

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS

OSMAR GASPARINI TERRA

**RELAÇÃO ENTRE O COMPORTAMENTO AGRESSIVO E/OU VIOLENTO  
E ALTERAÇÕES NA NEUROIMAGEM: REVISÃO SISTEMÁTICA**

PORTO ALEGRE, 2009

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA E CIÊNCIAS DA SAÚDE  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: NEUROCIÊNCIAS

OSMAR GASPARINI TERRA

**RELAÇÃO ENTRE O COMPORTAMENTO AGRESSIVO E/OU VIOLENTO  
E ALTERAÇÕES NA NEUROIMAGEM: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado submetida ao  
Curso de Pós-Graduação em Medicina e  
Ciências da Saúde – Concentração em  
Neurociências – da Pontifícia Universidade  
Católica do Rio Grande do Sul como  
requisito parcial para a obtenção do título  
de mestre em Ciências da Saúde:  
Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa  
Co-orientadora: Profa. Dra. Mirna Wetters Portugal

PORTO ALEGRE, 2009

**DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)**

T323r Terra, Osmar Gasparini

Relação entre o comportamento agressivo e/ou violento e alterações na neuroimagem: revisão sistemática / Ormar Gasparini Terra. Porto Alegre: PUCRS, 2012.

90 f.: gráf. il. tab.

Orientador: Prof. Dr. Jaderson Costa da Costa.

Coorientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dra<sup>a</sup>. Mirna Wetters Portuguez.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Mestrado em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Neurociências.

1. TRANSTORNO DA CONDUTA. 2. TRANSTORNO DA PERSONALIDADE ANTISOCIAL. 3. AGRESSÃO. 4. VIOLÊNCIA. 5. DIAGNÓSTICO POR IMAGEM. 6. IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. 7. CÉREBRO/fisiopatologia. 8. MAPEAMENTO ENCEFÁLICO. 9. MAUS-TRATOS INFANTIS. 10. ESTUDOS DE CASOS E CONTROLES. 11. ESTUDOS DE COORTES. 12. REVISÃO. I. Costa, Jaderson Costa da. II. Portuguez, Mirna Wetters. III. Título.

C.D.D. 155.232

C.D.U. 616.8:316.62(043.3)

N.L.M. WL 141.5.M2

OSMAR GASPARINI TERRA

**RELAÇÃO ENTRE O COMPORTAMENTO AGRESSIVO E/OU VIOLENTO  
E ALTERAÇÕES NA NEUROIMAGEM: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado submetida ao  
Curso de Pós-Graduação em Medicina e  
Ciências da Saúde – Concentração em  
Neurociências – da Pontifícia Universidade  
Católica do Rio Grande do Sul como  
requisito parcial para a obtenção do título  
de mestre em Ciências da Saúde:  
Neurociências

Aprovado em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2009

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ivan Izquierdo

Prof. Dr. Luis Augusto Rohde

Prof. Dr. André Luis Fernandes Palmira

Profa. Dra. Magda Lahorgue Nunes (*Membro Suplente*)

*À **Alessandra Schneider**, minha esposa amada, pela compreensão e pela dedicação carinhosa em cada minuto compartilhado com minhas dúvidas e dificuldades. O teu consentimento, a tua parceria e o teu entusiasmo tornaram bem mais leve e iluminaram essa tarefa.*

## AGRADECIMENTOS

A decisão de fazer o Mestrado é a tentativa de regatar um sonho que começou há 35 anos, durante o curso de medicina na Universidade Federal do Rio de Janeiro, e que foi interrompido pela Ditadura. Muito importante, nessa disposição, foi uma conversa que tive com meu amigo e parceiro de caminhadas, Danilo Rolim de Moura. E a decisão tomada justamente no período mais improvável da minha vida para tal objetivo. Assoberbado pelas demandas de uma função pública absorvente, assumindo uma agenda nacional da Saúde Pública, e ganhando mais um filho! O tempo para estudar foi, literalmente, “arrancado a fórceps”! Foram necessárias muitas madrugadas insones, muitas horas nos saguões de aeroportos, muitos outros compromissos adiados, muitos fins-de-semana de privação da companhia das pessoas queridas, além da paciência e boa-vontade de todos os Professores com quem convivi. Foi decisivo o estímulo e o animo contagiante do meu orientador e amigo Jaderson Costa. Com seu invejável conhecimento, com toda a simplicidade de quem conhece profundamente o assunto a que se dedica, e com sua inesgotável empatia, ele criou um ambiente de prazeroso exercício intelectual, que tornou alegre e instigante cada tarefa, por mais penosa que pudesse ser. A ele agradeço também a coragem que demonstrou ao enfrentar debates, durante a elaboração desta tese, posicionando-se firmemente ao lado da ciência. Colocando todo o peso do seu nome nisso, sem dúvida, ele ajudou a acender mais algumas velas para iluminar a escuridão. Também sou muito grato à Mirna Portugal, amiga e co-orientadora, que aliou sua enorme competência profissional, com uma cobrança muito bem-humorada de metas e de foco nos objetivos. Não é demais lembrar duas pessoas extremamente importantes que foram: o Vitor de Andrade Souza e o Lucas Schilling que ajudaram muito nos caminhos metodológicos e no levantamento de informações. Outra participação imprescindível foi da Andrea Tavares, na revisão do texto e de suas referências. Importante apoio foi também proporcionado pelo Alberto Tomasi, que me ajudou a otimizar o tempo, auxiliando nas questões burocráticas, e tornando mais leve minha agenda. Todos, de uma forma ou de outra, me

proporcionaram a possibilidade de retomar esse sonho antigo, provando que sempre podemos realizar aquilo que desejamos muito. Esse talvez seja o maior legado que posso deixar para o Arthur e o Enzo, meus ainda pequenos e muito amados filhos.

## RESUMO

Estudos sobre a neurobiologia do comportamento violento sugerem que, em geral, altos níveis de agressão estão associados com anormalidades estruturais e funcionais do cérebro. Entretanto, a relação entre anormalidades cerebrais e agressão, ainda não foi sistematicamente estudada, mas são muitas as evidências de que o funcionamento anormal de diferentes regiões do cérebro possa estar associado com a agressão e psicopatia.

**Objetivo:** Esse estudo teve como objetivo fazer uma revisão sistemática, de relatos da literatura, sobre anormalidades cerebrais e agressão, na tentativa de identificar as evidências disponíveis e desenvolver hipóteses para estudos futuros.

**Metodologia:** Foram utilizadas as bases de dados do Medline e PsycINFO de 1987 a 2008, com intuito de identificar estudos que se referissem ao comportamento agressivo e/ou violento com evidências de anormalidades na neuroimagem. Foram utilizados os descritores "Aggression"[Mesh] OR "Violence"[Mesh] AND "Diagnostic Imaging"[Mesh], limitando-se aos estudos em seres humanos e aos trabalhos publicados em Inglês, Francês, Espanhol e Português. O termo violência foi usado em muitos dos artigos revisados, e em todo o texto usamos a terminologia dos autores, quando descrevem seus estudos e informam sobre seu desenho. Consideramos para esta revisão somente estudos de caso-controle ou de coorte. Na revisão fizemos um esforço buscando estudos que tivessem incluído pacientes com história de abuso na infância. Nos artigos selecionados, foi realizado o Teste de Relevância para definir a inclusão ou não do estudo nessa análise. Paralelamente foram avaliados dois outros grupos de estudos caso-controle: (1) com agressividade-violência "possível" ou "provável" e neuroimagem, (2) com agressividade-violência "explicitada" ou "possível", mas que objetivavam estudos funcionais com ressonância magnética ou PET utilizando testes de ativação por imagem ou farmacológicos.

**Resultados:** Nossa pesquisa identificou 30 estudos publicados (29 de caso-controle e 1 de coorte), sempre procurando encontrar a comparação de imagens cerebrais de pessoas violentas com não-violentas. Alguns



resultados foram inconsistentes ou contraditórios. Tal circunstância é causada, primariamente, pela variação de definições de violência, característica dessas amostras, e pelo uso de diferentes medidas para explorar correlações neurobiológicas do comportamento violento. As amostras, nos estudos revisados, são geralmente pequenas. Alguns estudos não incluem uma comparação com grupos de pacientes saudáveis. Foi detectado somente 1 trabalho, entre os 30 avaliados, vinculando alterações cerebrais com exame de imagem e trauma na infância. Em relação aos exames de imagem do cérebro, em 29 dos 30 trabalhos selecionados evidenciaram alterações morfológicas e/ou funcionais de determinadas áreas do cérebro predominando nas pessoas com comportamento violento, quando comparadas aos grupos controles.

**Conclusão:** Nossa revisão ressaltou que entre pessoas com comportamento violento e anti-social, quando comparadas com pessoas sem essa história, apresentam anormalidades cerebrais, estruturais e funcionais, em maior quantidade. A maior parte aparece nos lobos frontais, incluindo as áreas órbito-frontal, pré-frontal, e do cíngulo anterior, e em menor quantidade no lobo temporal, entre outras. Entretanto, devido à heterogeneidade dos trabalhos analisados, foi difícil estabelecer padrões e generalizar informações sobre alterações cerebrais, detectadas pelos exames de neuroimagem. Esses achados também indicaram a necessidade de futuros estudos, que considerem não somente a agressão e a persistência do comportamento agressivo, mas também o gênero do protagonista, além de história de abuso na infância, trabalhando com amostras maiores e mais homogêneas.

**Palavras-chave:** Agressividade, Violência, Imagem Cerebral, Abuso na Infância, Revisão Sistemática.

## ABSTRACT

Studies of the neurobiology of aggression suggest that, in general, higher levels of aggression are associated with abnormal brain structure and function. However, the relationship between brain abnormalities and aggression has not been studied systematically, but several lines of evidence imply that abnormal function in brain different regions may be associated with aggression and psychopathy.

**Objective:** The aim of our study was to systematically review the reported studies that addressed this topic – brain abnormalities and aggression – in an effort to clarify the available evidence and develop hypotheses for future studies.

**Methodological Issues:** Medline and PsycINFO data bases from 1987 to 2008 was searched to identify studies of structural and functional brain imaging of persons who engaged in aggressive behavior. The term "violence" was used in many of the articles reviewed, and throughout we use the authors' terminology when describing each study and report the study design. We considered for this review only case-control or cohort studies. In conducting the review, we made an effort to distinguish those studies that included patients with child abuse history. Also, we evaluate case-control studies with (1) aggression-violence "possible" or "probable" and (2) functional studies with functional MRI or PET which include activation task of patients with certain or probable aggressive behavior.

**Results:** Our search identified 30 published studies (29 case-control and 01 cohort) comparing structural brain imaging of violent and nonviolent persons. Some results are inconsistent and contradictory. This situation is primarily due to varying definitions of violence, characteristics of the samples, and the use of different measures to tap neurobiological correlates of violent behavior. The samples in the studies reviewed were generally small, for instance some studies did not include a comparison group of healthy participants.

**Conclusion:** In conclusion, our review highlights evidence that among people with violent or antisocial behavior as compared with those with no such history, had abnormalities in different brain areas most in the frontal lobes

including the orbito-frontal, pre-frontal and anterior cingulated cortex among others. These findings also indicate the necessity of future researches taking account not only of the onset and persistence of the aggressive behavior but also gender of the protagonist, child abuse history and larger and more homogeneous samples.

**Key Word:** Aggression, Violence, Diagnostic Imaging, Child Abuse, Systematic Review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b>	Relação de crime violento por idade.	11
<b>Figura 2</b>	Transgressores como percentagem da população.	12
<b>Figura 3</b>	Fluxograma da seleção de artigos para avaliação.	18
<b>Quadro I</b>	Teste de relevância celular.	21
<b>Figura 4</b>	Artigos incluídos por períodos de 05 anos.	24
<b>Quadro II</b>	Quadro sinóptico dos estudos caso-controle e de coorte, com imagem estrutural ou metabólica cujos sujeitos apresentaram comportamento agressivo e ou violento explicitados nas publicações.	26
<b>Quadro III</b>	Relação dos 07 trabalhos realizados com assassinos retirados do quadro sinóptico.	36
<b>Quadro IV</b>	Estudos caso-controle com imagem estrutural ou metabólica em sujeitos com comportamento agressivo ou violento “possível” ou “provável”, mas não definitivo ou não explicitado na pesquisa.	43
<b>Quadro V</b>	Estudos caso-controle com sujeitos com comportamento agressivo e ou violento “possível” ou “explicitado” submetidos a avaliação funcional.	45
<b>Quadro VI</b>	Heterogeneidade das amostras nos estudos publicados incluindo indivíduos com comportamento agressivo e/ou violento.	52

## LISTA DE ABREVIATURAS

CCA	Córtex do Cíngulo anterior
COF	Córtex Órbito-frontal
CTV	Comportamento Transgressor Violento
CTV-R	Comportamento Transgressor Violento Repetitivo
CTV-NR	Comportamento Transgressor Violento Não- Repetitivo
<sup>11</sup> C McN5652- PET	Tomografia por emissão de pósitrons utilizando radiotraçador para transportador da serotonina
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
ELT	Epilepsia do Lobo Temporal
FDG-PET	Tomografia por emissão de pósitrons utilizando Fluordesoxiglicose
fRM	Ressonância Magnética funcional
MBV	Morfometria Baseada em Voxel
PET	Tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, <i>Positron Emission Tomography</i> )
RM	Ressonância Magnética
RS	Revisão Sistemática
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (do inglês, <i>Single Photon Emission Computerized Tomography</i> )
TC	Tomografia Computadorizada
TCO	Transtorno de Comportamento
TBP	Transtorno <i>Borderline</i> de Personalidade
TDAH	Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade
TEI	Transtorno Explosivo Intermitente
TPAS	Transtorno de Personalidade Antissocial

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b>	1
<b>2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	6
2.1 Cérebro e Comportamento agressivo e/ou violento	6
2.2 Comportamento violento em jovens	9
2.3 Revisão sistemática	13
<b>3. OBJETIVOS</b>	15
3.1 Objetivo Geral	15
3.2 Objetivo Específico	15
<b>4. METODOLOGIA</b>	16
4.1 Estudos Piloto	16
4.2 Bases de Dados	17
4.3 Delineamentos experimentais dos estudos selecionados	18
4.4 Seleções dos Trabalhos	19
4.5 Testes de Relevância	19
4.6 Definições de Termos: agressividade e violência	20
4.7 Definições de Termos: diagnóstico por imagem, neuroimagem, estudos estruturais e funcionais.	20
4.8 Testes de Relevância	21
4.9 Quadro sinóptico	22
4.10 Metanálise	22
<b>5. RESULTADOS</b>	23
5.1 Grupo I: Estudos caso-controle, agressividade-violência “explicitada” e neuroimagem	24
5.2 Grupo II: Estudo caso-controle, agressividade-violência “possível” e neuroimagem	40
5.3 Grupo III: Estudo caso-controle, agressividade-violência “possível” ou “explicitada”, estudos de ativação visual ou farmacológica	44
<b>6. DISCUSSÃO</b>	51
<b>7. CONCLUSÕES</b>	61
<b>8. PERSPECTIVAS</b>	62
<b>9. REFERÊNCIAS</b>	64

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A violência, como fruto do comportamento humano agressivo, com seu rastro de destruição, sofrimento e morte, é uma grande preocupação de toda a sociedade. Procurar entendê-la melhor, nas suas causas biopsicossociais, para reduzir a sua incidência, é um anseio que ocupa vários ramos do conhecimento humano. Aqui se procurou aprofundar as informações sobre seu componente neurobiológico.

A violência originada pela agressividade humana não representa, hoje, a maior causa de mortalidade dentro da nossa espécie. Mas certamente é a causa de morte e de incapacitação física que mais angustia a humanidade. O medo de sermos, ou de vermos nossos seres mais queridos agredidos, assaltados, e mesmo assassinados por uma ação violenta de outra pessoa, nos tira o sossego no dia a dia, e muitas vezes o sono nas longas noites de espera dos filhos. Não existe hoje, no Brasil, uma família que não se preocupe diariamente com o assunto, e que não viva tomando precauções para evitar ser mais uma vítima.

O que fazer para enfrentá-la? Essa é uma pergunta ainda sem resposta adequada. Muitas propostas existem e muitas já foram colocadas em prática, sempre com resultados precários. Uma coisa, no entanto, é certa: para reduzir a violência necessitamos compreendê-la melhor, pesquisar suas raízes, seus fatores de incremento ou de redução, suas bases sociais, econômicas, culturais e de funcionamento cerebral.

Nessa caminhada não podemos ignorar os fatores sócio-econômicos e culturais na gênese da violência, mas também não podemos ignorar a condição humana, através de suas sofisticadas manifestações neurobiológicas.

Quem teve a oportunidade de conhecer mais de perto os meninos em privação de liberdade da FASE (Fundação de Atendimento Sócio-educativo) no Rio Grande do Sul, pode ter tido sua atenção despertada pelos visíveis problemas psiquiátricos e neurológicos, que importante parcela deles apresenta, muitas vezes sem diagnóstico ou tratamento adequado. São, com grande probabilidade, portadores de transtornos que certamente antecedem,

em muito tempo, as ações agressivas que cometeram. Tais comportamentos alterados precocemente poderiam ter servido de alerta para o risco e prevenida à ação violenta, mas não o foram. Tal constatação pode levar ao entendimento de que o senso comum existente, sobre a violência e o comportamento agressivo serem frutos única e exclusivamente da miséria e das desigualdades sociais, fornece apenas uma parte da explicação. Informações que se acumulam, com enorme rapidez, mostram empiricamente que outros fatores, não só os sociais contribuem e muito, para a transgressão violenta. O mau funcionamento do cérebro e da mente, provocado por determinadas patologias com origem em danos específicos, traumas físicos e emocionais, e mesmo em alterações genéticas, são mais freqüentes do que pensávamos e podem predispor uma parcela da população às alterações comportamentais maiores. Isso leva à manifestação de condutas anti-sociais com mais freqüência, abrindo caminho para a violência física extrema.

O comportamento violento não aparece em toda parte. Ele comumente acontece de forma repetida, provocado por um número restrito de pessoas, que são responsáveis pela imensa maioria das ocorrências de violência.

Numa pesquisa sobre o perfil dos apenados no Rio Grande do Sul, feita em 1997, realizada pela equipe do Professor José Vicente Tavares da UFRGS, por encomenda da Secretaria de Segurança do Rio Grande do Sul, aparecia um alto grau de reincidência dos apenados que cometiam crimes violentos, e uma elevada proporção de parentesco entre os apenados em geral, e mesmo entre eles e os meninos da então FEBEM, hoje FASE!

Entender melhor como funciona o cérebro desses transgressores mais violentos, compreendendo o padrão de repetição das alterações psíquicas, pode ajudar numa melhor compreensão do fenômeno da violência. Nesse aspecto a imagem cerebral pode ser uma evidência extremamente importante e reveladora. Assim, torna-se muito importante procurar medir, da forma mais exata possível, as alterações estruturais e funcionais do cérebro, através de exames de neuroimagem.

A suposição de que existem alterações cerebrais significativas, numa grande proporção de transgressores violentos, nos leva para outra questão. Quais as causas dessas alterações? Seriam só de fundo genético? Seriam



conseqüência de lesões físicas por traumas que passaram despercebidos? Ou teriam algum fator ambiental? Qual o vínculo da gravidade da lesão com determinado fator etiológico? Em que período da vida o cérebro é mais susceptível a danos que podem levar à violência?

No livro “Ghosts from the Nursery: Tracing the Roots of Violence:” (Karr-Morse and Wiley 1997), duas terapeutas familiares do Oregon (EUA), com prefácio do Professor Thomas Berry Brazelton, trazem a história de alguns adolescentes americanos que haviam cometido crimes brutais. Elas investigam as condições de gestação desses adolescentes, sua infância, seu ambiente social, suas circunstâncias familiares, buscando as possíveis causas do seu comportamento violento. Na análise que fazem recorrem a exames de Neuroimagem. Examinando aqueles com maior número de ocorrências violentas, descobrem alterações cerebrais importantes, em todos os casos estudados, e concluem por uma forte relação entre abuso e negligência na infância e a agressividade aumentada na adolescência. Outras evidências de alterações cerebrais relacionadas ao comportamento violento são apresentadas pelas pesquisas da Psiquiatra Dorothy Lewis e o neurologista Johnatan Pincus. Eles realizaram um grande número de entrevistas com adolescentes transgressores, em Connecticut. De forma muito clara ambos concluíram que, aqueles que cometeram os crimes mais brutais, haviam sofrido abuso na infância e eram portadores de lesão cerebral. Eles tinham um comprometimento severo da função executiva do córtex pré-frontal.

Allan Schore, que é Professor no Departamento de Psiquiatria e Ciências Comportamentais, da Faculdade de Medicina David Greffen, da UCLA, no livro “Affect Dysregulation and Disorders of the Self” (Schore, A. N.-2003) chama a atenção para algumas questões importantes: “o aumento de glicocorticóides induzido pelo stress (provocado pelos maus tratos), no período pós-natal imediato, induz à morte neuronal nos centros afetivos (Kathol, Jaeckle et al. 1989) criando circuito límbico anormal (Benes 1994) e danos permanentes no direcionamento da emoção em canais adaptativos” (DeKosky, Nonneman et al. 1982). Noutra parte propõe: “A cuidadora abusiva não somente não brinca e interage menos com a sua criança, mas também induz um estado traumático de efeito negativo duradouro. Porque ela não

acalma a criança, não proporciona um consolo interativo, os estados emocionais intensamente negativos da criança duram por longos períodos de tempo. Tais estados também são acompanhados de severas alterações na bioquímica do cérebro imaturo, especialmente nas áreas associadas com o desenvolvimento das competências interpessoais” (Schoore 2003). Ainda elabora: “A interação entre corticosteróides e neurotransmissores excitatórios é indutora da morte programada de neurônios, e representa o mecanismo etiológico primário para a fisiopatologia das alterações neuropsiquiátricas. Aqui está um modelo para uma morfogênese límbica desajustada, uma alteração estrutural que irá reduzir futuras funções adaptativas. Esse é o contexto para a psicopatogênese” (Schoore 2003).

Richard Tremblay, que é Professor de Pediatria, Psiquiatria e Psicologia da Universidade de Montreal (Canadá), e também Diretor da Inter-University Research Unit on Children’s Psychosocial Maladjustment, trabalha há mais de 20 anos com acompanhamento de programas longitudinais, experimentais, direcionando-os para conhecer melhor os diversos aspectos do desenvolvimento físico, cognitivo, emocional e social, de crianças, desde a concepção até a idade adulta. Ele procura entender o desenvolvimento, o comportamento anti-social e como preveni-lo. Segundo Tremblay, “a agressão física é característica da primeira infância, mas tipicamente se torna menos freqüente com o desenvolvimento (Tremblay, Boulerice et al. 1996). Durante esse mesmo período de desenvolvimento existe um marcante aumento, relacionado à idade, das funções executivas na criança (Zelazo and Muller 2002). A função executiva geralmente se refere à auto-regulação do pensamento, ação e emoção, processos que dependem da integridade dos sistemas neurais que envolvem o córtex prefrontal (Robins 1996; Séguin and Zelazo 2005). Nós propomos que este padrão de agressão declinante e incremento das funções executivas reflete o fato que, durante o desenvolvimento, a criança normalmente adquire as competências das funções executivas necessárias para regular a agressão física. Além disso, nós propusemos que nesses casos (em torno de 4 a 6% da população) onde os níveis de agressões físicas feitas por crianças se mantêm altos (Nagin and Tremblay 1999; Tremblay, Nagin et al. 2004), o desenvolvimento das funções executivas será atípico.”

Diante da importância do tema e da diversidade de trabalhos e informações sobre ele, faz-se necessária uma Revisão Sistemática (RS) que permita reconhecer a realidade das informações disponíveis, permitindo aprofundá-las e compará-las, tendo como pano de fundo a relação entre estrutura e funcionamento do cérebro e comportamento agressivo e/ou violento no ser humano. Assim busca-se trabalhar com dados bem definidos e mais facilmente mensuráveis, como as imagens cerebrais e a presença de grupos controles. A organização de tais informações poderá ser de grande utilidade na clínica e nas políticas públicas para a prevenção do comportamento violento.

## 2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 2.1 Cérebro e Comportamento agressivo e/ou violento

Esse trabalho é voltado para analisar a relação entre comportamento violento e alterações cerebrais estruturais e/ou funcionais. Trata-se de uma revisão sistemática de todos os trabalhos publicados nos últimos 21 anos sobre o assunto.

A existência, em qualquer grupo social, de pessoas com comportamento violento afeta negativamente a qualidade de vida de todas as famílias que vivem naquela sociedade, das mais às menos vulneráveis. Para reduzir a ocorrência do comportamento violento é crucial compreendê-lo melhor, estudando tanto nos seus aspectos de manifestação sociológica quanto nos seus aspectos de comprometimento do funcionamento neurobiológico.

A evolução dos seres vivos traz consigo um equipamento crescente de recursos para a sobrevivência. Entre eles a capacidade de reagir fisicamente, com rapidez, diante de riscos, seja para a fuga, seja para o ataque. Portanto o medo e a agressividade, dentro dela a violência, fazem parte do repertório básico da maioria dos animais, incluindo os seres humanos.

Nós humanos somos agressivos por natureza, mas cooperativos e sociáveis, moldados pelas necessidades da civilização, onde convivemos em grandes grupos. Vivemos todo o tempo essa dualidade. Da mesma forma se a agressividade e a violência são construídas pela evolução, os centros cerebrais, moldados por ela, que disparam o comportamento violento, convivem com os sistemas cerebrais que são frutos do processo civilizatório, e que tentam controlar a agressão. É uma relação complexa e delicada, que a todo o momento, nas mais variadas situações, esta sendo posta a prova. Assim qualquer desequilíbrio maior, seja orgânico, seja ambiental, pode levar à transgressão violenta.

Os estudos que correlacionam alterações cerebrais com mudanças no comportamento iniciaram há 161 anos, com o caso de Phineas Gage. Gage trabalhava nos Estados Unidos, na construção de estradas de ferro, em

meados do século XIX. Era descrito pelos amigos como equilibrado, metucioso e persistente quanto aos seus objetivos, além de profissional responsável e habilidoso. Em um acidente, numa explosão de rotina para abertura de caminho para uma Ferrovia, na região de Vermont, Phineas Gage foi atingido por uma barra de ferro que “transpassou” seu cérebro, entrando pela face esquerda, abaixo da órbita, e saindo pelo topo da cabeça. Surpreendentemente, ele permaneceu consciente após o acidente, sobreviveu às esperadas infecções no seu ferimento e dois meses após o acidente estava recuperado, sem déficits motores e com linguagem e memória preservadas. A sua personalidade, no entanto, havia se modificado completamente. Phineas Gage transformou-se em uma pessoa impaciente, com baixo limiar à frustração, desrespeitoso com as outras pessoas, incapaz de adequar-se às normas sociais e de planejar o futuro. Não conseguiu estabelecer vínculos afetivos e sociais duradouros novamente ou fixar-se em empregos (Damasio and Frank 1992; Damasio 1994). Nas palavras de seu médico, Harlow: "Destruiu-se o equilíbrio entre suas faculdades intelectuais e suas inclinações animais" (Damasio 1994). A partir do infortúnio de *Phineas Gage*, relatos de caso e estudos retrospectivos de veteranos de guerra vêm mostrando a associação entre lesões pré-frontais – mais especificamente lesões nas porções ventromediais do córtex frontal – e a observação clínica de comportamento impulsivo, agressividade, jocosidade e inadequação social (Brower and Price 2001). “Sociopatia adquirida” é o termo que tem sido freqüentemente utilizado para descrever a mudança de personalidade observada em decorrência de danos cerebrais em regiões pré-frontais. Esses dados levaram à sugestão de que um comprometimento do funcionamento do lobo frontal ventromedial poderia contribuir para problemas relacionados ao controle de impulso e personalidade anti-social (Damasio 2000). A variedade de déficits neuropsicológicos descritos em anti-sociais (Morgan e Lilienfeld, 2000) estaria em consonância com esta hipótese.

Até a segunda metade do século passado todas as pesquisas sobre lesão cerebral e suas conseqüências comportamentais, estavam vinculadas a alguma observação clínica, a procedimentos durante neurocirurgias, à experimentação com animais ou a exames post-mortem, o que dificultava muito o avanço da pesquisa. A partir da década de 70 começaram a surgir os

primeiros equipamentos de precisão para neuroimagem, como a Tomografia Computadorizada. Nas décadas seguintes, potencializada pela “Década do Cérebro” nos EUA, uma impressionante revolução dos métodos diagnósticos por imagem ocorreu! Através do SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*), a Ressonância Magnética, a Ressonância Magnética Funcional, a Ressonância com voxel a voxel e a Tomografia com emissão de Pósitrons reforçou-se, de forma extraordinária, a possibilidade de se visualizar lesões e de acompanhar o funcionamento cerebral, sem necessidade de cirurgias ou de esperar os exames de necropsia.

Dessa forma o diagnóstico das patologias cerebrais deu um enorme salto e se abriu um mundo novo para a pesquisa. A multiplicação de trabalhos com técnicas cada vez mais sensíveis foi a grande marca, especialmente a partir da década de 90. Uma tendência que vai se afirmando nesse universo é a da utilização multimodal, de mais de uma técnica diagnóstica nas pesquisas.

O objetivo, de definir da forma mais precisa possível a relação de alterações cerebrais em neuroimagem e comportamento agressivo e/ou violento, levou a se estabelecer alguns limitantes na revisão sistemática a ser realizada. É importante que haja, claramente, a participação de pessoas com histórico de comportamento violento e que haja sempre a possibilidade de comparação com grupo controle. Assim, na presente fase do conhecimento, os estudos da regulação das emoções derivados de dados obtidos pela neurobiologia e neuropsicologia, evidenciam a importância de estruturas pré-frontais e subcorticais, nas suas inter-relações, para o entendimento do comportamento agressivo e/ou violento. Os exames de neuroimagem estrutural (exame de Tomografia computadorizada, Ressonância magnética) e funcional (Ressonância magnética funcional, SPECT e PET) sugerem que a redução da atividade pré-frontal e aumento da atividade subcortical pode predispor o indivíduo a comportamento antissocial. A redução da atividade pré-frontal em relação as estruturas subcorticais pode estar associada a agressividade impulsiva; entretanto, disfunções em qualquer destas regiões do cérebro pode predispor à violência pela ruptura da atividade serotoninérgica.

Tomás Paus (Paus 2005), assim expressa a esperança nas técnicas de neuroimagem: “*Structural and functional neuroimaging is making strides in elucidating the structure-function relationships underlying aggression, as well as providing novel information on brain maturation in children and adolescents.*”

Entretanto o que se verifica na literatura científica é o relato estudos com delineamentos dos mais diversos, com amostras pequenas, várias comorbidades e diferentes patologias relacionadas ao comportamento agressivo e/ou violento. A impressão é de haver uma lacuna entre a concepção teórica ou hipóteses de controle do comportamento agressivo e/ou violento pelo cérebro e os dados experimentais ou os relatos de caso. Há uma necessidade imperiosa de conhecermos o estado-da-arte do controle neural dos impulsos, agressividade e violência para que se possa delinear uma pesquisa que permita responder à maioria e, se possível, a quase todos os quesitos científicos com adequado nível de evidência.

## 2.2. Comportamento violento em jovens

Adotamos as definições utilizadas por Browner e Price (Brower and Price 2001) para *agressividade* como sendo qualquer comportamento de ataque ameaçador ou físico a pessoas ou ao ambiente. *Violência* refere-se ao comportamento que infringe lesão/injúria na violação de normas sociais. Assim, no comportamento violento, entendido aqui como aquele que desencadeia uma ação humana de força, provocando uma manifestação extrema de impulsividade e agressividade, capaz de causar constrangimento físico sobre outra pessoa, podendo causar danos corporais e até mesmo a morte. Por isso ele tem sido uma preocupação crescente da sociedade contemporânea. O entendimento do porque isso acontece, procurando as causas que levam uma pessoa a ser mais agressiva do que/outra é um grande desafio para a ciência atual.

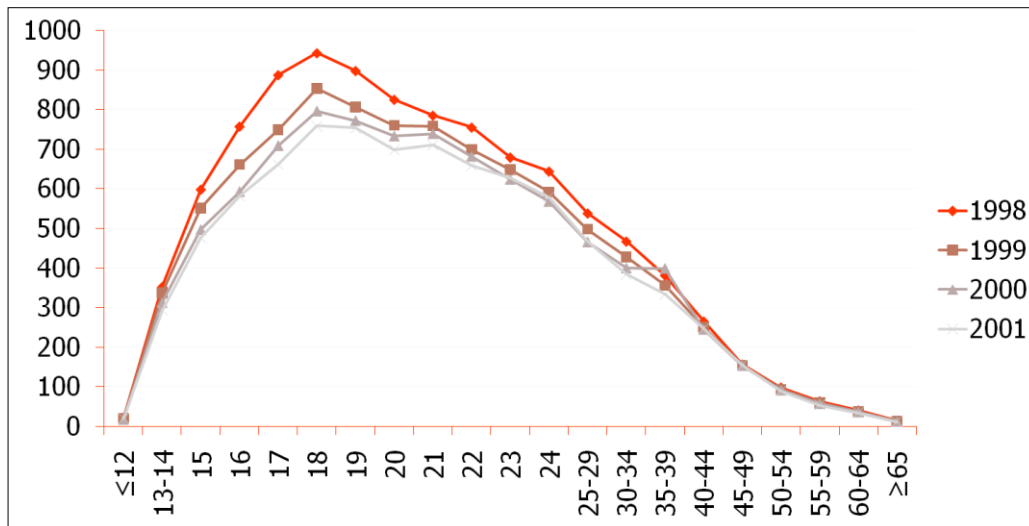
Nas últimas duas décadas foram descobertas mais informações sobre o funcionamento do Sistema Nervoso e seus componentes do que em todo o período anterior da história humana. Hoje sabemos da importância do

desenvolvimento inicial do cérebro na organização das habilidades e competências, que utilizaremos ao longo da vida. A investigação de como as crianças adquirem a fala ou mais amplamente, a linguagem e como a recuperam após uma lesão cerebral, permitiu evidenciar que aquelas que sofrem a lesão em períodos mais precoces do desenvolvimento podem recuperar e desenvolver uma linguagem normal. Parece que a puberdade é o ponto de virada além do qual dificilmente há recuperação completa da fala (Penfield and Roberts 1959; Lenneberg 1967; Pinker 1994; Brower and Price 2001). Assim, é provável que as competências humanas se organizem em determinados momentos, chamados de momentos críticos ou “janelas” do desenvolvimento, e que ocorrem especialmente nos primeiros anos de vida.

Ao buscarmos as razões do comportamento violento somos levados a estudar possíveis alterações ocorridas no início da vida, provocadas em sua maior parte por dificuldades na relação cuidador (a)-bebê, no período crítico da consolidação do apego (Schore 2000). Estudos teóricos e clínicos estão agora focalizando nas conexões diretas entre experiências de apego precocemente traumático, e a incapacidade de certos tipos de personalidades em regulação dos estados de medo-terror, levando ao desenvolvimento de “distúrbio do estresse Pós-Traumático” (Schore 2000; Schore 2002; Schore 2005).

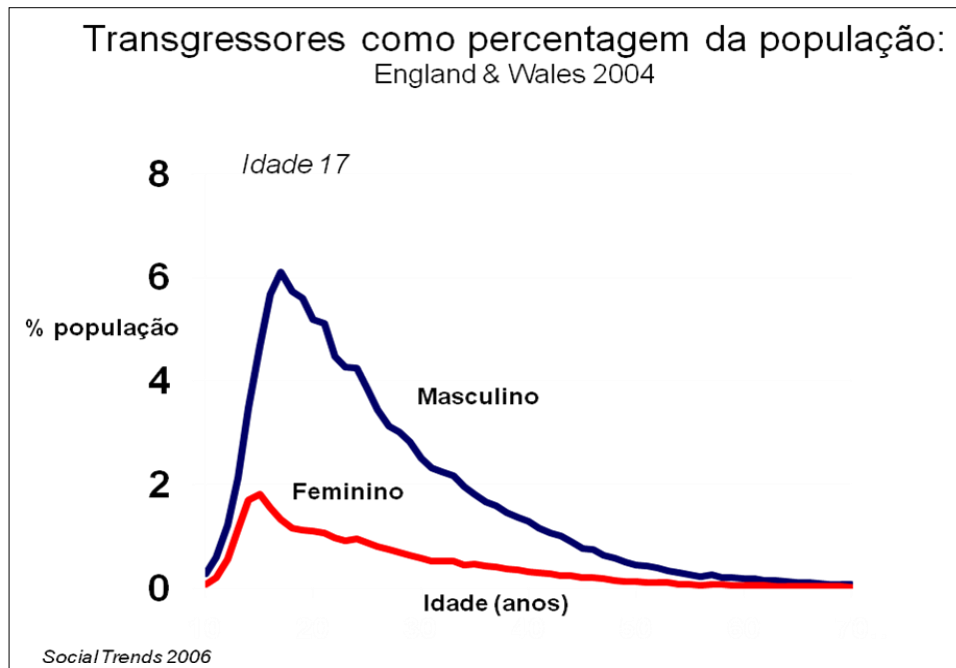
Um grande corpo de estudos em neurobiologia indica que um desajuste do córtex órbito-frontal é um mecanismo central na expressão comportamental da violência (Raine 1993; Raine, Brennan et al. 1994; Raine, Brennan et al. 1994; Raine, Buchsbaum et al. 1997). Está bem estabelecido que um dano neurológico deste sistema seja associado com “sociopatia neurologicamente adquirida”. E que “o desajuste neurológico deste sistema pré-frontal nos primeiros 18 meses de vida é associado com desenvolvimento anormal do comportamento moral e social e de uma síndrome mais tarde na vida, lembrando psicopatia (Anderson and Levine 1999). Além de todos os aspectos citados, o comportamento violento criminoso também está relacionado com a idade e o sexo, sendo que o pico na taxa de violência ocorre entre 16-18 anos (Figura 1) e notadamente entre homens.





**Figura 1.** Relação de Crime Violento por Idade (*Race-Specific Arrest Rates for Selected Offenses, 1993-2001*). *Uniform Crime Reporting Program Federal Bureau of Investigation, November 2*). Dados referentes 1998-2001 retirados do “*Age-Specific Arrest Rates*”.

Na Figura 2 os dados referentes a *Inglaterra e País de Gales* demonstram um aumento da incidência de violência entre os 16-18 anos e a ampla predominância entre homens. Pesquisas dos últimos 20 anos (Banks and Dabbs 1996) evidenciam aumento nos níveis de testosterona entre os jovens agressivos, homicidas violentos, homens e mulheres com passados de crime e veteranos de guerra que desertaram ou tiveram problemas de conduta após o serviço militar. Talvez o fator hormonal contribua para a diferença na incidência de comportamento violento entre homens e mulheres.



**Figura 2.** Transgressores como porcentagem da população.

Resgatando descobertas importantes como as de John Bowlby sobre o “imprinting” e o Apego, retomadas com mais detalhamento por Allan Schore, e conhecendo os estudos longitudinais monitorados por Richard Tremblay (Tremblay 2003) podemos pensar em que existem momentos críticos no desenvolvimento humano, onde a rede neuronal se organiza para uma determinada competência ou não. O que acontece nesses períodos pode influenciar o comportamento futuro.

Esses momentos são necessariamente situados no início da vida, e neles ocorre a organização dos sentidos, para uma melhor percepção do mundo, e a organização das habilidades humanas, para responder aos imperativos de sobrevivência nesse mundo. Como um Programa, geneticamente estruturado, cada uma dessas habilidades vai surgindo em idades determinadas, mediante o crescimento de um grande número de novas conexões entre os neurônios de regiões cerebrais específicas, provocado em grande parte também pelos estímulos ambientais.

A explosão hormonal, as alterações corporais, com seu séquito de insegurança e auto-estima comprometida, levam o jovem adolescente à uma atitude ambivalente do P.V. comportamental. Ele alterna extremos de comportamento agressivo e depressivo, e vincula-se, com relativa facilidade,

à padrões de postura contestatória e/ou transgressora. Também é o período de maior sensibilidade à experimentações e consumo de drogas. São tantas as alterações que o Psiquiatra argentino Maurício Knobel., definiu, numa aula para os alunos de Pós-Graduação na UNICAMP, em junho de 1993, o período da adolescência como se comportasse a manifestação de uma síndrome clínica, “A Síndrome da Adolescência Normal” (Knobel 1993) Esse turbilhão emocional torna a adolescência o período da vida mais vulnerável para o aumento de agressividade e violência.

### 2.3. Revisão Sistemática

A extensa e volumosa produção de literatura da área médica dificulta a avaliação da qualidade de seus resultados e validade dos estudos publicados. Esta situação é particularmente conflitante quando avaliamos a produção científica em áreas de eventual forte viés ideológico, onde as citações se sucedem sem uma criteriosa avaliação. A revisão sistemática (RS) e a metanálise (MA) constituem importantes instrumentos metodológicos de pesquisas nas áreas da medicina, enfermagem e saúde pública baseadas na evidência (RODRIGUEZ ARTALEJO and GUALLAR CASTILLÓN 2000; Haynes 2008). O principal alcance da RS e MA é integrar a informação existente sobre uma temática específica, através do agrupamento e análise dos resultados procedentes de estudos primários realizados em locais e momentos diferentes por grupos de pesquisa independentes, permitindo a geração de evidência científica na temática que de suporte na implementação e execução de diversos programas de saúde (Egger, Schneider et al. 1998). A revisão é denominada RS qualitativa, ou simplesmente RS, quando a informação obtida a partir dos estudos incluídos na revisão não é susceptível à análise estatística. Quando os trabalhos incluídos na revisão sistemática permitem realizar uma síntese estatística da evidência gerada, trata-se de RS quantitativa ou metanálise, sendo o termo metanálise, o método estatístico utilizado para a análise numérica da RS (Atallah and Castro 1997). A metanálise é uma ferramenta epidemiológica e matemática utilizada para combinar resultados de estudos independentes e

sintetizar as conclusões com o propósito de, por exemplo, avaliar a efetividade de algum tratamento, determinar a eficácia de um procedimento, etc. (Haynes, 2008). A metanálise tem sido definida como *studying the studies*. Para realizar a análise é necessário desenvolver uma estratégia que torne possível buscar nos bancos de dados a relação esperada.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivos Gerais

O objetivo do presente estudo foi o de revisão sistemática de pesquisas publicadas sobre a relação entre agressividade e/ou comportamento violento e neuroimagem.

#### 3.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar todos os estudos caso-controle e coorte publicados que relacionam agressividade e/ou comportamento violento neuroimagem
2. Estabelecer o nível de evidência dos estudos analisados;
3. Avaliar a homogeneidade dos estudos caso-controle e coorte visando uma possível metanálise;
4. Identificar os estudos que documentam alterações estruturais ou funcionais no cérebro dos sujeitos com comportamento agressivo e/ou violento comparados a controle;
5. Identificar as áreas cerebrais relacionadas com o comportamento agressivo e/ou violento;
6. Identificar pesquisas caso-controle ou coorte relacionando comportamento agressivo e/ou violento com as alterações estruturais e/ou funcionais no cérebro com definição limítrofe aos nossos objetivos;
7. Identificar os estudos caso-controle de indivíduos com agressividade e/ou comportamento violento que explicitam a ocorrência de abuso na infância.

## 4. METODOLOGIA

Para o desenvolvimento do estudo é necessário definir o tesauro MeSH. Os tesauros são um conjunto de termos ou descritores conectados por ligações que mostram as relações e determinam uma estrutura hierárquica que permite a busca por vários níveis, termos mais amplos ou mais específicos ou todos os termos que pertençam a uma mesma estrutura hierárquica. O tesauro MeSH (Medical Subject Headings) é o vocabulário controlado produzido pela U. S. National Library of Medicine (NLM) e serve basicamente para indexar e procurar artigos na base Medline e tematização nos catálogos da NLM. Consiste de um conjunto de termos ou descritores de assuntos agrupados em ordem alfabética e hierárquica. No nível mais alto da estrutura hierárquica estão os descritores mais abrangentes e quanto mais restrito o nível mais específicos são os assuntos (BIREME 1999). Para a escolha dos descritores sob a monitorização de uma bibliotecária experiente realizamos um estudo piloto para aperfeiçoar a busca.

### 4.1 Estudo piloto

Inicialmente para avaliar a exequibilidade desta pesquisa, foi realizado levantamento prévio escolhendo os termos ou descritores<sup>1</sup> e campos para realizar este levantamento bibliográfico. Numa busca inicial na base de dados Medline encontramos 19.270 publicações para os descritores (Mesh) Child Abuse and Violence. Quando limitamos ao período de 1987-2008 foram encontrados 15.172 publicações. Quando cruzamos "Violence OR Aggression" AND "Diagnostic Imaging" foram encontrados 815 trabalhos publicados. Procedendo ao levantamento inicial, quando cruzamos "Violence OR Aggression" AND "Diagnostic Imaging" AND "Child Abuse" os resultados mostraram-se "contaminados" e nenhum artigo científico importante foi evidenciado. Então buscamos no Medline "Aggression"[Mesh] AND "Diagnostic Imaging"[Mesh], que são os descritores mais abrangentes. Assim

---

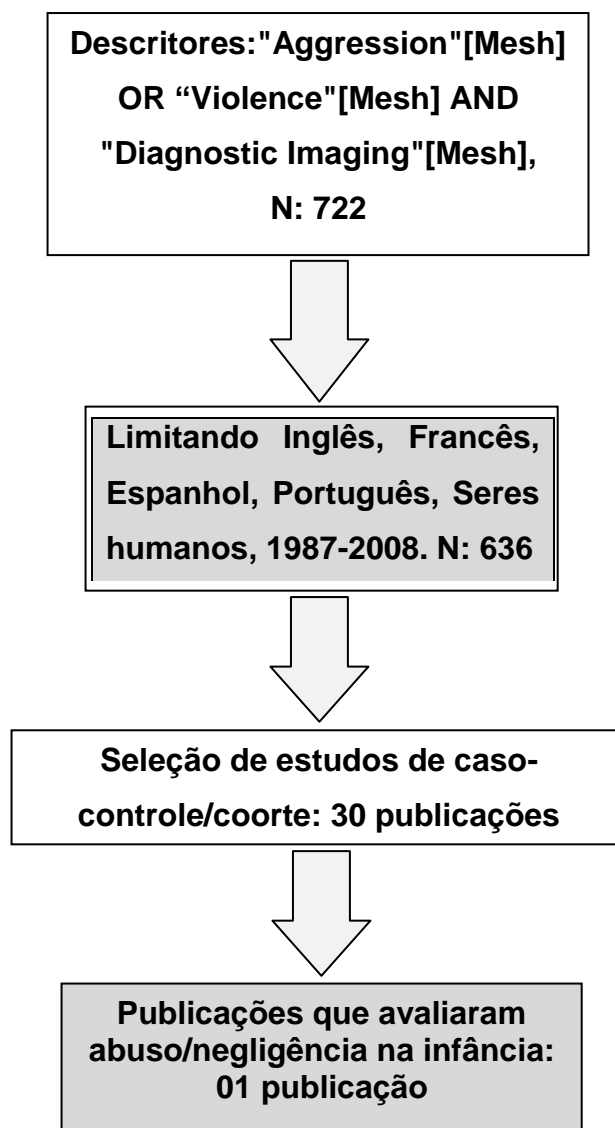
conseguimos selecionar estudos controlados com requisitos mínimos para uma revisão sistemática. A partir deste levantamento inicial concluímos que esta revisão sistemática era exequível e que os descritores para a busca no Medline a serem utilizados seriam "Aggression"[Mesh] AND "Diagnostic Imaging"[Mesh].

#### 4.2. Base de Dados

Foi utilizada a bases de dados do Medline (Medline) via PubMed. Com o intuito de avaliar uma relação causal entre comportamento agressivo e/ou violento e eventual anormalidade estrutural e/ou funcional nos exames de neuroimagem, foi realizada uma revisão compreensiva da literatura. Para tanto, optamos pelo uso de classes de descritores mais abrangentes, visando estender ao máximo o número de publicações.

Os artigos foram localizados através da procura na base de dados Medline, sendo encontrados 722 publicações sendo que no período 1987-2008 foram identificados 636 trabalhos utilizando os descritores "Aggression"[Mesh] OR "Violence"[Mesh] AND "Diagnostic Imaging"[Mesh], limitando aos estudos em seres humanos e aos trabalhos publicados em Inglês, Francês, Espanhol e Português (Figura 3).

Adicionalmente consultamos a base de dados PsycINFO (<http://www.apa.org/pubs/databases/psycinfo/>) cruzando "Violence OR Aggression" AND "Diagnostic imaging" encontrando 8 artigos publicados, dos quais foram considerados adequados 02 artigos (Dolan, Deakin et al. 2002; Antonucci, Gansler et al. 2006).



**Figura 3** – Fluxograma da seleção das pesquisas na Revisão Sistemática.

#### 4.3 Delineamento experimental dos estudos selecionados

Objetivamos buscar um nível de evidência 1 ou 2 quando referenciados aos níveis de evidência do *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)*. Assim, dentro desta graduação de evidências, limitamos nosso estudo aos estudos de caso-controlado e coorte. Os estudos de caso-controlado tem como característica principal dois grupos, escolhidos a partir da presença ou ausência do desfecho. Nos estudos de coorte um grupo é acompanhado ao longo do tempo.



#### 4.4 Seleção dos Trabalhos

Os resumos das referências obtidas no resultado foram lidos para uma primeira seleção (Haynes 2008) por 3 investigadores independentes (O.G.T., V.A.S. e J.C.C) sendo incluídos na seleção todos os resumos escolhidos independentemente pelos 3 investigadores. Os artigos selecionados foram então obtidos e realizado o Teste de Relevância para definir a inclusão ou não de determinado estudo nesta análise (HEDGES 1994). Adotamos como critérios de inclusão: artigos publicados em inglês, francês, espanhol e português; estudos com amostras representativas da população; Estudos de coorte e caso-controle; artigos indexados na bases de dados Medline publicados no período 1987- 2008. Este período é justificado por abranger o surgimento de exames de neuroimagem de maior definição e por incluir o período da “Década do Cérebro”, onde houve maior desenvolvimento dos métodos de investigação não invasiva. No estudo piloto havíamos identificado que a maior densidade de trabalhos foram publicados a partir da década de 90. Também avaliamos todas as revisões relativas ao tópico estudado e que constavam no banco de dados Medline para confrontar as amostras selecionadas. Critérios de exclusão: Utilizamos como critérios de exclusão: estudos descritivos, qualitativos ou sem informações sobre a amostragem e análise efetuada ou com ambigüidade dos resultados, apresentação insuficiente de resultados, dentre outros; capítulos de livro ou livros, teses e dissertações. Os artigos finalmente selecionados foram revisados e avaliados quanto a metodologia, amostra, delineamento, e classificados quanto ao tipo de estudo e quanto aos resultados.

#### 4.5 Teste de Relevância

Uma vez feito o levantamento, cada um dos dois investigadores (O.G.T e V.A.S.) independentemente aplicou um questionário (*Teste de Relevância*), sendo cada estudo criteriosamente analisado. Estudos de baixa qualidade ou que apresentem erro sistemático foram excluídos . Estudos de revisão, relatos de caso ou comunicações, não foram incluídos (Clarke and

Horton 2001). Quando ocorreu desacordo sobre a inclusão de algum dos trabalhos, um terceiro pesquisador foi consultado (J.C.C). Isto ocorreu em 2 oportunidades.

#### 4.6 Definição de Termos: agressividade e violência

Nesta revisão nós avaliamos a ligação proposta entre o comportamento agressivo ou violento e as alterações estruturais ou funcionais no cérebro de pacientes quando avaliadas por exames não- ou semi-invasivos. Adotamos as definições utilizadas por Browner e Price (Brower and Price 2001) para *agressividade* como sendo qualquer comportamento de ataque ameaçador ou físico a pessoas ou ao ambiente. *Violência* refere-se ao comportamento que infringe lesão/injúria na violação de normas sociais.

#### 4.7 Definição de Termos: diagnóstico por imagem, neuroimagem, estudos estruturais e funcionais.

Os exames de neuroimagem estrutural são aqueles exames que apresentam menor (exame de Tomografia Computadorizada-TC) ou maior resolução anatômica (exame de Ressonância Magnética-RM). A sensibilidade da RM pode ser aumentada por técnicas de avaliação volumétrica de estruturas cerebrais como a volumetria por delimitação à mão livre ou por software dos limites da estrutura ou volumétrica voxel a voxel. Mas recentemente a volumetria baseada em voxel (MBV) tem sido utilizada na apuração de variações morfométricas mais sutis.

Os estudos funcionais tem utilizado a RM funcional (fRM) como técnica não-invasiva ou a Tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, do inglês, *Single Photon Emission Computerized Tomography*) e a Tomografia por emissão de pósitrons (PET, do inglês, *Positron Emission Tomography*) como exames semi-invasivos visto a necessidade de injeção do marcador radioisotópico.

#### 4.8. Teste de Relevância utilizado

Utilizamos um “Teste de relevância” que melhor seria definido como um questionário para avaliar os artigos relevantes para o presente estudo (Atallah and Castro 1997; Pereira and Bachion 2006) (Quadro I).

#### Quadro I – Teste de Relevância

<b>Teste de Relevância,</b>
<u>Identificação do Artigo:</u> (Autores, Título do trabalho, Periódico, volume, páginas, data)
<u>Avaliador:</u>
<u>Data da avaliação:</u>
<u>Critérios de Inclusão:</u>
1. Período do estudo 1987-2008?
2. Artigo indexado na base de dados Medline publicado em inglês, francês, espanhol ou português?
3. Estudo de coorte?
4. Estudo caso-controle?
5. Método de Neuroimagem?
6. Inclui estudo estatístico?
7. Avalia abuso na infância?
8. Desfecho?
<u>Critérios de exclusão:</u>
1. Ambigüidade dos resultados?
2. Apresentação insuficiente de resultados?
3. Agressão e/ou violência não caracterizada?
4. Estudo de neuroimagem duvidoso?
<u>Conclusão:</u>
1. Incluir?
2. Não Incluir?

#### 4.9 Quadro sinóptico

As informações detalhadas resultantes da análise sistemática tais como referência bibliográfica autor(es) e ano) grupo estudado (variáveis que caracterizem os participantes), método de neuroimagem, tipo de estudo (caso controle ou coorte), avaliação ou não de abuso na infância e desfecho foram incluídos no quadro sinóptico.

#### 4.10 Metanálise

Quando os dados de mais de um estudo forem homogêneos e adequados em relação à metodologia empregada e, seus respectivos desfechos clínicos semelhantes, os dados serão combinados em uma metanálise, utilizando-se o software *Review Manager 4.2*, desenvolvido pela Cochrane Collaboration (Haynes, 2008).

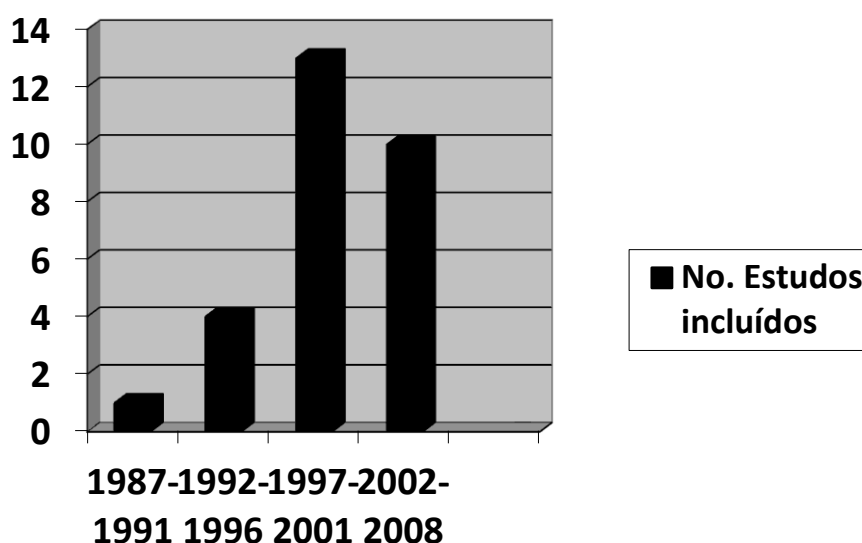
## 5. RESULTADOS

As revisões disponibilizadas na literatura ou são incompletas ou desatualizadas ou avaliam relações diferentes da proposta pelo nosso trabalho. As revisões Cochrane (Cochrane Reviews - [www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)) lista revisões que avaliam a efetividade de intervenções na agressividade e/ou comportamento violento e, portanto não abordam as relações com áreas cerebrais eventualmente envolvidas no seu controle. Com o intuito de aferir a associação da agressividade e/ou comportamento violento com evidências de anormalidades na neuroimagem, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Para tanto, optamos pelo uso de classes de descritores mais abrangentes, visando estender ao máximo o número de publicações.

Os artigos foram localizados através da procura na base de dados Medline, sendo encontrados 722 publicações sendo que no período 1987-2008 foram identificados 636 trabalhos utilizando os descritores "Aggression"[Mesh] OR "Violence"[Mesh] AND "Diagnostic Imaging"[Mesh], limitando aos estudos em seres humanos e aos trabalhos publicados em Inglês, Francês, Espanhol e Português. As publicações selecionadas para análise limitaram-se apenas aos estudos de caso-controle e coorte, totalizando 30 publicações (29 casos-controle e 01 estudo de coorte) onde 03 artigos, que não constavam na base de dados Medline, foram incorporados. Trata-se do trabalho de Sakuta & Fukushima (1998) (Sakuta and Fukushima 1998) publicado no International Medical Journal (Japão) e dos trabalhos de Dolan e colaboradores (2002) (Dolan, Deakin et al. 2002) e de Antonucci e colaboradores (2006) (Antonucci, Gansler et al. 2006) identificados na base de dados PsycINFO. A pesquisa de Sakuta & Fukushima é citada na revisão realizada por Bufkin & Luttrell em 2005 (Bufkin and Luttrell 2005), que analisaram e incluíram somente 17 estudos. Caso-controle é o delineamento tradicional de pesquisa de neuroimagem em psiquiatria, onde o grupo que apresenta um transtorno mental é comparado com outro sem a doença. Os padrões de neuroimagem estrutural ou funcional de cada grupo são comparados em busca de diferenças significativas. Pode-se também verificar correlações entre a intensidade das anormalidades nos grupos afetados

versus variáveis clínicas de interesse. Nesta RS verificou-se a preferência por este delineamento (29 casos-controle versus 01 estudo de coorte).

Foi encontrada a primeira publicação pertinente de 1987 utilizando PET mas que foi excluída por não contemplar grupo controle (Volkow and Tancredi 1987). Aliás, o primeiro estudo caso-controle foi realizado em 1991, portanto transcorrendo 23 anos desde a primeira publicação em 1968. O estudo seguinte e que foi incluído foi o de Tonkonogy, de 1991 (Tonkonogy 1991) e o seguinte de Raine. e Buchsbaum de 1994 (Raine, Buchsbaum et al. 1994). Portando no período da pesquisa (1987-2008) nos primeiros 04 anos não foram encontrados artigos válidos para o presente estudo e após a inclusão do primeiro estudo de 1991 transcorreram mais 03 anos para ser incluído um segundo estudo. Na realidade dos 30 estudos analisados nos primeiros 10 anos (1987-1996) foram incluídos 05 estudos enquanto que nos anos seguintes foram incluídos os demais 25 artigos (Figura 4).



**Figura 4** – Artigos incluídos por períodos de 05 anos.

O Grupo I constitui o objeto da nossa pesquisa, onde foram incluídos os estudos caso-controle, com imagem estrutural ou metabólica cujos sujeitos apresentaram comportamento agressivo e/ou violento explicitados nas publicações (Quadro II – Quadro sinóptico). Incluímos o estudo de

Sakuta & Fukushima (1998) (Sakuta and Fukushima 1998) que não foi identificado na base de dados Medline, mas constava no estudo de revisão de Bufkin & Luttrell (Bufkin and Luttrell 2005) e com as características da nossa pesquisa e incluímos os estudos de Dolan e colaboradores (2002) (Dolan, Deakin et al. 2002) e de Antonucci e colaboradores (2006) (Antonucci, Gansler et al. 2006) que foram identificados na base de dados PsycINFO.

**Quadro II** – Quadro sinópticos dos estudos caso-controle e de coorte, com imagem estrutural ou metabólica cujos sujeitos apresentaram comportamento agressivo e/ou violento explicitados nas publicações

<b>Pesquisador</b>	<b>Grupo Estudado</b>	<b>Método de neuroimagem</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Avalia Abuso na infância</b>
<b>(Tonkonogy 1991)</b>	23 pacientes com síndrome mental orgânica, dos quais 14 pacientes tinham comportamento violento e 9 não violento	RM	Caso-controle	Sugere que a liberação do programa de comportamento violento pode resultar de destruição unilateral do núcleo amigdalóide ou estruturas adjacentes associada a estimulação paroxística das estruturas límbicas preservadas pelo mecanismo de <i>kindling</i> .	Não
<b>(Goyer, Andreason et al. 1994)</b>	17 pacientes com distúrbio de personalidade (DSM-III-R) e agressão impulsiva: 06 com comportamento anti-social, 06 com transtorno da personalidade <i>borderline</i> , 02 dependentes químicos, 03 narcisistas; 43 controles.	FDG-PET	Caso-controle	Nos agressivos e <i>borderlines</i> há redução significativa do metabolismo do córtex frontal	Não
<b>Raine e Buchsbaum, et al, (1994)</b>	22 acusados de assassinato e 22 controles pareados quanto a idade e gênero	FDG-PET	Caso-controle	Assassinos apresentaram metabolismo da glicose significativamente mais baixo no córtex pré-frontal lateral e medial quando comparados com os controles.	Não
<b>(Volkow, Tancredi et al. 1995)</b>	Avaliam 08 pacientes psiquiátricos com história de comportamento violento repetitivo x 08 controles sadios	FDG-PET	Caso-controle	Embora a localização da anormalidade metabólica variasse entre os pacientes, estes apresentaram valores metabólicos relativos mais baixos no córtex temporal medial e pré-frontal quando comparados com os controles.	Não



<b>(Amen, Stubblefield et al. 1996)</b>	40 pacientes psiquiátricos com agressão e 40 controles psiquiátricos não agressivos	SPECT	Caso-controle (02 avaliações cegadas)	No grupo com agressividade foram evidenciadas alterações em diferentes áreas. As combinações de alterações mais frequentes foram: redução da atividade no córtex pré-frontal, aumento da atividade nas porções ântero-mediais dos lobos frontais, aumento da atividade nos núcleos da base e/ou sistema límbico à esquerda em comparação com todo o cérebro e anormalidades focais no lobo temporal esquerdo.	Não
<b>(Raine, Brennan et al. 1997)</b>	41 assassinos que alegam insanidade e 41 controles pareados por idade e gênero	FDG-PET	Caso-controle	Nos assassinos foram observadas redução de metabolismo na córtex pré-frontal, giro parietal superior, giro angular esquerdo e corpo caloso e assimetrias de atividade (hemisfério esquerdo menor que o direito) foram também encontradas na amígdala, tálamos e lobo temporal medial	Não
<b>(Seidenwurm, Pounds et al. 1997)</b>	7 pacientes agressivos e 9 controles	FDG-PET e RM	Caso-controle	O metabolismo do lobo temporal estava diminuído nos pacientes quando comparado com os controles.	Não
<b>(Wong, Fenwick et al. 1997)</b>	31 pacientes masculinos Transgressores com esquizofrenia e distúrbio esquizo-afetivo subdivididos em 17 com história de comportamento transgressor violento repetitivo (CTV-R) e 14 sem história de comportamento transgressor violento repetitivo (CTV-NR) foram comparados	FDG-PET	Caso-controle	Redução da captação de glicose em ambos os lobo temporal anterior-inferior no grupo com CTV-R mas somente à esquerda nos pacientes com CTV-NR.	Não

	com 06 controles normais				
<b>(Raine, Meloy et al. 1998)</b>	Amostra de 41 indivíduos julgados por assassinato ou tentativa de assassinato, todos alegando inocência por insanidade ou por incompetência para ser julgado; Após avaliação por 2 investigadores independentes e cegados utilizando escala para avaliar assassinos predadores e afetivos, foram subdivididos em dois grupos: 15 assassinos predadores e 09 assassinos afetivos; os demais foram excluídos por não concordância entre os examinadores; A FDG-PET foi comparada por 2 investigadores cegados com 41 controles pareados por gênero e idade.	FDG-PET	Caso-controle	Assassinos afetivos em relação aos controles apresentaram menor metabolismo pré-frontal medial e lateral bilateral, maior metabolismo subcortical à direita e menor razão pré-frontal/subcortical à direita; Os assassinos predatórios apresentaram metabolismo mais próximo dos controles embora tendo atividade subcortical direita mais excessivamente elevada.	Não
<b>(Raine, Phil et al. 1998)</b>	38 pacientes acusados de assassinato (12 com privação psicossocial e 26 com mínima ou nenhuma privação) X 41 controles	FDG-PET	Caso-controle	Assassinos sem privação psicossocial apresentaram metabolismo pré-frontal mais baixo quando comparados com os controles e com os assassinos com privação psicossocial. Estes achados sugerem que transgressores violentos sem privação psicossocial apresentam déficit pré-frontal que os predispõe a violência e o "social push" para violência é minimizado.	Sim (dentro do grupo com privação psicossocial, pois a escala utilizada - Likert scale - inclui itens que se referem a abuso na

					infância*.
<b><i>Sakuta e Fukushima (1998)</i></b>	30 assassinos comparados com 39 pacientes com outros tipos de violência	RM, TC	Caso-controle	Anormalidades morfológicas em 56% dos assassinos X 27% dos que exibiam outros tipos de agressividade	Não
<b><i>(Critchley, Simmons et al. 2000)</i></b>	13 pacientes agressivos com retardo leve X 14 controles saudáveis	RM com espectroscopia	Caso-controle	Sugere que pacientes violentos com retardo mental leve apresentam reduzida densidade neuronal e metabolismo do fosfato anormal no lobo pré-frontal e complexo amígdala-hipocampo quando comparado com os controles.	Não
<b><i>(Hirono, Mega et al. 2000)</i></b>	10 pacientes com demência e agressividade X 10 pacientes com demência sem agressividade	SPECT	Caso-controle	Hipoperfusão significativa no córtex temporal anterior esquerdo, dorsofrontal bilateral e parietal direito nos pacientes com agressividade.	Não
<b><i>(Raine, Lencz et al. 2000)</i></b>	21 homens, voluntários com Transtorno de Personalidade Anti-social (TPAS) e 3 grupos controle: 34 homens, voluntários saudáveis ; 26 homens, voluntários dependentes de álcool ou drogas ; e 21 homens, voluntários com distúrbios psiquiátricos.	RM	Caso-controle	Redução de 11 % do volume da substância cinzenta na região pré-frontal no grupo com TPAS e redução da atividade autonômica durante o estressor. Estressor: preparação durante 2 min. Discurso sobre suas faltas (transgressões) e apresentação do discurso durante 2 min. para o investigador sendo documentado em videotape.	Não
<b><i>(Soderstrom, Tullberg et al. 2000)</i></b>	21 pacientes condenados por crimes violentos impulsivos X 11 controles	RM, SPECT	Caso-controle	Em 16/21 sujeitos o SPECT evidenciou hipoperfusão nos lobos temporal e/ou frontal ( maior no giro angular direito e giro temporal médio direito,	Não

				bilateralmente no hipocampo e na substância branca frontal esquerda) e hiperperfusão no córtex associativo parietal, bilateralmente mas sem anormalidade estruturais na RM.	
<b>(van Elst, Woermann et al. 2000)</b>	50 pacientes com epilepsia do lobo temporal: 25 com e 25 sem história de Transtorno explosivo intermitente (TEI)	RM	Caso-controle	O TEI foi associado com atrofia importante da amígdala no contexto de história de encefalite em 20% dos casos e outro grupo de pacientes agressivos (28%) apresentaram lesões no lobo temporal esquerdo afetando tanto a amígdala quanto as estruturas periamigdalóideas.	Não
<b>Woermann et al.(2000)</b>	24 pacientes com epilepsia do lobo temporal (ELT) e agressividade X 24 pacientes com ELT e sem agressividade X 35 controles	RM Quantitativa (voxel by voxel)	Caso-controle	Pacientes agressivos com ELT tem redução de córtex frontal neocortical, mais marcante no lobo frontal esquerdo comparativamente aos controles e pacientes com ELT sem comportamento agressivo.	Não
<b>(Juhász, Behen et al. 2001)</b>	6 crianças com epilepsia parcial refratária e agressividade x 7 crianças com epilepsia semelhante pareadas pela idade e sem agressividade x 17 adultos controle.	FDG-PET	Caso-controle	Hipometabolismo da glicose bilateralmente no córtex temporal e prefrontal nos pacientes com epilepsia e agressividade. A gravidade da agressividade está relacionada inversamente com o metabolismo da glicose do lobo temporal esquerdo e córtex pré-frontal medial bilateral.	Não
<b>(Laakso, Gunning-Dixon et al. 2002)</b>	24 homens, violentos não psicóticos com diagnóstico de Transtorno de Personalidade Anti-social (TPAS) e alcoolismo tipo 2 X 33	RM	Caso-controle	TPAS apresentaram volumes significativamente menores nas 3 regiões corticais (frontal dorsolateral, orbitofrontal e medial) à esquerda mas esta diferença desaparece controlando	Não

	controles masculinos pareados pela idade.			as variáveis educação e duração do alcoolismo.	
<b>(New, Hazlett et al. 2002)</b>	13 pacientes com agressividade e 13 controles normais	FDG-PET e resposta a estímulo serotoninérgico com m-CPP.	Caso-controle	Resposta ao m-CPP: nos pacientes agressivos foi observado no cíngulo desativação do giro anterior e ativação do giro posterior sem ativação do córtex orbital ântero medial esquerdo. Nos controles foi observada ativação do córtex orbital ântero medial esquerdo e desativação do giro posterior do cíngulo.	Não
<b>(Dolan, Deakin et al. 2002)</b>	51 pacientes com agressividade e 24 controles	RM (volumetria), resposta serotoninérgica (nível prolactina em resposta a D-fenfluramina)	Caso-controle	Sem alteração nos volumes lobos frontais e temporais; não-psicopatas (baixa impulsividade) agressivos com TP tem aumento da função serotoninérgica comparado com controles e com psicopatas agressivos e com alta impulsividade.	Não
<b>(George, Rawlings et al. 2004)</b>	8 agressores domésticos alcoolistas x 11 alcoolistas sem agressividade, x 10 controles sadios	FDG-PET	Caso-controle	Agressores domésticos alcoolista quando comparados com controles e alcoolistas não agressores evidenciaram hipometabolismo no hipotálamo direito bem como correlações decrescentes com outras estruturas corticais e subcorticais. : correlações anormalmente elevadas para tálamo esquerdo e córtex orbitofrontal esquerdo.	Não

<b>(Hoptman, Volavka et al. 2005)</b>	49 Pacientes esquizofrênicos ou Transtorno esquizoafetivo avaliados por escala para Agressividade (Positive and Negative Scale -PANSS; OAS-Over Aggression Scale), duplo-cegadamente separados: 21 apresentavam pelo menos um incidente de agressividade. (Grupos 28 pacientes não agressivos x 21 agressivos (43%))	RM	Caso-controle	Maiores volumes substância cinzenta OF a esquerda e da substância branca OF bilateralmente foram associadas com maior nível de agressividade.	Não
<b>(Frankle, Lombardo et al. 2005)</b>	10 indivíduos com agressividade impulsiva e 10 controles saudáveis	11C McN 5652- PET	Caso-controle	Agressividade impulsiva se associa com redução de transportadores serotoninérgicos no córtex anterior do cíngulo.	Não
<b>(Hoptman, Volavka et al. 2006)</b>	49 pacientes esquizofrênicos avaliados por escala para Agressividade (Positive and Negative Scale -PANSS; OAS-Over Aggression Scale), duplo-cegadamente separados: 21 apresentavam pelo menos um incidente de agressividade. (Grupo 28 não agressivos x 21 agressivos (43%))	RM	Caso-controle	Avalia o volume do núcleo caudato que apresentava maior volume nos pacientes com maior nível de agressividade.	Não
<b>(Antonucci, Gansler et al. 2006)</b>	15 pacientes não-psicóticos oriundos de 2 clínicas psiquiátricas, encaminhados para RM por questões clínicas; subgrupo com ou sem transtorno afetivo	RM	Caso-controle	Avalia volume córtex orbito-frontal total, direito e esquerdo com relação positiva com a impulsividade motora mas não com agressividade; a assimetria de volume está associada a agressividade.	Não

<b>(Anckarsater, Piechnik et al. 2007)</b>	9 condenados à prisão por violência letal ou quase-letal nos quais o SPECT havia demonstrado na época do julgamento uma hipoperfusão frontotemporal	SPECT	Estudo de coorte	Hipoatividade fronto-temporal persiste em média 04 anos após o estudo inicial	Não
<b>(Puri, Counsell et al. 2008)</b>	26 pacientes com esquizofrenia divididos em 2 grupos: 13 pacientes transgressores violentos e 13 pacientes sem história de violência pareados por gênero, idade e duração da doenças.	RM (MBV)	Caso-controle	Redução de volume da substância cinzenta no cerebelo e região próxima ao giro supramarginal (Área de Brodmann 39 e 40) nos pacientes esquizofrênicos violentos.	Não
<b>(Boes, Tranel et al. 2008)</b>	117 crianças e adolescentes (7-17 anos), sendo 61 meninos e 57 meninas, provenientes da comunidade, submetidos à RM e avaliados quanto a agressividade e comportamento desafiante ( <i>Parent e Teacher-reported Pediatric Behavior Scale</i> ) No seguimento divididos em 2 subgrupos de 20 pacientes com Alto ou Baixo nível de impulsividade e TC	RM (volumetria e MBV).	Caso-controle	Agressividade e comportamento desafiante foi associado em meninos à redução do volume do giro do Cíngulo anterior.	Não
<b>(Tiihonen, Rossi et al. 2008)</b>	26 pacientes com TPAS e transgressores violentos persistentes x 25 controles saudáveis	RM (volumetria e MBV).	Caso-controle	Os pacientes violentos apresentaram maior volume da substância branca nos lobos occipitais e parietal, e no cerebelo à esquerda e maior volume de substância cinzenta no cerebelo à direita), Na MBV foi evidenciado nos	Não

---

pacientes violentos áreas focais de  
atrofia no giro pós-central, córtex  
frontopolar e órbito-frontal.

---

\* Raine, Phil et al, 1998) :Itens: 1. Abuso físico 2. Abuso sexual 3. Negligência 4. Pobreza extrema 5. Colocado em Lar adotivo 6. Ter um dos pais criminoso. 7. Graves conflitos familiares 8.Família com pais separados



Os pacientes do quadro II foram submetidos aos exames de ressonância magnética (n=16), PET (n=12), SPECT (n=4) e TC (01). As áreas mais frequentemente relacionadas nestes estudos são os lobos frontais (córtex órbito-frontal, córtex pré-frontal, giro do cíngulo anterior), lobo temporal (córtex temporal, amígdala), lobos parietais (giro supramarginal, substância branca parietal), tálamo, hipotálamo e cerebelo.

Nossa análise quando relacionada ao nível de evidência baseado no *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* (March 2009) atinge nível 4 dos 5 níveis propostos. O nível de evidência 4 corresponde à série de casos e estudos de coorte de baixa qualidade e estudos de caso-controle) o que nos remete ao Grau de recomendação C (estudos de nível 4 ou extrapolações dos estudos de nível 2 e 3) (*Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* [March 2009], Disponível em URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>).

Subtraímos do Grupo I (Quadro III) os 07 trabalhos realizados com assassinos, grupo este que consideramos como de maior expressão da violência. São 06 estudos controles e 01 estudo de coorte. Entretanto, a amostra provavelmente se repete em Raine et al, 1997 e 1998 com 41 assassinos e parcialmente em 1994 (22 assassinos). Em quatro pesquisas a investigação cerebral foi realizada com FDG-PET, em 01 estudo por SPECT, 01 estudo com RM e TC e 01 estudo com RM e SPECT. O maior percentual (86%) dos artigos publicados (06 artigos) e por nós revisados realizou estudos funcionais (PET e SPECT); assim, em 04 estudos foi utilizado o FDG-PET e em 02 estudos SPECT. No estudo de Raine e colaboradores (1998) foi relacionado a história de abuso da criança dentro do grupo com privação psicossocial, pois a escala utilizada - Likert scale- inclui itens que se referem a abuso na infância. Assim, a escala de Likert inclui os seguintes itens: 1. Abuso físico 2. Abuso sexual 3. Negligência 4. Pobreza extrema 5. Colocado em Lar adotivo 6. Ter um dos pais criminoso. 7. Graves conflitos familiares 8. Família com pais separados. Todos os estudos realizados com FDG-PET demonstraram hipometabolismo para a glicose no lobo pré-frontal enquanto que os 02 estudos com SPECT que avalia a perfusão tecidual, encontraram hipoperfusão frontotemporal.

**Quadro III** – Relação dos 07 trabalhos realizados com assassinos retirados do Quadro sinóptico (Quadro II).

<b>Pesquisador</b>	<b>Grupo Estudado</b>	<b>Método de neuroimagem</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Avalia Abuso na infância</b>
<b>(Raine, Buchsbaum et al. 1994)</b>	22 acusados de assassinato e 22 controles pareados quanto a idade e gênero	FDG-PET	Caso-controle	Assassinos apresentaram metabolismo da glicose significativamente mais baixo no córtex pré-frontal lateral e medial quando comparados com os controles.	Não
<b>(Raine, Buchsbaum et al. 1997)</b>	41 assassinos que alegam insanidade e 41 controles pareados por idade e gênero	FDG-PET	Caso-controle	Nos assassinos foram observadas redução de metabolismo no córtex pré-frontal, giro parietal superior, giro angular esquerdo e corpo caloso e assimetrias de atividade (hemisfério esquerdo menor que o direito) foram também encontradas na amígdala, tálamos e lobo temporal medial	Não

---

<b>(Raine, Meloy et al. 1998)</b>	Amostra de 41 indivíduos julgados por assassinato ou tentativa de assassinato, todos alegando inocência por insanidade ou por incompetência para ser julgado; Após avaliação por 2 investigadores independentes e cegados utilizando escala para avaliar assassinos predadores e afetivos, foram subdivididos em dois grupos: 15 assassinos predadores e 09 assassinos afetivos; os demais foram excluídos por não concordância entre os examinadores; A FDG-PET foi comparada por 2 investigadores cegados com 41 controles pareados por gênero e idade.	FDG-PET	Caso-controle	Assassinos afetivos em relação aos controles apresentaram menor metabolismo pré-frontal medial e lateral bilateral, maior metabolismo subcortical à direita e menor razão pré-frontal/subcortical à direita; Os assassinos predatórios apresentaram metabolismo mais próximo dos controles embora tendo atividade subcortical direita mais excessivamente elevada.	Não
-----------------------------------	---	---------	---------------	--	-----

---

<b>(Raine, Meloy et al. 1998)</b>	38 pacientes acusados de assassinato (12 com privação psicossocial e 26 com mínima ou nenhuma privação) X 41 controles	FDG-PET	Caso-controle	Assassinos sem privação psicossocial apresentaram metabolismo pré-frontal mais baixo quando comparados com os controles e com os assassinos com privação psicossocial. estes achados sugerem que transgressores violentos sem privação psicossocial apresentam déficit pré-frontal que os predispõe a violência e o " <i>social push</i> " para violência é minimizado.	Sim (dentro do grupo com privação psicossocial, pois a escala utilizada - Likert scale- inclui itens que se referem a abuso na infância. Itens: 1. Abuso físico 2. Abuso sexual 3. Negligência 4. Pobreza extrema 5. Colocado em Lar adotivo 6. Ter um dos pais criminoso. 7. Graves conflitos familiares 8. Família com pais separados.
<b>Sakuta e Fukushima (1998)</b>	30 assassinos comparados com 39 pacientes com outros tipos de violência	RM, TC	Caso-controle	Anormalidades morfológicas em 56% dos assassinos X 27% dos que exibiam outros tipos de agressividade	Não
<b>(Soderstrom, Tullberg et al. 2000)</b>	21 pacientes condenados por crimes violentos impulsivos X 11 controles	RM, SPECT	Caso-controle	Em 16/21 sujeitos o SPECT evidenciou hipoperfusão nos lobos temporal e/ou frontal ( maior no giro angular direito e giro temporal médio direito, bilateralmente no hipocampo e na substância branca frontal esquerda) e hiperperfusão no	Não

---

				córtex associativo parietal, bilateralmente mas sem anormalidade estruturais na RM.	
<b>(Anckarsater, Piechnik et al. 2007)</b>	9 condenados à prisão por violência letal ou quase-letal nos quais o SPECT havia demonstrado na época do julgamento uma hipoperfusão frontotemporal	SPECT	Estudo de coorte	Hipoatividade fronto-temporal persiste em média 04 anos após o estudo inicial	Não

---

No Grupo II foram incluídos estudos caso-controle com imagem estrutural ou metabólica em sujeitos com “comportamento agressivo ou violento “possível” ou “provável” mas não definitivo ou não explicitado na pesquisa (Quadro IV) Por exemplo, neste grupo incluímos um estudo com pacientes com TPAS (Raine et al, 2000) embora não estivesse sido explicitada a “agressividade” ou “violência”. Entretanto, uma característica essencial do Transtorno de Personalidade Anti-social (TPAS) é a impulsividade, que poderia ser definida como uma tendência para escolhas de comportamentos que são arriscados, mal adaptados, pobremente planejados e prematuramente executados (Evenden 1999) A impulsividade pode se expressar de diferentes maneiras, que vão desde a incapacidade de planejar o futuro, com o favorecimento de escolhas que proporcionem satisfação imediata e sem levar em conta as conseqüências para si e para os outros, até a ocorrência de comportamento violento ou agressivo. Além disso, no estudo em questão foi quantificada a violência utilizando um questionário auto-aplicável para avaliar delinquência.

Também foi incluído estudo com pacientes portadores de Transtorno Borderline de Personalidade (TBP) (Soloff et al., 2003). O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – versão IV (DSM-IV) classifica o TBP de acordo com os sintomas manifestados pelos pacientes. Caracteriza-se por um padrão invasivo de instabilidade nos relacionamentos interpessoais, auto-imagem e afetos, bem como acentuada impulsividade, que começa no início da vida adulta e está presente em uma variedade de contextos, indicado por cinco (ou mais) dos seguintes critérios:

1. esforços frenéticos para evitar um abandono real ou imaginado;
2. um padrão de relacionamentos interpessoais instáveis e intensos, caracterizado pela alternância entre extremos de idealização e desvalorização;
3. perturbação da identidade: instabilidade acentuada e resistente da auto-imagem ou do sentimento de self;
4. impulsividade em pelo menos duas das áreas potencialmente prejudiciais à própria pessoa (por ex. sexo, gastos financeiros, abuso de substâncias, direção imprudente, comer compulsivamente);

5. recorrência de comportamento, gestos ou ameaças suicidas ou de comportamento auto-mutilante;
6. instabilidade afetiva devido a acentuada reatividade do humor (por ex. episódios de intensa disforia, irritabilidade ou ansiedade, geralmente durando algumas horas e apenas raramente alguns dias;
7. sentimentos crônicos de vazio;
8. raiva inadequada e intensa ou dificuldade em controlar a raiva (por ex. demonstrações freqüentes de irritação, raiva constante, lutas corporais recorrentes);
9. ideação paranoide transitória e relacionada ao estresse ou severos sintomas dissociativos;

O estudo com pacientes portadores de TBP incluídos neste grupo apresentavam “provável agressividade”. Assim, no estudo de Soloff e colaboradores (2003) com pacientes com TBP e que foram avaliados com escalas para impulsividade e impulsividade-agressividade (Barratt Impulsiveness Scale – BIS) e entrevista semi-estruturada para agressividade (Brown-Goodwin Lifetime History of Aggression – LHA) o que foi prevalente neste grupo. Mais questionável é o trabalho de (Matsuo, Nicoletti et al. 2008) que avaliou o volume de estruturas cerebrais utilizando a morfometria baseada em voxel em indivíduos saudáveis com baixo e alto grau de impulsividade, não caracterizando “explicitamente” a amostra como indivíduos “violentos” ou “transgressores”. Entretanto dois outros estudos envolvendo pacientes com TBP não foram incluídos neste grupo. O estudo de Driessen e colaboradores (2000) (Driessen, Herrmann et al. 2000) com pacientes portadores de TBP não foi incluído por não caracterizar na amostra o comportamento agressivo ou violento e por incluir na amostra pacientes com Transtorno do estresse pós-traumático embora seja um dos estudos que tenha contemplado pacientes com trauma em fases precoces desenvolvimento (Childhood trauma questionnaire – CTQ). O objetivo deste estudo era de evidenciar atrofia de hipocampo semelhante a encontrada no Estresse pós-traumático e não a de relacionar com agressividade, impulsividade ou violência. O outro estudo com pacientes com TBP (Minzenberg, Fan et al. 2008) não foi incluído por não caracterizar no grupo estudado qualquer possibilidade de agressividade, impulsividade ou violência

e além disso o grupo de pacientes com TBP apresentava muitas comorbidades (01 com transtorno obsessivo-compulsivo, 01 com transtorno do pânico, 06 com TEI e entre as comorbidades dos transtornos de personalidade, 06 paranoides, 01 esquizotípica, 01 antissocial, 05 narcisista, 01 histriônica e 04 esquiva).



**Quadro IV** – Estudos caso-controle com imagem estrutural ou metabólica em sujeitos com “comportamento agressivo ou violento “possível” ou “provável” mas não definitivo ou não explicitado na pesquisa

<b>Pesquisador</b>	<b>Grupo Estudado</b>	<b>Método de neuroimagem</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Avalia Abuso na infância</b>
<b><i>(Soloff, Meltzer et al. 2003)</i></b>	13 mulheres com TBP e impulsividade x 9 controles	FDG-PET	Caso-controle	Hipometabolismo no córtex órbito-frontal medial bilateralmente	Não
<b><i>Matsuo, K. et al (2008)</i></b>	62 indivíduos saudáveis com baixo e alto grau de impulsividade	RM (MBV)	Caso-controle	Pequena redução do volume da substância cinzenta do córtex órbito-frontal bilateralmente que se correlacionou com impulsividade.	Não

No Grupo III (Estudos funcionais) foram incluídas 11 pesquisas casos-controle, com sujeitos com comportamento agressivo e/ou violento “possível” ou “explicitado” (Quadro V). Entre os estudos incluídos com sujeitos que possivelmente apresentaram comportamento agressivo e/ou violento foram incluídos 04 trabalhos: (Soloff, Meltzer et al. 2005; Minzenberg, Fan et al. 2007; Soloff, Price et al. 2007) No grupo em que o comportamento agressivo e/ou violento foi “explicitado” foram relacionados 03 artigos: (New, Hazlett et al. 2002; Coccaro, McCloskey et al. 2007; Stadler, Sterzer et al. 2007) neste grupo a investigação com neuroimagem foi centrada em técnicas de ativação por imagem durante a realização da Ressonância Magnética funcional ou que foram estimulados com fármacos durante o PET (New, Hazlett et al. 2002; Vollm, Richardson et al. 2004; Coccaro, McCloskey et al. 2007; Stadler, Sterzer et al. 2007) Nos estudos com PET os estudos de Soloff e colaboradores avaliaram a participação serotoninérgica em pacientes com TBP: no primeiro estudo avaliaram a influência da fenfluramina no metabolismo da glicose utilizando o FDG-PET (Soloff, Meltzer et al. 2005) e no segundo estudo avaliaram o grau de ligação de um antagonista do receptor da serotonina 5HT<sub>2A</sub> utilizando o [<sup>18</sup>F] altanserina-PET mas também avaliando o fluxo sanguíneo (ou perfusão) utilizando o [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O-PET (Soloff, Price et al. 2007) . Na mesma linha de investigação, (Tiihonen, Kuikka et al. 1997) avaliam por [123I]-2beta-carbomethoxy-3-beta (4-iodophenyl) tropane- ([123I]-beta-CIT) SPECT os transportadores da serotonina e Meyer e colaboradores (Meyer, Wilson et al. 2008)) estudam a densidade de receptores da serotonina utilizando [18F] setoperone-PET em pacientes violentos. Neste grupo incluímos o único trabalho caso-controle com crianças e adolescentes (Stadler et al, 2007) e um trabalho cita (Soloff et al. 2007), embora não esclarecido na metodologia a obtenção deste dado, a ocorrência de abuso na infância. Os estudos com fRM (Vollm, Richardson et al. 2004; Kumari, Aasen et al. 2006; Coccaro, McCloskey et al. 2007; Minzenberg, Fan et al. 2007; Stadler, Sterzer et al. 2007; Barkataki, Kumari et al. 2008) utilizaram diferentes paradigmas de estimulação na tentativa de elucidar diferentes áreas e padrões de ativação em indivíduos violentos.

**Quadro V** – Estudos caso-controle com sujeitos com comportamento agressivo e/ou violento “possível” ou “explicitado” submetidos a avaliação funcional

<b>Pesquisador</b>	<b>Estratégia de Estimulação</b>	<b>Grupo Estudado</b>	<b>Método de neuroimagem</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Desfecho</b>	<b>Avaliação do Abuso na infância</b>
<b>Tiihonen, J. et al (1997)</b>	Avaliar a densidade de transportadores da monoamina no cérebro de indivíduos com comportamento impulsivo -violento.	52 indivíduos: 21 Transgressores impulsivos-violentos, 21 controles saudáveis pareados por idade e gênero e 10 controles, alcoolistas não violentos.	SPECT[123I]-2beta-carbomethoxy-3-beta (4-iodophenyl) tropane- ([123I]-beta-CIT)	Caso-controle	A análise quantitativa cega revelou ligação menor do [123I]-beta-CIT no mesencéfalo dos indivíduos violentos quando comparado com os controles saudáveis e com os alcoolistas não-violentos., sugerindo redução na densidade dos transportadores da serotonina.	Não
<b>New et al.(2002)</b>	Utiliza com estímulo serotoninérgico a meta-clorofenilpiperazina (m-CPP) em pacientes com agressividade impulsiva e controles	13 pacientes com agressividade impulsiva e 13 controles	FDG-PET e co-registro com RM	Caso-controle	Desativação anterior do cíngulo nos pacientes agressivos, e ativação do giro posterior do cíngulo nos pacientes e desativação nos controles	Não
<b>Vollm et al (2004)</b>	Avaliar a ativação de áreas cerebrais durante a execução da tarefa Go/NoGo em pacientes com TBP	8 pacientes internados com diagnóstico de TBP ou TPAS pelo DSM-IV x 8 controles saudáveis	fMRI	Caso-controle	A ativação observada no grupo de pacientes foi mais extensa e bilateral no giro frontal medial, superior e inferior estendendo-se ao Cíngulo anterior durante a resposta de inibição sugerindo que este grupo ativa diferentes redes neurais para inibir com	Não

---

sucesso a resposta.						
<b>Soloff et al(2005)</b>	Avaliaram a influência da Fenfluramina no metabolismo da glicose utilizando o FDG-PET em pacientes com TBP ; Estudo placebo controlado (m-CPP X Placebo)	22 pacientes (15 mulheres e 7 homens) com TBP e 24 controles (10 mulheres e 14 homens)	FDG-PET	Caso-control	Resposta ao Placebo: 1. Controles femininos apresentaram maior captação da glicose no córtex pré-frontal bilateral quando comparado com o TBP que apresentaram maior captação no COF bilateralmente 2. Os homens com TBP mostraram maior captação no córtex Parietal e Occipital bilateralmente quando comparado com os controles. Resposta a Fenfluramina: 1. Redução da captação da glicose em homens com TBP no lobo temporal esquerdo 2. Mulheres controles evidenciaram redução da captação nos córtices Temporal e Frontal direitos. Não foi encontrada diferenças significativas entre os gêneros para placebo ou Fenfluramina quando comparados aqueles indivíduos com impulsividade-agressividade avaliados pelo BIS(Barratt Impulsiveness Scale -BIS) e entrevista semi-estruturada para agressividade (Brown-Goodwin Lifetime History	Não

---

of Aggression- LHA)						
<b>Kumari, V. et al.(2006)</b>	Avaliar diferentes padrões de ativação durante tarefa para memória de trabalho ("n-back task) em homens esquizofrênicos violentos, pacientes esquizofrênicos não violentos, pacientes com TPAS, e história de violência e indivíduos sem história de violência ou transtorno mental.	Quatro grupos de indivíduos do sexo masculino : 1) 13 pacientes esquizofrênicos violentos 2) 10 pacientes esquizofrênicos não violentos, 3) 10 pacientes com TPAS, e história de violência e 4) 13 indivíduos saudáveis, sem história de violência ou transtorno mental.	fRM	Caso-controle	Déficit de ativação do lobo frontal e precuneus bilateralmente nos pacientes esquizofrênicos violentos quando comparados com os controles saudáveis e na região parietal inferior direita quando comparado com o grupo não-violento. O grau de ativação frontal bilateral e parietal inferior direito nos pacientes esquizofrênicos foi menor naqueles com maior escore de violência	Não
<b>Coccaro et al.(2007)</b>	Utiliza como estímulos fotos em preto e branco de indivíduos expressando emoções faciais (Ekman and Friesen set) em pacientes com Transtorno explosivo intermitente (TEI)	10 pacientes com TEI x 10 controles	fRM	Caso-controle	1. Resposta exagerada da amígdala e diminuída do córtex órbito-frontal (COF) para faces que expressam raiva nos TEI 2. Ausência de conectividade funcional entre a amígdala e o COF no processamento de faces nos TEI; 3) relação direta entre reatividade da amígdala a faces de raiva e a duração do comportamento agressivo prévio.	Não

<b>Minzenberg et al(2007)</b>	Utiliza como estímulo fotos modificadas do Ekman and Friesen set de indivíduos expressando emoções faciais em pacientes com TBP	12 pacientes com TBP pelo DSM-IV e 12 controles demograficamente pareados	fRM	Caso-controle	Pacientes com TBP: 1. Faces de medo provocaram menor ativação bilateralmente no córtex anterior do Cíngulo (CAC) na porção rostral e subgenual e maior ativação da amígdala direita. 2. Faces de raiva maior ativação nas mesmas regiões do CAC e menor ativação da amígdala bilateralmente	Não
<b>Sollof et al(2007)</b>	Avaliaram o grau de ligação de um antagonista do receptor da serotonina 5HT2A utilizando o [18F] altanserina-PET mas também avaliando o fluxo sanguíneo (ou perfusão) utilizando o [15O]H2O-PET	14 Pacientes mulheres com TBP e 11 mulheres controles	[18F] altanserina-PET [15O]H2O-PET	Caso-controle	A ligação ao receptor 5HT2A está aumentada no hipocampo de indivíduos com TBP independente do humor depressivo, impulsividade, agressão, suicidabilidade ou abuso na infância	Sim
<b>Stadler et al.(2007)</b>	Avalia ativação utilizando fotos com significado emocional fortemente negativo ou neutro (International Affective Picture System) em crianças e adolescentes com Transtorno de Conduta (TC) .	13 pacientes do sexo masculino (9 a 14 anos) X 14 controles saudáveis pareados por gênero e idade.	fMR	Caso-controle	1. Redução na ativação do córtex anterior do cíngulo à direita em resposta a imagens afetivas negativas em pacientes com TC. 2. Utilizando testes para avaliar tomada de decisão (Four Pack Card Playing Task) evidenciaram que a estratégia dos pacientes em "ganhar dinheiro" foi menos efetiva em ganhar dinheiro em relação ao grupo controle embora	Não

					o número de decisões "boas" ou "más" não tenham sido significativas. 3. A alta identificação de novos estímulos associou-se a baixo julgamento socio-moral.	
<b>Barkatak i, I. et al.(2008)</b>	Resposta inibitória e ativação neural associada durante o paradigma de inibição motora	Quatro grupos: 1) 14 homens com TPAS 2) 12 homens esquizofrênicos com história de violência 3) 12 homens esquizofrênicos sem história de violência 4) 14 controles saudáveis	fRM	Caso-controle	Os pacientes violentos mostraram redução da atividade talâmica quando comparado com os controles.	Não
<b>Meyer, J.H. et al.(2008)</b>	Avaliar o potencial de ligação (PL) ao receptor da serotonina 5HT2A um índice da densidade de receptores 5HT2A em pacientes com comportamento agressivo-violento.	16 pacientes com comportamento agressivo-violento e 16 controles saudáveis	[18F] setoperone-PET	Caso-controle	O Potencial de ligação (PL) ao receptor da serotonina 5HT2A no córtex pré-frontal foi mais baixo em pacientes com maior impulsividade-agresividade.	Não

A classificação do grau de recomendação, que corresponde à força de evidência científica do trabalho, foi fundamentada nos centros de medicina baseada em evidências do "National Health Service" da Grã-Bretanha. Todos os graus de recomendação, incluindo-se o "D", são baseados em evidência científica. Nossa análise quando relacionada ao nível de evidência baseado no *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* (March 2009), disponível em URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> (Anexo I) atinge nível 4 dos 5 níveis propostos. O nível de evidência 4 corresponde à série de casos e estudos de coorte de baixa qualidade e estudos de caso-controle) o que nos remete ao Grau de recomendação C (estudos de nível 4 ou extrapolações dos estudos de nível 2 e 3).



## 6. DISCUSSÃO

Inicialmente discutiremos o papel das revisões sistemáticas na pesquisa clínica e nossa abordagem metodológica. Segundo Haynes (2008), “as revisões sistemáticas (RSs) são projetos de pesquisa propriamente ditos, ou seja, trata-se de pesquisa original (...). As RSs também são a melhor forma de iniciar qualquer projeto de pesquisa de dados primários, pois permite verificar o que já se sabe e, mais importante, *o que ainda não se sabe* (o grifo é nosso). Por isso, o Medical Research Council do Reino Unido exige hoje uma RS atualizada em todas as solicitações de recursos para a realização de estudos clínicos.” Nossa pesquisa foi direcionada para estes questionamentos: o que se sabe e o que não se sabe sobre agressividade e/ou comportamento violento e alterações estruturais ou funcionais do cérebro humano. Procuramos seguir a orientação de *experts* em RS no sentido de realizar uma RS com um escopo bem estreito i.e analisar uma “condição patológica de cada vez” (Atallah and Castro 1998; Haynes 2008). Assim, nesta pesquisa realizamos RS dos estudos publicados entre 1987 e 2008 relacionando agressão-violência com alterações estruturais nos exames de neuroimagem como objetivo primário e tendo como busca secundária a identificação nas amostras de pacientes que apresentassem história ou evidências clínicas de abuso na infância. Iniciamos a busca de revisões anteriores como a de Raine de 1993 (Raine 1993) que relacionou os seguintes estudos:

1. Revisão de estudos com Transgressores onde inclui 08 trabalhos publicados entre 1986 e 1990 e que incluem: exibicionistas, (n=01) pedofílicos,(n=3), assassinos (n=01), agressivos com epilepsia do lobo temporal (n=01) comportamento sexual violento (n=01) e incesto (n=01)
2. Revisão de estudos com PET (n=3), RM (n=01) e estudos de fluxo sanguíneo cerebral regional (n=02) constituído de 06 trabalhos publicados entre 1982 e 1991.

A revisão de Browne e Price de 2001 incluiu 10 estudos publicados no período de 1994 a 2000 sendo três estudos com SPECT, cinco com PET e

dois estudos realizados com ressonância magnética cerebral (Brower and Price 2001). O número de sujeitos estudados variou de 04 a 41: um estudo com 04 indivíduos e outros com 08, 10, 15, 17, 24, 26, 40 (2 estudos) e 41 indivíduos. Portanto, a maioria dos estudos incluíram número muito pequeno de sujeitos Além disso, apresentam outras diferenças e sérios vieses. Listamos no Quadro abaixo (Quadro VI) as diferenças de amostras estudadas e vieses (sublinhado) .

**Quadro VI** – Heterogeneidade das amostras nos estudos publicados incluindo indivíduos com comportamento agressivo e/ou violento

<b>Referência</b>	<b>Diferenças e Vieses</b>
<i>(Raine, Lencz et al. 2000)</i>	Inclui 26 usuários de drogas
<i>(Woermann, van Elst et al. 2000)</i>	24 pacientes agressivos com epilepsia do lobo temporal
<i>(Kuruoglu, Arikan et al. 1996)</i>	40 alcoolistas
<i>(Amen, Stubblefield et al. 1996)</i>	40 pacientes psiquiátricos agressivos
<i>(Hirono, Mega et al. 2000)</i>	10 pacientes com demência e agressividade
<i>(Volkow and Tancredi 1987)</i>	04 pacientes psiquiátricos sob guarda judicial com violência repetitiva.
<i>(Volkow, Tancredi et al. 1995)</i>	8 pacientes psiquiátricos com agressividade
<i>(Goyer et al. 1994)</i>	17 indivíduos com transtorno de personalidade pelo DSM-III
<i>(Raine, Buchsbaum et al. 1997)</i>	41 indivíduos referidos pelo procurador por assassinato ou por homicídio não premeditado; sem controle
<i>(Pietrini, Guazzelli et al. 2000)</i>	15 voluntários saudáveis em que foi evocado imagens de violência

A revisão de (Bufkin and Luttrell 2005) que não se trata de uma RS e portanto não segue o mesmo rigor metodológico e por ter sido publicada em 2005 não inclui os trabalhos mais recentes. Com relação ao comportamento agressivo observado em pacientes com TPAS segundo critérios proposto pelo Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-IV) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. - Diagnostical and statistical manual of mental disorder. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric

Association, 1994) Raine e colaboradores (1998) propõem uma distinção em duas categorias, baseadas na sua forma de apresentação: a agressividade classificada como afetiva versus a predatória. A agressividade afetiva seria desencadeada como resposta a eventos ou situações que provocassem sentimentos de frustração, raiva ou medo no indivíduo. Em contraposição, a agressividade predatória seria planejada, e executada de maneira calculada para se atingir um objetivo determinado. Nós incluímos estes pacientes quando foi explicitada no delineamento do estudo a avaliação do comportamento agressivo e/ou anti-social com os achados de neuroimagem. Assim, a pesquisa com pacientes com TPAS de Raine e colaboradores foi incluído no presente estudo (Raine, Lencz et al, 2000). Uma característica essencial do Transtorno de Personalidade Antissocial (TPAS) é a impulsividade, que poderia ser definida como uma tendência para escolhas de comportamentos que são arriscados, mal adaptados, pobremente planejados e prematuramente executados (Evenden 1999) A impulsividade pode se expressar de diferentes maneiras, que vão desde a incapacidade de planejar o futuro, com o favorecimento de escolhas que proporcionem satisfação imediata e sem levar em conta as conseqüências para si e para os outros, até a ocorrência de comportamento violento ou agressivo. No estudo em questão (Raine, Lencz et al, 2000) foi quantificada a violência utilizando um questionário auto-aplicável para avaliar delinqüência. E para evitar a inclusão de falsos negativos (indivíduos que negam a violência) foi obtido um “certificado de confiabilidade” da *Secretary of Health, Education and Welfare* (Washington DC). Por outro lado esta revisão nos possibilitou a identificação de uma pesquisa que não constava na base de dados Medline e que foi identificada com os nossos objetivos. Trata-se do trabalho de Sakuta e Fukushima (Sakuta & Fukushima, 1998) publicada no *International Journal of Medicine* (Japão).

Incluímos na nossa análise os estudos de coorte e os de caso-controle. Justificamos esta escolha na tentativa de obter estudos com maior confiabilidade. Além disso, objetivamos buscar um nível de evidência 1 ou 2 quando referenciados aos níveis de evidência do *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* (March 2009). Os estudos de coorte “são o segundo método mais poderoso depois dos ensaios clínicos

randomizados” (Tugwell and Haynes 2008). Os estudos de caso-controle tem uma evidência mais baixa mas superior aos estudos transversais que são o degrau mais baixo na escada de evidências (Tugwell & Haynes, 2008). Uma das principais vantagens dos estudos de caso-controle é o grande número de informações que podem ser fornecidas a partir de um número relativamente pequeno de sujeitos. No entanto as informações que esses estudos podem fornecer são limitadas, pois não há como estimar diretamente a incidência ou prevalência, por ex. de uma determinada doença, nem o risco atribuível ou excesso de risco. Outro problema é o fato de ser possível estudar apenas um único desfecho, enquanto os estudos de coorte podem estudar várias variáveis de desfecho. A maior limitação dos estudos de caso-controle, porém, é a grande suscetibilidade a vieses. Esses vieses provêm principalmente de duas fontes: amostragem separada dos casos e controles e medição retrospectiva das variáveis preditoras. Assim, utilizando os dois primeiros tipos de estudos poderíamos buscar um nível de evidência “2a” (RS com homogeneidade de estudos de coorte) ou nível de evidência “3a” (RS com homogeneidade de estudos caso-controle) (*Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* [March 2009]) o que não foi possível. Nossa análise quando relacionada ao nível de evidência baseado no *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence* (March 2009) atingiu nível 4 dos 5 níveis propostos o que corresponde à série de casos e estudos de coorte de baixa qualidade e estudos de caso-controle.

A heterogeneidade entre os estudos dificulta a interpretação dos achados de neuroimagem com agressividade-violência. A presença de resultados homogêneos é uma condição necessária para se combinar os resultados de estudos em metanálise, “onde cada resultado é tratado como se contribuísse para testar uma mesma intervenção, em circunstâncias parecidas, assim como para os outros estudos incluídos na análise” (Haynes, 2008). Por homogeneidade entendemos uma RS que está livre de variantes problemáticas (heterogeneidade) na direção e graus de resultados entre estudos individuais. Não se pode afastar vieses de publicações na medida em que quase a totalidade dos artigos incluídos documenta achados positivos. É possível que os estudos com resultados negativos não tenham sido publicados.

A partir destes dados foi possível identificar as lacunas de conhecimento que precisam ser preenchidas nesta área de investigação, servindo a revisão como base para estudos futuros. Estes estudos além de escassos apresentam divergências metodológicas – como delineamento, metodologia de avaliação, período do estudo, tamanho e homogeneidade da amostra- e questões conceituais como as limitações do termo agressividade e violência. É importante destacar a enorme diversidade dos trabalhos, seja no tipo de diagnóstico dos transtornos considerados em cada pesquisa, seja na variedade de tipo de neuroimagens utilizadas, seja nas diferentes alterações reveladas: 2 trabalhos são com indivíduos diagnosticados como TPAS; 4 são com transgressores genéricos; 1 é com psicóticos; 2 com pacientes especificamente com diagnóstico de esquizofrenia e comportamento violento e não violento; 1 é com transgressores violentos afetivos; 1 com transgressores violentos não psicóticos; 4 com acusados de assassinato, em 2 deles com acusados com alegação de insanidade; 2 com agressividade vinculada à epilepsia do lobo temporal; 1 com crianças agressivas e epilepsia; 1 de agressores com retardo leve; 1 correlacionando demência e agressividade; 2 tratando de comportamento violento repetitivo e 1 trabalho com Síndrome Mental Orgânica, além de casos analisados à parte por serem pacientes com TPB. Essa variedade de termos diagnósticos mostra uma preocupação menor com a precisão da especificidade diagnóstica e uma dificuldade maior com na possibilidade de viabilizar uma metanálise. A base de referência diagnóstica, quando citada, é o DSM III e o DSM III-R, em 2 trabalhos.

Os métodos mais utilizados para a avaliação estrutural e/ou funcional foram respectivamente a RM e o PET. Em menor frequência foi utilizado o SPECT e finalmente a Tomografia Computadorizada (TC). A TC também denominada de tomografia axial computadorizada baseia-se no princípio da absorção diferenciada da radiação por diferentes tecidos ou seja, avalia a radiodensidade. Embora esta técnica permita boa avaliação anatômica o advento da Ressonância magnética permitiu inegável ganho na avaliação das estruturas encefálicas além de permitir estudos bioquímicos (espectroscopia), de difusão (tensor de difusão – tratografia) e funcionais (Ressonância funcional). Assim, na atualidade a TC não é um exame considerado

adequado para o grau de definição exigido na delimitação das estruturas do encéfalo que possam estar envolvidas no controle do comportamento agressivo e/ou violento. Na revisão realizada a TC foi utilizada somente no estudo de Sakuta e Fukushima (1998). O exame de Ressonância magnética (RM) baseado no princípio da magnetização do tecido vivo quando submetido a um campo magnético intenso. É atualmente o exame de maior resolução anatômica e foi utilizado em 14 estudos para a avaliação de pacientes com comportamento agressivo e/ou violento.

A ressonância magnética funcional (fRM) se sustenta nos mesmos princípios físicos da ressonância nuclear magnética, que permitem a construção de imagens tomográficas detalhadas do cérebro. A evolução da tecnologia de ressonância magnética para ressonância magnética funcional iniciou com os estudos de Linus Pauling e Charles Coryell, que em 1936 investigaram as propriedades da molécula de hemoglobina (Pauling and Coryell 1936). Nesses estudos, eles descobriram que a hemoglobina possui propriedades magnéticas diferentes, dependendo do seu estado de oxigenação. A oxihemoglobina é diamagnética (sem momento magnético), enquanto que a deoxihemoglobina é paramagnética (possuindo momento magnético). A molécula de hemoglobina completamente desoxigenada possui uma susceptibilidade magnética aproximadamente 20% maior do que a hemoglobina completamente oxigenada. Objetos com susceptibilidade magnética causam decaimento da magnetização transversal com conseqüente diminuição do sinal de RM em imagens ponderadas em  $T_2^*$ , como são as imagens ecoplanares (EPI) de fRM. Dessa forma, o sinal de RM causado pela hemoglobina deveria ser mais intenso quando o sangue está altamente oxigenado do que quando ele está privado de oxigênio. Essa hipótese foi verificada pela primeira vez, em tubo de ensaio, por Thulborn e colegas nos anos 80 (Thulborn, Waterton et al. 1982). Baseado nesse conhecimento prévio, Ogawa e colegas conseguiram demonstrar em 1990 que, manipulando o nível de oxigenação sanguínea (através da concentração de oxigênio no ar respirado por ratos), é possível diferenciar vasos com sangue oxigenado de vasos com sangue venoso em imagens de RM ponderadas em  $T_2^*$ . Este é considerado o primeiro estudo de fRM (Ogawa and Lee 1990; Ogawa, Lee et al. 1990); e o contraste entre as imagens com

sangue oxigenado e com sangue venoso foi posteriormente denominado “contraste BOLD” (do inglês, *Blood-Oxygenation-Level Dependent*). Em um estudo posterior (Ogawa and Lee 1990), Ogawa variou o grau de anestesia dos ratos, alterando conseqüentemente o nível de atividade metabólica cerebral, demonstrando também que o contraste BOLD pode também ser elicitado por variações do metabolismo cerebral isoladamente. Hoje, o contraste BOLD é utilizado em exames de rotina de fRM. O aumento da atividade neuronal causado por determinada tarefa ou ação realizada pelo sujeito causa um discreto aumento da extração de oxigênio pelos tecidos e um grande aumento da perfusão cerebral regional. Por conseqüência, ocorre um aumento da concentração de oxihemoglobina com relação à deoxihemoglobina, o que finalmente causa aumento do sinal  $T_2^*$ . (Frith 1997; Branco, Whalen et al. 2005; Branco, Suarez et al. 2006). O Exame de fRM foi utilizado nos estudos funcionais em que os pacientes eram submetidos a testes durante o exame e não foram incluídos no estudo I (Quadro II) objetivo do nosso trabalho mas foram apresentados no Quadro V

O PET , do inglês *Positron Emission Tomography* é uma técnica de imagem utilizada pela medicina nuclear que permite obter imagens tridimensionais de processos funcionais no ser vivo. Certas substâncias são emissoras de pósitrons, e por sua vez, quando um destes é emitido imerso na matéria, ele viaja uma pequena distância e então interage com um elétron do meio. A interação de matéria com antimatéria resulta na completa aniquilação de ambas as partículas. Devido à conservação de energia e momento, suas massas são convertidas em um par de *fótons* que viajam em direções opostas. A detecção simultânea desses fótons emitidos indiretamente pelo radioisótopo (traçador) emissor de pósitrons torna possível a produção de imagens tomográficas (Machado, Pleitez et al. 2006). Assim, quando introduzimos no corpo uma molécula emissora de pósitrons e biologicamente ativa o sistema detecta este par de fótons e as imagens da concentração do radiotraçador que é introduzido no corpo são reconstruídas por análise computadorizada. Se a molécula biologicamente ativa escolhida para o PET for a  $^{18}\text{F}$ -flúor-deoxi-2-glicose ( $^{18}\text{FDG}$ ), um análogo da glicose, as concentrações do traçador expressam a atividade do tecido em termos de captação regional da glicose. Quando se quer, por exemplo, estudar a função

de determinados receptores cerebrais, são usados traçadores que se ligam quimicamente a esses receptores. Normalmente esses traçadores se distribuem em proporção direta no fluxo sanguíneo ou ao consumo de glicose no cérebro, os quais representam medidas fiéis do funcionamento cerebral regional. Atualmente tem-se usado os chamados radiotraçadores, antagonistas de tipos específicos de receptores cerebrais ou bloqueadores pré-sinápticos. Estes novos traçadores permitem a construção de imagens tomográficas de PET e SPECT que correspondem, à distribuição muito específica de terminais pré-sinápticos dopaminérgicos, de neuro-receptores dopaminérgicos D1 e D2, serotonérgicos 5-HT1A e 5-HT2, GABA-érgicos, colinérgicos e opióides entre outros. O FDG-PET detecta o metabolismo da glicose em diferentes áreas do encéfalo. Por ser um exame funcional, não mostra as regiões anatômicas tão bem quanto a TC ou RM (Burger and Townsend 2007) mas é excelente para mapear a expressão metabólica associada à atividade cerebral. Estes estudos foram realizados em 12 pesquisas analisadas neste estudo. Assim como o PET, o exame de SPECT calcula a concentração de radionuclídeos introduzidos no corpo do paciente. No SPECT as substâncias radioativas utilizadas (por exemplo, o xenônio-133, o tecnécio-99 e o iodo-123) possuem meias-vidas mais longas e emitem raios gama simples (fóton único) ao invés de duplos como ocorre no PET. O SPECT avalia melhor a perfusão sanguínea (Turkington e Gilland, 2007). Portanto o SPECT não avalia diretamente a atividade metabólica relacionada a atividade neural como o faz o PET. Provavelmente em decorrência da inferioridade do SPECT em relação ao PET quanto aos aspectos acima apresentados, esta técnica foi empregada em número menor de estudos (n=04).

Utilizando as técnicas de diagnóstico, em praticamente todos os trabalhos foram encontradas alterações estruturais ou funcionais numa proporção significativa nos indivíduos com comportamento violento em relação aos grupos controle. As áreas mais comprometidas foram: córtex órbito-frontal com diminuição de metabolismo em indivíduos mais agressivos, em 3 trabalhos; metabolismo mais diminuído no córtex pré-frontal, tratado de forma mais genérica em 7 trabalhos; o Lobo Frontal é referido com atividade ou massa diminuída em 3 trabalhos; o córtex temporal e o lobo temporal são



referidos, com atividade metabólica diminuída em 6 trabalhos; 3 citam diminuição ou destruição da Amígdala e estruturas adjacentes; 3 citam diminuição de atividade no Giro Cingulado Anterior e 1 no Hipotálamo Direito. A maior parte das estruturas que estão comprometidas, em particular o córtex pré-frontal e sua porção, o córtex órbito-frontal possuem uma forte conexão com as estruturas límbicas subcorticais, como a Amígdala e o giro do cíngulo.

Eles compõem um sistema de regulação dos impulsos, onde a área Pré-Frontal exerce um comando executivo de planejamento, previsão das conseqüências, adaptação do comportamento a novas situações. Isso nos anima a prosseguir no entendimento de que existem danos cerebrais estruturais ou funcionais importantes, na maioria dos indivíduos com comportamento violento.

Desde a observação clínica do caso de Phineas Gage no século XIX sobre a mudança dramática do comportamento deste trabalhador após o acidente que determinou lesão frontal, notadamente da área orbito-frontal, novas evidências clínicas e estudos experimentais confirmaram a importância dos lobos frontais como parte do circuito neural envolvido no comportamento humano, principalmente em relação ao comportamento social, estabelecimento de vínculos afetivos e sociais duradouros ou capacidade de manter-se em empregos (Damasio and Frank 1992; Damasio 1994). A observação se estende a veteranos de guerra onde demonstrou-se a associação entre lesões pré-frontais – mais especificamente lesões nas porções ventromediais do córtex frontal – e a ocorrência de comportamento impulsivo, agressividade, jocosidade e inadequação social (Brower and Price 2001). Tem se utilizado o termo “sociopatia adquirida” para descrever a mudança de personalidade observada em decorrência de lesões pré-frontais. Nossa revisão está de acordo com as observações clínicas e experimentais sobre a importância da participação do circuito neural envolvendo os lobos frontais na associação com o comportamento violento relatado pelas publicações revisadas. Assim, poderíamos agrupar estas alterações observadas na nossa revisão como estando relacionadas principalmente aos lobos frontais (córtex órbito-frontal, córtex pré-frontal, giro do cíngulo anterior) embora não se descarte a participação de outras áreas em frequência menor,

tais como o lobo temporal (córtex temporal, amígdala), lobos parietais (giro supra-marginal, substância branca parietal), tálamo, hipotálamo e cerebelo.

A tendência atual é de empregar vários métodos diagnósticos numa avaliação multimodal como, por exemplo, a utilização daqueles que integram a especificidade de marcadores PET e a definição anatômica da MRI. Esta abordagem aperfeiçoa o entendimento das relações entre estrutura e função do cérebro humano. Assim, cabe ao neurocientista interpretar o grande volume de informação gerado dentro deste cenário para entender melhor um fenômeno, freqüentemente se baseando em mais que uma técnica (avaliação multimodal), e assim chegar à melhor resposta científica.

## 7. CONCLUSÕES

Com o intuito de avaliar uma relação causal entre e o comportamento agressivo e/ou violento, com evidências de anormalidades na neuroimagem, foi realizada uma revisão sistemática da literatura. Nosso estudo possibilitou as seguintes conclusões:

1. Em mais de 20 anos foram identificados e analisados 28 estudos caso-controle e coorte referentes ao comportamento agressivo e/ou violento e dano estrutural ou funcional do cérebro,
2. A análise realizada atingiu nível quatro dos cinco níveis propostos pelo *Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009)*.
3. A heterogeneidade de amostra e delineamento dos trabalhos analisados não permitiu elaborar uma metanálise
4. A quase totalidade dos estudos, incluídos na RS, documentaram alterações estruturais ou funcionais no cérebro dos sujeitos com comportamento agressivo e/ou violento comparado a controles.
5. As áreas cerebrais que foram relacionadas ao comportamento agressivo e/ou violento incluem: os lobos frontais (córtex órbito-frontal, córtex pré-frontal, giro do cíngulo anterior), lobo temporal (córtex temporal, amígdala), lobos parietais (giro supra-marginal, substância branca parietal), tálamo, hipotálamo e cerebelo
6. Os estudos funcionais documentaram hipometabolismo/hipoperfusão envolvendo estruturas frontais.
7. Identificamos 14 trabalhos caso-controle relacionando alterações estruturais ou funcionais em indivíduos com provável ou possível comportamento agressivo situando-se nos limites de inclusão na nossa revisão sistemática.
8. Não foi evidenciado número significativo de pesquisas que referissem abuso na infância entre os transgressores com comportamento agressivo e/ou violento.

## 8. PERSPECTIVAS

Ao constatar que existem lesões ou mau funcionamento cerebral num número significativo de transgressores violentos, é muito importante buscar, além da avaliação genética, uma relação com patologias, traumas físicos e/ou emocionais, que estariam na origem dessas alterações. Outras questões decorrem disso, como quando se fala do trauma emocional: Qual é sua fisiopatologia no desenvolvimento do comportamento agressivo e/ou violento? Que impacto físico causa na organização das redes neuronais, em cada etapa do desenvolvimento? Quais as evidências de que o “stress” nos primeiros meses é causador de lesões, com destruição de redes neuronais, em determinados centros cerebrais? Que tipo de trauma emocional é mais freqüente e danoso? Em que prazo de dias ou semanas, após a concepção, ele pode causar efeitos mais deletérios? Que tipo de pesquisa mais abrangente é possível fazer, vinculando o desenvolvimento humano, em suas primeiras etapas e transtornos comportamentais futuros? É possível prevêê-los? São perguntas que se respondidas de forma adequada, poderiam nos auxiliar muito, permitindo intervenções precoces individuais ou coletivamente, através de programas públicos.

Tudo indica que uma pesquisa para obter respostas mais abrangentes e esclarecedoras, exigirá uma amostra grande de transgressores e de grupo controle. Também necessitará de uma avaliação multidisciplinar que permita cruzar dados clínicos, com informações socioeconômicas e psicológicas, Os dados de neuroimagem devem combinar tipos diferentes de exames, de forma multimodal, Além disso, o estudo deve conter a história de vida dos estudados, cuidando para que seja feita com mais de um familiar, e que inicie ainda na gestação. Tudo isso lastreado numa precisão, a maior possível, na terminologia científica, começando pelo CID 10 e pelo DSM IV-R.

Paralelamente é muito importante estimular os estudos de coorte, para o acompanhamento, inclusive de neuroimagem, com grandes contingentes de crianças em programas com estimulação precoce na primeira infância, comparando com crianças sem esse acompanhamento.

A Revisão Sistemática feita mostra também que, numa linha de tempo, houve um avanço importante na qualidade dos exames, na sua exatidão e na utilização de mais de um método para detalhamento das imagens cerebrais. Seguindo nessa direção podemos prever uma qualidade e precisão cada vez maior dos dados obtidos nas amostras estudadas.

Dentro de alguns anos poderemos trabalhar a questão da violência e da agressividade no comportamento humano, não mais com uma fatalidade ou maldição, nem só como um fenômeno exclusivamente social ou cultural, mas também como um Transtorno com base material, na estrutura e função cerebral. As campanhas contra a violência serão feitas não só vestindo roupas brancas e lamentando perdas, mas em campanhas como as de prevenção de saúde pública, onde também as causas neurobiológicas, melhor conhecidas, e finalmente serão tratadas e prevenidas com maior precisão e impacto na vida de todos. Daí a importância da realização de pesquisas bem delineadas que permitam avaliar em detalhes a relação entre comportamento agressivo e/ou violento e o cérebro humano Também será extremamente relevante o entendimento, baseado em evidências de neuroimagem, do abuso na infância na gênese deste comportamento.

## 9. REFERÊNCIAS

- Amen, D. G., M. Stubblefield, et al. (1996). "Brain SPECT findings and aggressiveness." Ann Clin Psychiatry **8**(3): 129-37.
- Anckarsater, H., S. Piechnik, et al. (2007). "Persistent regional frontotemporal hypoactivity in violent offenders at follow-up." Psychiatry Res **156**(1): 87-90.
- Anderson, E. M. and M. Levine (1999). "Concerns about allegations of child sexual abuse against teachers and the teaching environment." Child Abuse Negl **23**(8): 833-43.
- Antonucci, A. S., D. A. Gansler, et al. (2006). "Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients." Psychiatry Res **147**(2-3): 213-20.
- Atallah, A. N. and A. A. Castro (1998). Revisão sistemática e metanálise. Evidências para melhores decisões clínicas. A. N. Atallah and A. A. Castro. São Paulo, Lemos-Editoria.
- Atallah, N. A. and A. A. Castro (1997). " Revisões sistemáticas da literatura e metanálise: a melhor forma de evidência para a tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica." Diagnóstico & Tratamento **2**(2): 12-15.
- Banks, T. and J. M. Dabbs, Jr. (1996). "Salivary testosterone and cortisol in a delinquent and violent urban subculture." J Soc Psychol **136**(1): 49-56.
- Barkataki, I., V. Kumari, et al. (2008). "Neural correlates of deficient response inhibition in mentally disordered violent individuals." Behav Sci Law **26**(1): 51-64.
- Benes, F. M. (1994). "Developmental changes in stress adaptation in relation to psychopathology. ." Development and Psychopatology **6**: 723-739.
- Bireme. (1999). "Centro Latino-Americano e do Caribe de Informações em Ciências da Saúde. Descritores em Ciências da Saúde - DeCS.", from <http://www.bireme.br/decs>.

- Boes, A. D., D. Tranel, et al. (2008). "Right anterior cingulate: a neuroanatomical correlate of aggression and defiance in boys." Behav Neurosci **122**(3): 677-84.
- Branco, D., S. Whalen, et al. (2005). "Functional MRI Memory Mapping for Epilepsy Surgery Planning: A Case Report. ." J Epilepsy Clin Neurophysiol **11**(1): 39-44.
- Branco, D. M., R. O. Suarez, et al. (2006). "Functional MRI of memory in the hippocampus: Laterality indices may be more meaningful if calculated from whole voxel distributions." Neuroimage **32**(2): 592-602.
- Brower, M. C. and B. H. Price (2001). "Neuropsychiatry of frontal lobe dysfunction in violent and criminal behaviour: a critical review." J Neurol Neurosurg Psychiatry **71**(6): 720-6.
- Bufkin, J. L. and V. R. Luttrell (2005). "Neuroimaging studies of aggressive and violent behavior: current findings and implications for criminology and criminal justice." Trauma Violence Abuse **6**(2): 176-91.
- Burger, C. and D. W. Townsend ( 2007). Basics of PET Scanning. G. von Schulthess, Lippincott Williams & Wilkins: 16-29.
- Clarke, M. and R. Horton (2001). "Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews." Lancet **357**(9270): 1728.
- Coccaro, E. F., M. S. McCloskey, et al. (2007). "Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression." Biol Psychiatry **62**(2): 168-78.
- Critchley, H. D., A. Simmons, et al. (2000). "Prefrontal and medial temporal correlates of repetitive violence to self and others." Biol Psychiatry **47**(10): 928-34.
- Damasio, A. R. (1994). Descartes' Error. Emotion, Reason, and the Human Brain. New York, G.P. Putnam's Sons.
- Damasio, H. (2000). "A Neural Basis for Sociopathy. ." Arch Gen Psychiatry **57**: 128-129.

- Damasio, H. and R. Frank (1992). "Three-dimensional in vivo mapping of brain lesions in humans." Arch Neurol **49**(2): 137-43.
- DeKosky, S. T., A. J. Nonneman, et al. (1982). "Morphologic and behavioral effects of perinatal glucocorticoid administration." Physiol Behav **29**(5): 895-900.
- Dolan, M., W. J. Deakin, et al. (2002). "Serotonergic and cognitive impairment in impulsive aggressive personality disordered offenders: are there implications for treatment?" Psychol Med **32**(1): 105-17.
- Driessen, M., J. Herrmann, et al. (2000). "Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization." Arch Gen Psychiatry **57**(12): 1115-22.
- Egger, M., M. Schneider, et al. (1998). "Spurious precision? Meta-analysis of observational studies." Bmj **316**(7125): 140-4.
- Evenden, J. L. (1999). "Varieties of impulsivity." Psychopharmacology (Berl) **146**(4): 348-61.
- Frankle, W. G., I. Lombardo, et al. (2005). "Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: a positron emission study with [11C]McN 5652." Am J Psychiatry **162**(5): 915-23.
- Frith, C. (1997). Linking Brain and Behaviour. Human Brain Function. R. Dolan and J. C. Mazziotta, Academic Press: 3-23.
- George, D. T., R. R. Rawlings, et al. (2004). "A select group of perpetrators of domestic violence: evidence of decreased metabolism in the right hypothalamus and reduced relationships between cortical/subcortical brain structures in positron emission tomography." Psychiatry Res **130**(1): 11-25.
- Goyer, P. F., P. J. Andreason, et al. (1994). "Positron-emission tomography and personality disorders." Neuropsychopharmacology **10**(1): 21-8.
- Haynes, B. (2008). Capítulo 2-Realizando revisões sistemáticas. Epidemiologia Clínica- Como realizar pesquisa clínica na prática. R.



B. Haynes, D. L. Sackett, G. H. Guyatt and P. Tugwell. Porto Alegre, Artmed: 31-66.

Hedges, L. V. (1994). Statistical considerations. The Handbook of Research Synthesis. New York, Russel Sage Foundation.

Hirono, N., M. S. Mega, et al. (2000). "Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia." Arch Neurol **57**(6): 861-6.

Hoptman, M. J., J. Volavka, et al. (2006). "Aggression and quantitative MRI measures of caudate in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **18**(4): 509-15.

Hoptman, M. J., J. Volavka, et al. (2005). "Quantitative MRI measures of orbitofrontal cortex in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder." Psychiatry Res **140**(2): 133-45.

Juhasz, C., M. E. Behen, et al. (2001). "Bilateral medial prefrontal and temporal neocortical hypometabolism in children with epilepsy and aggression." Epilepsia **42**(8): 991-1001.

Karr-Morse, R. and M. W. Wiley (1997). Ghosts from the Nursery: Tracing the Roots of Violence. New York, Atlantic Monthly Press.

Kathol, R. G., R. S. Jaeckle, et al. (1989). "Pathophysiology of HPA axis abnormalities in patients with major depression: an update." Am J Psychiatry **146**(3): 311-7.

Knobel , M. (1993). ADOLESCÊNCIA NORMAL - COMPONENTE PSICOLÓGICO -SÍNDROME DA ADOLESCÊNCIA NORMAL Brazil.

Kumari, V., I. Aasen, et al. (2006). "Neural dysfunction and violence in schizophrenia: an fMRI investigation." Schizophr Res **84**(1): 144-64.

Kuruoglu, A. C., Z. Arikan, et al. (1996). "Single photon emission computerised tomography in chronic alcoholism. Antisocial personality disorder may be associated with decreased frontal perfusion." Br J Psychiatry **169**(3): 348-54.

- Laakso, M. P., F. Gunning-Dixon, et al. (2002). "Prefrontal volumes in habitually violent subjects with antisocial personality disorder and type 2 alcoholism." Psychiatry Res **114**(2): 95-102.
- Lenneberg, E. H. (1967). Biological Foundations of Language. New York.
- Machado, A. C. B., V. Pleitez, et al. (2006). "Usando a antimatéria na medicina moderna." Revista Brasileira de Ensino de Física **28**: 407-416.
- Matsuo, K., M. Nicoletti, et al. (2008). "A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity." Hum Brain Mapp.
- Medline U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. Medical Subject Headings: fact sheet. Volume, DOI:
- Meyer, J. H., A. A. Wilson, et al. (2008). "Serotonin2A receptor binding potential in people with aggressive and violent behaviour." J Psychiatry Neurosci **33**(6): 499-508.
- Minzenberg, M. J., J. Fan, et al. (2007). "Fronto-limbic dysfunction in response to facial emotion in borderline personality disorder: an event-related fMRI study." Psychiatry Res **155**(3): 231-43.
- Minzenberg, M. J., J. Fan, et al. (2008). "Frontolimbic structural changes in borderline personality disorder." J Psychiatr Res **42**(9): 727-33.
- Nagin, D. and R. E. Tremblay (1999). "Trajectories of boys' physical aggression, opposition, and hyperactivity on the path to physically violent and nonviolent juvenile delinquency." Child Dev **70**(5): 1181-96.
- New, A. S., E. A. Hazlett, et al. (2002). "Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression." Arch Gen Psychiatry **59**(7): 621-9.
- Ogawa, S. and T. Lee (1990). "Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: In vivo and in vitro measurements and image simulation." Magn Reson Med **16**(1): 9-18.

- Ogawa, S. and T. M. Lee (1990). "Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation." Magn Reson Med **16**(1): 9-18.
- Ogawa, S., T. M. Lee, et al. (1990). "Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields." Magn Reson Med **14**(1): 68-78.
- Pauling, L. and C. Coryell (1936). "The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxygenated hemoglobin, and carbonmonxygenated hemoglobin." Proc. Natl. Acad. Sci **22**(4): 210-236.
- Paus, T. (2005). Mapping Brain Development and Aggression. Developmental Origins of Agression. R. E. Tremblay, W. W. Hartup and J. Archer. New York, London, Guilford Press: 242-260.
- Penfield, W. and L. Roberts (1959). Speech and Brain Mechanisms, Princeton University Press,.
- Pereira, A. L. and M. M. Bachion (2006). "**Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência.**" Rev. gaúcha enfermagem **27**(4): 491-498.
- Pietrini, P., M. Guazzelli, et al. (2000). "Neural correlates of imaginal aggressive behavior assessed by positron emission tomography in healthy subjects." Am J Psychiatry **157**(11): 1772-81.
- Pinker, S. (1994). The Language Instinct. New York, William Morrow and Company.
- Puri, B. K., S. J. Counsell, et al. (2008). "Regional grey matter volumetric changes in forensic schizophrenia patients: an MRI study comparing the brain structure of patients who have seriously and violently offended with that of patients who have not." BMC Psychiatry **8 Suppl 1**: S6.
- Raine, A. (1993). cap.6. The Psychopathology of crime. Criminal Behavior as a Clinical Disorder, Academic Press: 129-155.

- Raine, A. (1993). "Features of borderline personality and violence." J Clin Psychol **49**(2): 277-81.
- Raine, A., P. Brennan, et al. (1994). "Violence and biology." Science **265**(5176): 1159.
- Raine, A., P. Brennan, et al. (1994). "Birth complications combined with early maternal rejection at age 1 year predispose to violent crime at age 18 years." Arch Gen Psychiatry **51**(12): 984-8.
- Raine, A., P. Brennan, et al. (1997). "Interaction between birth complications and early maternal rejection in predisposing individuals to adult violence: specificity to serious, early-onset violence." Am J Psychiatry **154**(9): 1265-71.
- Raine, A., M. Buchsbaum, et al. (1997). "Brain abnormalities in murderers indicated by positron emission tomography." Biol Psychiatry **42**(6): 495-508.
- Raine, A., M. S. Buchsbaum, et al. (1994). "Selective reductions in prefrontal glucose metabolism in murderers." Biol Psychiatry **36**(6): 365-73.
- Raine, A., T. Lencz, et al. (2000). "Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder." Arch Gen Psychiatry **57**(2): 119-27; discussion 128-9.
- Raine, A., J. R. Meloy, et al. (1998). "Reduced prefrontal and increased subcortical brain functioning assessed using positron emission tomography in predatory and affective murderers." Behav Sci Law **16**(3): 319-32.
- Raine, A., D. Phil, et al. (1998). "Prefrontal glucose deficits in murderers lacking psychosocial deprivation." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **11**(1): 1-7.
- Robins, T. W. (1996). Dissociating executive functions of the Prefrontal cortex.
- Rodríguez Artalejo, F. and P. Guallar Castillón (2000). "Sobre los Meta-análisis y el QUOROM. ." Rev. Esp. Salud Pública. **74**(2): 103-105E.

- Sakuta, A. and A. Fukushima (1998). "A study of abnormal findings pertaining to brain in criminals." International Medical Journal **5**: 283–92.
- Schore, A. N. (2000). "Attachment and the regulation of the right brain." Attach Hum Dev **2**(1): 23-47.
- Schore, N. A. (2003). Cap.3-Attachment and the Regulation of the Right Brain. Affect Dysregulation and Disorders of the Self . N. A. Schore. **New York-London, Norton & Company**: 54-70.
- Séguin, J. R. and P. D. Zelazo (2005). Cap. 15-Executive Function in Early Physical Aggression. Developmental Origins of Agression. R. E. Tremblay, W. W. Hartup and J. Archer. New York, London, Guilford Press: **307-329**.
- Seidenwurm, D., T. R. Pounds, et al. (1997). "Abnormal temporal lobe metabolism in violent subjects: correlation of imaging and neuropsychiatric findings." AJNR Am J Neuroradiol **18**(4): 625-31.
- Soderstrom, H., M. Tullberg, et al. (2000). "Reduced regional cerebral blood flow in non-psychotic violent offenders." Psychiatry Res **98**(1): 29-41.
- Soloff, P. H., C. C. Meltzer, et al. (2005). "Gender differences in a fenfluramine-activated FDG PET study of borderline personality disorder." Psychiatry Res **138**(3): 183-95.
- Soloff, P. H., C. C. Meltzer, et al. (2003). "Impulsivity and prefrontal hypometabolism in borderline personality disorder." Psychiatry Res **123**(3): 153-63.
- Soloff, P. H., J. C. Price, et al. (2007). "5HT2A receptor binding is increased in borderline personality disorder." Biol Psychiatry **62**(6): 580-7.
- Stadler, C., P. Sterzer, et al. (2007). "Reduced anterior cingulate activation in aggressive children and adolescents during affective stimulation: association with temperament traits." J Psychiatr Res **41**(5): 410-7.
- Thulborn, K., J. Waterton, et al. (1982). "Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field." Biochim. Biophys. Acta **714**(2): 265:270.

- Tiihonen, J., J. T. Kuikka, et al. (1997). "Single-photon emission tomography imaging of monoamine transporters in impulsive violent behaviour." Eur J Nucl Med **24**(10): 1253-60.
- Tiihonen, J., R. Rossi, et al. (2008). "Brain anatomy of persistent violent offenders: more rather than less." Psychiatry Res **163**(3): 201-12.
- Tonkonogy, J. M. (1991). "Violence and temporal lobe lesion: head CT and MRI data." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **3**(2): 189-96.
- Tremblay, R. E. (2003). cap. 7-Why Socialization Fails. The Case Chronic Physical Aggression. Causes of Conduct Disorder and Juvenile Delinquency. B. B. Lahey, T. E. Moffitt and A. Caspi. New York, London, 2003, The Guilford Press: 182-224.
- Tremblay, R. E., B. Boulerice, et al. (1996). Do Children become more aggressive as they approach adolescence? Human Resources Development Canada and Statistics Canada Ottawa.
- Tremblay, R. E., D. S. Nagin, et al. (2004). "Physical aggression during early childhood: trajectories and predictors." Pediatrics **114**(1): e43-50.
- Tugwell, P. and R. B. Haynes (2008). Capítulo 1º-Avaliando Relações de Causa e Efeito. . Epidemiologia Clínica- Como realizar pesquisa clínica na prática. R. B. Haynes, D. L. Sackett, G. H. Guyatt and P. Tugwell. Porto Alegre, Artmed: 392-425.
- van Elst, L. T., F. G. Woermann, et al. (2000). "Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study of the amygdala." Brain **123 ( Pt 2)**: 234-43.
- Volkow, N. D. and L. Tancredi (1987). "Neural substrates of violent behaviour. A preliminary study with positron emission tomography." Br J Psychiatry **151**: 668-73.
- Volkow, N. D., L. R. Tancredi, et al. (1995). "Brain glucose metabolism in violent psychiatric patients: a preliminary study." Psychiatry Res **61**(4): 243-53.

- Vollm, B., P. Richardson, et al. (2004). "Neurobiological substrates of antisocial and borderline personality disorder: preliminary results of a functional fMRI study." Crim Behav Ment Health **14**(1): 39-54.
- Woermann, F. G., L. T. van Elst, et al. (2000). "Reduction of frontal neocortical grey matter associated with affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy: an objective voxel by voxel analysis of automatically segmented MRI." J Neurol Neurosurg Psychiatry **68**(2): 162-9.
- Wong, M. T., P. B. Fenwick, et al. (1997). "Positron emission tomography in male violent offenders with schizophrenia." Psychiatry Res **68**(2-3): 111-23.
- Zelazo, P. D. and U. Muller (2002). "The balance beam in the balance: reflections on rules, relational complexity, and developmental processes." J Exp Child Psychol **81**(4): 458-65.

## ANEXO I – NÍVEIS DE EVIDÊNCIAS

### *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (March 2009)*

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
<b>1a</b>	SR (with homogeneity*) of RCTs	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies
<b>1b</b>	Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)	Individual inception cohort study with > 80% follow-up; CDR† validated in a single population	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
<b>1c</b>	All or none§	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts††	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses ††††
<b>2a</b>	SR (with homogeneity*) of cohort studies	SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity*) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity*) of 2b and better studies	SR (with homogeneity*) of Level >2 economic studies
<b>2b</b>	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only	Exploratory** cohort study with good††† reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity



					analyses
<b>2c</b>	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
<b>3a</b>	SR (with homogeneity*) of case-control studies		SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
<b>3b</b>	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
<b>4</b>	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
<b>5</b>	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009.

### Notes

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because:

**EITHER** a single result with a wide Confidence Interval

**OR** a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

Such evidence is inconclusive, and therefore can only generate Grade D recommendations.

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (These are algorithms or scoring systems that lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note above for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when all patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but none now die on it.
§§	By poor quality cohort study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality case-control study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose Specificity is so high that a Positive result rules-in the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose Sensitivity is so high that a Negative result rules-out the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	Good reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. Poor reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are 'significant'.
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in <80% of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is >80%, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (for example 1-6 months acute, 1 - 5 years chronic)

### Grades of Recommendation

<b>A</b>	consistent level 1 studies
<b>B</b>	consistent level 2 or 3 studies <b>or</b> extrapolations from level 1 studies
<b>C</b>	level 4 studies <b>or</b> extrapolations from level 2 or 3 studies
<b>D</b>	level 5 evidence <b>or</b> troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level

*"Extrapolations" are where data is used in a situation that has potentially clinically important differences than the original study situation.*