

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

Lorrane Ribeiro de Souza

**VITIMIZAÇÃO, AGRESSÃO E NÍVEIS DE CORTISOL EM ADOLESCENTES**

Porto Alegre

2022

Lorrane Ribeiro de Souza

## **VITIMIZAÇÃO, AGRESSÃO E NÍVEIS DE CORTISOL EM ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Neurociências.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosa Maria M. de Almeida

Porto Alegre

2022

Souza, Lorrane  
VITIMIZAÇÃO, AGRESSÃO E NÍVEIS DE CORTISOL EM  
ADOLESCENTES / Lorrane Souza. -- 2022.  
68 f.  
Orientador: Rosa Almeida.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Instituto de Ciências Básicas da  
Saúde, Programa de Pós-Graduação em Neurociências,  
Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Adolescência. 2. Eixo HPA. 3. Estresse. 4.  
Agressão. 5. Vitimização. I. Almeida, Rosa, orient.  
II. Título.

Lorrane Ribeiro de Souza

## **VITIMIZAÇÃO, AGRESSÃO E NÍVEIS DE CORTISOL EM ADOLESCENTES**

Dissertação apresentada ao Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Neurociências

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022.

### **BANCA EXAMINADORA**

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Aldo Bolten Lucion – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Claiton Henrique Dotto Bau – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Thiago Wendt Viola – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

\_\_\_\_\_  
Orientadora  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosa Maria M. de Almeida – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

## **AGRADECIMENTOS**

Eu nunca imaginei chegar tão longe, muito menos que esse sonho se tornaria realidade, mas após muita insistência de minha mãe Aldenice e meu querido amigo Johnatan em dizer que eu deveria tentar independente da distância e da dificuldade, comecei a me preparar, nesse caminho além dos incentivadores iniciais surgiu uma pessoa que foi também foi essencial para me apoiar e ajudar a estudar, minha irmã Raiany. A jornada até aqui foi longa, mas construída aos poucos, com ajuda de muitos e em especial de minha coordenadora de curso na graduação e hoje grande amiga Hérica, que percebeu meu potencial em meio a tantos outros alunos, sou grata por ter vocês em meu caminho e pelo incentivo diário.

Agradeço também às Dras. Maria Elisa e Lenir, à Andréa e Dirce que nunca hesitaram em me ajudar, respondendo prontamente as minhas dúvidas sobre o processo. À minha relatora Dra. Carla Dalmaz e todos os professores que fizeram parte da minha formação.

Um agradecimento muito especialmente à minha orientadora Dra. Rosa, que tem sido uma mãe desde o carinho aos puxões de orelha, que trata seus orientandos como filhos, cobrando, aconselhando e orientando e que em meio a tantos afazeres sempre tira um tempo pra nos dizer que vai dar tudo certo!

Mesmo com tanto estresse e tanta liberação de cortisol tenho também os meus amigos, de Goiás e Porto Alegre, que me trazem distração e foco, e o mais importante apoio e carinho em cada etapa.

Sou grata aos colegas e amigos Júlia e Filipe que auxiliaram no meu aprendizado e no desenvolvimento do meu trabalho, que tiveram total paciência em me mostrar e trilhar comigo novos caminhos e possibilidades.

Agradeço à Deus por cada oportunidade e por minha família que me viu partir em busca de um sonho e segue me apoiando para que ele se torne realidade, principalmente minha mãe e irmã que são a base e o motivo de tudo, que não me deixam desistir, mostrando que sou capaz e que não estou sozinha nessa jornada que não para por aqui.

Essa dissertação foi construída com o pedacinho de cada um que habita em mim, por isso a dedico a esses e a todos que me apoiam de perto ou de longe!

## RESUMO

A adolescência se trata do período de transição da infância para a vida adulta, momento em que ocorre a maturação fisiológica, levando à modificação dos comportamentos sociais, cognitivos e sexuais tanto para meninos quanto para meninas, porém para as meninas há a menarca que traz algumas diferenciações hormonais. Essa maturação decorre de mudanças neuroendócrinas significativas com destaque para o eixo Hipotálamo-Pituitária-Gonadal (HPG) e eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA). Os adolescentes passam a ter menor proximidade com os pais buscando maior socialização com os pares e o comportamento socializador é um componente natural e evolutivamente importante para a sobrevivência, porém a busca por pertencimento em grupos sociais pode ser por vezes frustrante e estressante. A exposição a eventos estressores altera a homeostase do organismo, podendo interferir em funções cognitivas e até levar a maiores agravos de saúde. Quando essa exposição se dá com menor frequência, porém com alta intensidade, denomina-se um estresse agudo, reduzindo importantes capacidades cognitivas e diminuindo a volição do indivíduo por comportamentos que exigem maior esforço cognitivo. Já o estresse mais duradouro se dá por uma exposição recorrente ao estressor e é chamado de estresse crônico, nesses casos, a alta produção de cortisol é recorrente e pela sua facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica, pode acessar o SNC se ligando aos receptores de glicocorticóides na amígdala, no hipocampo e no córtex pré-frontal. Acredita-se que adolescentes vitimizados tenham altos níveis de estresse e que a agressividade pode ser decorrente também de altos níveis de estresse, consequentemente com altos níveis de cortisol. Considerando, o que foi exposto, buscou-se investigar sobre os efeitos do estresse sobre os níveis de cortisol de adolescentes vitimizados e agressivos, hipotetizando que ambos apresentariam níveis mais altos deste hormônio, quando em altos níveis de estresse. Para isso foi realizada

uma revisão sistemática (Capítulo 2) contemplando os estudos empíricos realizados ao longo do tempo. Durante a revisão foram encontrados 1.317 artigos, porém após a avaliação pelos critérios de inclusão foram selecionados 33 estudos para compor a análise. A análise dos artigos não se baseou apenas no resultado final de aumento ou redução dos níveis de cortisol, mas também no método de pesquisa empregado pelos autores. Durante a análise dos níveis finais de cortisol a nossa hipótese foi refutada, pois a maior parte dos estudos tanto de vitimização quanto de agressão apresentaram redução dos níveis de cortisol, porém a análise dos métodos apresentou bastante heterogeneidade nos protocolos o que pode influenciar na comparação entre os resultados dos estudos, porém uma meta-análise não foi possível devido a discrepância metodológica. Sugere-se que novos estudos empíricos sejam realizados considerando em seus protocolos variáveis como horário e via de coleta hormonal, fase do ciclo menstrual para meninas, já que estas podem ter interferência significativa nos resultados finais.

**Palavras-chave:** Adolescência; Eixo HPA; Estresse; Agressão; Vitimização.

## **ABSTRACT**

Adolescence is the transition from childhood to adulthood, when girls are changed to cognitive men, and both for boys and for boys, but for some children. hormonal differences. Growth assay of significant neuroendocrine changes with emphasis on the Hypothalamus-Pituitary-Gonadal (HPG) axis and Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis. Adolescents start to have less proximity to their parents, seeking greater socialization with peers and socializing behavior is a natural and evolutionarily important component for survival, but the search for belonging in social groups can sometimes be frustrating and stressful. Exposure to stressful events alters the body's homeostasis, which can affect cognitive functions and lead to greater health problems. When this high frequency, with high intensity, is called acute stress, high exposure, if cognitive capacity is highlighted by a behavioral individual by an individual who expects a greater effort. More prolonged stress, on the other hand, can be due to a recurrent difficulty to stress and is called prolonged stress stress, or in these cases, recurrent cortisol stress and its ease by crossing a phallic barrier to access the CNS by binding to receptors of corticosteroids in the amygdala, hippocampus and prefrontal cortex. It is believed that teenagers who are also victimized have high levels of stress and that aggression may be due to high levels of stress, consequently with high levels of cortisol. Considering the above, we sought to investigate the effects of stress on cortisol levels in victimized and aggressive adolescents, hypothesizing that both higher levels of this stress are present at high levels of stress. For this, a systematic review was carried out (Chapter 2) contemplating the empirical studies carried out over time. During a review, 1,317 articles were selected for evaluation by the inclusion criteria, but 33 studies were selected to compose the analysis found. The analysis of the articles was not only based on the final result of increasing or decreasing cortisol levels, but also on the research method used by the authors. During an analysis of the final

levels of cortisol, our hypothesis was mostly refuted, a part of the studies of both aggression and reduction of cortisol levels, showing a lot of heterogeneity in the analysis studies between comparison. the results of the studies, however a meta-analysis was not possible due to a methodological discrepancy. It is suggested that new empirical studies be carried out considering their variable protocols such as time and via hormonal collection, phase of the menstrual cycle for girls, as these can have significant interference in the final results.

**Keywords:** Adolescence; HPA axis; Stress; Aggression; victimization.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1. Imagem esquemática das cascatas hormonais dos eixos hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG) representado pelo lado A e hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) representado pelo lado B, de autoria própria. .... 17**
- Figura 2. Figura 3. Imagem esquemática da liberação de glicocorticóides e catecolaminas na corrente sanguínea, de autoria própria. .... 19**
- Figura 3. Flowchart of steps performed during the systematic review: identification, screening and inclusion. .... 30**
- Figura 4. Comparision between the methodologies of the papers. .... 33**

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1. Results from eligible articles .....</b>	<b>35</b>
<b>Tabela 2. Possible biases .....</b>	<b>41</b>

## ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico  
AQ – Aggression Questionnaire  
BART – Ballon Analogue Risk Test  
CRH – Hormônio Liberador de Corticotrofina  
CTQ – Childhood Trauma Questionnaire  
FSH – Hormônio Folículo Estimulante  
FSS-A – Assigned to Moderate-Frustration Stress  
GABA – Ácido Gama-Aminobutírico  
GnRH – Hormônio Liberador de Gonodotrofina  
HPA – Hipotálamo-Pituitária-Adrenal  
HPG – Hipotálamo-Pituitária-Gonadal  
JVQ – Juvenile Victimization Questionnaire  
LH – Hormônio Luteinizante  
NSQ – Núcleo Supraquiasmático  
PFC – Córtex Pré-Frontal  
SN – Sistema Nervoso  
SNA – Sistema Nervoso Autônomo  
SNS – Sistema Nervoso Simpático  
SSS – Subjective Stress Scale  
TSST – Trier Social Stress Test  
vIPFC – Córtex Pré-Frontal Ventrolateral  
vmPFC – Córtex Pré-Frontal Ventromedial

## SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 O cortisol e sua relação com o estresse .....</b>	<b>18</b>
<b>1.2 Adolescência e vitimização .....</b>	<b>21</b>
<b>1.3 Adolescência e agressão.....</b>	<b>22</b>
<b>CAPÍTULO 2: ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA.....</b>	<b>24</b>
<b>CAPÍTULO 3: DISCUSSÃO GERAL .....</b>	<b>58</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>63</b>

## APRESENTAÇÃO

O tema principal desta dissertação é a relação entre a liberação de cortisol e o estresse para compreender se o estresse causado pela vitimização traz o mesmo funcionamento endócrino no estresse que gera agressividade. Considerando a maturação dos eixos HPG e HPA na adolescência (Sisk & Foster, 2004; Vijayakumar et al., 2018) e estudos que afirmam a relação de aumento dos níveis de cortisol em situações de estresse (Bergman et al., 2014; Daughters et al., 2013; Gibbons, 2019), hipotetizamos que tanto adolescentes vitimizados quanto agressivos com altos níveis de estresse também apresentariam altos níveis de cortisol. Para se obter essa informação buscamos na literatura por artigos empíricos que trabalharam com esse foco.

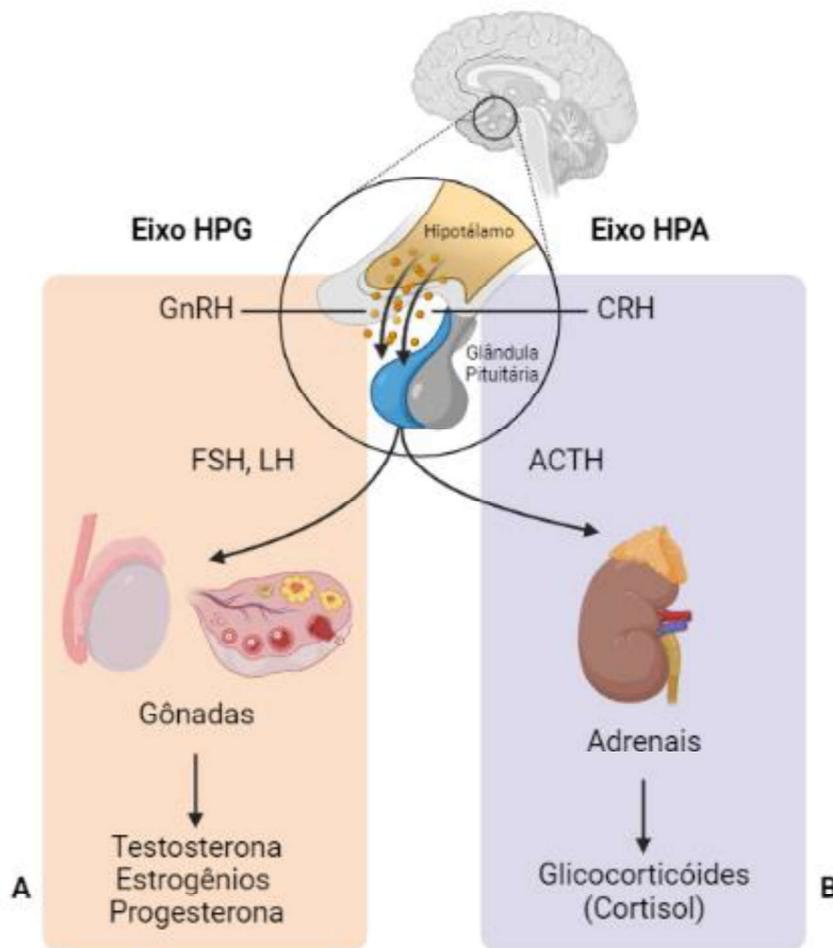
A estruturação e escrita da dissertação obedeceram ao modelo de organização por artigos. Portanto conta-se com 3 capítulos, se iniciando com uma introdução geral no capítulo 1 que apresenta o tema trabalhado, contextualizando a maturação endócrina que ocorre durante a adolescência e os processos de estresse em relação à vitimização e à agressão. O capítulo 2 se trata de um artigo de revisão sistemática sobre o efeito do cortisol sobre o estresse em adolescentes vitimizados e agressivos, intitulada “Aggressors, Victims of Aggression, Stress and Cortisol levels in adolescents: a systematic review”, submetido à revista científica *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, sob o número NEUBIOREV-D-22-00998. O capítulo 3 é uma discussão geral sobre o tema abordado e os achados da revisão sistemática, contemplados de forma sintetizada e embasada teóricamente, que conta também com a conclusão e as perspectivas futuras para o seguimento do trabalho.

## **CAPÍTULO 1: INTRODUÇÃO GERAL**

Os seres humanos seguem um ciclo de desenvolvimento natural do qual uma das fases é a adolescência, período de transição da infância para a vida adulta, é nesse momento que ocorre a maturação fisiológica, portanto a adolescência se refere à uma modificação dos comportamentos sociais, cognitivos e sexuais tanto para meninos quanto para meninas (Feldstein Ewing et al., 2016; Sisk & Foster, 2004). Essa maturação decorre de mudanças neuroendócrinas significativas com destaque para o eixo Hipotálamo-Pituitária-Gonadal (HPG) (Figura 1A) que é responsável pela maturação gonadal que gera a interação entre o Sistema Nervoso (SN) e os hormônios esteróides gonadais, resultando na maturidade reprodutiva, e no eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA) (Figura 1B), responsável pela maturação da adrenarca, primeiro sinal da puberdade que se dá pela liberação de hormônios andrógenos e ocorre mais cedo nas meninas (Sisk & Foster, 2004; Vijayakumar et al., 2018). A quantidade e duração dos hormônios liberados pelo eixo HPA em resposta a estressores neurogênicos passa por consideráveis mudanças durante a puberdade, tendo uma sensibilidade ao estresse e é diferente na adultez (Romeo, 2010).

Neste momento da vida, as meninas passam pela menarca (primeira menstruação) dando início ao ciclo menstrual que influencia na produção de cortisol de acordo com a fase, sendo que na fase folicular, em comparação com a lútea, existe uma maior produção de cortisol, isso porque a alopregnalona (metabólito da progesterona) potencializa a sinalização inibitória e aumenta o feedback negativo do eixo HPA ao modular receptores A do ácido gama-aminobutírico (GABA) por um sítio de ligação alostérica (Hamidovic et al., 2020). Contudo, os níveis de cortisol diminuem na fase lútea pelo aumento dos níveis de alopregnalona, sendo o cortisol necessário durante a fase folicular precoce/média a fim de mediar processos fisiológicos

adaptativos em resposta a estímulos ambientais em baixos níveis tanto de estradiol quanto de progesterona (Hamidovic et al., 2020). Essas interações que ocorrem entre os hormônios sexuais, regulados pelo eixo HPG, e o cortisol, sob controle do eixo HPA, podem ser determinantes críticos do desenvolvimento de transtornos relacionados ao estresse (Hamidovic et al., 2020).



**Figura 1.** Imagem esquemática das cascatas hormonais dos eixos hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG) representado pelo lado A e hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) representado pelo lado B, de autoria própria. Demonstra o desenvolvimento das cascatas hormonais que se iniciam no hipotálamo que libera hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e hormônio liberador de corticotrofina (CRH) para a glândula pituitária. Da pituitária são direcionados pela corrente sanguínea os hormônio folículo estimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), e a corticotrofina até os alvos (gonodas e adrenais) que produzirão testosterona, estrogênios, progesterona e glicocorticóides (cortisol).

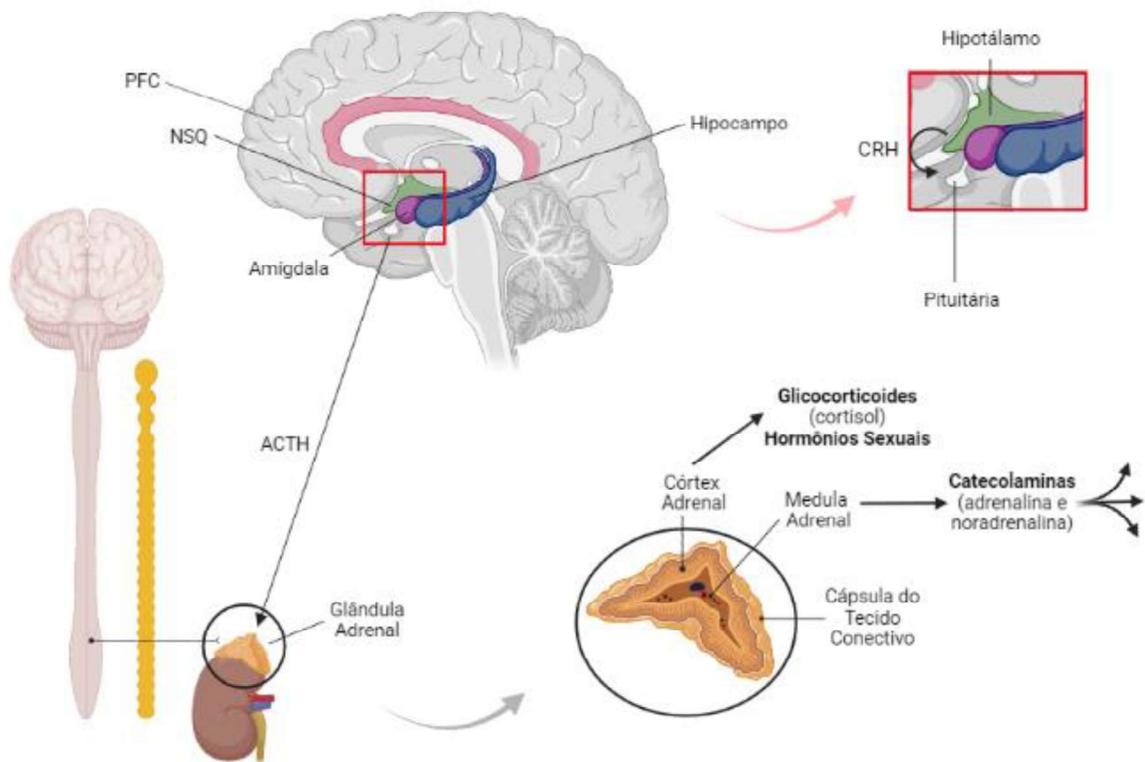
A convivência com os pares, durante a adolescência, se torna maior do que a convivência com os familiares, e ao mesmo tempo se inicia uma busca por

pertencimento em grupos sociais, essa busca pode demandar um grande gasto energético, se tornando por vezes estressora, principalmente, em casos em que não é efetiva (Bergman, Cummings, & Davies, 2014; Sawyer, Azzopardi, Wickremarathne, & Patton, 2018). O comportamento socializador é um componente natural e evolutivamente importante para a sobrevivência, pois é através dele que animais e humanos se comunicam e se reproduzem, essa interação social contribui para o desenvolvimento de funções cognitivas e maturação cerebral (Araya-Ajoy, Westneat, & Wright, 2020; Robinson et al., 2019). No entanto, com a interação social, a tomada de decisão se torna mais presente e indispensável e o sistema dopaminérgico favorece a motivação na busca por recompensa e uma maior impulsividade, que decorrem do aumento da produção de dopamina que desinibe o tálamo ainda em maturação, podendo resultar em comportamentos de risco como: o uso de drogas e o envolvimento em situações de violência (Östberg, Låftman, Modin, & Lindfors, 2018; Padmanabhan & Luna, 2014; Sawyer et al., 2018).

### **1.1 O cortisol e sua relação com o estresse**

O cortisol é um hormônio glicocorticóide, que ativa o SNC, o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), o coração, o núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo para as regiões periféricas, tendo, após o primeiro ano de vida do indivíduo um nível de circulação basal esperado ao longo do dia, sendo o seu pico durante a manhã, a maior redução durante a noite, e mais estabilidade durante a tarde (Azmi et al., 2021; Kiess et al., 1995). A síntese e secreção do cortisol são controladas pelo eixo HPA, região ativada em resposta ao estresse, é também um biomarcador de estresse (Schechter, Brennan, Cunningham, Foster, & Whitmore, 2012). Frente a um estressor, a cascata hormonal da adrenação se ativa, assim o hipotálamo produz o Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH) que ao se ligar aos receptores da glândula pituitária, a mesma

libera o Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) na corrente sanguínea, se direcionando ao córtex da glândula suprarrenal onde o cortisol é produzido, gerando as reações comportamentais de luta ou fuga que também são influenciadas pela liberação de adrenalina e noradrenalina pela ativação do Sistema Nervoso Simpático (SNS) (divisão simpática do SNA) sobre a medula da suprarrenal (Figura 2) (Gibbons, 2019). Os neurônios noradrenérgicos localizados em gânglios, favorecem a resposta de luta ou fuga por permitirem respostas fisiológicas como: a dilatação da pupila, vasoconstrição e taquicardia (Gibbons, 2019).



**Figura 2. Imagem esquemática da liberação de glicocorticóides e catecolaminas na corrente sanguínea, de autoria própria.** O núcleo supraquiasmático (NSQ) regula a liberação de cortisol seguindo o ciclo circadiano, porém frente a estressores a cascata hormonal do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é ativada por uma grande produção do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) no hipotálamo. O CRH é direcionado à glândula pituitária que libera corticotrofina (ACTH) na corrente sanguínea até o córtex adrenal liberando cortisol que retorna para o encéfalo onde é modulado pela amígdala e hipocampo e influencia no funcionamento do córtex pré-frontal (PFC). Ao mesmo tempo em que ocorre a liberação do cortisol, ocorre também a liberação das catecolaminas na corrente sanguínea por meio da ativação da medula da adrenal feita pelo sistema nervoso simpático (SNS). Essas ativações resultam na resposta de luta ou fuga.

A exposição a eventos estressores altera a homeostase do organismo, podendo interferir em funções cognitivas e até levar a maiores agravos de saúde (Klosowska et al., 2020). Quando essa exposição se dá com menor frequência, porém com alta intensidade, denomina-se um estresse agudo, reduzindo importantes capacidades cognitivas como aprendizado, memória e tomada de decisão e fazendo com que os comportamentos se tornem mais rígidos e primitivos, diminuindo a volição do indivíduo por comportamentos que exigem maior esforço cognitivo (Bogdanov, Nitschke, LoParco, Bartz, & Otto, 2021). No entanto, nem todo estresse deve ser considerado como negativo, pois situações estressoras de menor intensidade colocam o indivíduo em estado de alerta, direcionando assim uma maior energia em busca de objetivos e isso pode ser indicado pela maior secreção basal de cortisol ao despertar, que ativa o corpo para o estado de vigília (Clow, Hucklebridge, Stalder, Evans, & Thorn, 2010). Por outro lado, passa-se a considerar o estresse como algo negativo, quando se ultrapassa o estado de alerta chegando a fase de exaustão, onde, na falta de suporte (interno ou externo), não se retoma o equilíbrio homeostático abalado pelo estressor, favorecendo o desenvolvimento de patologias físicas (e.g. hipertensão, doenças cardiovasculares) e ou psicológicas (e.g. depressão, transtornos relacionados ao estresse) ligadas à desregulação da liberação do cortisol (Klosowska et al., 2020; McEwen, 2019).

Esse estresse mais duradouro se dá por uma exposição recorrente ao estressor e é chamado de estresse crônico (Lupien, Juster, Raymond, & Marin, 2018). Nesses casos, a alta produção de cortisol é recorrente e pela sua facilidade em atravessar a barreira hematoencefálica, pode acessar o SNC se ligando aos receptores de glicocorticóides na amígdala, no hipocampo e no córtex pré-frontal, levando a prejuízos na atenção, memória e processamento de emoções (Lupien et al., 2018).

Ao mesmo tempo, em que essas estruturas são afetadas, elas participam da interpretação da situação como estressante e na seleção e inibição de respostas, posto que o pré-frontal participa do processamento da informação, a amígdala estimula o funcionamento do eixo HPA e o hipocampo devido ao grande número de receptores de cortisol inibe sua maior secreção, em um movimento de feedback negativo (Lupien et al., 2018). A produção crônica de glicocorticóides como o cortisol é neurotóxica e pode ser associada a um alto risco de desenvolvimento de patologias, afetando também o sistema imune, e, se tratando de estresse precoce, os efeitos desses eventos adversos do início da vida podem prejudicar o desenvolvimento adequado do controle de impulsos, julgamento e auto-estima (Joos et al., 2019; Lupien et al., 2018; Mcewen, 2017).

## **1.2 Adolescência e vitimização**

As adversidades vividas, pelo indivíduo, podem se apresentar como fortes estressores e a adolescência é um momento em que há um envolvimento maior entre pares, tendo assim uma maior predisposição ao *bullying*, possível estressor (Swartz, Carranza, & Knodt, 2019). Estudos de neuroimagem, feitos com alunos vitimizados por *bullying*, observaram que a atividade da amígdala em resposta a rostos de raiva ou medo indicaram uma maior ativação dessa região para rostos com raiva, predizendo uma ativação do eixo HPA em resposta à raiva por moderação da amígdala (Swartz et al., 2019). Quando a vitimização por pares é tida como estressante, o sistema responsável pela luta ou fuga (SNS) é ativado, e logo em seguida temos a ação do eixo HPA e a liberação de glicocorticóides, que embora no primeiro momento seja adaptável à defesa, a recorrência da vitimização trará resultados negativos para a saúde ao longo da vida (Kliewer, Sosnowski, Noh, McGuire, & Wright, 2019).

A vitimização durante anos escolares tem mostrado prejudicar o indivíduo em diversos aspectos, como a cognição e a saúde física e mental, além dos processos de memória e aprendizagem e controle inibitório, é associada também a alteração da neurobiologia com implicações no córtex pré-frontal ventrolateral (vlPFC) (Plessis, Smeekens, Cillessen, Whittle, & Güro, 2019). Também tem-se estabelecido que durante a maturação puberal, a vulnerabilidade deixada pelo estresse pode implicar em problemas como obesidade, abuso de drogas, depressão e ansiedade (Romeo, 2010). A maior suscetibilidade aos transtornos internalizantes durante a adolescência, em decorrência do estresse, se dá pela modulação que este exerce sobre o Córtex Pré-Frontal (PFC) e a amígdala, o que sugere que a associação entre estresse e psicopatologia pode se dar via interação do eixo HPA, que também induz à atrofia dendrítica em neurônios do PFC (Sheth, McGlade, & Yurgelun-Todd, 2017).

### **1.3 Adolescência e agressão**

Uma das reações a estressores, motivada pelo SNS, é a luta, portanto comportamentos agressivos podem ser uma forma de reação a situações adversas (Nickel et al., 2006). Em seus estudos, Strenziok et al. (2011) verificaram que a região ventromedial do córtex pré-frontal (vmPFC) de adolescentes tem uma ativação reduzida em maiores níveis de agressão, indicando que essa região está envolvida no controle inibitório de impulsos agressivos. O controle inibitório se dá também por meio da serotonina que se apresenta de forma reduzida quando há uma hiperativação do eixo HPA, caracterizando reações agressivas em situações conflitivas com alta carga emocional que configuram uma agressão reativa (Frankle et al., 2005). A agressão reativa está relacionada ao aumento da atividade na amígdala medial que desempenha papel fundamental no processamento das emoções em especial medo e raiva (Bertsch, Florange, & Herpertz, 2020).

Os mecanismos reguladores do estresse, envolvidos no eixo HPA, contribuem para um desenvolvimento e manutenção do comportamento agressivo já que níveis altos de cortisol e de adrenalina, porém a avaliação desses níveis hormonais deve considerar o ciclo circadiano, pois alterações a longo prazo no sistema de reação ao estresse pode alterar os níveis basais (Calhoun et al., 2014; Murray-Close, Han, Cicchetti, Crick, & Rogosch, 2008). A hiperativação do eixo HPA frente a fortes estressores pode compreender tanto vítimas quanto agressores, vale considerar que os adolescentes que são vitimizados, seja por negligência, abuso ou no convívio com pares podem desenvolver uma maior reação à agressão (Linares, Shrout, Nucci-Sack, & Diaz, 2013; Swartz et al., 2019).

Considerando, o que foi exposto, a revisão sistemática realizada como parte integrante dessa dissertação buscou investigar os estudos realizados ao longo do tempo sobre os efeitos do estresse sobre os níveis de cortisol de adolescentes vitimizados e agressivos, hipotetizando que ambos apresentariam níveis mais altos deste hormônio, quando em altos níveis de estresse. Para se obter essa informação, os artigos foram selecionados de forma sistematizada e foram coletados os dados metodológicos de cada artigo selecionado, assim como os desfechos encontrados pelos autores.

### **CAPÍTULO 3: DISCUSSÃO GERAL**

O objetivo desta dissertação foi verificar, por meio da literatura disponível, se a vitimização e a agressão em adolescentes saudáveis têm relação com altos níveis de cortisol induzidos pelo estresse. Nessa perspectiva realizou-se uma revisão sistemática com busca em cinco bases de dados, utilizando dos mesmos descritores. O total de artigos encontrados foi 1.317, porém após a avaliação pelos critérios de inclusão ficaram 33 artigos selecionados para compor a análise. A análise dos artigos não se baseou apenas no resultado final de aumento ou redução dos níveis de cortisol, mas também no método de pesquisa empregado pelos autores, já que se compreende que o horário de coleta, a fase do ciclo menstrual, as características da amostra e os instrumentos utilizados podem influenciar nos resultados obtidos e na comparação entre tais resultados.

A hipótese inicial, com base em estudos anteriores, era de que os adolescentes, tanto vitimizados quanto agressivos, com altos níveis de estresse apresentariam também altos níveis de cortisol (Bergman et al., 2014; Daughters et al., 2013; Gibbons, 2019). Dos 33 artigos, 16 estudaram adolescentes agressivos e 16 estudaram adolescentes vitimizados sendo que apenas um estudou a relação entre vitimização e posterior agressão. Os resultados para ambos apresentaram um número maior de artigos que relataram redução dos níveis de cortisol, refutando a nossa hipótese. Porém, o número de artigos que encontraram aumento no cortisol foi bastante próximo, o que pode ser explicado pelas metodologias aplicadas aos estudos.

Ao considerarmos que os níveis basais de cortisol seguem o ciclo circadiano, tendo maior estabilidade durante a tarde (Azmi et al., 2021), pode-se inferir que a

variabilidade dos horários de coleta de cada estudo possa ter interferido na comparação dos resultados finais entre eles, sendo que os que realizaram a coleta no período matutino naturalmente apresentariam um nível basal mais alto se comparado aos que a realizaram no período vespertino, que compôs a maior parte das amostras. Além disso, não se deve desconsiderar os eventos ambientais anteriores à coleta de material para medida de cortisol como possíveis estressores, pois se no período da tarde ou noite, por mais que fisiologicamente o cortisol esteja mais reduzido se comparado ao período matutino, haja um estressor anterior à coleta, esses níveis podem se apresentar mais elevados. Como o horário da coleta foi diversificado, em alguns casos como nos estudos de Adam (2006); Calhoun et al. (2014); Östberg et al. (2018); Van Dammen et al. (2020), em que as coletas deveriam ser realizadas ao acordar ou antes de dormir, os protocolos foram ensinados aos participantes para que realizassem em suas residências, porém não foi relatado o horário exato ou intervalo de horários em que foram coletadas as amostras propiciando possíveis vieses amostrais.

As amostras biológicas foram utilizadas para realizar as medidas hormonais, enquanto as medidas para confirmar o estresse dos adolescentes, assim como dizer se eram vitimizados ou agressivos se deram por meio de questionários como: *Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)*, *Juvenile Victimization Questionnaire (JVQ)*, *Subjective Stress Scale (SSS)*, *Agression Questionnaire (AQ)*, dentre outros que puderam ser respondidos pelos adolescentes ou seus cuidadores (Buchweitz et al., 2019; MacMillan et al., 2009; McKay et al., 2021; Rinnewitz et al., 2019). Nesse sentido, os estudos foram heterogêneos em trazer autorrelatos e hetero-relatos, principalmente ao considerar que no estudo de Yu & Shi (2009) apenas questionários de hetero-relato foram utilizados,

sem ter a perspectiva do próprio participante sobre suas condições de estresse e agressividade.

O estresse pode ser pontual ou recorrente sendo assim classificado como agudo ou crônico respectivamente (Bogdanov et al., 2021; Lupien et al., 2018). Para medir o estresse agudo, tarefas estressoras foram utilizadas, tais como o *Trier Social Stress Test (TSST)*, *Balloon Analogue Risk Task (BART)* e *Assigned to Moderate-Frustration Stress (FSS-A)*, enquanto o estresse crônico foi avaliado por questionários com base em relatos de abusos, negligência, *bullying* e outros (Daughters et al., 2013; Malhi et al., 2019; McKay et al., 2021; Platje et al., 2015). Pode-se assim considerar que tanto adversidade quanto emoções como raiva ou frustração podem ser fortes estressores na vida do indivíduo, podendo levar a reações comportamentais de agressão.

Contudo, as reações agressivas podem se dar de forma pró-ativa ou reativa, sendo a primeira uma reação a longo prazo, envolvendo maior premeditação e menor influência da raiva ou do medo, enquanto que a segunda envolve maior influência da emoção caracterizando uma reação mais pontual e defensiva (Dolan, Anderson, & Deakin, 2001; Lombardo et al., 2005; Manigault, Zoccola, Hamilton, & Wymbbs, 2019; Montoya, Terburg, Bos, & van Honk, 2012). No segundo caso há uma maior ativação do eixo HPA e do SNS em reação ao estresse percebido, podendo nesse momento ser registrado os níveis de cortisol mais elevados, o que poderia acontecer em ambiente controlado, como no caso de laboratórios.

De todo modo não se pode desconsiderar que as amostras foram mistas, contando com meninos e meninas e que existem diferenças fisiológicas que não podem ser descartadas na adolescência, principalmente por se tratar do período em que ocorre a

maturação gonadal e adrenal levando as meninas à menarca (Hamidovic et al., 2020; Vijayakumar et al., 2018). No entanto, apenas 6 artigos consideraram a fase do ciclo menstrual nas meninas, seja incluindo apenas as que estavam na mesma fase, ou separando-as de acordo com a fase para ser feita a análise, posto que em estudos realizados apenas com mulheres se descobriu que na fase folicular existe uma maior produção de cortisol se comparado à fase lútea (Hamidovic et al., 2020).

Tanto a vitimização quanto a agressão obtiveram resultados semelhantes na reação fisiológica ao estresse, e segundo Linares et al., (2013) e Östberg et al., (2018), a vitimização e outras situações adversas vivenciadas nesse período da vida podem resultar em posteriores comportamentos agressivos assim como em patologias físicas e psicológicas, em decorrência do estresse crônico que traz toxicidade ao organismo num todo, predizendo futuros agravos de saúde, porém como o foco do estudo era com adolescentes saudáveis esses dados não foram levantados.

### **Conclusão e perspectivas**

Os estudos de agressividade e de vitimização na adolescência são importantes, pois é a fase de maturação, em que processos estressores podem trazer grandes repercussões ao longo da vida, neste estudo buscamos compreender como ocorre esse processo e percebemos que com uma possível redução nos níveis de cortisol, há um possibilidade de emissão de comportamentos internalizantes ou externalizantes, mas que também a exposição à negligência ou outras adversidades pode ser um estressor e o estresse pode levar à agressividade, sugerindo que pode haver uma relação entre ser vitimizado e reagir agressivamente.

Com a heterogeneidade da metodologia aplicada pelos estudos selecionados torna-se viável sugerir novos estudos empíricos, compreendendo que existem aparentes conflitos metodológicos em relação ao horário e via de coleta hormonal, características da amostra, protocolos de estresse e questionários, e que essa heterogeneidade pode comprometer a comparação dos resultados finais. Contudo, visamos seguir com os estudos do estresse de forma a obter uma melhor mensuração das suas relações com a produção e liberação de cortisol, verificando também as possíveis repercussões que pode causar nas regiões encefálicas envolvidas, como hipocampo e PFC. Pretende-se ao longo do doutorado, por meio de pesquisa empírica com modelo animal (camundongos), estudar o estresse e seus efeitos sobre o funcionamento encefálico.

## REFERÊNCIAS

- Adam, E. K. (2006). Transactions among adolescent trait and state emotion and diurnal and momentary cortisol activity in naturalistic settings. *Psychoneuroendocrinology*, 31(5), 664–679. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.01.010>
- Araya-Ajoy, Y. G., Westneat, D. F., & Wright, J. (2020). Pathways to social evolution and their evolutionary feedbacks. *Evolution*, Vol. 74, pp. 1894–1907. <https://doi.org/10.1111/evo.14054>
- Azmi, N. A. S. M., Juliana, N., Azmani, S., Effendy, N. M., Abu, I. F., Teng, N. I. M. F., & Das, S. (2021). Cortisol on circadian rhythm and its effect on cardiovascular system. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, Vol. 18, pp. 1–15. <https://doi.org/10.3390/ijerph18020676>
- Bergman, K. N., Cummings, E. M., & Davies, P. T. (2014). Interparental aggression and adolescent adjustment: The role of emotional insecurity and adrenocortical activity. *Journal of Family Violence*, 29(7), 763–771. <https://doi.org/10.1007/s10896-014-9632-3>
- Bertsch, K., Florange, J., & Herpertz, S. C. (2020). Understanding Brain Mechanisms of Reactive Aggression. *Current Psychiatry Reports*, 22(12). <https://doi.org/10.1007/s11920-020-01208-6>
- Bogdanov, M., Nitschke, J. P., LoParco, S., Bartz, J. A., & Otto, A. R. (2021). Acute Psychosocial Stress Increases Cognitive-Effort Avoidance. *Psychological Science*, Vol. 32, pp. 1463–1475. <https://doi.org/10.1177/09567976211005465>
- Buchweitz, A., de Azeredo, L. A., Sanvicente-Vieira, B., Metsavaht Cará, V., Bianchini Esper, N., Soder, R. B., ... Grassi-Oliveira, R. (2019). Violence and Latin-American preadolescents: A study of social brain function and cortisol levels. *Developmental Science*, 22(5), 1–15. <https://doi.org/10.1111/desc.12799>
- Calhoun, C. D., Helms, S. W., Heilbron, N., Rudolph, K. D., Hastings, P. D., & Prinstein, M. J. (2014). Relational victimization, friendship, and adolescents' hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to an in vivo social stressor. *Development and Psychopathology*, 26(3), 605–618. <https://doi.org/10.1017/S0954579414000261>
- Chen, G., Kong, Y., Deater-Deckard, K., & Zhang, W. (2018). Bullying Victimization Heightens Cortisol Response to Psychosocial Stress in Chinese Children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 46(5), 1051–1059. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0366-6>
- Clow, A., Hucklebridge, F., Stalder, T., Evans, P., & Thorn, L. (2010). Neuroscience and Biobehavioral Reviews The cortisol awakening response : More than a measure of HPA axis function. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(1), 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.12.011>
- Cook, E. C., Chaplin, T. M., Sinha, R., Tebes, J. K., & Mayes, L. C. (2012). The Stress Response and Adolescents' Adjustment: The Impact of Child Maltreatment. *Journal of Youth and Adolescence*, 41(8), 1067–1077. <https://doi.org/10.1007/s10964-012->

9746-y

- Daughters, S. B., Gorka, S. M., Matusiewicz, A., & Anderson, K. (2013). Gender specific effect of psychological stress and cortisol reactivity on adolescent risk taking. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *41*(5), 749–758. <https://doi.org/10.1007/s10802-013-9713-4>
- Dolan, M., Anderson, I. M., & Deakin, J. F. W. (2001). Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *British Journal of Psychiatry*, *178*(APR.), 352–359. <https://doi.org/10.1192/bjp.178.4.352>
- Feldstein Ewing, S. W., Ryman, S. G., Gillman, A. S., Weiland, B. J., Thayer, R. E., & Bryan, A. D. (2016). Developmental Cognitive Neuroscience of Adolescent Sexual Risk and Alcohol Use. *AIDS and Behavior*, *20*, 97–108. <https://doi.org/10.1007/s10461-015-1155-2>
- Frankle, W. G., Lombardo, I., New, A. S., Goodman, M., Talbot, P. S., Huang, Y., ... Siever, L. J. (2005). Brain serotonin transporter distribution in subjects with impulsive aggressivity: A positron emission study with [<sup>11</sup>C]McN 5652. *American Journal of Psychiatry*, *162*(5), 915–923. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.5.915>
- FRY, A. C., SCHILLING, B. K., FLECK, S. J., & KRAEMER<sup>4</sup>, A. W. J. (2011). *RELATIONSHIPS BETWEEN COMPETITIVE WRESTLING SUCCESS AND NEUROENDOCRINE RESPONSES*. 40–45.
- Gerra, G., Zaimovic, A., Giucastro, G., Folli, F., Maestri, D., Tessonni, A., ... Brambilla, F. (1998). Neurotransmitter-hormonal responses to psychological stress in peripubertal subjects: Relationship to aggressive behavior. *Life Sciences*, *62*(7), 617–625. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)01157-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)01157-0)
- Gerra, Gilberto, Zaimovic, A., Avanzini, P., Chittolini, B., Giucastro, G., Caccavari, R., ... Brambilla, F. (1997). Neurotransmitter-neuroendocrine responses to experimentally induced aggression in humans: Influence of personality variable. *Psychiatry Research*, *66*(1), 33–43. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(96\)02965-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(96)02965-4)
- Gerra, Gilberto, Zaimovic, A., Sartori, R., Raggi, M. A., Bocchi, C., Zambelli, U., ... Brambilla, F. (1999). Experimentally induced aggressiveness in adult children of alcoholics (ACOAs): Preliminary behavioral and neuroendocrine findings. *Journal of Studies on Alcohol*, *60*(6), 776–783. <https://doi.org/10.15288/jsa.1999.60.776>
- Gibbons, C. H. (2019). Basics of autonomic nervous system function. *Handbook of Clinical Neurology*, *160*, 407–418. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64032-1.00027-8>
- Gordis, E. B., Granger, D. A., Susman, E. J., & Trickett, P. K. (2006). Asymmetry between salivary cortisol and  $\alpha$ -amylase reactivity to stress: Relation to aggressive behavior in adolescents. *Psychoneuroendocrinology*, *31*(8), 976–987. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2006.05.010>
- Grotzinger, A. D., Mann, F. D., Patterson, M. W., Tackett, J. L., Tucker-Drob, E. M., &

- Harden, K. P. (2018). Hair and Salivary Testosterone, Hair Cortisol, and Externalizing Behaviors in Adolescents. *Psychological Science*, 29(5), 688–699. <https://doi.org/10.1177/0956797617742981>
- Hamidovic, A., Karapetyan, K., Serdarevic, F., Choi, S. H., Eisenlohr-Moul, T., & Pinna, G. (2020). Higher circulating cortisol in the follicular vs. Luteal phase of the menstrual cycle: A meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 11, pp. 1–12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00311>
- Hamilton, L. D., Newman, M. L., Delville, C. L., & Delville, Y. (2008). Physiological stress response of young adults exposed to bullying during adolescence. *Physiology and Behavior*, 95(5), 617–624. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.09.001>
- Joos, C. M., McDonald, A., & Wadsworth, M. E. (2019). Extending the toxic stress model into adolescence: Profiles of cortisol reactivity. *Psychoneuroendocrinology*, 107(August 2018), 46–58. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.05.002>
- Kim, S. Y., Zhang, M., Zeiders, K. H., Sim, L., & Gleason, M. E. J. (2018). Acute salivary cortisol response among Mexican American adolescents in immigrant families. *Cultural Diversity and Ethnic Minority Psychology*, 24(4), 510–520. <https://doi.org/10.1037/cdp0000218>
- Kliewer, W., Sosnowski, D. W., Noh, H., McGuire, K., & Wright, A. W. (2019). Peer victimization and cortisol production in children and adolescents: A systematic review. *Journal of Applied Biobehavioral Research*, 24(4), 1–21. <https://doi.org/10.1111/jabr.12172>
- Klosowska, J. C., Verbeken, S., Braet, C., Wijnant, K., Debeuf, T., De Henauw, S., & Michels, N. (2020). The Moderating Role of Emotion Regulation in the Association between Stressors with Psychological and Biological Measures in Adolescence. *Psychosomatic Medicine*, 82(5), 495–507. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000804>
- Knack, J. M., Jensen-Campbell, L. A., & Baum, A. (2011). Worse than sticks and stones? Bullying is associated with altered HPA axis functioning and poorer health. *Brain and Cognition*, 77(2), 183–190. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2011.06.011>
- Linares, L. O., Shrout, P. E., Nucci-Sack, A., & Diaz, A. (2013). Child maltreatment, dating perpetration of physical assault, and cortisol reactivity among disadvantaged female adolescents. *Neuroendocrinology*, 97(3), 252–259. <https://doi.org/10.1159/000342958>
- Lombardo, I., New, A. S., Goodman, M., Talbot, P. S., Huang, Y., Ph, D., ... Siever, L. J. (2005). in Subjects With Impulsive Aggressivity : A Positron Emission Study With [ 11 C ] McN 5652. *American Journal of Psychiatry*, 162(20), 915–923.
- Lupien, S. J., Juster, R. P., Raymond, C., & Marin, M. F. (2018). The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49(February), 91–105. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.001>

- MacMillan, H. L., Georgiades, K., Duku, E. K., Shea, A., Steiner, M., Niec, A., ... Schmidt, L. A. (2009). Cortisol Response to Stress in Female Youths Exposed to Childhood Maltreatment: Results of the Youth Mood Project. *Biological Psychiatry*, *66*(1), 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.12.014>
- Malhi, G. S., Das, P., Outhred, T., Dobson-Stone, C., Irwin, L., Gessler, D., ... Mannie, Z. (2019). Effect of stress gene-by-environment interactions on hippocampal volumes and cortisol secretion in adolescent girls. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *53*(4), 316–325. <https://doi.org/10.1177/0004867419827649>
- Manigault, A. W., Zoccola, P. M., Hamilton, K., & Wymbs, B. T. (2019). Testosterone to cortisol ratio and aggression toward one's partner: Evidence for moderation by provocation. *Psychoneuroendocrinology*, *103*(December 2018), 130–136. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.01.018>
- McEwen, B. S. (2017). *Neurobiological and Systemic Effects of Chronic Stress*. <https://doi.org/10.1177/2470547017692328>
- McEwen, B. S. (2019). The good side of “stress.” *Stress*, *22*(5), 524–525. <https://doi.org/10.1080/10253890.2019.1631794>
- McKay, S. L., Fouladirad, S., & Cameron, C. A. (2021). The Frustration Social Stressor for Adolescents (FSS-A): A newly adapted psychosocial stressor. *Stress and Health*, *37*(4), 715–728. <https://doi.org/10.1002/smi.3029>
- Montoya, E. R., Terburg, D., Bos, P. A., & van Honk, J. (2012). Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motivation and Emotion*, *36*(1), 65–73. <https://doi.org/10.1007/s11031-011-9264-3>
- Murali, R., & Chen, E. (2005). Exposure to violence and cardiovascular and neuroendocrine measures in adolescents. *Annals of Behavioral Medicine*, *30*(2), 155–163. [https://doi.org/10.1207/s15324796abm3002\\_8](https://doi.org/10.1207/s15324796abm3002_8)
- Murray-Close, D., Han, G., Cicchetti, D., Crick, N. R., & Rogosch, F. A. (2008). Neuroendocrine Regulation and Physical and Relational Aggression: The Moderating Roles of Child Maltreatment and Gender. *Developmental Psychology*, *44*(4), 1160–1176. <https://doi.org/10.1037/a0012564>
- Nickel, M. K., Muehlbacher, M., Kaplan, P., Krawczyk, J., Buschmann, W., Kettler, C., ... Nickel, C. (2006). Influence of family therapy on bullying behaviour, cortisol secretion, anger, and quality of life in bullying male adolescents: A randomized, prospective, controlled study. *Canadian Journal of Psychiatry*, *51*(6), 355–362. <https://doi.org/10.1177/070674370605100604>
- Oberle, E. (2018). Social-emotional competence and early adolescents' peer acceptance in school: Examining the role of afternoon cortisol. *PLoS ONE*, *13*(2), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192639>
- Östberg, V., Låftman, S. B., Modin, B., & Lindfors, P. (2018). Bullying as a stressor in mid-adolescent girls and boys-associations with perceived stress, recurrent pain,

- and salivary cortisol. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(2). <https://doi.org/10.3390/ijerph15020364>
- Padmanabhan, A., & Luna, B. (2014). Developmental imaging genetics: Linking dopamine function to adolescent behavior. *Brain and Cognition*, 89, 27–38. <https://doi.org/10.1016/J.BANDC.2013.09.011>
- Peterson, C. K., & Harmon-Jones, E. (2012). Anger and testosterone: Evidence that situationally-induced anger relates to situationally-induced testosterone. *Emotion*, 12(5), 899–902. <https://doi.org/10.1037/a0025300>
- Platje, E., Popma, A., Vermeiren, R. R. J. M., Doreleijers, T. A. H., Meeus, W. H. J., van Lier, P. A. C., ... Jansen, L. M. C. (2015). Testosterone and cortisol in relation to aggression in a non-clinical sample of boys and girls. *Aggressive Behavior*, 41(5), 478–487. <https://doi.org/10.1002/ab.21585>
- Plessis, M. R., Smeekens, S., Cillessen, A. H. N., Whittle, S., & Güro, B. (2019). *Bullying the Brain? Longitudinal Links Between Childhood Peer Victimization, Cortisol, and Adolescent Brain Structure*. 9(January), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.02706>
- Portnoy, J., Raine, A., Glenn, A. L., Chen, F. R., Choy, O., & Granger, D. A. (2015). Digit ratio (2D:4D) moderates the relationship between cortisol reactivity and self-reported externalizing behavior in young adolescent males. *Biological Psychology*, 112, 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2015.09.013>
- Poustka, L., Maras, A., Hohm, E., Fellingner, J., Holtmann, M., Banaschewski, T., ... Laucht, M. (2010). Negative association between plasma cortisol levels and aggression in a high-risk community sample of adolescents. *Journal of Neural Transmission*, 117(5), 621–627. <https://doi.org/10.1007/s00702-010-0386-7>
- Rinnewitz, L., Parzer, P., Koenig, J., Bertsch, K., Brunner, R., Resch, F., & Kaess, M. (2019). A Biobehavioral Validation of the Taylor Aggression Paradigm in Female Adolescents. *Scientific Reports*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43456-4>
- Robinson, K. J., Bosch, O. J., Levkowitz, G., Busch, K. E., Jarman, A. P., & Ludwig, M. (2019). Social creatures: Model animal systems for studying the neuroendocrine mechanisms of social behaviour. *Journal of Neuroendocrinology*, Vol. 31. <https://doi.org/10.1111/jne.12807>
- Romeo, R. D. (2010). Pubertal maturation and programming of hypothalamic-pituitary-adrenal reactivity. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 31(2), 232–240. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.02.004>
- Sawyer, S. M., Azzopardi, P. S., Wickremarathne, D., & Patton, G. C. (2018). The age of adolescence. *The Lancet Child and Adolescent Health*, 2(3), 223–228. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30022-1](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30022-1)
- Schechter, J. C., Brennan, P. A., Cunningham, P. B., Foster, S. L., & Whitmore, E. (2012). Stress, cortisol, and externalizing behavior in adolescent males: An

- examination in the context of multisystemic therapy. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 40(6), 913–922. <https://doi.org/10.1007/s10802-012-9612-0>
- Sheth, C., McGlade, E., & Yurgelun-Todd, D. (2017). Chronic Stress in Adolescents and Its Neurobiological and Psychopathological Consequences: An RDoC Perspective. *Chronic Stress*, 1. <https://doi.org/10.1177/2470547017715645>
- Sisk, C. L., & Foster, D. L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nature Neuroscience*, 7(10), 1040–1047. <https://doi.org/10.1038/nn1326>
- Strenziok, M., Krueger, F., Heinecke, A., Lenroot, R. K., Knutson, K. M., van der Meer, E., & Grafman, J. (2011). Developmental effects of aggressive behavior in male adolescents assessed with structural and functional brain imaging. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(1), 2–11. <https://doi.org/10.1093/scan/nsp036>
- Swartz, J. R., Carranza, A. F., & Knodt, A. R. (2019). *Amygdala activity to angry and fearful faces relates to bullying and victimization in adolescents*. (September), 1027–1035. <https://doi.org/10.1093/scan/nsz084>
- Vaillancourt, T., Duku, E., Decatanzaro, D., Macmillan, H., Muir, C., & Schmidt, L. A. (2008). Variation in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity among bullied and non-bullied children. *Aggressive Behavior*, 34(3), 294–305. <https://doi.org/10.1002/ab.20240>
- Van Dammen, L., De Rooij, S. R., Behnsen, P. M., & Huizink, A. C. (2020). Sex-specific associations between person and environment-related childhood adverse events and levels of cortisol and DHEA in adolescence. *PLoS ONE*, 15(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233718>
- Victoroff, J., Quota, S., Adelman, J. R., Celinska, B., Stern, N., Wilcox, R., & Sapolsky, R. M. (2011). Support for religio-political aggression among teenaged boys in Gaza: Part II: Neuroendocrinological findings. *Aggressive Behavior*, 37(2), 121–132. <https://doi.org/10.1002/ab.20376>
- Vijayakumar, N., Op de Macks, Z., Shirtcliff, E. A., & Pfeifer, J. H. (2018a). Puberty and the human brain: Insights into adolescent development. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 92(July), 417–436. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.004>
- Vijayakumar, N., Op de Macks, Z., Shirtcliff, E. A., & Pfeifer, J. H. (2018b). Puberty and the human brain: Insights into adolescent development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 92, 417–436. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2018.06.004>
- Yu, Y. Z., & Shi, J. X. (2009). Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomedical and Environmental Sciences*, 22(1), 44–49. [https://doi.org/10.1016/S0895-3988\(09\)60021-0](https://doi.org/10.1016/S0895-3988(09)60021-0)
- Zwolinski, J. (2008). Biopsychosocial responses to social rejection in targets of relational aggression. *Biological Psychology*, 79(2), 260–267. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2008.06.006>