

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGIA DO DESENVOLVIMENTO E DA
PERSONALIDADE

COMPORTAMENTO AGRESSIVO E TRÊS NEUROTRANSMISSORES
CENTRAIS: DOPAMINA, GABA E SEROTONINA – UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA DOS ÚLTIMOS 10 ANOS.

Aluno: Rodrigo Furini Narvaes

Orientadora: Rosa Maria Martins de Almeida

PORTO ALEGRE

JULHO DE 2013

Resumo:

O comportamento agressivo é um tópico atraente na pesquisa há mais de cinco décadas. Ainda que extensivamente estudado, os mecanismos envolvidos tanto na agressividade funcional quanto na patológica ainda estão longe de serem elucidados. A agressividade é regulada por uma vasta gama de neurotransmissores. A serotonina apresenta tanto efeitos inibitórios quanto estimulantes na agressividade, dependendo da região do cérebro onde seus níveis são quantificados ou quais os receptores estudados. Dopamina, e o sistema mesocorticolímbico, são associados com estímulos relacionados a recompensas e também com agressividade, em alguns casos estimulando a agressividade, em outros reduzindo a impulsividade que levaria a um comportamento agressivo anormal. O ácido gama-aminobutírico é o principal neurotransmissor inibitório e sua relação com o comportamento agressivo é extremamente complexa e muito associada à serotonina. Esta revisão concentrou-se em reunir informações sobre o papel desempenhado por estes três neurotransmissores no comportamento agressivo, e também como analisou perspectivas para o comportamento agressivo, não somente na neuropsicologia, mas como uma área interdisciplinar junto a outras ciências do comportamento.

Palavras-chave: Agressividade, Dopamina, GABA, Humanos, Ratos, Córtex Pré-frontal, Núcleo da rafe, Serotonina.

Sumário

Introdução.....	4
Objetivos	7
Métodos de coleta de dados.....	7
Serotonina.....	8
Dopamina	13
Ácido Gama-aminobutírico (GABA)	15
Integração de sistemas de neurotransmissores.....	18
Perspectivas	19
Conclusão	20
REFERÊNCIAS.....	211

Introdução

A pesquisa em comportamento agressivo tem sido um tópico de muito interesse em investigações científicas por mais de cinco décadas (Ferrari, Palanza, Parmigiani, de Almeida and Miczek, 2005), e a quantidade de informação disponível sobre o assunto passou por um crescimento vigoroso nos últimos dez anos. A agressividade é um comportamento social complexo que evoluiu com a finalidade de defender ou obter recursos (Nelson & Trainor, 2007), e é conhecida como sendo parte de uma vasta gama de rituais de acasalamento em diversas espécies. Animais demonstram agressividade quando protegem a si mesmo, ou à sua prole, de predadores, na disputa por fêmeas e por comida, e para manter uma determinada ordem hierárquica em uma população ou comunidade (Popova, 2008). Tradicionalmente, é definida como comportamento excessivo que tem como intenção infligir dano físico a outro indivíduo (Soma, Scotti, Newman, Charlier and Demas, 2008). Dois subtipos de agressividade foram identificados em humanos: o subtipo controlado-instrumental, e o subtipo reativo-impulsivo; o segundo é considerado como impulsivo (associado com raiva), enquanto o primeiro é considerado mais proposital e orientado a um objetivo (Nelson & Trainor, 2007). Agressividade impulsivo é um fenótipo comportamental complexo e sua etiologia tem a contribuição de múltiplos sistemas cerebrais, assim como sua alta comorbidade com outros transtornos (Seo, Patrick & Kennealy, 2008). Agressividade instrumental, por outro lado, é muito frequentemente observada em psicopatas (von Borries *et al*, 2012), assim como a agressividade indireta, na qual um indivíduo tenta atingir outro através do uso de artimanhas sociais (Vaillancourt & Sunderani, 2011). Agressividade

por si só nunca foi considerada anormal; entretanto, a maior parte dos problemas acontecem quando a agressividade está associada a outro transtorno psicológico (Haller & Kruk, 2006). De fato, agressividade é um sintoma chave para uma vasta gama de transtornos psiquiátricos, tais como os transtornos de humor e de personalidade (Veenema & Neumann, 2007). Uso excessivo de drogas, esquizofrenia, autismo e transtorno bipolar são apenas alguns exemplos (Bronsard, Botbol & Tordjman, 2010; Kloke *et al.*, 2011; Soyka, 2011; Volavka, 2013).

Diversos experimentos com animais (Caramaschi, de Boer, de Vries, Koolhaas, 2008a; Kloke *et al.*, 2011; Jansen *et al.*, 2011) nos mostram que é possível, com o uso dos protocolos adequados, agravar o comportamento agressivo para que este chegue a níveis patológicos. Experiências sucessivas de vitórias contra outros animais podem causar um efeito conhecido como “efeito do vencedor”, que é capaz de elevar o comportamento agressivo para um nível patológico (Kloke *et al.*, 2011). Camundongos machos atacando fêmeas, ou então animais que estão anestesiados ou já submissos, são parâmetros comumente usados para indicar níveis anormais de agressividade.

Em humanos, o comportamento agressivo cresceu exponencialmente nas últimas duas décadas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2002, o número de vítimas fatais em conflitos interpessoais foi quase o dobro do de vítimas de guerra. (Krug *et al.*, 2002). Relatos mais recentes mostram que pelo menos 700.000 pessoas morrem por ano vítimas de violência excessiva (Bartolomeos *et al.*, 2007).

Existem diversas redes neurais associadas com o comportamento agressivo, em muitos níveis diferentes, e os estudos em agressividade compreendem muitas

espécies, desde peixes (Øverli *et al.*, 2004) passando por lagartos (Kabelik, Alix, Burford & Singh, 2013), pássaros (Maddison *et al.*, 2012), gatos (Bhatt, Zalcman, Hassanain & Siegel, 2005) e então camundongos, ratos e humanos. O eixo HPG, formado por hipotálamo, pituitária e gônadas, regula o nível de testosterona no organismo (Mehta & Josephs, 2010). Altos níveis de testosterona podem diminuir a atividade da região córtex orbitofrontal (OFC), localizado no córtex pré-frontal (pFC), e estimular o comportamento agressivo (Mehta & Beer, 2009). Um dos possíveis mecanismos pelos quais a testosterona pode levar a uma redução da atividade do OFC é através da regulação da serotonina, uma vez que já foi provado que andrógenos podem diminuir os níveis de mRNA de receptores de serotonina e causar uma inversão dos níveis serotoninérgicos no pFC medial (Ambar & Chiavegatto, 2009). A relação entre os níveis de testosterona e os níveis de cortisol, produto do eixo HPA (hipotálamo, pituitária e adrenocorticais), conhecido por se antagônico ao eixo HPG, aparentemente está associado à forma como a agressão é expressada (Montoya, Terburg, Bos & van Honk, 2012). Psicopatas, por exemplo, costumam mostrar uma relação testosterona/cortisol mais alta do que indivíduos normais (Glenn, Raine, Gao, Schug & Granger, 2011). A relação entre esses hormônios e a forma em que eles regulam o comportamento agressivo gerou evidências que apoiavam uma hipótese duo-hormonal (Mehta & Josephs, 2010), onde uma alta relação testosterona/cortisol levaria a níveis mais altos de agressividade, enquanto uma baixa relação testosterona/cortisol levaria a uma tendência maior de fugir do confronto (Montoya *et al.*, 2012).

Objetivos

O objetivo desta revisão sistemática foi analisar a influência de três neurotransmissores (dopamina, GABA e serotonina) no comportamento agressivo, através da busca por dados referentes à essas moléculas na literatura.

Métodos de coleta de dados

A coleta de dados foi feita através da busca nas bases de dados PUBMED (limitada de 2003 a 2013) e Web of Science (limitada de 2003 a 2013). As palavras-chave utilizadas nas buscas foram: agressividade, dopamina, GABA, humanos, ratos, córtex pré-frontal, núcleo da rafe e serotonina. As palavras-chave foram combinadas, em grupos de até três, com a palavra-chave “agressividade” aparecendo em todas as buscas para reduzir o espectro de possibilidades e manter a busca relativa ao tema. Os artigos encontrados foram então julgados por um pesquisador experiente na área e então incluídos ou excluídos. Do total de 198 artigos selecionados, 19 foram recusados por não se relacionarem diretamente ao tema. Dos 179 restantes, 58 foram utilizados para a elaboração desta revisão (figura 1).

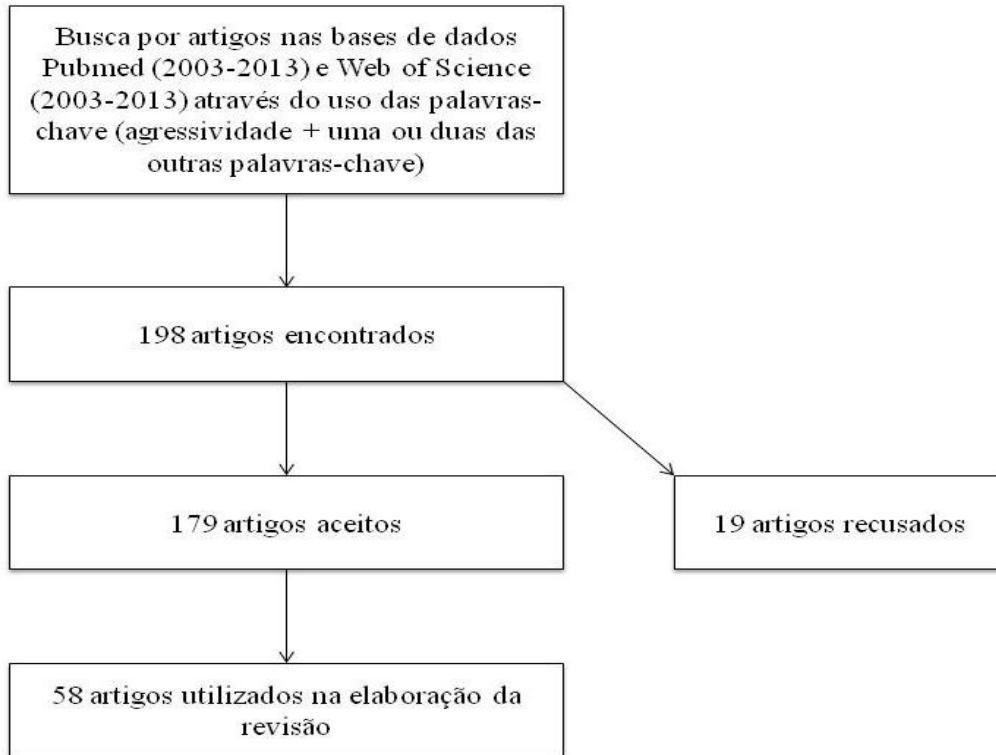


Figura 1: Fluxograma da metodologia de busca dos artigos utilizados na revisão.

Serotonina

A serotonina, ou 5-hidroxitriptamina, é um neurotransmissor clássico, muito associado ao humor. Sua caracterização foi feita em 1948 pelo pesquisador Maurice Rapport e seus níveis estão relacionados com fenômenos fisiológicos tais como motilidade gastrointestinal, tônus periférico venoso, tônus vascular cerebral e funcionamento das plaquetas. Sua presença é ampla em todo o reino animal. A serotonina também está relacionada a alterações de humor, e tem um papel importantíssimo em diversas patologias (como a Síndrome Serotoninérgica, a depressão, a ansiedade e o transtorno bipolar).

São conhecidos mais de dez receptores diferentes para serotonina, divididos em seis famílias: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆ e 5-HT₇ (Carr & Lucki, 2011; Artigas, 2013). A família 5-HT₁ é a maior e mais estudada. A maior parte dos neurônios serotoninérgicos encontram-se nos núcleos da rafe, e a maior parte das projeções

de neurônios serotoninérgicos do córtex pré-frontal derivam dessa região (Andrade & Haj-Damahne, 2013). O transportador de serotonina, chamado de 5-HTT, também aparenta estar vinculado ao comportamento agressivo (Jansen *et al.*, 2011). Esse transportador é um regulador chave da neurotransmissão serotoninérgica, removendo serotonina da fenda sináptica para o terminal pré-sináptico e, assim, determinando a magnitude e a duração da sinalização mediada por receptores pós-sinápticos (Jansen *et al.*, 2011).

Nas últimas décadas, a serotonina passou a ser conhecida como um dos neurotransmissores essenciais envolvidos no comportamento agressivo. Neurônios serotoninérgicos tem origem nos núcleos da rafe, que fica localizado na base do cérebro. Os axônios dos neurônios serotoninérgicos do núcleo da rafe chegam a praticamente todas as estruturas do cérebro (Celada, Puig and Artigas, 2013). A relação entre serotonina e agressividade é extremamente complexa; diferentes vias neuronais podem apresentar diferentes reações a uma mesma ferramenta farmacológica, dependendo de quais tipos de receptores estão presentes na via. Em geral, os níveis de serotonina demonstram uma capacidade inibitória no comportamento agressivo (Carrillo *et al.*, 2009). No entanto, também se sabe que no comportamento agressivo em sua forma funcional, na qual ele desempenha uma função comunicativa, existe uma relação positiva entre os níveis de 5-HT e a agressividade (Kulikov *et al.*, 2012). Ainda assim, atividade serotoninérgica aumentada, seja através do aumento dos níveis de precursores de 5-HT, do uso de inibidores da recaptção de serotonina, ou do uso de agonistas dos receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B}, é capaz de diminuir a expressão do comportamento agressivo (Nelson, 2007). Receptores 5-HT_{1B} estão, em sua maioria, localizados pré-sinápticamente nos terminais dos neurônios

serotoninérgicos dos núcleos da rafe, para modular a liberação de 5-HT (Suzuki, Han & Lucas., 2010). Ativação dos receptores 5-HT_{1B} inibe o comportamento agressivo, independentemente dos níveis de serotonina; presumivelmente, os efeitos comportamentais dos receptores 5-HT_{1B} refletem a modulação de sistemas associados com outros neurotransmissores (Nelson & Trainor, 2007).

Estudos demonstram que agonistas dos receptores 5-HT_{1A} exercem um potente efeito inibitório no comportamento agressivo, especialmente em animais com níveis altos ou agravados de agressividade; os níveis de serotonina encontrados no córtex pré-frontal de ratos agressivos foram menores nos animais que apresentaram maior sensibilidade dos autorreceptores 5-HT_{1A} (Caramaschi *et al.*, 2007). Esse achado sugere que a inibição dos neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe é um traço marcante de indivíduos muito agressivos. Portanto, manipulações farmacológicas que visem esses autorreceptores poderiam ser utilizadas com o intuito de reduzir os níveis de agressividade. As vastas evidências de que a serotonina apresenta efeito inibitório no comportamento agressivo levaram à formulação da “hipótese da deficiência de serotonina”.

Um resultado particularmente interessante indica que a serotonina não somente regula os níveis de agressividade, como também a resposta ao comportamento agressivo. Em um estudo com humanos, foi demonstrado que os níveis de serotonina podem ser associados com a resposta à injustiça, conforme demonstrado em uma aplicação do Jogo do Ultimato (Crockett, Clark, Tabibnia, Lieberman & Robbins, 2008). O Jogo do Ultimato consiste de dois jogadores: um deles recebe um montante em dinheiro, e faz uma oferta qualquer para o outro jogador. Se o jogador que recebe a oferta aceitá-la, cada jogador recebe a quantia acordada. Se o jogador que recebe a oferta recusá-la, no entanto, nenhum

dos jogadores recebe nada. A hipótese central do jogo é de que o jogador que recebe a oferta fará a menor oferta possível (para manter-se com o máximo de dinheiro), enquanto o outro jogador sempre aceitará qualquer oferta (já que ele não receberia nenhuma quantia, qualquer valor é válido). No entanto, o que se observou foi que sempre que os níveis de serotonina eram baixos, o indivíduo que recebia uma oferta baixa parecia estar significativamente mais disposto a retaliar, ainda que eles próprios não tenham relatado nenhuma alteração em seu humor ou em sua capacidade de julgamento sobre a justiça da oferta. Esses dados também apoiam o envolvimento da serotonina no comportamento agressivo defensivo.

De fato, existem evidências que a redução do comportamento agressivo defensivo ao longo de gerações leva a um metabolismo serotoninérgico anômalo; o modelo animal utilizado foram as raposas prateadas, uma forma melânica da raposa vermelha comum (*Vulpes vulpes*), e as raposas selecionadas para apresentar comportamento agressivo defensivo baixo apresentaram níveis de serotonina muito mais altos em regiões específicas do cérebro (Popova, 2004). Diferenças nos níveis de serotonina do córtex pré-frontal também são consideradas como fator-chave para explicar o comportamento agressivo excessivo de algumas linhagens de ratos, como Short-Attack-Latency (SAL) e Long-Attack-Latency (LAL) (Caramaschi *et al.*, 2008b). Essas linhagens são utilizadas como modelos devido aos seus altos (SAL) ou baixos (LAL) índices de agressividade inata. Conforme demonstrado por Veenema & Neumann, em 2007, ratos SAL apresentam níveis muito mais altos de receptores 5HT_{1A} pós-sinápticos no hipocampo e maior capacidade de ligação do que os ratos LAL, acompanhados por níveis mais altos de resposta à serotonina, mas sem diferença

nos níveis de autorreceptores $5HT_{1A}$ pré-sinápticos nos núcleos da rafe. Este não é um caso isolado no qual a serotonina estimula o comportamento agressivo: Olivier (2004) mostrou, com dados publicados e citações a dados não publicados, evidências de que os receptores $5HT_{1B}$ podem, na realidade, induzir comportamento agressivo ao invés de inibi-lo. Apesar da volumosa quantidade de pesquisa sobre a relação de 5-HT com agressividade, seu papel preciso ainda é desconhecido.

Ainda que fêmeas não sejam comumente utilizadas como modelos para agressividade, comportamento agressivo maternal pós-parto é uma forma de se induzir um estado agravado de agressividade em fêmeas, e que pode trazer informações sobre como o comportamento agressivo funciona em fêmeas. Da Veiga *et al.*, em 2011, utilizou um protocolo de instigação social em fêmeas, após o parto, para induzir comportamento agressivo, utilizando agonistas totais e seletivos para os receptores $5HT_{1A}$ e $5HT_{1B}$ (8-OH-DPAT e CP-93,129, respectivamente). 8-OH-DPAT é um agonista muito conhecida e vastamente utilizado, com potentes efeitos de redução no comportamento agressivo, apesar de também induzir hipotermia (de Boer, 2005); CP-93,129 é utilizado para reduzir o comportamento agressivo, além de também aumentar os níveis de comportamento exploratório não-agressivo e não-social em ratos machos (de Boer, 2005), e os comportamentos de cheirar e recuar em ratas fêmeas pós-parto (da Veiga *et al.*, 2007). Surpreendentemente, no entanto, 8-OH-DPAT, quando injetado na região dorsal dos núcleos da rafe (DRN), induz um aumento dos níveis de agressividade em fêmeas pós-parto (da Veiga, 2011). Esse achado demonstra a complexidade do sistema serotoninérgico, e como ele funciona de formas diferentes nos diferentes gêneros. Além disso, os níveis de serotonina

também se relacionam com os níveis de outros neurotransmissores, como o GABA, conforme será discutido posteriormente nesta revisão.

Dopamina

A 3-hidróxi-triptamina, ou dopamina (DA), é um neurotransmissor pertencente à família das catecolaminas (Hansen, 2012). O sistema dopaminérgico está envolvido no controle dos movimentos, no sistema de recompensa (Arias-Carrión, 2010) e na persistência da memória de longa duração (Cammarotta, 2009). Ainda que os neurônios dopaminérgicos representem menos de 1% da população total de neurônios, eles tem um profundo efeito no funcionamento do cérebro (Arias-Carrión, 2007). Projeções neurais do sistema dopaminérgico incluem aquelas que partem da área tegumentar ventral até o nucleus accumbens e até o córtex pré-frontal, assim como as que partem da substância negra (Arias-Carrión, 2007).

O papel da DA no comportamento agressivo ainda não é precisamente conhecido. O sistema dopaminérgico está ativado quando um animal agressor encontra um defensor, conforme demonstrado por Ferrari *et al.*, 2003. No experimento citado, foi demonstrado que quando um rato residente era submetido a um encontro agressivo depois de um intervalo determinado, os níveis de dopamina aumentavam em antecipação ao confronto, assim como os níveis de serotonina. Ambos os neurotransmissores estão envolvidos não somente no comportamento agressivo, como também no enfrentamento do stress, já que tanto eventos prazerosos quanto eventos estressantes ativam o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico (Miczek, 2004). Existem evidências crescentes de uma forte participação da DA no comportamento agressivo, já que

ratos *knockout* para o transportador DAT-, responsável por controlar os níveis extracelulares de dopamina, e também os níveis de expressão dos receptores D₁ e D₂, apresentaram maior reatividade e agressividade, níveis mais altos de DA extracelular e níveis mais baixos dos receptores D₁ e D₂ (Rodríguez, Chu, Caron and Wetsel, 2004). Esses dados, na verdade, são surpreendentes, já que antagonistas dos receptores D₁ e D₂ são tidos como inibidores de comportamento agressivo (Nelson & Trainor, 2007). Um exemplo bem conhecido que demonstra essa capacidade inibitória é a droga antagonista de receptores D₂ chamada risperidona, comumente utilizada para reduzir o comportamento agressivo associado com stress e excitação (Nelson & Trainor, 2007). O uso de risperidona é comum em pacientes com autismo e esquizofrenia, já que ambas as condições apresentam comportamento agressivo anormal (Bronsard *et al.*, 2010; Soyka, Graz, Bottlender, Dirschedl and Schoech, 2007).

O envolvimento da DA na regulação do comportamento agressivo pode estar associado à motivação competitiva. O comportamento agressivo se apresenta quando existe uma necessidade de conflito entre indivíduos, e a interpretação desse confronto como uma disputa por recursos faz o envolvimento da dopamina um tanto previsível, devido ao seu papel central no sistema de recompensa (Arriás-Carrion *et al.*, 2010). Além disso, os níveis de DA estão associados à tomada de riscos, já que avaliação de riscos é baseada na relação entre a recompensa a ser recebida e o risco a ser corrido, o que só torna o papel da DA na agressividade ainda mais importante. O experimento conduzido por Riba *et al.* (2008) torna essa relação mais clara. Pramipexol, um agonista dos receptores D₂ e D₃ que parece estar envolvido com vício em apostas quando utilizado em pacientes com doença de Parkinson, foi administrado em pacientes

saudáveis durante uma tarefa simples de loteria, como parte de um estudo duplo-cego controlado com um grupo placebo, em uma tentativa de simular os efeitos deste agonista dopaminérgico em pacientes afetados com a doença, conhecida por diminuir os níveis de DA nas vias nigrostriatais. O resultado encontrado foi um aumento significativo no número de decisões arriscadas tomadas pelos pacientes, associada à uma menor ativação dos sistemas dopaminérgicos quando as decisões eram seguidas por lucros que superavam as expectativas dos pacientes. Essa redução na sensibilidade à recompensas pode explicar porque os pacientes estão sempre tomando decisões cada vez mais arriscadas; de acordo com os autores, essa dessensibilização no sistema de recompensa leva à busca por recompensas ainda maiores, pois os pacientes não se sentem tão recompensados quanto uma pessoa normal se sentiria. No entanto, os pacientes tratados com L-Dopa, precursor da dopamina, não apresentam esse mesmo padrão. Essas diferenças ilustram claramente a heterogeneidade das funções desempenhadas pelos diferentes tipos de receptores dopaminérgicos, e demonstram também uma complexidade que explica o porque os mecanismos de regulação dopaminérgicos no sistema de recompensa são tão pouco compreendidos.

Ácido Gama-aminobutírico (GABA)

GABA é amplamente conhecido como o principal neurotransmissor inibitório no cérebro de mamíferos. É uma molécula extremamente antiga, encontrada em plantas, fungos e bactérias, mas também em cnidários, insetos e mamíferos, e apresenta papel inibitório até no mais simples dos sistemas nervosos, o dos hidrozóários (Gou, Wang & Wang, 2012). É sintetizado a partir

de seu precursor, L-glutamato, por um processo de descarboxilação através da enzima glutamato descarboxilase (GAD) (Wassef, Baker & Kochan, 2003). Existem três tipos de receptores para GABA: GABA_A-R e GABA_C-R são ionotrópicos, enquanto GABA_B-R é metabotrópico e associado à proteína G; sendo GABA_A-R o mais bem caracterizado dos três (Wassef *et al.*, 2003), e amplamente encontrado no SNC, tanto pré- quanto pós-sinapticamente (Sankar, 2013).

O envolvimento do GABA no comportamento agressivo é, em sua maior parte, relacionado à sua ação inibitória, mas as evidências são contraditórias. Estudos que manipulam diretamente os níveis de GABA apontam para uma correlação inversa com o comportamento agressivo, conforme demonstrado por Miczek, Fish & De Bold (2003). No entanto, estudos utilizando moduladores alostéricos positivos de GABA, tais como o álcool, podem aumentar os níveis de agressividade, conforme demonstrado por de Almeida *et al.* (2005). Esse aumento pode ser relacionado com a atividade dos receptores de GABA_A na região dorsal dos núcleos da rafe, como será discutido posteriormente.

Interessantemente, enquanto os receptores GABA_A são associados com uma diminuição no comportamento agressivo, ainda que seus moduladores positivos possam induzir um aumento, receptores GABA_B, por outro lado, são diretamente relacionados com comportamento agressivo agravado. Takahashi, Kwa, DeBold & Miczek (2010a) demonstraram que a ativação farmacológica dos receptores GABA_B na região DRN, desempenha uma importante função no comportamento agressivo agravado. Esse resultado também ajuda a elucidar a interação entre GABA e 5-HT, já que os neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe são responsáveis pela regulação dos níveis de serotonina do cérebro. Lentamente, as

muitas nuances do comportamento agressivo agravado estão sendo desvendadas, e dados referentes não somente a cada neurotransmissor isoladamente, mas também a como eles regulam uns aos outros, desempenham uma função central na descoberta de alternativas terapêuticas para o comportamento agressivo patológico.

GABA também está associados à proteção da prole em fêmeas, e os receptores GABA_A no Septo Lateral (LS) estão envolvidos na agressividade em fêmeas, como demonstrado por Lee & Gammie em 2009. Neste estudo, o uso de benzodiazepínicos, que, como o álcool, são reguladores alostéricos positivos da atividade de GABA, levou a um aumento da agressividade nas fêmeas em período pós-parto, e a administração periférica do agonista de GABA_A clordiazepóxido (CDP), também aumentou a agressividade, ainda que receptores GABA_A sejam associados com supressão de agressividade. Um ano depois, os mesmos autores (Lee & Gammie, 2010), publicaram um novo estudo mostrando um perfil diferente na região caudal da substância cinzenta periaqueductal (cPAG); CDP não aumentou o comportamento agressivo, enquanto bicuculina, que age como antagonista de receptores GABA_A, reduziu significativamente a agressividade em fêmeas, mas não fez efeito quando injetado na substância cinzenta aqueductal (Aq). Embora ainda sejam necessárias muitos estudos para se elucidar a complexa atividade do GABA no comportamento agressivo, os receptores GABAérgicos já são alvos terapêuticos importantes para regular a agressividade.

Integração de sistemas de neurotransmissores

Conforme citado acima, GABA é relatado com um regulador dos níveis de serotonina, devido aos níveis de receptores GABAérgicos localizados na região dorsal dos núcleos da rafe (Takahashi *et al.*, 2010 a,b), e tanto GABA_A quanto GABA_B estão envolvidos nessa regulação. Ativação dos receptores GABAérgicos em neurônios serotonérgicos pode levar a níveis mais altos de 5-HT na região medial do córtex pré-frontal (mPFC), que, portanto, induzem agressividade. É notável, no entanto, que os receptores de GABA na região medial dos núcleos da rafe não apresentam efeito agravante no comportamento agressivo, o que demonstra que os neurônios serotonérgicos nas regiões medial e dorsal dos núcleos da rafe desempenham papéis diferentes no comportamento agressivo. Isso pode se dever ao fato de que essas regiões projetam suas eferências para áreas diferentes: a região medial (MRN), em grande parte, relacionada ao hipocampo dorsal e ao núcleo septal medial, enquanto a região dorsal (DRN) projeta para o estriado dorsal, hipocampo ventral, amígdala, nucleus accumbens e córtex cerebral (Mokler, Dugal, Hoffman and Morgane, 2009). A extrema complexidade da atividade desses neurotransmissores é uma das principais complicações no estudo do comportamento agressivo, e existe uma certa dificuldade em estabelecer relações causais entre as atividades dos neurotransmissores.

De fato, outros neurotransmissores e hormônios estão envolvidos também, pois é sabido que altos níveis de cortisol, por exemplo, estão associados com agressividade, mas somente quando presentes em machos com altos níveis de testosterona (Montoya *et al.*, 2012). O óxido nítrico é associado com sensibilidade à dor, e animais *knockout* para a enzima óxido nítrico sintase apresentam aumento na duração de comportamentos agressivos (Nelson, Trainor,

Chiavegatto and Demas, 2006). Existem muitos exemplos de como diferentes neurotransmissores e hormônios estão envolvidos no comportamento agressivo, e seus efeitos não são precisamente conhecidos nos diversos modelos animais utilizados para os estudos de agressividade. Apesar do impacto desses estudos no tratamento da agressividade patológica em humanos, ainda assim é muito importante entender o comportamento agressivo em animais, não somente para ajudar a compreender a agressividade sob uma perspectiva evolutiva, mas também para propósitos de conservação, pois é importante saber como os indivíduos de uma determinada espécie reagem contra predadores e outros competidores antes de reintroduzi-los na natureza. As diversas facetas de como o entendimento do comportamento agressivo poderiam beneficiar a ciência são comumente ofuscadas pelo “uso terapêutico”, mas essa atitude é uma desvalorização do potencial dos estudos com comportamento agressivo.

Perspectivas

Existem diversas novas metodologias que podem ser utilizadas para ampliar a nossa compreensão de como o comportamento agressivo funciona. A epigenética é uma “estrela em ascensão”, e a pesquisa nessa área tem um potencial fantástico de esclarecer como exatamente as modificações ambientais agem para regular e estimular o comportamento agressivo. Novas abordagens nos neurotransmissores clássicos, tais como procurar novas interações entre eles também é uma imensa oportunidade. Além disso, o comportamento agressivo deve ser analisado não somente como uma condição de saúde, mas também sob uma óptica ambiental: a reintegração de um animal traumatizado ou isolado ao seu ambiente natural pode representar mais uma ameaça do que uma ajuda ao

reestabelecimento de uma população. Esta análise atrairia a atenção de diversas instituições de conservação ambiental, e criaria oportunidades para outros profissionais que não estão diretamente associados à saúde, como os etólogos, contribuir com suas próprias perspectivas na pesquisa. Nas atuais condições climáticas, ambientais e dos recursos naturais, existem barreiras que devem ser atenuadas entre as pesquisas focadas na saúde e no ambiente, e o comportamento agressivo oferece uma grande oportunidade para isso.

Conclusão

A agressividade é um comportamento que, embora necessário, traz sérios riscos, não somente ao indivíduo como à sociedade. O número de vítimas fatais em conflitos aumenta a cada ano, e a compreensão do comportamento agressivo, de seus mecanismos e origens fisiológicas e sociais precisa evoluir para que possam ser criadas medidas de controle em relação aos níveis patológicos de agressividade. No entanto, uma parte significativa desse aumento no comportamento agressivo deriva não de fatores ambientais diretos, como o stress ou a provocação, mas sim de uma lógica social na qual “vencer sempre é importante”, onde os indivíduos são severamente punidos por seus erros e pouco recompensado pelos seus acertos. Essas situações criam frustrações e sentimentos de injustiça que podem levar (ou criar) indivíduos propensos a explosões de comportamento agressivo a expressarem com mais frequência esse comportamento. Uma compreensão mais clara dos mecanismos envolvidos com o comportamento agressivo faz-se necessária para que se possam criar fármacos capazes de suprimir o comportamento agressivo de forma mais eficiente e com menores influências em outros comportamentos.

REFERÊNCIAS

- Ambar, G., Chiavegatto, S., 2009. *Anabolic-androgenic steroid treatment induces behavioral disinhibition and downregulation of serotonin receptor messenger RNA in the prefrontal cortex and amygdale of mice. Genes, Brain and Behavior, 8, 161-173.*
- Arias-Carrión, O., Pöppel, E., (2007). *Dopamine, learning, and reward-seeking behavior. Acta Neurobiologiae Experimentalis, Vol. 67, 481-488.*
- Arias-Carrión, O., Stamelou, M., Murillo-Rodríguez, E., Menéndez-González, M., Pöppel, E., (2010). *Dopaminergic reward system: a short integrative review. International Archives of Medicine, Vol. 3, No. 24.*
- Bartolomeos, K., Brown, D., Butchart, A., Harvey, A., Meddings, D., Sminkey, L., 2007. *Third Milestones of a Global Campaign for Violence Prevention Report. WHO Library Cataloguing-In-Publication Data.*
- Bhatt, S., Zalcman, S., Hassanain M., Siegel, A., 2005. *Cytokine modulation of defensive rage behavior in the cat: role of GABA_A and interleukin-2 receptors in the medial hypothalamus. Neuroscience, 133, 17-28.*
- Bronsard, G., Botbol, M., Tordjman, S., 2010. *Aggression in Low Functioning Children and Adolescents with Autistic Disorder. Plos One, 5 (12), e14358. DOI:10.1371/journal.pone.0014358.*
- Cammarota, M., Rossato, J. I., Bevilacqua L. R. M., Izquierdo I., Medina J. H., 2009. *Dopamine controls persistence of long-term memory storage. Science, 325, 1017-1020.*
- Caramaschi, D., de Boer, S. F., de Vries, H., Koolhaas, J. M., 2008a. *Development of violence in mice through repeated victory along with changes in prefrontal cortex neurochemistry. Behavioural Brain Research, 189, 263-272.*

- Caramaschi, D., de Boer, S. F., Koolhaas, J. M., 2007. *Differential role of the 5-HT_{1A} receptor in aggressive and non-aggressive mice: An across-strain comparison.* *Physiology & Behavior*, 90, 590-601. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.11.010.
- Caramaschi, D., de Boer, S. F., Koolhaas, J. M., 2008b. *Is hyper-aggressiveness associated with physiological hypoarousal? A comparative study on mouse lines selected for high and low aggressiveness.* *Physiology & Behavior*, 95, 591-598. DOI: 10.1016/j.physbeh.2008.08.019.
- Carrillo, M., Ricci, L.A., Coppersmith, G. A., Melloni Jr., R. H., 2009. *The effect of increased serotonergic transmission on aggression: a critical meta-analytical review of preclinical studies.* *Psychopharmacology*, 205, 349-368. DOI 10.1007/s00213-009-1543-2.
- Celada, P., Puig, M. V., Artigas, F., 2013. *Serotonin modulation of cortical neurons and networks.* *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7. DOI 10.3389/fnint.2013.00025.
- Crockett, M. J., Clark, L., Tabibnia, G., Lieberman, M. D., Robbins, T. W., 2008. *Serotonin modulates behavioral reactions to unfairness.* *Science*, 320, 1739.
- Da Veiga, C. P., Miczek, K. A., Lucion, A. B., de Almeida, R. M. M., 2011. *Social instigation and aggression in postpartum female rats: role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors in the dorsal raphe nucleus and prefrontal cortex.* *Psychopharmacology*, 213, 475-487. DOI: 10.1007/s00213-010-2083-5.
- Da Veiga, C. P., Miczek, K. A., Lucion, A. B., de Almeida, R. M. M., 2007. *Effect of 5-HT_{1B} receptor agonists injected into the prefrontal cortex on maternal aggression in rats.* *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 40, 825-830.

- De Almeida, R. M. M., Ferrari, P. F., Parmigiani, S., Miczek, K. A., 2005. *Escalated aggressive behavior: Dopamine, serotonin and GABA. European Journal of Pharmacology, 526, 51-64.*
- De Boer, S. F., Koolhaas, J. M., 2005. *5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists and aggression: A pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. European Journal of Pharmacology, 526, 125-139. DOI 10.1016/j.ejphar.2005.09.065.*
- Ferrari, P. F., van Erp, A. M. M., Tornatzky, W., Miczek, K.A., 2003. *Accumbal dopamine and serotonin in anticipation of next aggressive episode in rats. European Journal of Neuroscience, 17, 371-378. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02447.*
- Ferrari, P.F., Palanza, P., Parmigiani, S., de Almeida, R. M. M., Miczek, K.A., 2005. *Serotonin and aggressive behavior in rodents and nonhuman primates: Predispositions and plasticity. European Journal of Pharmacology, 526, 259-273.*
- Glenn, A.L., Raine, A., Gao, Y., Schug, R.A., Granger, D. A, 2011. *Increased Testosterone-to-Cortisol Ratio in Psychopathy. Journal of Abnormal Psychology, 120, no. 2, 389-399. DOI 10.1037/a0021407.*
- Gou, Z., Wang, X., Wang, W., 2012. *Evolution of neurotransmitter gamma-aminobutyric acid, glutamate and their receptors. Zoological Research, 33, 75-81.*
- Haller, J; Kruk, M.R., 2006. *Normal and abnormal aggression: human disorders and novel laboratory models; Neuroscience and Biobehavioral Reviews, No. 30, 292-303.*

- Hansen, N., Manahan-Vaughan, D., 2012. *Dopamine D1/D5 receptors mediate informational saliency that promotes persistent hippocampal long-term plasticity. Cerebral Cortex Advance Access, 2012. DOI 10.1093/cercor/bhs362.*
- Jansen, F., Heiming, S. R., Kloke, V., Kaiser, S., Palme, R., Lesch, K-P., Sachser, N., 2011. *Away game or home match: The influence of venue and serotonin transporter genotype on the display of offensive aggression. Behavioural Brain Research, 219, 291-301.*
- Kabelik, D., Alix C. V., Burford, E. R., Singh, L. J., 2013. *Aggression- and sex-induced neural activity across vasotocin populations in the brown anole. Hormones and Behavior, 63, 437-446.*
- Kloke, V., Jansen, F., Heiming, R. S., Palme, R., Lesch, K-P., Sachser, N., 2011. *The winner and loser effect, serotonin transporter genotype, and the display of offensive aggression. Psychology & Behavior, 103, 565-574.*
- Krug E.G. et al., eds. *World report on violence and health.* Geneva, World Health Organization, 2002
- Kulikov, A. V., Osipova D. V., Naumenko V. S., Terenina E., Mormède, P., Popova, N. K., 2012. *A pharmacological evidence of positive association between mouse intermale aggression and brain serotonin metabolism. Behavioural Brain Research, 233, 113-119.*
- Lee, G., Gammie, S. C., 2009. *GABA_A receptor signaling in the lateral septum regulates maternal aggression in mice. Behavioral Neuroscience, 123, 6, 1169-1177.*

- Lee, G., Gammie, S. C., 2010. *GABA_A receptor signaling in caudal periaqueductal gray regulates maternal aggression and maternal care in mice. Behavioural Brain Research, 213, 230-237.*
- Maddison, C.J., Anderson R. C., Prior, N. H., Taves, M. D., Soma, K. K., 2012. *Soft song during aggressive interactions: Seasonal changes and endocrine correlates in song sparrows. Hormones and Behavior, 62, 455-463.*
- Mehta, P. H., Beer, J., 2009. *Neural mechanisms of the testosterone-aggression relation: The role of the orbitofrontal cortex. Journal of Cognitive Neuroscience, 22, no.10, 2357-2368.*
- Mehta, P. H., Josephs, R.A., 2010. *Testosterone and Cortisol jointly regulate dominance: Evidence for a dual-hormone hypothesis. Hormones and Behavior, 58, 898-906.*
- Miczek, K. A., Fish, E. W., De Bold, J. F., 2003. *Neurosteroids, GABA_A receptors and escalated aggressive behavior. Hormones and Behavior, 44, 242-257.*
- Miczek, K.A., Faccidomo, S., de Almeida, R. M. M., Bannai, M., Fish, E. W., Debold, J. F., 2004. *Escalated aggressive behavior. Annals of the New York Academy of Sciences, 1036, 336-355. DOI: 10.1196/annals.1330.021.*
- Mokler, D. J., Dugal, J. R., Hoffman, J. M., Morgane, P. J., 2009. *Functional interrelations between nucleus raphé dorsalis and nucleus raphé medianus: A dual probe microdialysis study of glutamate-stimulated serotonin release. Brain Research Bulletin, 78, 132-138.*
- Montoya, E. R., Terburg, D., Bos, P. A., van Honk, J., 2012. *Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. Motivation and emotion, 36, 65-73.*

- Nelson, R. J., Trainor, B. C., Chiavegatto, S., Demas, G. E., 2006. *Pleiotropic contributions of nitric oxide to aggressive behavior. Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 346-355.
- Nelson, R.J, Trainor, B.C., 2007. *Neural mechanisms of aggression. Nature Reviews*, 8, 536-546.
- Olivier, B., 2004. *Serotonin and Aggression. Annals of the New York Academy of Sciences*, 1036, 382-392. DOI: 10.1196/annals.1330.022.
- Øverli, Ø., Korzan, J. W., Höglund, E., Winberg, S., Bollig, H., Watt, M., Forster, G. L., Barton, B. A., Øverli, E., Renner, K.J., Summers, C. H., 2004. *Stress coping style predicts aggression and social dominance in rainbow trout. Hormones and Behavior*, 45, 235-241.
- Popova, N. K., 2004. *The role of brain serotonin in the expression of genetically determined aggressive behavior. Russian Journal of Genetics*, 40 (6), 770-778. [Article in Russian, translated by MAIK "Nauka/Interperiodica"].
- Popova, N.K., 2008. *From gene to aggressive behavior: the role of brain serotonin. Neuroscience and Behavioral Psychology*, 38, no. 5.
- Riba, J., Krämer, U. M., Heldmann, M., Richter, S., Münte, T. F., 2008. *Dopamine agonist increases risk taking but blunts reward-related brain activity. Plos One*, 3 (6).
- Rodriguiz, R. M., Chu, R., Caron, M. G., Wetsel, W. C., 2004. *Aberrant responses in social interaction of dopamine transporter knockout mice. Behavioural Brain Research*, 148, 185-198. DOI 10.1016/S0166-4328(03)00187-6.
- Sankar, R., 2012. *GABA_A receptor physiology and its relationship to the mechanism of action of the 1,5-benzodiazepine clobazam. CNS Drugs*, 26, 3, 229-244.

- Seo, D., Patrick, C. J., Kennealy, J. P., 2008. *Role of serotonin and dopamine interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders*. *Aggressive and Violent Behavior*, 13 (5), 383-395. DOI 10.1016/j.avb.2008.06.003.
- Soma, K. K., Scotti, M-A. L., Newman, A. E. M., Charlier, T. D., Demas, G. E., 2008. *Novel mechanisms for neuroendocrine regulation of aggression*. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 29, 476-489.
- Soyka, M., 2011. *Neurobiology of Aggression and Violence in Schizophrenia*. *Schizophrenia Bulletin*, Vol. 37, no. 5, 913-920. DOI 10.1093/schbul/sbr103.
- Soyka, M., Graz, C., Bottlender, R., Dirschedl, P., Schoech, H., 2007. *Clinical correlates of later violence and criminal offences in schizophrenia*. *Schizophrenia research*, 94, 89-98.
- Suzuki, H., Han, S. D., Lucas, L. R., 2010. *Chronic passive exposure to aggression decreases D2 and 5-HT_{1B} receptor densities*. *Physiology & Behavior*, 99, 562-570. DOI 10.1016/j.physbeh.2010.01.018.
- Takahashi, A., Kwa, C., DeBold, J.F., Miczek, K. A., 2010b. *GABA_A receptors in the dorsal raphe nucleus of mice: escalation of aggression after alcohol consumption*. *Psychopharmacology*, 211, 467-477.
- Takahashi, A., Shimamoto, A., Boyson, C. O., De Bold, J. F., Miczek, K.A., 2010a. *GABA_B receptor modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus and escalation of aggression in mice*. *The Journal of Neuroscience*, 30 (35), 11771- 11780
- Vaillancourt, T., Sunderani, S., 2011. *Psychopathy and indirect aggression: The roles of cortisol, sex and type of psychopathy*. *Brain and Cognition*, 77, 170-175.

- Veenema, A. H., Neuman, I. D., 2007. *Neurobiological Mechanisms of Aggression and Stress Coping: A Comparative Study in Mouse and Rat Selection Lines*. *Brain, Behavior and Evolution*, 70, 274-285. DOI: 10.1159/000105491.
- Von Borries, A. K. L., Volman, I., de Bruijn, E. R. A., Bulten B. H., Verkes, R. J., Roelofs, K., 2012. *Psychopaths lack the automatic avoidance of social threat: Relation to instrumental aggression*. *Psychiatry Research*, 200, 761-766.
- Voravka, J., 2013. *Violence in schizophrenia and bipolar disorder*. *Psychiatria Danubina*, Vol. 25, No. 1, 24-33.
- Wassef, A, Baker, H., Kochan, L. D., 2003. *GABA and schizophrenia: A review of basic science and clinical studies*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23, 6, 601-640.