65}.

Adolescentes que convivem com pares delinquentes apresentam maior probabilidade de terem comportamentos delinquentes⁶⁰. O baixo nível de autocontrole e alta impulsividade, que podem ser mediados por aspectos genéticos e ambientais, fazem com que eles se aproximem desses grupos e sejam rechaçados de grupos pró-sociais, devido a sua pobreza verbal e ao pequeno repertório de soluções de problemas sociais. Adolescentes com pouco apego maternal ou com pais ausentes, pouco engajados, pouco conectados

emocionalmente ou pais muito permissivos relacionam-se a aumentos na frequência de delinquência, uso de álcool e drogas e vínculo com pares delinquentes.

Outro aspecto importante na compreensão do comportamento violento, conforme a teoria da desintegração social (SDT), é a falência das instituições sociais e da comunidade para prover materiais relacionados às necessidades básicas, reconhecimento social e integridade física⁶⁵.

A integração social se dá em três dimensões: socioestrutural (acesso a bens materiais e culturais), institucional (poder) e socioemocional⁶⁶. Quanto mais integrado socialmente, maior a aceitação das regras e leis sociais. A probabilidade e a intensidade do comportamento violento aumentam na medida em que o sujeito experimenta medo de desintegração, o que faz com que a habilidade para controlar o comportamento violento diminua. A falta de reconhecimento social pode ser compensada por práticas violentas que diminuem sentimentos de fraqueza e aumentam a autoestima. A violência é aplicada como um meio de restaurar a justiça ou adquirir respeito e afirmação de identidade.

O estresse emocional dos pais pode desintegrar a família, influenciando na socialização das crianças, ao aumentar sentimentos de frustração e insegurança e tensões e conflitos. Essas crianças já crescem com autoimagem negativa, o que aumenta tendências agressivas. No entanto, apenas uma pessoa com quem a criança possa confidenciar suas preocupações pode ser um modelo útil para quebrar o ciclo violento⁶⁷.

Interações biológico-ambientais

O desenvolvimento de habilidades sociais resulta de interações entre desenvolvimento e maturação biológica e vivências ambientais. A aquisição das habilidades cognitivas sociais são influenciadas por déficits nos lobos frontais, comunicação inter-hemisférica, socialização com os pais e pares e habilidade verbal. Indivíduos agressivos e antissociais são impulsivos (não pensam antes de agir), têm dificuldade de abstração, déficits na resolução de problemas cognitivos interpessoais, são egocêntricos, pouco empáticos e têm dificuldade em perceber que outras pessoas podem pensar ou perceber de forma diferente da deles^{57,68}. Esses déficits cognitivos podem colocar o indivíduo em situação de desvantagem social e torná-lo mais susceptível a respostas agressivas e envolvimento com crimes. Como o ambiente pode extinguir ou recompensar determinados comportamentos, por meio da aprendizagem em um ambiente estimulante, indivíduos com vulnerabilidade biológica ao desenvolvimento do comportamento agressivo e antissocial podem adquirir comportamentos mais adaptativos.

Fatores genéticos interagem com fatores ambientais na produção do comportamento agressivo. Apenas o polimorfismo genético não é suficiente para explicar o desenvolvimento de um comportamento, mas poderia aumentar a probabilidade do desenvolvimento de determinados comportamentos⁶⁹. Como já mencionado, estudos avaliando o impacto do polimorfismo do gene MAOA demonstraram que o efeito genético no comportamento só se manifestava na presença de maus-tratos na infância^{12,28}.

Ferguson desenvolveu um modelo para o comportamento antissocial (modelo "catalyst") no qual fatores genéticos e influências ambientais, como exposição à violência familiar, interagem no desenvolvimento de uma personalidade propensa a comportamentos violentos extremos⁶⁹. Postula que os seres humanos possuem um sistema de controle de impulsos nos lobos frontais que inibe a expressão de comportamentos agressivos. Como falhas nesse sistema são fortemente influenciadas por fatores

genéticos (50 a 90% de herdabilidade), indivíduos predispostos podem ser catalisados por um ambiente hostil e estressante (principalmente relacionado à sua família e seus cuidadores) para desenvolver comportamentos agressivos^{5,60,69}. Portanto, autocontrole e autorregulação são relacionados a fatores genéticos e sociais (socialização parental, com vizinhos e na escola). As crianças orientadas e educadas em ambientes mais favoráveis adquirem níveis maiores de autocontrole. Pode-se concluir que fatores biológicos e ambientais agem tanto de forma independente como combinada no desenvolvimento do comportamento antissocial e agressivo²⁸. Um ambiente de risco pode maximizar déficits biológicos; já ambientes protetores podem atenuar esses mesmos déficits.

Conclusão

O desenvolvimento do comportamento agressivo é multifatorial. Os estudos disponíveis evidenciam que fatores biológicos, socioambientais e a interação entre eles podem estar implicados no desenvolvimento do comportamento agressivo, violento e antissocial. Os fatores de risco biológicos com maiores índices de evidência na literatura são: 1) genéticos (baixa expressão do genótipo MAOA e no gene transportador de serotonina, polimorfismo nos genes dos receptores de dopamina [DRD2 e DRD4] e no gene transportador de dopamina); 2) complicações no período pré-natal (hipóxia, desnutrição materna e exposição ao álcool e tabaco); e 3) hipóxia pós-natal, desnutrição na infância e disfunções no córtex pré-frontal, relacionadas à hipoatividade serotoninérgica e à hiperatividade dopaminérgica, com prejuízo de funções executivas, da capacidade de autocontrole e da modulação inibitória do sistema límbico.

Os fatores socioambientais com maiores índices de evidência são relacionados a déficits socioambientais na infância que prejudicam o desenvolvimento de habilidades cognitivas para a identificação e resolução de problemas sociais. Os principais prejuízos no aprendizado social estão associados a problemas no relacionamento com os pais na infância. Crianças de pais violentos e negligentes não conseguem incorporar valores do seu grupo social. Vale lembrar ainda que os fatores não são determinantes, há sempre a possibilidade de uma criança de pais violentos encontrar em outro adulto, na escola ou outros dispositivos da rede social apoio necessário para que encontre uma via de inserção que não a violência.

É importante salientar que esta revisão não incluiu todas as bases de dados da literatura, não teve a intenção de localizar todos

os estudos prospectivos disponíveis na literatura e não trabalhou com agregação dos resultados. Além disso, com relação aos fatores biológicos, a revisão priorizou estudos quantitativos, enquanto que para fatores socioambientais, os principais estudos encontrados foram de enfoque qualitativo, exceto aquele que correlacionou negligência de cuidados na infância e comportamento agressivo. Acreditamos, contudo, que este modelo que associa fatores biológicos e socioambientais seja de caráter quantitativo-qualitativo. A compreensão do comportamento agressivo não pode ser explicada exclusivamente por um dos modelos, pois a combinação destas informações permite uma visão mais ampla, semelhante à utilizada para a compreensão do fenômeno da violência em nossa sociedade.

A principal conclusão desta revisão é que a interação entre fatores biológicos e ambientais pode ser catalisada por um ambiente hostil, aumentando os riscos para o desenvolvimento de comportamentos agressivos. Por outro lado, um ambiente favorável ao desenvolvimento pode moderar características genéticas desfavoráveis, reduzindo o desenvolvimento da agressividade⁶⁹.

Agradecimentos

JJM é pesquisador nível I do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq). Este estudo faz parte do projeto temático da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, 2004/15039-0), e do Instituto do Milênio Saúde Mental e Violência do CNPq (420122/2005-2). AFM é pesquisadora de pós-doutorado da UNIFESP e médica colaboradora do Programa de atendimento e pesquisa em violência (PROVE), auxílio CNPq processo: 575114/2008-8 [editado](#) nº 33/2008 - Saúde Mental.

Financiamento e conflito de interesse

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Consultor/conselho consultivo	Outro ³
Deise Daniela Mendes	UNIFESP	-	-	-	-	-
Jair de Jesus Mari	UNIFESP	FAPESP CNPq	-	AstraZeneca	-	-
Marina Singer	UNIFESP	-	-	-	-	-
Gustavo Machado Barros	UNIFESP	-	-	-	-	-
Andréa F. Melo	UNIFESP	CNPq	-	AstraZeneca	-	-

* Modesto

** Significativa

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

Nota: UNIFESP = Universidade Federal de São Paulo; FAPESP = Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; CNPq = Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.

Mais informações consultar as instruções aos autores

Referências

- World Health Organization. *WHA 49.25 Prevention of violence: a public health priority*. Forty-ninth Assembly May 20-25. Geneva: World Health Association; 1996.
- World Health Organization. *World report on violence and health*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
- Baron R, Richardson D. *Human aggression*. New York: Plenum Press; 1994.
- Berkowitz N. *Aggression: its causes, consequences and control*. New York: McGraw-Hill; 1993.
- Ferguson CJ, Beaver KM. Natural born killers: the genetic origins of extreme violence. *Aggression Violent Behav*. 2009;14(5):286-94.
- REDE Interagencial de informação para a saúde. *Indicadores básicos para a saúde no Brasil: conceitos e aplicações*. 2a ed. Brasília: Organização Pan-americana da Saúde; 2008.
- Peres MFT. Violência e saúde no Brasil. In: Mello MF, Bressan RA, Andreoli SB, Mari JJ. *Transtorno de estresse pós-traumático – diagnóstico e tratamento*. Barueri, São Paulo; 2006.
- Schramm JMA, Oliveira AF, Leite IC, Valente JG, Gadelha AM, Portela MC, Campos MR. Transição epidemiológica e o estudo da carga de doença no Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2004;9(4):897-908.
- Mari JJ, Mello MF, Figueira I. The impact of urban violence on mental health. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;30(3):183-4.
- Buss D, Shackelford T. Human aggression in evolutionary psychological perspective. *Clin Psychol Rev*. 1997;17(6):605-19.
- Okami P, Shackelford T. Human sex differences in sexual psychology and behavior. *Ann Rev Sex Res*. 2001;12:186-241.
- Widom CS, Brzustowicz LM. MAOA and the “cycle of violence:” childhood abuse and neglect, MAOA genotype, and risk for violent and antisocial behavior. *Biol Psychiatry*. 2006;60(7):684-9.
- Beitchman JH, Baldassarra L, Mik H, De Luca V, King N, Bender D, Ehtesham S, Kennedy JL. Serotonin transporter polymorphisms and persistent, pervasive childhood aggression. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1103-5.
- Haberstick BC, Smolen A, Hewitt JK. Family-based association test of the 5HTTLPR and aggressive behavior in a general population sample of children. *Biol Psychiatry*. 2006;59(9):836-43.
- Guo G, Roettger ME, Shih JC. Contributions of the DAT1 and DRD2 genes to serious and violence delinquency among adolescents and young adults. *Hum Genet*. 2007;121(1):125-36.
- Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere MI, Jones SL, Milham C, Sanders RD, McCarthy GM, Jones LA, Cardno AG, Gray M, Murphy KC, Owen MJ. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry*. 2001;179:351-5.
- Kotler M, Barak P, Cohen H, Averbuch IE, Grinshpoon A, Gritsenko I. Homicidal behavior in schizophrenia associated with a genetic polymorphism determining low COMT activity. *Am J Med Genet*. 1999;88(6):628-33.
- Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(3):215-9.
- Orlebeke JF, Knol DL, Verhulst FC. Increase in child behavior problems resulting from maternal smoking during pregnancy. *Arch Environ Health*. 1997;52(4):317-21.
- Roebuck TM, Mattson SN, Riley EP. Behavioral and psychosocial profiles of alcohol-exposed children. *Alcohol Clin Exp Res*. 1999;23(6):1070-6.
- Delaney-Black V, Covington C, Templin T, Ager J, Nordstrom-Klee B, Martier S, Leddick L, Czerwinski RH, Sokol RJ. Teacher-assessed behavior of children prenatally exposed to cocaine. *Pediatrics*. 2000;106(4):782-91.
- Liu JH, Raine A, Venables P, Dalais C, Mednick SA. Malnutrition at ages 3 years predisposes to externalizing behavior problems at ages 8, 11 and 17 years. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2005-13.
- Kotch JB, Lewis T, Hussey JM, English D, Thompson R, Litrownik AJ, Runyan DK, Bangdiwala SI, Margolis B, Dubowitz H. Importance of early neglect for childhood aggression. *Pediatrics*. 2008;121(4):725-31.
- Rowe DC, Stever C, Chase D, Sherman S, Abramowitz A, Waldman ID. Two dopamine receptor genes related to reports of childhood retrospective inattention and conduct disorder symptoms. *Mol Psychiatry*. 2001;6(4):429-33.
- Deckert J, Catalano M, Syagailo YV, Bosi M, Okladnova O, Bella D, Nöthen MM, Maffei P, Franke P, Fritze J, Maier W, Propping P, Beckmann H, Bellodi L, Lesch KP. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet*. 1999;8(4):621-4.
- Denney RM, Koch H, Craig IW. Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Hum Genet*. 1999;105(6):542-51.
- Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet*. 1998;103(3):273-9.
- Caspy A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IA. Role of genotype in cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002;297(5582):851-4.
- Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, Silberg JL, Maes HH, Kuhn J, Riley B. Childhood adversity, monoamine oxidase A genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):738-44.
- Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rosler M. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law*. 2004;22(3):415-25.
- Liao DL, Hong CJ, Shih HL, Tsai SJ. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and extremely violent crime in Chinese males. *Neuropsychobiology*. 2004;50(1):284-7.
- Eisenberg DT, MacKillop J, Modi M, Beauchemin J, Dang D, Lisman SA, Lum JK, Wilson DS. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behav Brain Funct*. 2007;3:2.
- Beaver KM, Wright JP, DeLisi M, Walsh A, Vaughn MG, Boisvert D, Vaske J. A gene x gene interaction between DRD2 and DRD4 is associated with conduct disorder and antisocial behavior in males. *Behav Brain Funct*. 2007;3:30.
- Noble EP, Gottschalk LA, Fallon JH, Ritchie T, Wu JC. D2 dopamine polymorphism and brain regional glucose metabolism. *Am J Med Genet*. 1997;74(2):162-6.
- Liu JH. Prenatal and perinatal complications as predispositions to externalizing behavior. *J Prenatal Perinatal Psychol Health*. 2004;18(4):301-11.
- Raine A. Annotation: the role of prefrontal deficits low autonomic arousal and early health factors in the development of antisocial and aggressive behavior in children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2002;43(4):417-34.
- Singer LT, Arendt R, Minnes S, Farkas K, Salvator A, Kirchner HL, Kliegman R. Cognitive and motor outcomes of cocaine-exposed infants. *JAMA*. 2002;287(15):1952-60.
- Neugebauer HL, Hoek HW, Susser E. Prenatal exposure to wartime famine and development of antisocial personality disorder in early adulthood. *JAMA*. 1999;282(5):455-62.
- Arseneault L, Tremblay RE, Boulerice B, Seguin JR, Saucier JF. Minor physical anomalies and family adversity as risk factors for violent delinquency in adolescence. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):917-23.
- Golden CJ, Jackson ML, Peterson-Rohne A, Gontkovsky ST. Neuropsychological correlates of violence and aggression: a review of the clinical literature. *Aggression Violent Behav*. 1996;1(1):3-25.
- Jones H. Neuropsychology of violence. *Forensic Reports*. 1984;5:221-33.
- Moffitt TE. The neuropsychological studies of juvenile delinquency: a critical review. In: Tonry M, Morris N, editors. *Crime and Justice: a review of the literature*. Chicago: University of Chicago; 1990.
- Morgan AB, Lilienfeld SO. A meta-analytic review of the relation between antisocial behavior and neuropsychological measures of executive function. *Clin Psychol Rev*. 2000;20(1):113-36.
- Seo D, Patrick CJ, Kennealy PJ. Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders. *Aggression Violent Behav*. 2008;13:382-95.
- Moore T, Scarpa A, Raine A. A meta-analysis of serotonin metabolite 5-HIAA and antisocial behavior. *Aggressive Behav*. 2002;28:299-316.
- Book AS, Starzyk KB, Qunisey VL. The relationship between testosterone and aggression: a meta-analysis. *Aggression Violent Behav*. 2001;6:579-99.

47. Liu J, Wuerker A. Biosocial bases of aggressive and violent behavior-implications for nursing studies. *Int J Nurs Stud.* 2005; 42(2):229-41.
48. McBurnett K, Lahey BB, Rathouz PJ, Loeber R. Low salivary cortisol and persistent aggression in boys referred for disruptive behavior. *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(1):38-43.
49. Fishbein D. *Biobehavioral perspectives in criminology.* Belmont, CA: Wadsworth/Thomson Learning; 2001.
50. Bjork M, Dougherty DM, Moeller FG, Cherek DR, Swann AC. The effects of tryptophan depletion and loading on laboratory aggression in men: time course and a food-restricted control. *Psychopharmacology.* 1999;142(1):24-30.
51. Watts DL. Trace elements and neuropsychological problems as reflected in tissue mineral analysis (TMA) patterns. *J Orthomolecular Med.* 1990;5:159-66.
52. Werbach M. Nutritional influences on aggressive behavior. *J Orthomolecular Med.* 1995;7:45-51.
53. Bodjen JD, Oleske JM, Louria DB. Lead poisoning-one approach to a problem that won't go away. *Environ Health Perspect.* 1997;105(12):1284-7.
54. Harris MB. Aggression, gender and ethnicity. *Aggression Violent Behav.* 1996;1(2):123-46.
55. Farrington DP. Predictors, causes and correlates of male youth violence. In: Tonry M, Moore M, editors. *Youth violence.* Chicago: University of Chicago Press; 1998. p.421-75.
56. Schraiber LB, D'Oliveira AF, Couto MT. Violência e saúde: estudos científicos recentes. *Rev Saude Publica.* 2006;40(n Esp):112-20.
57. Bennett S, Farrington DP, Huesmann R. Explaining gender differences in crime and violence: the importance of social cognitive skills. *Aggression Violent Behav.* 2005;10:263-88.
58. Miller N, Dollard J. *Social learning and imitation.* New Haven, NJ: Yale University Press; 1941.
59. Akers RL, Jensen GF. The empirical status of social learning theory of crime and deviance: the past, present and future. In: Cullen FT, Wright JP, Blevins KR, editors. *Taking stock: the status of criminological theory.* New Brunswick, NJ: Transaction Publishers; 2006. v.15, p.37-76. (Advances in Criminological Theory Series).
60. Beaver KM, Shutt JE, Boutwell, BB, Ratchford M, Roberts K, Barnes JC. Genetic and environmental influences on levels of self-control and delinquent peer affiliation: results from a longitudinal sample of adolescent twins. *Crim Justice Behav.* 2009;36:41-60.
61. Barkley RA, Fischer M, Smallish L, Fletcher K. Young adult follow-up of hyperactive children: antisocial activities and drug use. *J Child Psychol Psychiatry.* 2004;45(2):195-211.
62. Deater-Deckard K, Dodge KA, Bates JE, Pettit GS. Multiple risk factors in the development of externalizing behavior problems: group and individual differences. *Dev Psychopathol.* 1998;10(3):469-93.
63. Reif A, Rösler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, Wenzler D, Jacob CP, Retz-Junginger P, Thome J, Lesch KP, Retz W. Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32(11):2375-83.
64. Cyr M, Mc Duff P, Wright J. Prevalence and predictors of dating violence among adolescent female victims of child sexual abuse. *J Interpers Violence.* 2006;21(8):1000-17.
65. Lewis SF, Fremouw W. Dating violence: a critical review of the literature. *Clin Psychol Rev.* 2001;21(1):105-27.
66. Anhut R, Heitmeyer W. Desintegration, Konflikt und Ethnisierung. Eine Problemanalyse und theoretische Rahmenkonzeption. In: Heitmeyer W, Anhut R, editors. *Bedrohte Stadtgesellschaft. Gesellschaftliche Desintegrationprozesse und ethnisch-kulturelle Konfliktkonstellationen.* Weinheim: Juventa; 2000. p.48.
67. Heitmeyer W, Anhut R. Disintegration, recognition, and violence: a theoretical perspective. *New directions for youth development.* 2008;119:25-37.
68. Ross RR, Fabiano EA. *Time to think: a cognitive model of delinquency prevention and offender rehabilitation.* Johnson City TN: Institute of Social Sciences and Arts; 1985.
69. Ferguson CJ. An evolutionary approach to understanding violent antisocial behavior: diagnostic implications for duel-process etiology. *J Forensic Psychol Practice.* 2008;8(4):321-43.