

# A influência do gene MAOA em distúrbios mentais do indivíduo

## The influence of the MAOA gene on mental disorders of the individual

### La influencia del gen MAOA en los trastornos mentales del individuo

Elaine Viegas<sup>1</sup>, Larissa Sousa Silva Bonasser<sup>2</sup>, Gabriel Moura Alves Seixas<sup>3</sup>, Izabel Cristina Rodrigues da Silva<sup>4</sup>

**Como citar:** Viegas E, Bonasser LSS, Seixas GMA, Silva ICR. A influência do gene MAOA em distúrbios mentais do indivíduo. REVISA. 2023; 12(4): 786-99. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v12.n4.p786a799>

# REVISA

1. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0008-2088-0144>

2. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-7812-8026>

3. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0001-6867-6777>

4. Universidade de Brasília. Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

Recebido: 27/07/2022

Aprovado: 15/09/2022

#### RESUMO

**Objetivo:** Revisar e discutir sobre os estudos científicos que buscam a associação do polimorfismo do gene MAOA, do tipo uVNTR, com distúrbios mentais em adultos. **Método:** Foi realizada uma revisão integrativa de acordo com o modelo PRISMA. A pesquisa seguiu as etapas de formulação da questão de pesquisa, seleção das bases de dados de busca de referências, definição da estratégia de busca, avaliação da elegibilidade dos estudos, triagem e seleção dos artigos, extração de dados e compilação dos resultados. **Resultados:** Foram selecionados 12 artigos originais que relataram o polimorfismo do tipo u-VNTR e seus alelos de 2, 3, 3,5, 4 e 5 repetições no gene MAOA, e sua associação com distúrbios psíquicos. **Conclusão:** O polimorfismo do gene MAOA do tipo uVNTR está relacionado com a funcionalidade da enzima MAOA, aumentando ou diminuindo sua atividade, elevando ou diminuindo os níveis de dopamina, serotonina ou noradrenalina, e essas alterações estão relacionadas a diversos distúrbios mentais, como esquizofrenia, depressão, comportamentos agressivos antissociais, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), transtorno do espectro autista e outros distúrbios relacionados à expressão desses neurotransmissores.

**Descritores:** MAOA; Polimorfismo; Distúrbios Mentais.

#### ABSTRACT

**Objective:** To review and discuss scientific studies that seek the association of the polymorphism of the MAOA gene, of the uVNTR type, with mental disorders in adults. **Method:** An integrative review was performed according to the PRISMA model. The research followed the stages of formulation of the research question, selection of reference search databases, definition of the search strategy, evaluation of the eligibility of studies, screening and selection of articles, data extraction and compilation of results. **Results:** We selected 12 original articles that reported the u-VNTR polymorphism and its alleles of 2, 3, 3.5, 4 and 5 repeats in the MAOA gene, and its association with psychic disorders. **Conclusion:** The polymorphism of the MAOA gene of the uVNTR type is related to the functionality of the MAOA enzyme, increasing or decreasing its activity, raising or decreasing the levels of dopamine, serotonin or noradrenaline, and these changes are related to several mental disorders, such as schizophrenia, depression, aggressive antisocial behaviors, anxiety, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder and other disorders related to the expression of these neurotransmitters.

**Descriptors:** MAOA; Polymorphism; Mental Disorders.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Revisar y discutir estudios científicos que busquen la asociación del polimorfismo del gen MAOA, del tipo uVNTR, con trastornos mentales en adultos. **Método:** Se realizó una revisión integradora según el modelo PRISMA. La investigación siguió las etapas de formulación de la pregunta de investigación, selección de bases de datos de búsqueda de referencias, definición de la estrategia de búsqueda, evaluación de la elegibilidad de los estudios, selección y selección de artículos, extracción de datos y compilación de resultados. **Resultados:** Se seleccionaron 12 artículos originales que reportaron el polimorfismo u-VNTR y sus alelos de 2, 3, 3.5, 4 y 5 repeticiones en el gen MAOA, y su asociación con trastornos psíquicos. **Conclusión:** El polimorfismo del gen MAOA del tipo uVNTR está relacionado con la funcionalidad de la enzima MAOA, aumentando o disminuyendo su actividad, elevando o disminuyendo los niveles de dopamina, serotonina o noradrenalina, y estos cambios están relacionados con varios trastornos mentales, como esquizofrenia, depresión, conductas antisociales agresivas, ansiedad, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), trastorno del espectro autista y otros trastornos relacionados con la expresión de estos neurotransmissores.

**Descritores:** MAOA; Polimorfismo; Trastornos Mentales.

Fatores genéticos e ambientais contribuem para a saúde e o comportamento dos indivíduos e podem influenciar sua capacidade de lidar com ambientes e experiências estressantes.<sup>1</sup> Vários estudos descreveram fatores de risco e predisposição genética relacionados aos transtornos psiquiátricos. Os genes envolvidos nas vias do metabolismo dos neurotransmissores têm sido o foco principal dessas pesquisas, considerando a relação do gene com vários distúrbios psicológicos, visto que mutações e polimorfismos nesses genes podem levar a anormalidades emocionais e comportamentais.<sup>2</sup>

O gene *MAOA* foi considerado um candidato promissor no que diz respeito ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, com base em sua função enzimática em vias catabolizadas de neurotransmissores. Os principais substratos da enzima *MAOA* são a serotonina (5HT), a norepinefrina (NE) e a dopamina (DA), os quais são neurotransmissores essenciais para a função do sistema nervoso central (SNC), tendo seus níveis parcialmente regulados pela degradação dependente da monoaminoxidase (MAO). As vias de sinal ativadas por essas monoaminas modulam o humor, a emoção, as funções motoras, perceptivas e cognitivas.<sup>2</sup>

A atividade anormal da *MAOA* foi relatada em vários transtornos neuropsiquiátricos, incluindo esquizofrenia, depressão, comportamentos agressivos antissociais, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno do espectro autista. A regulação para cima ou para baixo de sua expressão afeta os fenótipos emocionais e comportamentais por meio da oxidação aumentada ou diminuída de 5-HT e NE.<sup>3</sup>

O gene *MAOA* está situado no cromossomo X. Dessa forma, os homens têm apenas uma cópia desse gene, enquanto as mulheres têm duas cópias e podem ser homozigotas ou heterozigotas. A enzima MAO está localizada na membrana mitocondrial externa e pode assumir duas isoformas: monoamina oxidase A (*MAOA*) e monoamina oxidase B (*MAOB*). Enquanto *MAOA* degrada preferencialmente serotonina, noradrenalina, adrenalina e melatonina, os substratos preferidos para *MAOB* são feniletilamina (PEA) e benzilamina, tornando ambas cruciais para o estudo do comportamento humano.<sup>1,4</sup>

O gene *MAOA* apresenta um polimorfismo de repetição variável de nucleotídeos em tandem (VNTR) de 30 bp. Existem várias cópias do *MAO-uVNTR*: 2, 3, 3,5, 4, 5 ou 6 repetições. Esses diferentes alelos estão associados à atividade transcricional de *MAOA*. Os alelos de 3,5 e 4 repetições são conhecidos como alelos de *MAOA* de alta atividade (*MAOA-H*), enquanto os alelos de 2 e 3 repetições são designados como variantes genéticas de *MAOA* de baixa atividade (*MAOA-L*).<sup>5,2</sup>

A expressão e a atividade da MAO são modificadas por fatores ambientais, incluindo estresse, dependência de álcool, atividade física, privação alimentar e alimentação com alto teor de gordura. O genótipo *MAOA* interage com fatores ambientais, como maus-tratos na infância, e pode estar envolvido no desenvolvimento de padrões de comportamento antissocial.<sup>3</sup>

É de suma importância analisar e entender como cada polimorfismo do gene *MAOA* se comporta, avaliando se o alelo resulta em alta ou baixa atividade da enzima MAO, assim como verificar sua frequência nos indivíduos. Além disso, é importante analisar as interações gene x gene e gene x ambiente. Dessa

forma, o objetivo principal deste trabalho foi revisar e discorrer sobre os estudos científicos que buscam a associação do polimorfismo da região promotora do gene *MAOA*, do tipo uVNTR, com distúrbios mentais em adultos.

## Método

Foi realizada uma revisão integrativa seguindo as diretrizes do modelo PRISMA. A pesquisa seguiu as etapas de formulação da questão de pesquisa, seleção das bases de dados de busca de referências, definição da estratégia de busca, avaliação da elegibilidade dos estudos, triagem e seleção dos artigos, extração de dados e compilação dos resultados.

O propósito deste trabalho foi responder à seguinte pergunta: O polimorfismo *MAOA* altera a capacidade funcional do indivíduo? Para formulação dessa questão de investigação, escolheu-se a estratégia PECO, onde, P (população): adultos com desordem mental, E (exposição): gene *MAOA*, C (comparador): frequência genotípica do polimorfismo, e O (desfecho de interesse): como a frequência desse polimorfismo se comporta, analisando se é fator de risco ou de proteção.

A busca de artigos foi realizada entre os meses de agosto de 2020 a fevereiro de 2021 nas bases de dados PubMed, Periódicos Capes e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos artigos que descreviam a relação do polimorfismo do gene *MAOA* em adultos com algum transtorno mental. Os descritores utilizados nas buscas foram “*Mental Disorder*”, “*Polymorphism, Genetic*” e “*MAOA*”, combinados pelo operador booleano “AND”.

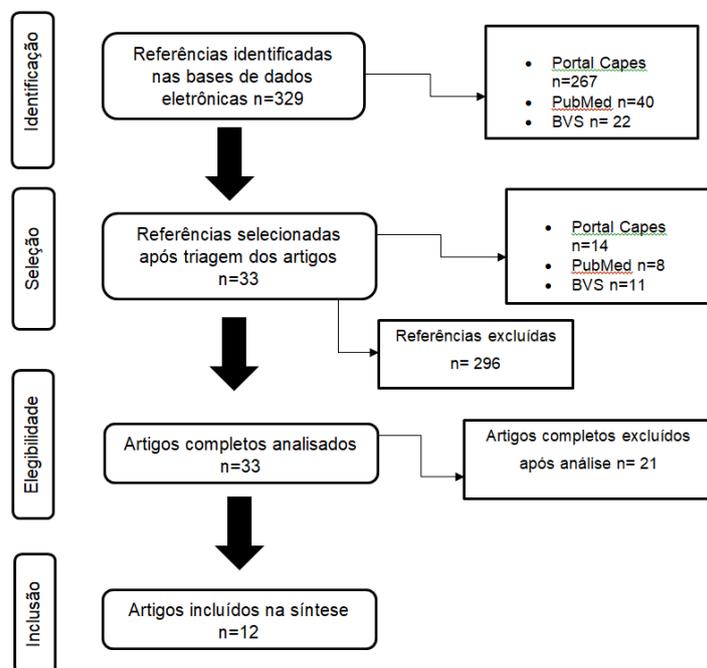
Após a busca e seleção inicial, os artigos duplicados foram removidos. Em seguida, foi realizada uma triagem através da leitura de título e resumo para avaliar a elegibilidade dos artigos, onde deveria conter o descritor “*MAOA*”. Na etapa seguinte foi realizada uma confirmação através da leitura do texto completo dos artigos, observando os critérios de inclusão e exclusão, e descartando as referências que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade estabelecidos. Todo o processo de triagem e elegibilidade dos artigos foi realizado por dois revisores de maneira independente, a fim de reduzir o risco de viés, e assim, maximizar a validade deste trabalho.

Os critérios de inclusão definidos foram: estudo observacional ou de intervenção, artigos originais, ter o gene *MAOA* descrito no título, resumo e metodologia, conter dados suficientes para serem analisados, conter o polimorfismo uVNTR, conter frequência dos genótipos e alelos e ser publicado entre os anos de 2016 e 2021. Os critérios de exclusão foram: estudo com crianças ou animais, estudo de meta-análise ou revisão sistemática, estudos duplicados, estudos publicados antes do ano de 2016, estudos com dados insuficientes para análise e estudos com polimorfismos em outra região codificante.

Na etapa de extração de dados foram coletadas as seguintes informações: autor, título do trabalho, ano, país, metodologia, objetivo do estudo, número de amostras, tipo de polimorfismo, variante genética e principal achado. Todos os estudos incluídos nesta revisão integrativa foram analisados de acordo com o protocolo GRIPS,<sup>6</sup> com o objetivo de diminuir o risco de viés, minimizar confusões e aumentar a transparência na hora de validar informações dos artigos.

## Resultados

Foram identificadas 329 referências na busca. Após a triagem e leitura completa dos artigos restaram 12 artigos originais, conforme descrito na Figura 1.



**Figura 1.** Fluxograma com a estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas.

A origem dos artigos selecionados foi Croácia, Canadá, Suíça, África do Sul, Espanha, Estados Unidos, Rússia, Suécia e Taiwan. Todos estavam relacionados com desordem mental ou algum traço de personalidade, entre eles psicopatia/agressividade, comportamento antissocial, Alzheimer, neuroticismo, esquizofrenia, estresse pós-traumático, estresse psicossocial, bem-estar subjetivo e depressão atual em mulheres que sofreram abuso sexual, sendo que alguns deles citaram um ou mais distúrbios mentais.

A Tabela 1 descreve os dados extraídos dos artigos incluídos nesta pesquisa. A Tabela 2 especifica o número de participantes, incluindo os casos e os controles de cada estudo, além da frequência alélica e genotípica de cada variável estudada e a significância estatística representada pelo valor de p de cada estudo.

**Tabela 1-** Extração de dados e variantes genéticas de diferentes estudos.

Autor	Título	Objetivo	Ano	País	Amostra	Tipo de polimorfismo	Variante genética	Principal resultado
Hollerbach, Johansson et al 2018	Main and interaction and effects of childhood trauma and the MAOA uVNTR polymorphism in psychopathy	Influência do trauma da infância e MAOA-uVNTR na manifestação de traços psicopáticos na população em geral.	2018	Suíça	4278	uVNTR	3R 4R 5R	O efeito na psicopatia foi observado apenas em mulheres. A suposição de uma interação entre o trauma da infância e o genótipo MAOA-uVNTR não foi confirmado.
Kolla, Dunlop et al 2018	Corticostriatal connectivity in antisocial personality disorder by the MAOA genotype and its relationship with aggressive behavior.	Investigar a relação entre o genótipo e a conectividade corticoestriatal.	2018	Canadá	40	uVNTR	2R 3R 4R 5R	O estudo sugere que o genótipo da monoamina oxidase A pode afetar a conectividade corticoestriatal no transtorno de personalidade antissocial.
Checknita, Ekström et al 2018	Associations of methylation of the first exon of the monoamine oxidase A gene with sexual abuse and current depression in women.	Investigar se a metilação em MAOA no primeiro exon, associada com abuso físico na infância e abuso sexual levam a distúrbios mentais.	2018	Suécia	114	uVNTR	2R 3R 4R 5R	Hipermetilação de MAOA. O primeiro exon mediou a associação de SA com depressão atual, e ambos os níveis de metilação e abuso sexual previram depressão ao longo da vida de forma independente.
Perkovic, Strac et al 2016	Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients	Detectar a redução da atividade da MAO-B plaquetária em indivíduos agitados e a associação impossível entre variantes genéticas específicas de MAOA uVNTR e MAOB rs1799836, e agitação grave.	2016	Croácia	363	uVNTR	3R 4R 5R	O estudo não conseguiu detectar significância na associação entre os polimorfismos MAOB rs1799836 e MAOA uVNTR e agitação grave.
Kravi, Jananovi et al 2019	Association analysis of the MAOA and SLC6A4 genes in war-related post-traumatic stress disorder in southeastern Europe.	Investigar a associação das variações gênicas da monoamina oxidase A (MAOA) e do gene transportador de soluto da família 6 do membro 4 (SLC6A4) do transportador de serotonina com a gravidade do transtorno de estresse pós-traumático.	2019	Croácia	747	uVNTR	2R 3R 4R 5R	Nenhum dos resultados MAOA nominalmente significativos permaneceu significativo.
Rodríguez-Ramos, Moriana et al 2019	Emotional stability is associated with the MAOA promoter polymorphism uVNTR in women	Analisar se a estabilidade emocional e suas subdimensões são geneticamente associadas com o polimorfismo MAOA-uVNTR	2019	Espanha	99	uVNTR	3R 4R	O estudo indicou que neuroticismo pode ser regulado por MAOA e pode ser um fator comum entre diferentes fenótipos, como comportamentos agressivos ou transtornos de personalidade.

<b>Cookke, Armstrong et al 2018</b>	The relationship between the MAOA-uVNTR polymorphism, delinquent peer affiliation and antisocial behavior with regard to gender differences	Reexamina a relação entre MAOA-uVNTR, delinquência entre pares e comportamento antissocial com uma consideração das diferenças de sexo	2018	EUA	519	uVNTR	2R 3R 4R 5R	Os resultados indicam uma interação entre o alelo de baixa atividade do MAOA-uVNTR e a delinquência entre pares na previsão do ASB. Os resultados também são específicos para diferenças entre os sexos.
<b>Clukay, Hadfield et al 2019</b>	Association of MAOA genetic variants and resilience with psychosocial stress: a longitudinal study of Syrian refugees.	Testar associação de variantes MAOA com diferentes medidas de estresse psicossocial e saúde mental em uma população de jovens refugiados sírios que experimentaram altos níveis de trauma relacionado à guerra.	2019	África do sul	399	uVNTR	2R 3R 4R 5R	Foram relatados efeitos significativos de variantes genéticas MAOA e níveis de resiliência em mudanças no estresse psicossocial percebido ao longo do tempo.
<b>Culej, Gabaj et al 2020</b>	Schizophrenia prediction using MAOA-uVNTR polymorphism: a study of case-control	Avaliar as frequências desses polimorfismos e associação no grupo controle saudável e em pacientes com a esquizofrenia.	2020	Croácia	620	uVNTR	3R 4R 5R	Sugerem uma associação do polimorfismo MAOA-uVNTR com esquizofrenia.
<b>Chang et al 2018</b>	MAOA- Effects of the VNTR genotype on the ventral striatum-hippocampus network in Alzheimer's disease: Analysis Using Structural Covariance Network and Performance Correlation Neurobehavioral	Investigar redes de covariância estrutural mediadas por genótipos MAOA-VNTR em pacientes com DA e avaliar se esse efeito estava associado ao sexo.	2018	Taiwan	193	uVNTR	2R 3R 4R 5R	Sugeriu que a alta atividade masculina e a baixa atividade feminina podem modular a conectividade morfométrica do cérebro e determinar os escores cognitivos.
<b>Kolla Patel et al 2017</b>	Association of genetic variants of monoamine oxidase-A and amygdala morphology in violent aggressors with antisocial personality disorder and high psychopathic traits	Analisar se anormalidades morfológicas da amígdala e do córtex orbitofrontal estão relacionadas a polimorfismos genéticos MAOA.	2017	Canadá	38	uVNTR	3R 4R	Não foi detectada nenhuma interação de diagnóstico de gene significativa nas anormalidades morfológicas da amígdala e do córtex orbitofrontal
<b>Gureev, Vavilov et al 2017</b>	Association of MAOA-uVNTR polymorphism with subjective well-being in men	Testar para associação com componentes de bem-estar, como felicidade, saúde, perigos do ambiente de vida e estresse, em homens russos.	2017	Rússia	856	uVNTR	3R 4R 5R	É mostrado que, entre os portadores do alelo 3R, a proporção de homens que têm altos níveis de estresse, sentem infelizes e vivem em ambientes inseguros é menor.

**Tabela 2-** Número da amostra, frequência alélica e genotípica.

Autor	Título	Amostra	Variante genética	P-valor	% de frequência genotípica
Hollerbach , Johansson et al 2018	Main and interaction and ff effects of childhood trauma and the MAOA uVNTR polymorphism in psychopathy	4278	3R 4R 5R	p= 0,05	3R= 44%, 3R,5R=31%, 4R=54%, 5R=29%
Kolla, Dunlop et al 2018	Corticoatrial connectivity in antisocial personality disorder by the MAO-A genotype and its relationship with aggressive behavior.	40	2R 3R 4R 5R	p=0,001	2,3,5R= 51% 3,5,4R=44%
Checknita, Ekström et al 2018	Associations of methylation of the first exon of the monoamine oxidase A gene with sexual abuse and current depression in women.	114	2R 3R 4R 5R	p=0,004	SS - 17% SL - 44,7% LL - 37,7%
Perkovic, Strac et al 2016	Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients	363	3R 4R 5R	p=0,541	3R= 41% 4R=59%
Kravi, Jananovi et al 2019	Association analysis of the variation of the MAOA and SLC6A4 genes in war-related post-traumatic stress disorder in southeastern Europe.	747	2R 3R 4R 5R	p=0,318	3,5,4,ou5R= 64% 2,3R=14%
Rodríguez - Ramos, Moriana et al 2019	Emotional stability is associated with the MAOA promoter polymorphism uVNTR in women	99	3R 4R	p=0,010	3R/3R=12%, 3R/4R=37%, 4R/4R= 50%
Cookke, Armstrong et al 2018	The relationship between the MAOA-uVNTR polymorphism, delinquent peer affiliation and antisocial behavior with regard to gender differences	519	2R 3R 4R 5R	p=0,053	3R/3R= 28% 5R/5R=1% 3R/5R= 1% 4R/4R= 70%
Clukay, Hadfield et al 2019	Association of MAOA genetic variants and resilience with psychosocial stress: a longitudinal study of Syrian refugees.	399	2R 3R 4R 5R	p=0,05	3R/3R= 44% 3R/4R= 23% 4R/4R= 32,5%
Culej, Gabaj et al 2020	Schizophrenia prediction using MAOA-uVNTR polymorphism: a study of case-control	620	3R 4R 5R	p=0,01	4R/4R=66% 3R/3R=31% 3R/5R= 3%
Chang et al 2018	MAOA- Effects of the VNTR genotype on the ventral striatum-hippocampus network in Alzheimer's disease: Analysis Using Structural Covariance Network and Performance Correlation Neurobehavioral	193	2R 3R 4R 5R	p=0,05	3R/3R=45% 3R/4R=21% 4R/4R=34%
Kolla Patel et al 2017	Association of genetic variants of monoamine oxidase-A and amygdala morphology in violent aggressors with antisocial personality disorder and high psychopathic traits	38	3R 4R	p=0,02	4R= 53% 3R/ 47%
Gureev, Vavilov et al 2017	Association of MAOA-uVNTR polymorphism with subjective well-being in men	856	3R 4R 5R	p=0,01	3R/3R=37% 4R/4R=63%

## Discussão

Todos os artigos incluídos trataram sobre o polimorfismo do tipo uVNTR e avaliaram a associação da variante a diversos distúrbios mentais. Alguns estudos mencionaram também outros genes.

Vários resultados sugeriram que polimorfismos nos genes *MAOA* e *MAOB* podem afetar as taxas de renovação da dopamina e da serotonina. Essas variações podem alterar a sequência de aminoácidos da proteína MAO ou resultar em uma proteína truncada, incompleta ou não funcional. A atividade dessa enzima também pode ser afetada por alguns polimorfismos regulatórios localizados em regiões não codificantes que podem impactar a transcrição e a tradução.<sup>7</sup>

### Polimorfismos do gene *MAOA*

Há polimorfismos comuns no gene *MAOA* que podem resultar na troca de uma única base (SNP) ou na repetição variável de nucleotídeos em tandem (VNTR). O polimorfismo mais avaliado desse gene é um uVNTR na região do promotor, com 30bp, apresentando 2, 3, 3,5, 4 e 5 cópias que afetam diretamente a atividade transcricional do gene *MAOA*. Os alelos com 3,5 ou 4 repetições são transcritos 2 a 10 vezes mais em comparação a outros alelos. A variante de 4 repetições foi considerada responsável pela maior atividade de MAO-A, enquanto a de 3 repetições está associada à menor atividade. No entanto, ambas as variantes foram relatadas como associadas à agressividade impulsiva, problemas antissociais e delinquência violenta.<sup>7</sup>

### Distúrbios mentais associados ao Polimorfismo *MAOA-uVNTR*

#### Psicopatia, agressividade e comportamento antissocial

No que diz respeito aos distúrbios mentais, o comportamento antissocial está ligado a vários resultados negativos, como relações sociais prejudiciais, traços psicopáticos que incluem características de narcisismo, manipulação e autoengrandecimento, incerteza ocupacional e encaminhamento para serviços de saúde mental. A *MAOA* está particularmente envolvida em fenótipos impulsivos e agressivos, onde são demonstrados níveis mais baixos de *MAOA* no cérebro em comportamento antissocial e indivíduos agressivos.<sup>8,5</sup>No entanto, a psicopatia não é apenas caracterizada por desvio social, mas também por emoções, habilidades de manipulação e falsidade, isto é, traços psicopáticos centrais de personalidade. A psicopatia e o transtorno de personalidade antissocial apresentam conceitos sobrepostos, mas distintos, o que é ilustrado pelo fato de que quase todos os psicopatas são diagnosticados com personalidade antissocial.<sup>9</sup>

O estudo de Perkovic et al<sup>7</sup> demonstrou que a agitação é frequente em transtornos psicóticos, especialmente em episódios agudos. Ela pode ser apresentada como agressão verbal ou física e pode ser direcionada a diferentes objetos ou pessoas. A agressão verbal, incluindo ameaças, abusos ou gritos incoerentes, é parte frequente da agitação.

Cooke et al<sup>8</sup> estudaram a relação entre o polimorfismo *MAOA-uVNTR*, a delinquência entre pares e o comportamento antissocial. Os indivíduos foram categorizados em genótipos *MAOA* de baixa atividade, com 2, 3 e 5 variantes (*MAOA-L*) e genótipos *MAOA* de alta atividade, com 3,5 e 4 variantes (*MAOA-H*). Eles observaram que, entre os indivíduos do sexo masculino, o genótipo *MAOA-L* está associado ao aumento da sensibilidade à delinquência e comportamento antissocial, o que não aconteceu com participantes do sexo feminino.

Kolla et al<sup>10</sup> investigaram a associação da variação do gene *MAOA* com a morfologia da amígdala em agressores violentos, que apresentavam comportamento antissocial e altos traços de psicopatia. Os indivíduos foram submetidos a uma varredura anatômica do cérebro, que forneceu medidas de vértice da forma e área da superfície da amígdala, além de espessura cortical do córtex orbitofrontal, visto que anormalidades morfológicas nessas regiões estão presentes em criminosos violentos. Os autores descobriram que infratores com comportamento antissocial e psicopatia, portadores do genótipo *MAOA-L* (baixa atividade), exibiram área de superfície diminuída do núcleo da amígdala basolateral direita quando comparados a portadores de *MAOA-L* saudáveis. Assim, este resultado indica que essas alterações foram associadas a traços psicopáticos aumentados.

Em outro estudo, Kolla et al<sup>11</sup> avaliaram a relação da conectividade corticoestriatal com o genótipo *MAO-A* no transtorno da personalidade antissocial. Eles verificaram se a conectividade funcional era diferente em indivíduos com comportamento antissocial e controles saudáveis portadores do genótipo *MAO-A*. O estudo foi restrito a indivíduos do sexo masculino classificados como portadores de 2, 3 ou 5 cópias do VNTR *MAO-A* (*MAOA-L*), enquanto indivíduos com 3,5 ou 4 cópias foram designados como genótipo *MAOA-H*. O principal achado foi que indivíduos com comportamento antissocial portadores do genótipo de baixa atividade (*MAOA-L*) apresentaram níveis significativamente mais altos de agressão proativa em relação aos outros grupos. Os resultados sugerem que o genótipo *MAOA* está positivamente associado à atividade corticoestriatal no transtorno de personalidade antissocial.

Hollerbach et al<sup>9</sup> estudaram a interação de efeitos do trauma na infância e do gene *MAOA* em psicopatia em indivíduos do sexo masculino e feminino. Os alelos mais frequentes foram o de 3 repetições *MAOA-L* (baixa atividade) e o de 4 repetições *MAOA-H* (alta atividade). Participantes do sexo feminino com o genótipo *MAOA-L* tinham níveis ligeiramente mais elevados de psicopatia em comparação àquelas com o genótipo *MAOA-H*. O genótipo *uVNTR* foi significativamente associado à psicopatia geral no sexo feminino, mas não em indivíduos do sexo masculino.

## **Esquizofrenia**

Com relação à esquizofrenia, as características clínicas incluem alucinações, delírios, distúrbios do pensamento e da fala. A associação do gene *MAOA* com agressão e esquizofrenia foi extensivamente investigado.<sup>7,12</sup> Perkovic et al<sup>7</sup> avaliaram a associação da atividade plaquetária da *MAO-B* e dos polimorfismos *MAOB* rs1799836 e *MAOA uVNTR* com agitação grave em

pacientes com esquizofrenia e transtorno de conduta. Os resultados mostraram uma associação significativa de agitação grave e tabagismo com o aumento da atividade plaquetária da *MAO-B*, porém, não foi encontrada associação significativa entre agitação grave e os polimorfismos *MAOB* rs1799836 e *MAOA* uVNTR, o que demonstra que esses polimorfismos não estão relacionados à agitação grave em indivíduos com esquizofrenia e transtorno de conduta.

O estudo de Culej et al<sup>12</sup> avaliou os polimorfismos *MAOA*-uVNTR, *DAT*-VNTR (transportador de dopamina), *5-HTTLPR* (transportador de serotonina), *COMT* Val158Met (catecol-o-metil transferase) e investigou a frequência e a associação dessas variantes com a esquizofrenia. Foram observadas diferenças significativas nas frequências do polimorfismo *MAOA*-uVNTR entre voluntários saudáveis e pacientes com esquizofrenia ( $p= 0,010$ ), bem como entre voluntários saudáveis do sexo masculino e pacientes esquizofrênicos ( $p= 0,010$ ). Os alelos de baixa atividade, ou seja, de 3 repetições, foram mais frequentes no subgrupo da esquizofrenia, havendo assim uma associação estatisticamente significativa de *MAOA*-uVNTR e esquizofrenia, mesmo após o ajuste para todos os preditores anamnésticos significativos da doença.

### **Alzheimer**

Acerca do Alzheimer, Chang et al<sup>13</sup> investigaram redes de covariância estrutural mediadas por genótipos *MAOA*-VNTR em pacientes com doença de Alzheimer e avaliaram se esse efeito estava associado ao sexo. Os participantes foram classificados em pacientes do sexo masculino com baixa atividade (L) ou alta atividade (H), pacientes do sexo feminino com baixa atividade (L) e pacientes do sexo feminino com baixa/alta atividade mais alta atividade (LH + H). A força de covariância foi analisada em todos os grupos e os efeitos dos genótipos e do sexo, assim como suas interações, foram analisados. Foi observada uma força de covariância mais alta nos grupos L feminino e H masculino. Portanto, diferenças na força da covariância entre os sexos feminino e masculino sugeriam modulações genóticas relacionadas ao sexo.

### **Neuroticismo**

A respeito do neuroticismo, um estudo buscou associar o polimorfismo *MAO* com a baixa estabilidade emocional em mulheres universitárias. Nessa pesquisa os autores examinaram se polimorfismos relacionados às vias dopaminérgica e serotoninérgica estavam associados à estabilidade emocional e outras variáveis de personalidade. Foi encontrada uma associação genética significativa entre neuroticismo e o polimorfismo *MAOA*-VNTR, cuja proteína está envolvida na degradação da serotonina e da dopamina. Foi demonstrado que mulheres saudáveis com o genótipo de maior atividade de *MAOA*, que apresentavam mais de 4 repetições em seu alelo, demonstraram níveis mais elevados de neuroticismo, instabilidade emocional e controle de impulso do que aquelas com atividade mais baixa, com polimorfismos que apresentam 3 repetições em seu alelo homocigoto.<sup>14</sup>

## Bem-estar subjetivo

A respeito do bem-estar subjetivo, o estudo de Gureev et al<sup>15</sup> realizou a investigação da associação do polimorfismo *MAOA-uVNTR* com uma avaliação dos componentes da satisfação com a vida. A pesquisa incluiu apenas indivíduos do sexo masculino com genótipos 3R (baixa atividade) e 4R (alta atividade). Para avaliar a possível influência do genótipo do gene *MAOA* nos componentes da avaliação subjetiva do bem-estar, os autores realizaram uma análise da associação dos alelos desse gene com os indicadores de bem-estar avaliados pelas respostas de um questionário. Foi observado que, nos portadores homozigotos do alelo 3R, a satisfação com a vida é maior em dois dos quatro parâmetros estudados (autoavaliação de perigo e felicidade) do que nos portadores do alelo 4R, cujos indivíduos apresentaram alto nível de estresse, se sentiram infelizes e relataram viver em ambientes inseguros.

## Estresse pós-traumático

Outro estudo realizado com uma população que sobreviveu a traumas de guerra analisou se a gravidade do estresse pós-traumático e as estratégias de enfrentamento estavam associadas a polimorfismos nos genes *MAOA* e *SLC6A4*. O principal achado foi que o alelo curto *MAOA-S* foi significativamente associado com a gravidade dos sintomas de estresse pós-traumático no subgrupo de participantes com estresse pós-traumático ao longo da vida, composto por indivíduos do sexo masculino com sintomas de hiperexcitação, e participantes do sexo feminino com sintomas de reexperiência e hiperexcitação.<sup>16</sup>

## Estresse psicossocial

No estudo conduzido por Clukay et al<sup>17</sup> o objetivo foi testar a associação de variantes do gene *MAOA*, níveis de resiliência e exposição a eventos traumáticos com o estresse psicossocial em uma população de jovens refugiados sírios, os quais experimentaram altos níveis de traumas relacionados à guerra. Os resultados mostraram que apenas em homens houve associação significativa da variante *MAOA* com escores de sintomas de estresse psicossocial medidos na Escala de Estresse Percebido ao longo do tempo ( $p = 8,1 \times 10^{-4}$ ). Além disso, houve reduções mais nítidas nos níveis de estresse psicossocial percebido em homens com genótipo *MAOA* de baixa atividade, com baixa exposição a traumas ou altos níveis de resiliência. Esses resultados sugerem que o gene *MAOA* desempenha um papel importante na influência dos níveis de estresse psicossocial em homens.

## Depressão

Com relação à depressão, o estudo de Checknita et al<sup>18</sup> investigou se abuso físico e abuso sexual na infância interagem com o polimorfismo do gene *MAOA* e modificavam o risco de transtornos mentais. O estudo foi realizado com mulheres jovens, cuja maioria exibiu comportamento antissocial na adolescência e metade das quais experimentou abuso físico e/ou abuso sexual. Os autores avaliaram se a metilação em uma região do gene *MAOA* estava associada ao

genótipo *MAOA*, à dependência de álcool e de drogas, a transtornos depressivos, a transtornos de ansiedade e ao transtorno de conduta. Todas as variáveis analisadas estavam associadas a níveis de metilação da região estudada e/ou a outras alterações em todo o genoma. Proporcionalmente, mais portadoras do genótipo *MAOA-SL* (alelo curto/longo; baixa/alta atividade) apresentaram transtornos de ansiedade quando comparadas a portadoras dos genótipos *SS* (alelo curto; baixa atividade) ou *LL* (alelo longo; alta atividade). O abuso sexual foi fortemente associado à hipermetilação da região estudada, porém o genótipo *MAOA* não influenciou o efeito de abuso sexual nos níveis de metilação.

### **Conclusão**

Várias pesquisas investigaram polimorfismos envolvidos nas principais vias biológicas relacionadas a diversos distúrbios mentais. Entre eles está o polimorfismo *MAOA-uVNTR*, que pode influenciar a atividade da enzima *MAOA* e definir o grau de degradação de serotonina e dopamina. Também foi descrito que as interações entre fatores ambientais e genéticos estão possivelmente ligadas aos distúrbios investigados. Dessa forma, pesquisas futuras são necessárias para analisar a relação dos fatores ambientais com o genótipo *MAOA*.

Além disso, frequentemente, indivíduos com desordens mentais não respondem ou respondem parcialmente ao tratamento medicamentoso. Assim, é de ampla importância a implementação de marcadores genéticos para direcionar o tratamento individualizado e melhorar a adesão e a resposta ao tratamento, além de levar em consideração a exposição a outros fatores que podem interferir nessa reposta.

Com base em todos os artigos avaliados neste trabalho, sugere-se que existe uma relação entre o polimorfismo *MAOA-uVNTR* e distúrbios mentais, o que altera a capacidade funcional do indivíduo de diversas maneiras, tanto no contexto social, como emocional e ambiental, impactando diretamente em sua qualidade de vida.

### **Agradecimento**

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

### **Referências**

1. NILSSON KW, ÅSLUND C, COMASCO E, ORELAND L. Gene-environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. *Journal Of Neural Transmission*. 2018; 125(11):1601-26. doi: [10.1007/s00702-018-1892-2](https://doi.org/10.1007/s00702-018-1892-2).
2. LIU Z, HUANG L, LUO Xiong-Jian, WU L, LI M. *MAOA* Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. *Molecular Neurobiology*. 2015; 53(7):4319-27. doi: [10.1007/s12035-015-9374-0](https://doi.org/10.1007/s12035-015-9374-0).
3. NAOI M, RIEDERER P, MARUYAMA W. Modulation of monoamine oxidase (*MAO*) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental

factors involved in type a mao expression. *Journal Of Neural Transmission*. 2015; 123(2):91-106. doi [10.1007/s00702-014-1362-4](https://doi.org/10.1007/s00702-014-1362-4).

4. KARMAKAR A, GOSWAMI R, SAHA T, MAITRA S, ROYCHOWDHURY A, PANDA C, et al. Pilot study indicate role of preferentially transmitted monoamine oxidase gene variants in behavioral problems of male ADHD probands. *BMC Medical Genetics*. 2017; 18(1):2-12. doi: [10.1186/s12881-017-0469-5](https://doi.org/10.1186/s12881-017-0469-5).

5. KOLLA NJ, VINETTE SA. Monoamine Oxidase A in Antisocial Personality Disorder and Borderline Personality Disorder. *Current Behavioral Neuroscience Reports*. 2017; 4(1):41-48. doi: [10.1007/s40473-017-0102-0](https://doi.org/10.1007/s40473-017-0102-0).

6. JANSSENS ACJW, IOANNIDIS JPA, BEDROSIAN S, BOFFETTA P, DOLAN SM, DOWLING N, et al. Declaração GRIPS: Explicação e Elaboração. EUA: 2009.

7. PERKOVIC MN, STRAC DS, ERJAVEC GN, UZUN S, PODOBNIK J, KOZUMPLIK O, et al. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*. 2016; 69:131-46. doi: [10.1016/j.pnpbp.2016.02.002](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.02.002).

8. COOKE EM, ARMSTRONG T; BOISVERT D, WELLS J, LEWIS RH, HUGHES-STAMM S, et al. The relationship between the MAOA-uVNTR polymorphism, delinquent peer affiliation, and antisocial behavior with a consideration of sex differences. *Psychiatric Quarterly*. 2018; 89(4):841-53, doi: [10.1007/s11126-018-9582-7](https://doi.org/10.1007/s11126-018-9582-7).

9. HOLLERBACH P, JOHANSSON A, VENTUS D, JERN P, NEUMANN CS, WESTBERG L, et al. Main and interaction effects of childhood trauma and the MAOA uVNTR polymorphism on psychopathy. *Psychoneuroendocrinology*. 2018; 95:106-12. doi: [10.1016/j.psyneuen.2018.05.022](https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.022).

10. KOLLA NJ, PATEL R, MEYER JH, CHAKRAVARTY MM. Association of monoamine oxidase-A genetic variants and amygdala morphology in violent offenders with antisocial personality disorder and high psychopathic traits. *Scientific Reports*. 2017; 7(1):1-13. doi: [10.1038/s41598-017-08351-w](https://doi.org/10.1038/s41598-017-08351-w).

11. KOLLA NJ, DUNLOP K, MEYER JH, DOWNAR J. Corticostriatal Connectivity in Antisocial Personality Disorder by MAO-A Genotype and Its Relationship to Aggressive Behavior. *International Journal Of Neuropsychopharmacology*. 2018; 21(8):725-33. doi: [10.1093/ijnp/pyy035](https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy035).

12. CULEJ J, GABAJ N, ITEFANOVIĆ M, KARLOVIĆ D. Prediction of schizophrenia using MAOA-uVNTR polymorphism: a case control study. *Indian Journal Of Psychiatry*. 2020; 62(1):80. doi: [10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry\\_54\\_19](https://doi.org/10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry_54_19).

13. CHANG Hsin-I, CHANG Ya-Ting, TSAI Shih-Jen, HUANG Chi-Wei, HSU Shih-Wei, LIU Mu-Em, et al. MAOA-VNTR Genotype Effects on Ventral Striatum-Hippocampus Network in Alzheimer's Disease: analysis using structural covariance network and correlation with neurobehavior performance. *Molecular Neurobiology*. 2018; 56(6):4518-29. doi: [10.1007/s12035-018-1394-0](https://doi.org/10.1007/s12035-018-1394-0).

14. RODRÍGUEZ-RAMOS A, MORIANA JÁ, GARCÍA-TORRES F, RUIZ-RUBIO M. Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women. *Brain And Behavior*. 2019; 9(9):1-12. doi: [10.1002/brb3.1376](https://doi.org/10.1002/brb3.1376).

15. GUREEV AS, ANANIEVA ED, RUBANOVICH AV, INGLEHART RF, PONARIN ED, BORINSKAYA SA. Association of MAOA-uVNTR Polymorphism with Subjective Well-Being in Men. Russian Journal of Genetics. 2018; 54(5):562-67. doi: [10.1134/s1022795418050058](https://doi.org/10.1134/s1022795418050058).
16. KRAVIC N, DZANANOVIC ES, UMIHANIC MM, KULENOVIC AD, SINANOVIC O, JAKOVLJEVIC M, et al. Association analysis of MAOA and SLC6A4 gene variation in south east european war related posttraumatic stress disorder. Psychiatria Danubina. 2019; 31(2):211-18. doi: [10.24869/psyd.2019.211](https://doi.org/10.24869/psyd.2019.211).
17. CLUKAY CJ, DAJANI R, HADFIELD K, QUINLAN J, PANTER-BRICK C, MULLIGAN CJ. Association of MAOA genetic variants and resilience with psychosocial stress: a longitudinal study of syrian refugees. Plos One. 2019; 14(7):1-19. doi: [10.1371/journal.pone.0219385](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219385).
18. CHECKNITA D, EKSTRÖM TJ, COMASCO E, NILSSON KW, TIIHONEN J, HODGINS S. Associations of monoamine oxidase A gene first exon methylation with sexual abuse and current depression in women. Journal of Neural Transmission. 2018; 125(7):1053-64. doi: [10.1007/s00702-018-1875-3](https://doi.org/10.1007/s00702-018-1875-3).

**Autor de correspondência**

Izabel Cristina Rodrigues da Silva.  
Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano. CEP:  
72220-275. Brasília, Distrito Federal, Brasil.  
[belbiomedica@gmail.com](mailto:belbiomedica@gmail.com)