



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA- FCE
CURSO DE FARMÁCIA

ELAINE NASCIMENTO VIEGAS

**A INFLUÊNCIA DO GENE *MAOA* EM DESORDENS MENTAIS DO
INDIVÍDUO: REVISÃO INTEGRATIVA**

BRASÍLIA, 2021

ELAINE NASCIMENTO VIEGAS

**A INFLUÊNCIA DO GENE MAOA EM DESORDENS MENTAIS DO
INDIVÍDUO: REVISÃO INTEGRATIVA**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do grau de farmacêutico, Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília.

Orientador: Gabriel Moura Alves Seixas

Co-orientadora: Prof. Dra Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Brasília, 2021

Ficha catalográfica elaborada
automaticamente, com os dados fornecidos
pelo(a) autor(a)

VE37i

Viegas, ELAINE

A INFLUÊNCIA DO GENE MAOA EM DESORDENS MENTAIS DO

INDIVÍDUO: REVISÃO INTEGRATIVA / ELAINE Viegas; orientador
Gabriel Seixas; co-orientador Izabel Silva. -- Brasília,
2021.

58 p.

1. Polimorfismo VNTR. 2. Gene MAOA. 3. Enzima MAO. I.
Seixas, Gabriel, orient. II. Silva, Izabel, co-orient.

ELAINE NASCIMENTO VIEGAS

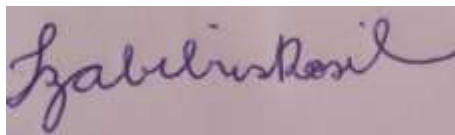
**A INFLUÊNCIA DO GENE MAOA EM DESORDENS MENTAIS DO
INDIVÍDUO: REVISÃO INTEGRATIVA**

BANCA EXAMINADORA



Orientador: Gabriel Moura Alves Seixas

(Universidade de Brasília- UnB/FCE)



Co-orientadora: Prof. Dra Izabel Cristina Rodrigues da Silva

(Universidade de Brasília- UnB/FCE)

Caroline Ferreira Fratelli

(Universidade de Brasília- UnB/FCE)

Lígia Canongia de Abreu Cardoso

(Centro Universitário Planalto do Distrito Federal - UNIPLAN)

BRASÍLIA, 2021

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, eu agradeço a Deus por tudo, foi ele que me deu forças, perseverança e muita resiliência aparando-me em todos os momentos difíceis mostrando o quanto eu sou capaz.

Aos meus amigos, Tales Mateus, Eleionaia Souza, Beatriz Alencar, Liliane Barbosa, Gabriela Oliveira, Ana Micaele, Lais Manuela, Pedro Sepulveda, Amanda Monici e os demais que fiz durante esta graduação na universidade e aos que tenho em minha vida longe dela, Aline Barbosa e André Barbosa. Vocês sempre me incentivaram a ser uma pessoa melhor e sempre estavam ao meu lado quando precisei, me mostrando uma forma leve de viver a vida.

Ao meu companheiro no amor e na vida, Divino Soares, você nunca soltou a minha mão e sempre esteve ao meu lado, nunca me deixou desistir e me mostrou como o amor pode ser real e sincero, sem o seu apoio e companhia, nada disso daria certo, te amo demais. Aos meus irmãos, Poliana Priscila, Aldair Santos, Brendha Ketlin e Luan Kevin, sem vocês ao meu lado, nada disso seria possível, e em especial ao Luan Kevin, meu irmão caçula e parceiro de vida, você me mostra o quanto o amor e cuidado cabe em um só coração, quero ser a melhor pessoa que eu puder para você.

Aos meus professores do colegiado do curso de farmácia da universidade de Brasília que contribuíram demais para que eu pudesse chegar a este momento tão esperado da graduação. Em especial a minha Co-orientadora, Prof.^a Dr.^a. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, e meu orientador, Gabriel Seixas. Gratidão por tudo.

A minha maior dedicatória a este trabalho e a esta graduação, vai para minha mãe, Conceição de Maria que se encontra no céu, pois sem o apoio e incentivo dela, nada disso teria acontecido, ela foi o meu maior exemplo de vida, me ensinou de uma maneira tão simples, que todo trabalho duro um dia será recompensando, ela moldou o meu caráter e deu a sua vida a ensinar-me a lutar pelos meus objetivos e jamais desistir, devo tudo isto a ela. Sei se ela estivesse aqui, ela seria a pessoa mais feliz e orgulhosa desse mundo, mas sei também que lá do céu, ela está dessa mesma maneira. Foi o amor sincero, puro e real, e a fé dela que me trouxe aqui. Dedico minha formação e meu trabalho a ela.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	11
2.1 Distúrbios mentais- Epidemiologia	11
2.1 O que é Polimorfismo Genético?	12
2.2 Monoamina oxidase	13
2.2.1. Monoamina oxidase enzima (MAO).....	13
2.2.3 MAOA x distúrbios psicológicos.....	15
2.3 Polimorfismo MAOA-uVNTR.....	15
3. Justificativa.....	17
4. Objetivos	17
4.1 Objetivo geral	17
4.2 Objetivos específicos	18
5. REFERENCIAS.....	19
6. ARTIGO.....	23
6.1 INTRODUÇÃO	23
6.2 METODOLOGIA.....	25
6.2.1 Formulação questão de pesquisa estruturada:	25
6.2.2 Bases de dados a serem pesquisadas, definição da estratégia de busca:	26
6.2.2.1Tabela 1: Estratégia de busca realizada:.....	26
6.2.3 Avaliação da elegibilidade dos estudos e Processo de triagem e seleção dos artigos:	27
6.2.4 Passos para avaliação da elegibilidade dos estudos:	27
6.2.4.1 Critérios de Inclusão:	27
6.2.4.2 Critérios de exclusão:	27
6.2.5 Processo de extração de dados:.....	28
6.2.5.1 Quadro 1. Variáveis de importância para extração de dados:	28
6.2.6 Avaliação dos riscos de viés dos estudos incluídos.....	28
6.3 RESULTADOS:.....	29
6.3.1 Figura 1: Fluxograma com a estratégia de busca nas bases de dados eletrônicos:.....	30
6.3.3 Figura 2: Quantidade de artigos incluído por País.	31
6.3.2 Figura 3: Quantidade de artigos classificados por desordem mental..	32

6.3.4	Figura 4: Quantidade de artigos selecionador pelo ano de publicação.	32
6.3.5	Tabela2. Extração de dados e Variantes genética de diferentes estudos	34
6.3.6	Tabela 3- Número da amostra, frequência alélica e genotípica	38
6.4.	DISCUSSÃO	40
6.4.1	Polimorfismo MAOA e suas variações genéticas.....	40
6.4.2	Interação Gene versus Ambiente.....	41
6.4.3	Distúrbios mentais associados ao Polimorfismo MAOA-uVNTR.....	41
6.4.3.1	Psicopatia/agressividade e Comportamento antissocial	41
6.4.3.2	Esquizofrenia	44
6.4.3.3	Alzheimer	45
6.4.3.4	Neuroticismo	46
6.4.3.5	Bem-esta subjetivo	47
6.4.3.6	Estresse pós-traumático	47
6.4.3.7	Estresse psicossocial.....	48
6.4.3.8	Depressão	49
6.5.	Considerações finais	50
6.6.	Referências bibliográficas	52
Anexo I.	Lista de verificação GRIPS (Relatório de Estudos de Previsão de Risco Genético).....	56

RESUMO

Estudos de epigenética e marcadores biomoleculares estão em processo de evolução constante, pois já é comprovado cientificamente, que marcadores genéticos e fatores ambientais, estão intimamente ligadas com o comportamento individual. Além de fatores genéticos/predisposição genética, as experiências ambientais são descritas como fator de risco ou de proteção para possíveis transtornos psiquiátricos. São citadas diversas alterações genéticas, envolvidas nos distúrbios mentais, porém sua causa é multifatorial. As alterações genéticas descritas, podem ser mutações ou polimorfismos em regiões onde regulam os níveis de catecolaminas no sistema nervoso central. Um desses polimorfismos genéticos citados é o gene *MAOA-uVNTR*, da enzima MAOA, este gene está relacionado com sua codificação e grau de funcionalidade pois a monoaminoxidase A, é enzima que degrada, várias monoaminas, entre elas a Serotonina e a Dopamina, que são importantes substâncias neuroquímicas relacionadas com a principais doenças psiquiátricas. O polimorfismo estudado neste trabalho é repetição em série de número variado de bases VNTR, inclui o alelo com 4 repetições que transcrevem a MAOA de forma mais eficiente, aumentando sua atividade degradando assim mais monoaminas, classificado como alelo de alta atividade. Alelos com 2,3, e 5 repetições estão relacionados com baixa atividade MAOA, diminuindo sua degradação de monoaminas na fenda pré-sináptica. Dependendo do alelo que o indivíduo carregue, ele terá uma enzima MAO, mais ou menos eficiente, esse trabalho trará quais as consequências e implicações de cada gene nos distúrbios mentais.

Palavras-chaves: MAOA; polimorfismo; desordens mentais.

ABSTRACT

Studies on epigenetics and biomolecular markers are in the process of constant evolution, as it has already been scientifically proven that genetic markers and environmental factors are closely linked to individual behavior. In addition to genetic factors / genetic predisposition, environmental experiences are described as a risk or protective factor for possible psychiatric disorders. Several genetic alterations are mentioned, involved in mental disorders, but their cause is multifactorial. The genetic alterations described, can be mutations or polymorphisms in regions where they regulate the levels of catecholamines in the central nervous system. One of these cited genetic polymorphisms is the MAOA-uVNTR gene, from the MAOA enzyme, this gene is related to its coding and degree of functionality because monoaminoxidase A is an enzyme that degrades several monoamines, including Serotonin and Dopamine, which are important neurochemicals related to major psychiatric illnesses. The polymorphism studied in this work is a repetition in series with a varied number of VNTR bases, including the allele with 4 repetitions that transcribe MAOA more efficiently, increasing its activity thus degrading more monoamines, classified as a high activity allele. Alleles with 2,3, and 5 repetitions are related to low MAOA activity, decreasing its degradation of monoamines in the presynaptic cleft. Depending on the allele that the individual carries, he will have a MAO enzyme, more or less efficient, this work will bring about the consequences and implications of each gene in mental disorders.

Keywords: MAOA; polymorphism; mental disorders.

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT: Serotonina

ADR: Adrenalina

BSV: Biblioteca virtual em saúde

COMT: Catecol-O-metiltransferase

DA: Dopamina

EUA: Estados Unidos da América

GRIPS: Estudos de Predição de Riscos Genéticos

MAO A: Monoamina oxidase A

MAO B: Monoamina oxidase B

MAO: Monoamina Oxidase

NAD: Noradrenalina

OFC: Espessura cortical

PC12: Células Feocromocitoma

PEA: Feniletilamina

ROS: Espécie reativa potente de oxigênio

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Polimorfismo de nucleotídeo simples

TDAH: Transtornos de hiperatividade e deficiência de atenção

VNTR: Repetição em tandem de número variável

LISTA DE TABELAS, QUADRO, FIGURAS E GRAFICOS:

Tabela 1: Estratégia de busca realizada.

Quadro 1: Variáveis de importância para extração de dados.

Figura 1: Fluxograma com a estratégia de busca nas bases de dados eletrônicos.

Figura 2: Quantidade de artigos classificados por desordem mental.

Figura 3: Quantidade de artigos incluído por País.

Figura 4: Quantidade de artigos selecionador pelo ano de publicação.

Tabela 2: Extração de dados e Variantes genética de diferentes estudos.

Tabela 3: Número da amostra, frequência alélica e genotípica.

1. INTRODUÇÃO

A Monoamina oxidase A (MAOA) desempenha papéis importantes no metabolismo das catecolaminas e modula a sinalização adrenérgica, noradrenérgica e dopaminérgica, regulando seus níveis para cima ou para baixo, sua disfunção tem sido associada e tem chamado muita atenção em investigações de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo, esquizofrenia, depressão, estresse pós-traumático, comportamentos agressivos, ansiedade, transtornos de Déficit de Atenção com Hiperatividade e Alzheimer (MATSUSUE et al, 2019; NAOI et al, 2015).

A MAOA é encontrada apenas nos neurônios e degrada os neurotransmissores de norepinefrina, dopamina e serotonina. Localizado no cromossomo X, o gene *MAOA* modula os níveis de Monoamina. O gene *MAOA-VNTR* está localizado no cromossomo sexual, portanto, a atividade transcricional do *MAOA* gene em homens e mulheres é diferente, visto que somente as mulheres podem ser heterozigotas e os homens homozigotos. A expressão de MAOA, em portadores de alelos heterozigotas não está clara. (CHANG et al., 2018).

As catecolaminas adrenalina (Adr), noradrenalina (Nad) e dopamina (DA) atuam como neurotransmissores nos sistemas nervosos central e periférico. Os principais substratos da MAO-A, serotonina (5HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA) são neurotransmissores essenciais para a função do sistema nervoso central (SNC) e seus níveis são parcialmente regulados pela degradação dependente da MAO. As vias de sinal ativadas por essas monoaminas modulam o humor, a emoção, as funções motoras, perceptivas e cognitivas. A atividade anormal da MAO-A está, portanto, associada à disfunção psiquiátrica. Já que 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 (MATSUSUE et al., 2019; NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

Ainda, segundo ROZYCKA et al. (2016), vários estudos indicam que o gene que codifica para *MAO-A (MAOA)*, mapeado para o braço curto do cromossomo X, também pode estar envolvido na patogênese da depressão e outras

patogêneses que influenciam atividades cotidianas de prevalência feminina de transtornos do humor.

De acordo com Rodríguez et al. (2019) genes relacionados aos sistemas dopaminérgico e serotoninérgico são bons candidatos para explicar parte da base genética desse traço de personalidade. Foi encontrada uma associação genética significativa entre neuroticismo e o polimorfismo *MAOA* 30 bp VNTR, cuja proteína está envolvida na degradação da serotonina e da dopamina. Foi descoberto que, mulheres saudáveis com genótipo de atividade *MAO-A* mais alta apresentam níveis mais elevados de neuroticismo do que aquelas com atividade mais baixa.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Distúrbios mentais- Epidemiologia

Novos dados ao longo da vida estão revelando que os indivíduos que sofrem de transtorno mental são altamente prevalentes na população e, como resultado dessa alta prevalência ao longo da vida, os indivíduos cujas vidas permanecem livres de transtorno mental são, de fato, notavelmente poucos em número. Na última década, as estimativas de uma série de amostras representativas da população convergiram para sugerir que um distúrbio diagnosticável no funcionamento emocional ou comportamental em algum ponto do curso de vida é quase universal (SCHAEFER; CASPI; BELSKY; HARRINGTON; HOUTS; HORWOOD; HUSSONG; RAMRAKHA; POULTON; MOFFITT, 2017)

Esquizofrenia, transtorno bipolar e transtorno depressivo maior estão entre as condições psiquiátricas mais comuns e são reconhecidas como as principais causas de morbidade. Estudos de gêmeos, família e adoção sugeriram que a suscetibilidade a esses distúrbios é fortemente influenciada por componentes genéticos, juntamente com fatores ambientais. Durante as últimas décadas, análises de associação, incluindo varredura de todo o genoma, identificaram uma grande variedade de variações comuns de risco para transtornos psiquiátricos em populações distintas (LIU; HUANG; LUO; WU; LI, 2015).

Sintomas depressivos têm maior prevalência em mulheres devido a vários fatores, como maior procura de serviços de saúde, maior vulnerabilidade a eventos estressantes, maior propensão para a viuvez e a fato de que as mulheres vivem mais que os homens. A presença de a depressão costuma estar relacionada a fatores relativos ao ambiente em que o idoso reside. (LAMPERT; ROSSO, 2015)

A expressão e a atividade da MAO são modificadas por fatores genéticos e ambientais, incluindo estresse, dependência de álcool, atividade física, privação alimentar e alimentação com alto teor de gordura. Estudos recentes elucidaram alguns dos mecanismos moleculares por trás da regulação da expressão da MAO por esses fatores. Assim, expressão e degradação da MAOA são moduladas por vários fatores, com consequências para os níveis de Monoamina do SNC que podem estar envolvidos na patogênese e fenótipos de distúrbios neuropsiquiátricos (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

2.1 O que é Polimorfismo Genético?

A sequência de DNA de uma determinada região do genoma é notavelmente semelhante entre os cromossomos transportados por muitos indivíduos diferentes em todo o mundo. De fato, qualquer segmento de DNA humano de aproximadamente 1.000 pb de comprimento, escolhido ao acaso, contém, em média, apenas um par de bases que é diferente entre os dois cromossomos homólogos herdados dos pais (assumindo que os pais não tenham parentesco). Se uma variante é considerada formalmente como um polimorfismo ou não, depende inteiramente de se sua frequência populacional ser superior a 1% dos alelos na população. (NUSSBAUM; MCINNES; WILLARD, 2016)

Embora a maioria dos polimorfismos de sequência esteja localizada entre genes ou dentro de íntrons e seja irrelevante para o funcionamento de qualquer gene, outros podem estar localizados na sequência codificante dos próprios genes e resultar em proteínas variantes diferentes que podem, por sua vez, levar a diferenças distintas em populações humanas. (NUSSBAUM; MCINNIS; WILLARD, 2016)

2.2 Monoamina oxidase

2.2.1. Monoamina oxidase enzima (MAO)

MAOs são uma família de enzimas que catalisam a desaminação oxidativa de alguns neurotransmissores e aminas da dieta. (RODRÍGUEZ et al. 2019). Esse gene está localizado no cromossomo X. (ROZYCKA et al., 2016). A Monoamina oxidase catalisa a desaminação oxidativa de neurotransmissores Monoamina, aminas dietéticas, hormônios e drogas no cérebro e tecidos periféricos, regulando assim seus níveis e funções biológicas. A oxidação de Monoamina pela MAO produz os aldeídos e peróxido de hidrogênio correspondentes, uma espécie reativa potente de oxigênio (ROS), e o estresse oxidativo induzido pela MAO é potencialmente um fator de risco para perda neuronal no envelhecimento e distúrbios neurodegenerativos relacionados à idade, como a doença de Parkinson. (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015)

A Monoamina oxidase tipos A e B (*MAOA*, *MAOB*) regulam os níveis de neurotransmissores Monoamina no cérebro, e sua disfunção pode estar envolvida na patogênese e influenciar os fenótipos clínicos dos distúrbios neuropsiquiátricos. Há evidências crescentes de que a atividade da *MAOA*, mas não a da *MAOB*, está implicada na fisiopatologia dos distúrbios neurodegenerativos, pois seus substratos produzem espécies reativas de oxigênio estão envolvidos na degradação de neurônios. (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015)

MAOA e *MAOB*, são responsáveis pela desaminação oxidativa de diferentes neurotransmissores e neuromoduladores de monoamina. Ambos os subtipos de MAO degradam serotonina, melatonina, dopamina, norepinefrina e epinefrina, e diferentes aminas. *MAO-A* e *MAO-B* diferem em suas preferências de substrato,

propriedades imunológicas, peso molecular e localizações anatômicas, e são inibidos por diferentes inibidores. A *MAO-A* desamina principalmente a serotonina, norepinefrina e epinefrina, enquanto a *MAO-B* degrada a β -feniletilamina e a benzilamina. Ambas as isoenzimas degradam dopamina, triptamina e tiramina. Porém, quando um subtipo está ausente, a outra isoenzima pode assumir seu papel (PERKOVIC et al. 2016).

As características moleculares e genéticas de *MAO A* e *B* foram caracterizadas. Eles são compostos de proteínas diferentes, mas compartilham 70% de sequências de aminoácidos idênticas, e a mesma coenzima. Eles são codificados por genes distintos, mas adjacentes no cromossomo X, arranjados cauda a cauda e correndo em direções opostas, e têm padrões idênticos de organização íntron e íntron-exon (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

Ambas as formas da enzima estão localizadas na membrana externa da mitocôndria e amplamente distribuídas por todo o corpo. Dentro do sistema nervoso central, a *MAO-B* é expressa em níveis mais altos em neurônios serotoninérgicos, neurônios histaminérgicos e em células gliais, e a *MAO-A* está localizada principalmente em neurônios catecolaminérgicos (dopaminérgicos e noradrenérgicos) (LUQUE et al. 1995, SAURA et al.1994, WESTLUND et al.1988 apud PERKOVIC et al. 2016)

A *MAO-B* é responsável por mais de 80% da atividade total da *MAO* no cérebro humano. Em tecidos periféricos, a *MAO-A* é predominante em fibroblastos e tecido placentário, enquanto a atividade da *MAO-B* é maior em plaquetas e linfócitos. A expressão de subtipos de *MAO* em células que sintetizam os substratos da outra isoenzima sugere que essas oxidases podem proteger suas células hospedeiras ao degradar também esses substratos (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

Os principais substratos da *MAO-A*, 5HT, NE e DA são neurotransmissores essenciais para a função do sistema nervoso central (SNC), e seus níveis são parcialmente regulados pela degradação dependente da *MAO*. As vias de sinal ativadas por essas Monoamina modulam o humor, a emoção, as funções motoras, perceptivas e cognitivas (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

2.2.3 MAOA x distúrbios psicológicos

A atividade anormal da MAO-A está, portanto, associada à disfunção psiquiátrica, já que 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 (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

A associação da disfunção da MAO-A com transtornos neuropsiquiátricos tem atraído cada vez mais atenção. A atividade anormal da MAO-A foi relatada em vários transtornos neuropsiquiátricos, incluindo esquizofrenia, depressão, comportamentos agressivos antissociais, ansiedade, transtornos de hiperatividade com deficiência de atenção (TDAH), transtornos do espectro do autismo. A expressão reduzida de MAO-A foi associada a comportamentos violentos e agressivos em homens, embora elevada atividade MAO-A, foi detectado na depressão maior. (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

Foi relatado que mudanças de humor, incluindo depressão, pode estar ligado a genes relacionados ao neurotransmissor monoamina sistema. Alterações na função de transmissor de monoamina e processamento em homens e mulheres foram descritas, e os efeitos sexuais diferenciais são potencialmente responsáveis pela maior prevalência feminina de transtornos do humor (ROZYCKA et al., 2016). Já que, os machos carregam apenas uma cópia do gene X. (RODRÍGUEZ et al. 2019).

Segundo, Naoi e colaboradores (2015), foi relatado que a expressão deficiente de MAO durante o desenvolvimento aumenta o risco de comportamentos antissociais na adolescência e idade adulta, e a interação de fatores genéticos e ambientais. Rodríguez et al. (2019), vários estudos têm se concentrado em associações genéticas de MAOA -UVNTR com traços e transtornos psicológicos.

2.3 Polimorfismo MAOA-uVNTR

Polimorfismos funcionais no MAO-A onde promotor fornece uma possível ligação entre a deficiência de MAO-A e comportamentos anormais, e tais variantes são agora consideradas mais significativas do que a atividade

deficiente de *MAO-A*. Quatro desses polimorfismos têm sido o foco das investigações até agora: (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015)

- *MAO-A-(CA)_n*, um polimorfismo de repetição de dinucleotídeo no íntron 2 (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015)
- Polimorfismos de nucleotídeo único exônicos SNPs LIU; HUANG; LUO; WU; LI, 2015).
- Um número variável de 23 pares de bases (bp) da região de repetições em tandem (*VNTR*) perto do exon 1 (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015)
- Dois polimorfismos de comprimento de fragmento de restrição (*VFLP*), *Rnu 4HI* e *Eco RV* (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015)
- *MAO-A-uVNTR*, um polimorfismo *VNTR* de 30 bp localizado 1,2 kb a montante do *mao-a* local de início da transcrição. Os produtos de PCR consistem em cinco tamanhos de fragmentos, incluindo 2, 3, 3,5, 4 ou 5 cópias da sequência repetida; as cópias 3.5R e 4R são transcritas com mais eficiência do que as cópias 2R, 3R ou 5R, enquanto 2R exibe a menor atividade do promotor (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015)

A *MAO* está envolvida no controle dos níveis de neurotransmissores de Monoaminas. Assim, numerosos estudos realizados até agora confirmam a influência de fatores genéticos na personalidade. Muitos deles descrevem o papel que os polimorfismos do gene *MAO-A* desempenham na evolução dos traços de personalidade. O polimorfismo mais amplamente analisado até agora é um polimorfismo de repetição de número variável, *VNTR* funcional na região promotora (RODRÍGUEZ et al. 2019, SCHNEIDER-MATYKA et al., 2016)

Uma associação entre alelo de baixa afinidade, alelos com 3 repetições (*MAO-A-UVNTR*), *MAOA* polimorfismos em mulheres com história de abuso sexual na infância e o desenvolvimento posterior de alcoolismo e distúrbios pessoais antissociais foram relatados (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015)

O polimorfismo do gene *MAOA-UVNTR* também foi descrito por MATSUSUE et al. (2019) que, em seu estudo de concentrações de

catecolaminas líquidas em casos de autópsia forense, descreve o VNTR, como um polimorfismo funcional de uma repetição em tandem de número variável, na região promotora do gene *MAOA* (*MAOA-uVNTR*). No estudo de MATSUSUE et al. (2019), onde foi. O genótipo *MAOA-uVNTR* foi associado aos níveis de concentração de adrenalina e Dopamina no cérebro fluido em mulheres.

3. Justificativa

Fatores genéticos e ambientais, contribuem para expressão de atividades em contextos físicos, sociais, atividades domésticas e cuidados pessoais, tendo influência diretamente na qualidade de vida. Dado que esta enzima é responsável, pela modulação dos níveis de serotonina, dopamina e noradrenalina. A modulação de MAO irá gerar uma enzima de alta atividade ou de baixa atividade, sendo que a uma MAOA de alta atividade irá degradar mais monoaminas, comparado a enzima de baixa atividade que degradara menos monoaminas e isso irá influenciar diretamente em níveis de catecolaminas e assim, podem acarretar em diversas consequências neurais, como depressão, ansiedade, comportamento antissocial e outros distúrbios. O gene que codifica a MAO, pode sofrer variações em sua região codificadora, aumentando sua expressão ou diminuindo, e alterando assim sua atividade, ele pode ser desde uma troca em um único nucleotídeo (SNP), ou até mesmo uma repetição de números variados de base (VNTR). Dados científicos mostram que o polimorfismo da *MAOA*, contribuem para diferenças genótípicas e fenótípicas de caráter individual, onde pode ser um dos responsáveis por diversos problemas psíquicos funcionais. Portanto, marcadores genéticos, como o polimorfismo do gene *MAOA*, podem ser uma alternativa para direcionar tratamentos específicos e assim tornar a resposta ao tratamento mais eficiente.

4. Objetivos

4.1 Objetivo geral

Buscando entender sobre como o polimorfismo da *MAOA*, se comporta no sistema nervoso central, e como este mesmo gene influência em distúrbios mentais, o intuito desse trabalho é obter uma revisão integrativa por meio de dados científicos, sobre a influência do gene *MAOA*, do tipo *uVNTR*, com distúrbios mentais em adultos.

4.2 Objetivos específicos

1. Elucidar de fato, se existe influência do gene *MAOA* na capacidade funcional de indivíduos adultos.
2. Entender como esse polimorfismo se comporta e entender sua frequência genotípica;
3. Quais implicações e alterações mentais se dá no adulto com este polimorfismo e sua influência em transtornos mentais;
4. Quais principais distúrbios mentais estão associados ao polimorfismo da *MAOA*.

5. REFERENCIAS

1. CHANG, Hsin-I; CHANG, Ya-Ting; TSAI, Shih-Jen; HUANG, Chi-Wei; HSU, Shih-Wei; LIU, Mu-En; CHANG, Wen-Neng; LIEN, Chia-Yi; HUANG, Shu-Hua; LEE, Chen-Chang. 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**, [S.L.], v. 56, n. 6, p. 4518-4529, 18 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-018-1394-0>. Disponível em: <http://web-a-ebsochost.ez54.periodicos.capes.gov.br/ehost/detail/detail?vid=2&sid=273e53cf-3ecd-4d43-9e91-7eed2341fe96%40sdc-v-sessmgr02&bdata=Jmxhbmc9cHQqYnImc2l0ZT1laG9zdC1saXZI#AN=30338484&db=mdc>. Acesso em: 22 out. 2020.
2. CHESTER, David S.; DEWALL, C. Nathan; DEREFINCO, Karen J.; ESTUS, Steven; PETERS, Jessica R.; LYNAM, Donald R.; JIANG, Yang. Monoamine oxidase A (MAOA) genotype predicts greater aggression through impulsive reactivity to negative affect. **Behavioural Brain Research**, [S.L.], v. 283, p. 97-101, abr. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2015.01.034>.
3. COOKE, Eric M.; ARMSTRONG, Todd; BOISVERT, Danielle; WELLS, Jessica; LEWIS, Richard H.; HUGHES-STAMM, Sheree; GANGITANO, David. The relationship between the MAOA-uVNTR polymorphism, delinquent peer affiliation, and antisocial behavior with a consideration of sex differences. **Psychiatric Quarterly**, [S.L.], v. 89, n. 4, p. 841-853, 5 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11126-018-9582-7>.
4. JURCZAK, Anna; SZKUP, Małgorzata; GRZYWACZ, Anna; SAFRANOW, Krzysztof; GROCHANS, Elżbieta. **The analysis of anxiety and mood in healthy late-reproductive-stage women with regard to hormonal and genetic factors**. **Archives Of Women'S Mental Health**, [S.L.], v. 19, n. 6, p. 1141-1148, 10 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00737-016-0667-8>.

5. LAMPERT, Melissa Agostini; ROSSO, Ana Luiza Pereira. Depression in elderly women resident in a long-stay nursing home. **Dementia & Neuropsychologia**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 76-80, mar. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1980-57642015dn91000012>.
6. LIU, Zichao; HUANG, Liang; LUO, Xiong-Jian; WU, Lichuan; LI, Ming. MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 53, n. 7, p. 4319-4327, 31 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9374-0>.
7. LIU, Zichao; HUANG, Liang; LUO, Xiong-Jian; WU, Lichuan; LI, Ming. MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 53, n. 7, p. 4319-4327, 31 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9374-0>.
8. MATSUSUE, Aya; KUBO, Shin-Ichi; IKEDA, Tomoya; TANI, Naoto; MAEDA, Toshiki; KASHIWAGI, Masayuki; HARA, Kenji; WATERS, Brian; TAKAYAMA, Mio; IKEMATSU, Natsuki. **VNTR polymorphism in the monoamine oxidase A promoter region and cerebrospinal fluid catecholamine concentrations in forensic autopsy cases**. **Neuroscience Letters**, [S.L.], v. 701, p. 71-76, maio 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2019.02.029>.
9. NAOI, Makoto; RIEDERER, Peter; MARUYAMA, Wakako. Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type a mao expression. **Journal Of Neural Transmission**, [S.L.], v. 123, n. 2, p. 91-106, 22 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-014-1362-4>.
10. NUSSBAUM, Robert; MCINNES, Roderick; WILLARD, Huntington. **Thompson & Thompson genética médica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 556 p.
11. PERKOVIC, Matea Nikolac; STRAC, Dubravka Svob; ERJAVEC, Gordana Nedic; UZUN, Suzana; PODOBNIK, Josip; KOZUMPLIK, Oliver; VLATKOVIC, Suzana; PIVAC, Nela. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. **Progress In Neuro-Psychopharmacology And**

- Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 69, p. 131-146, ago. 2016. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.02.002>.
12. RODRÍGUEZ-RAMOS, Ángel; MORIANA, Juan Antonio; GARCÍA-TORRES, Francisco; RUIZ-RUBIO, Manuel. Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women. **Brain And Behavior**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1-12, 25 ago. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1376>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749489/>. Acesso em: 03 nov. 2020.
13. ROSYCKA, Agata; SŁOPIEŃ, Radosław; SŁOPIEŃ, Agnieszka; DORSZEWSKA, Jolanta; SEREMAK-MROZIKIEWICZ, Agnieszka; LIANERI, Margarita; MACIUKIEWICZ, Małgorzata; WARENIK-SZYMANKIEWICZ, Alina; GRZELAK, Teresa; KURZAWIŃSKA, Grażyna. **The MAOA, COMT, MTHFR and ESR1 gene polymorphisms are associated with the risk of depression in menopausal women.** **Maturitas**, [S.L.], v. 84, p. 42-54, fev. 2016. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.10.011>.
14. SCHAEFER, Jonathan D.; CASPI, Avshalom; BELSKY, Daniel W.; HARRINGTON, Honalee; HOUTS, Renate; HORWOOD, L. John; HUSSONG, Andrea; RAMRAKHA, Sandhya; POULTON, Richie; MOFFITT, Terrie E.. Enduring mental health: prevalence and prediction.. **Journal Of Abnormal Psychology**, [S.L.], v. 126, n. 2, p. 212-224, fev. 2017. American Psychological Association (APA).
<http://dx.doi.org/10.1037/abn0000232>.
15. SCHAEFER, Jonathan D.; CASPI, Avshalom; BELSKY, Daniel W.; HARRINGTON, Honalee; HOUTS, Renate; HORWOOD, L. John; HUSSONG, Andrea; RAMRAKHA, Sandhya; POULTON, Richie; MOFFITT, Terrie E.. Enduring mental health: prevalence and prediction.. **Journal Of Abnormal Psychology**, [S.L.], v. 126, n. 2, p. 212-224, fev. 2017. American Psychological Association (APA).
<http://dx.doi.org/10.1037/abn0000232>.
16. Schalling D, Asberg M, Edman G, Oreland L (1987) **Markers for vulnerability to psychopathology: temperament traits associated**

- with platelet MAO activity.** Acta Psychiatr Scand 176:172–182.
doi:[10.1111/j.1600-0447.1987.tb02881.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1987.tb02881.x)
17. SCHNEIDER-MATYKA, D., JURCZAK, A., SAMOCHOWIEC, A. *et al.* Analysis of personality traits and their influence on the quality of life of postmenopausal women with regard to genetic factors. **Ann Gen Psychiatry** 15, 25 (2016). <https://doi.org/10.1186/s12991-016-0110-6>.
18. TOMASI, Julia; ZAI, Clement C.; ZAI, Gwyneth; HERBERT, Deanna; KING, Nicole; FREEMAN, Natalie; KENNEDY, James L.; TIWARI, Arun K.. The effect of polymorphisms in startle-related genes on anxiety symptom severity. **Journal Of Psychiatric Research**, [S.L.], v. 125, p. 144-151, jun. 2020. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.03.019>.

6. ARTIGO

A INFLUÊNCIA DO GENE MAOA EM DESORDENS MENTAIS DO INDIVÍDUO: REVISÃO INTEGRATIVA

Elaine Viegas¹ Gabriel Seixas² Izabel Silva³

1. Estudante de Farmácia da Faculdade de Ceilândia, da UnB;
2. Discente do Programa de Pós Graduação
3. Professor FCE – UnB – Faculdade de Ceilândia.

* Autor de correspondência: Izabel Cristina Rodrigues da Silva; Telefone: (61) 3107-8400. E-mail: belbiomedica@gmail.com

6.1 INTRODUÇÃO

Fatores genéticos e ambientais contribuem para a saúde e o comportamento do indivíduo, e podem variar em sua capacidade de lidar com ambientes e experiências estressantes, dependendo de sua composição genética. (NILSSON; ÅSLUND; COMASCO; ORELAND, 2018).

Vários estudos de genética descreveram que existem fatores de risco e predisposição genética entre transtornos psiquiátricos. Os genes envolvidos nas vias do metabolismo dos neurotransmissores têm sido o foco principal em estudos científicos, considerando a relação do gene com vários distúrbios psicológicos. Mutações e polimorfismos de genes implicados podem levar a anormalidades emocionais e comportamentais (LIU; HUANG; LUO; WU; LI, 2015. NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

O gene MAOA foi considerado como um candidato promissor para transtornos psiquiátricos com base em sua função enzimática em vias catabolizadas de neurotransmissores, como determinantes da atividade enzimática de catecolaminas. Os principais substratos da enzima MAOA, Serotonina (5HT), Norepinefrina (NE) e Dopamina (DA) que são neurotransmissores essenciais para a função do sistema nervoso central (SNC) e seus níveis são 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. (LIU; HUANG; LUO; WU; LI, 2015. NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

A atividade anormal da MAOA foi relatada em vários transtornos neuropsiquiátricos, incluindo esquizofrenia, depressão, comportamentos agressivos antissociais, ansiedade, transtornos de hiperatividade e deficiência de atenção (TDAH) e transtornos do espectro do autismo. 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 (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

MAOA está situado no cromossomo X, os homens têm apenas uma cópia, enquanto as mulheres têm duas cópias. Portanto, as mulheres podem ser homozigotas ou heterozigotas, pois mulheres carregam duas cópias do cromossomo X. Esta enzima está localizada na membrana mitocondrial externa. Existem dois tipos de MAO, duas isoenzimas contendo flavinas, monoamina oxidase A (MAOA) e B (MAOB). Enquanto MAOA desamina preferencialmente serotonina, noradrenalina, adrenalina e melatonina, os substratos preferidos para MAOB são feniletilamina (PEA) e benzilamin, assim ambas são cruciais ao estudar o comportamento humano (NILSSON et al. 2017)

Polimorfismos são variações nas sequências de bases que compõem o gene, os polimorfismos podem ser uma troca de uma única base (SNP) ou a repetição em série de número variado de bases (VNTR). O gene *MAOA* inclui um polimorfismo de repetição em tandem de nucleotídeos variável de 30 bp (VNTR). Existem várias cópias do MAO-uVNTR: 2, 3, 3,5, 4, 5 ou 6. Esses diferentes alelos estão associados à atividade transicional de MAOA (KOLLA et al. 2015).

Os alelos de 3,5 e 4 repetições tornaram-se, portanto, conhecidos como alelos de *MAOA* de alta atividade, pois transcrevem *MAOA* de forma mais eficiente, conhecidos como gene *MAOA-H*, enquanto os alelos de 2, 3 e 5 repetições foram designados como variantes genéticas de *MAOA* de baixa atividade, e transcreve *MAOA* de forma menos eficiente, são conhecidos como gene *MAOA-L*. Consequentemente, o grupo de genótipos de alta atividade, *MAOA-H*, pode apresentar maiores taxas de degradação em monoaminas e baixa atividade de *MAOA*. (KOLLA et al. 2015; CHANG et al.2018).

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 (NAOI; RIEDERER; MARUYAMA, 2015).

Portanto 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.

6.2 METODOLOGIA

Neste trabalho, será realizado uma revisão integrativa, o modelo padrão para norteamto desta revisão integrativa será o modelo PRISMA contendo metodologia predefinida, conforme descrito em protocolo. O registo do protocolo se deu com as seguintes etapas: Formulação questão de pesquisa estruturada de acordo com o acrônimo PECO, as bases de dados a serem pesquisadas, definição da estratégia de busca, avaliação da elegibilidade dos estudos que incluíram: processo de triagem e seleção dos artigos, processo de extração de dados, síntese dos dados e avaliação da qualidade da evidência, disseminação dos resultados.

6.2.1 Formulação questão de pesquisa estruturada:

O propósito deste trabalho se deu responder a seguinte pergunta, O polimorfismo *MAOA* altera a capacidade funcional do indivíduo? Para formulação dessa questão de investigação, a estratégia escolhida foi de acordo com o acrônimo PECO, P – população, E – exposição, C – comparador, O – desfecho de interesse.

P- Adultos com desordem mental,

E- Gene *MAOA*,

C-Frequência genotípico do polimorfismo *MAOA* VNTR,

O- Como a frequência desse polimorfismo se comporta, analisando se é fator de risco ou de proteção em distúrbios mentais.

6.2.2 Bases de dados a serem pesquisadas, definição da estratégia de busca:

A busca de artigos foi realizada nos dentro dos meses de agosto de 2020 á fevereiro de 2021. Os instrumentos de pesquisas foram base de dados bibliográficas, Pubmed, Periódicos Capes, Biblioteca virtual em saúde (BVS). Foram incluídos artigos que descreviam a relação do polimorfismo do gene *MAOA* em adultos com algum transtorno mental.

Como estratégia de busca, para garantir que resgatemos toda a potencial de evidência disponível, o operador booleano escolhido foi o AND, visando, combinação blocos de pesquisa e conceitos distintos afins de alargar esta pesquisa. Os descritores buscados em pesquisa foram, *mental disorder*, *polymorphism genetic*, *MAOA*.

6.2.2.1 Tabela 1: Estratégia de busca realizada:

Base de dados:	Estratégia de busca:
Portal Capes	Descritores: (mental disorder) AND (polymorphism genetic) AND (<i>MAOA</i>). Ano: 2016 á 2021 Artigos achados: 267
BVS	Descritores: (mental disorder) AND (polymorphism genetic) AND (<i>MAOA</i>). Ano: 2016 á 2021 Artigos achados: 22
Pubmed	Descritores: (mental disorder) AND (polymorphism genetic) AND (<i>MAOA</i>). Ano: 2016 á 2021 Artigos achados: 40

Fonte: Próprio autor

6.2.3 Avaliação da elegibilidade dos estudos e Processo de triagem e seleção dos artigos:

Neste processo de elegibilidade para avaliar os artigos, fizemos uma etapa de triagem dos artigos, com leitura de título e resumo. Nesta primeira triagem, o critério de elegibilidade dos artigos foi feito de forma a qual no título deveria conter o gene *MAOA* e no resumo também. Após esse passo, seguimos com uma etapa de confirmação, que se dá pela leitura do artigo manuscrito em forma de texto completo, avaliando os critérios de inclusão e exclusão bem definidos e assim descartar número de referências que não se enquadram nos critérios de elegibilidade estabelecidos.

6.2.4 Passos para avaliação da elegibilidade dos estudos:

- I. Soma dos artigos achados em todas as bases de dados determinadas;
- II. Remoção de artigos duplicados;
- III. Triagem dos artigos pela leitura do título e resumo
- IV. Confirmação da elegibilidade por meio de leitura completa do texto completo do artigo.

Todo o processo de triagem e elegibilidade dos artigos, foram realizados por duplos revisores, de maneira independente.

6.2.4.1 Critérios de Inclusão:

- Ser estudo observacional ou de intervenção, os artigos deverão ser originais;
- Ter o gene *MAO* á associado no título, resumo e metodologia;
- Conter dados suficientes para ser analisado, os artigos selecionados devem conter o polimorfismo uVNTR, bem como também conter frequência dos genótipos e alelos;

6.2.4.2 Critérios de exclusão:

- Estudos com in vitro ou animal;
- Estudo de meta-análise ou revisão sistemática;
- Estudos duplicados;
- Estudos anterior ao ano de 2016;

- Estudos com dados insuficientes para análise;
- Estudos com polimorfismo em outra região codificante.

6.2.5 Processo de extração de dados:

Nesta etapa, fizemos uma elaboração de uma ficha padrão do nosso estudo, sobre quais seriam as informações de ampla importância que iríamos coletar para melhor seleção dos artigos e comparação de variáveis, consideramos, informação do artigo, como autor e título do trabalho, ano, país, a metodologia, objetivo do estudo, número de amostras, tipo de polimorfismo, variante genética e principal achado.

Na ficha padrão do estudo, descreve quais variáveis de interesse, para aplicabilidade da extração de dados para a interpretação e produção dos resultados.

6.2.5.1 Quadro 1. Variáveis de importância para extração de dados:

Dados dos artigos	<ul style="list-style-type: none"> • Autor • Título • Ano • País • Metodologia • Objetivo do estudo • Número de amostras
Dados dos artigos	<ul style="list-style-type: none"> • Tipo de polimorfismo • Variante genética • Principal resultado

Fonte: Próprio autor

6.2.6 Avaliação dos riscos de viés dos estudos incluídos

Visando a transparência desse relato de estudo e aperfeiçoar aplicação de informações de vários estudos lidos em formato de artigo, usamos como uma ferramenta o protocolo de Estudos de Predição de Riscos Genéticos (GRIPS), que apresenta 25 itens recomendados para diminuir o risco de viés e minimizar

confusões e aumentar a transparência dos relatórios na hora de validar informações dos artigos, aumentando sua qualidade e integridade, tendo assim, um efeito favorável síntese de pesquisa e construir uma evidência sólida. Todos os estudos incluídos nesta revisão integrativa, foram analisados de acordo com o protocolo GRIPS. A apresentação dos 25 itens de GRIPS será descrita no *Anexo I*.

Assim como no processo de triagem dos artigos, a confirmação da elegibilidade é efetivada por dupla de revisores, de maneira independente, a fim de reduzir o risco de viés, e assim maximizar a validade deste trabalho.

6.3 RESULTADOS:

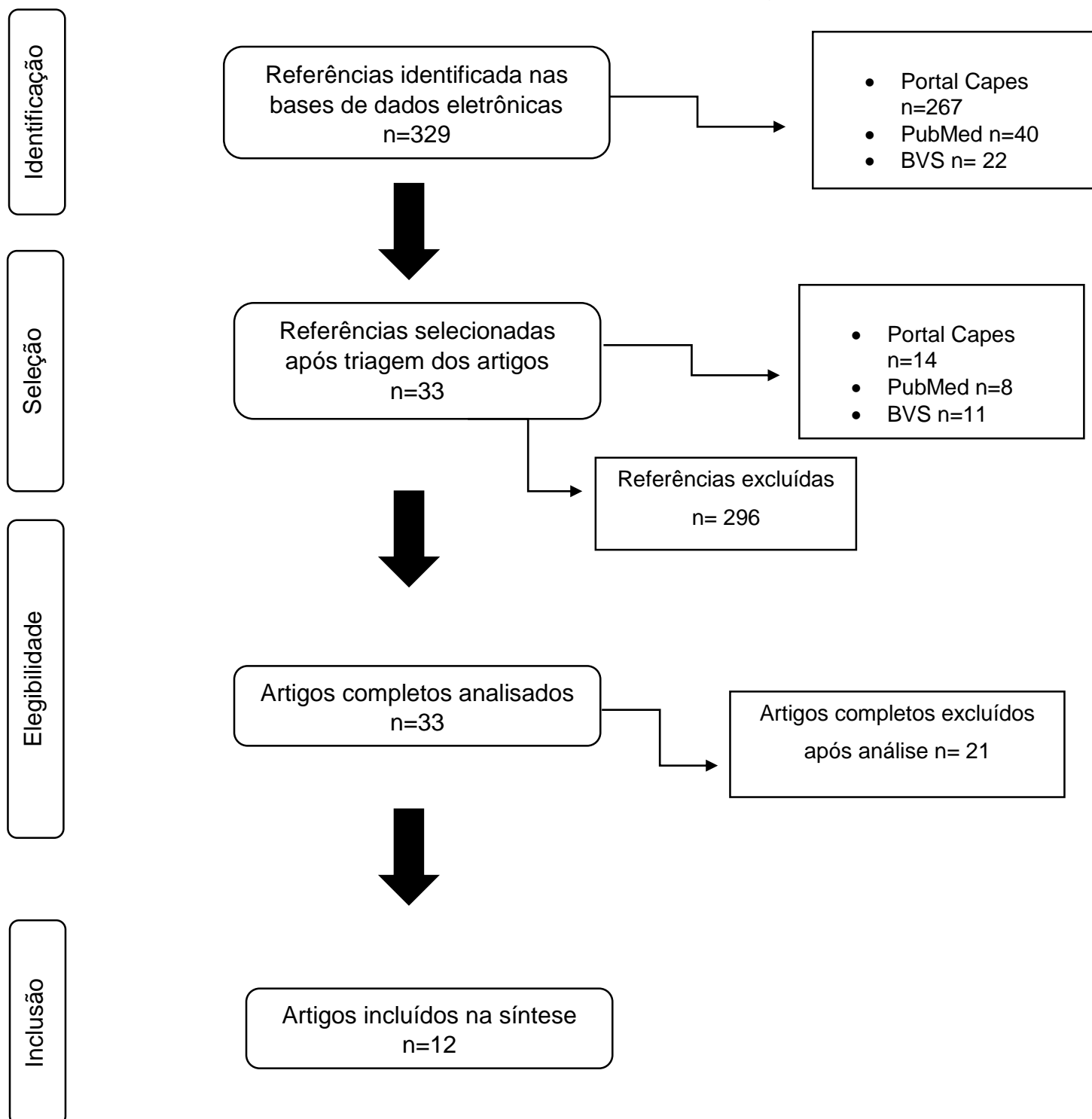
A partir da estratégia de busca determinado para síntese desse trabalho, foi feita as pesquisas em bases de dados com os termos de busca (mental disorder) AND (polymorphism genetic) AND (maoa), pré-determinada conforme descrito na metodologia. Foram identificadas 329 referências, sendo 267 no Portal Capes, 40 na Pubmed, 22 na BVS, conforme descrito na figura 1.

Após esta primeira identificação, foi realizada a triagem dos artigos pela leitura do título e resumo destas referencias encontradas, na qual o título e resumo deveria conter obrigatoriamente o gene MAOA explicito. Assim, o número de artigos selecionados foi de 33, sendo 14 no portal capes, 8 na Pubmed, e 11 na BSV, conforme descrito na figura 1.

Foi feita uma etapa de inclusão, onde foi realizada a leitura do artigo completo, avaliando os critérios de inclusão e exclusão. E assim foram incluídos os 12 artigos originais nesta pesquisa, conforme descrito na *figura 1*.

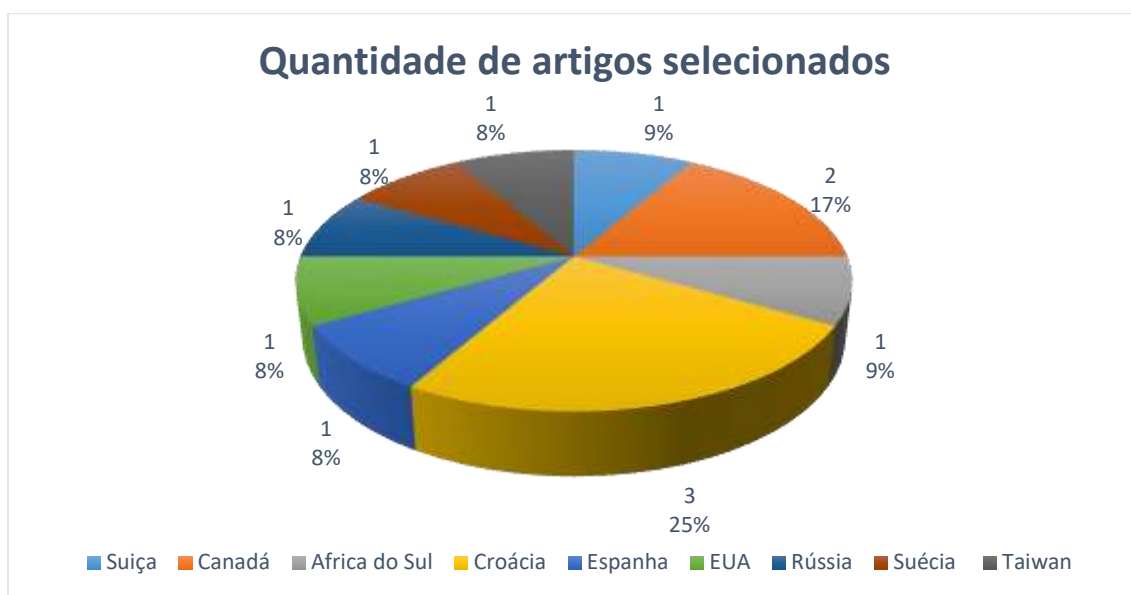
6.3.1 Figura 1: Fluxograma com a estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas:

Termos de busca: (mental disorder) AND (polymorphism genetic) AND (maoa)



Na figura 2 está a quantidade de artigos incluídos por País. Dos 12 artigos selecionados, 3 foram da Croácia, 2 foram do Canadá, 1 Suíça, 1 África do Sul, 1 Espanha, 1 EUA, 1 Rússia, 1 Suécia, e 1 de Taiwan. Nenhum artigo brasileiro foi incluído nesta pesquisa.

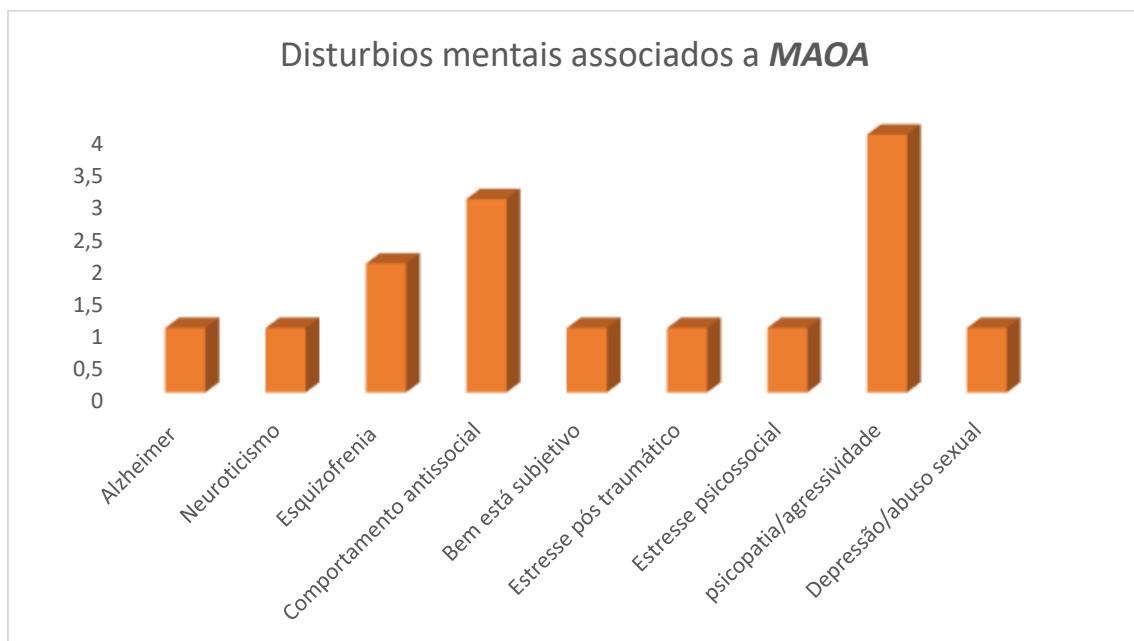
6.3.3 Figura 2: Quantidade de artigos incluído por País.



Fonte: Próprio autor

Dos 12 artigos, que foram incluídos nesta revisão, todos estavam relacionados com desordem mental ou algum traço de personalidade, 4 artigos estudaram o desfecho psicopatia/agressividade, 3 citavam o comportamento antissocial, 1 sobre Alzheimer, 1 de neuroticismo, 2 de esquizofrenia, 1 sobre estresse pós-traumático, 1 sobre estresse psicossocial e 1 sobre o bem-estar subjetivo e 1 sobre depressão atual em mulheres que sofreram abuso sexual. Vale ressaltar que em um mesmo estudo, pode ser citado 1 ou mais distúrbios mentais associados ao polimorfismo de MAOA. (Conforme a figura 3)

6.3.2 Figura 3: Quantidade de artigos classificados por desordem mental



Fonte: Próprio autor

Na figura 4 está a descrição de quantidade de artigo selecionados a partir de seu ano de publicação. Em 2016, foi incluído 1 artigo, em 2017, 2 artigos, em 2018, foram incluídos 5 artigos, em 2019, foram incluídos 3 artigos, e em 2020 foi incluído 1 artigo. Somente artigos dos anos de 2016 a 2021 foram avaliados.

6.3.4 Figura 4: Quantidade de artigos selecionador pelo ano de publicação.



Fonte: Próprio autor

Na tabela 2, está descrito quais foram as extrações de dados extraídos de cada artigo a partir da ficha padrão determinada em nosso estudo, que incluíam, Autor, título, ano, País, metodologia, objetivo do estudo, número de amostras, tipo de polimorfismo, variante genética e principal resultado os dados foram retirados dos 12 artigos incluídos nesta pesquisa.

Na tabela 3, especifica o número de participantes, incluindo os casos e os controles de cada estudo. Inclui também, a frequência alélica e genotípica de cada variável estudada, descreve também a significância estatística representada pelo **valor de p** de cada estudo.

6.3.5 Tabela2. Extração de dados e Variantes genética de diferentes estudos

Autor	Título	Objetivo do trabalho	Ano	País	Número de 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	Infuência 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 MAOA O genótipo uVNTR não foi confirmado
Kolla, Dunlop et al 2018	Corticostriatal connectivity in antisocial personality disorder by the MAO-A genotype and its relationship with aggressive behavior.	Investigar a relação entre o genótipo e a conectividade corticostriatal	2018	Canadá	40	uVNTR	2R 3R 4R 5R	O estudo sugere que o genótipo da monoamina oxidase A pode afetar a conectividade corticostriatal no transtorno de personalidade anti-social.
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 MAO A no primeiro exon, associada com abuso físico na infância, 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 específicas variantes genéticas de MAOA uVNTR e MAOB polimorfismos rs1799836 e agitação severa.	2016	Croácia	363	uVNTR	3R 4R 5R	o estudo não conseguiu detectar signifi não posso associação entre MAOB rs1799836 e MAOA Polimorfismo uVNTR e agitação severa. C
Kravi, Jananovi et al 2019	Association analysis of the variation of the Maa 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 a estabilidade emocional e suas subdimensões são geneticamente associadas com MAOA - Polimorfismo 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.

Cookke, Armstrong et al 2018	The relationship between the MAOA-uVNTR polymorphism, delinquent peer affiliation and antisocial behavior with regard to gender differences	O reexamina a relação entre MAOA-uVNTR, delinquência de pares e comportamento antissocial com uma consideração das diferenças de sexo	2018	EUA	519	uVNTR	2R 3R 4R 5R	e. Os resultados indicam uma interação entre o alelo de baixa atividade do MAOA-uVNTR e a delinquência dos pares na previsão do ASB. Os resultados também são específicos para diferenças entre os sexos
Clukay, Hadfield et al 2019	Association of MAOA genetic variants and resilience with psychosocial stress: a longitudinal study of Syrian refugees.	foi testado associação de MAOA variantes 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	Africa do sul	399	uVNTR	2R 3R 4R 5R	Foi relatado efeitos significativos de MAOA variantes genéticas e níveis de resiliência em mudanças no estresse psicossocial percebido ao longo do tempo.
Culej, Gabaj et al 2020	Schizophrenia prediction using MAOA-uVNTR polymorphism: a study of case-control	avaliar as frequências desses polimorfismos no grupo controle saudável e em pacientes e avaliar a associação com esquizofrenia.	2020	Croácia	620	uVNTR	3R 4R 5R	sugerem uma associação do polimorfismo MAOA-uVNTR com esquizofrenia.

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	o investigou redes de covariância estrutural mediadas por MAOA-número variável repetição tandem (VNTR) genótipos em pacientes com DA e avaliou 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.
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	Analisar Anormalidades morfológicas da amígdala e do córtex orbitofrontal se estão relacionadas a polimorfismos genéticos MAO-A.	2017	Canadá	38	uVNTR	3R 4R	Não foi detectado nenhuma interação de diagnóstico de gene significativa nas anormalidades morfológicas da amígdala e do córtex orbitofrontal
Gureev, Vavilov et al 2017	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 uVNTR- Portadores do alelo 3R, a proporção de homens que têm altos níveis de estresse, se sentem infelizes e vivem em ambientes inseguros é menor.

Fonte: Próprio autor

6.3.6 Tabela 3- Número da amostra, frequência alélica e genotípica

Autor	Título	Número de amostra	Variante genética	P-valor	% de frecuencia 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	Corticostratial 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 Maa 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%

6.4. DISCUSSÃO

Todos os artigos incluídos foram do polimorfismo do tipo uVNTR, cujo o estudo buscou avaliar e associar o polimorfismo do gene que codifica a MAO, com diversos distúrbios mentais, que incluem, Alzheimer, neuroticismo, esquizofrenia, comportamento antissocial, bem está subjetivo, estresse pós-traumático, estresse psicossocial, psicopatia/agressividade e depressão. Alguns dos estudos trouxeram outros genes que serão mencionados a medida que forem citados. É suma importância entender e analisar como cada polimorfismo de MAOA se comporta, se é um alelo que resulta em alta ou baixa atividade da enzima MAO, bem como é sua frequência nos indivíduos. E, portanto, assim analisar sua disposição genômica, ou seja, Gene versus Gene e também avaliar a interação com fatores ambientais, ou seja, Gene versus ambiente. Os estudos serão apresentados e discutidos a partir do *item 4.3*

6.4.1 Polimorfismo MAOA e suas variações genéticas

Vários resultados sugerem que mutações e polimorfismos em MAOA e MAOB os genes podem afetar diferencialmente as taxas de renovação da dopamina e da serotonina. As variações dos genes na sequência de codificação da MAO, podem alterar a sequência de aminoácidos da proteína MAO ou resultar em uma proteína MAO truncada, incompleta ou não funcional. No entanto, a atividade da MAO também pode ser afetada por alguns polimorfismos regulatórios localizados em regiões não codificante, portanto, impactar transcrição e tradução (PERKOVIC; STRAC; ERJAVEC; UZUN; PODOBNIK; KOZUMPLIK; VLATKOVIC; PIVAC, 2016).

Existem polimorfismos comuns na região estrutural e regulatória de MAOA gene podendo ser uma troca de uma única base (SNP) ou a repetição em série de número variado de bases (VNTR). O polimorfismo avaliado com mais frequência de MAOA é um VNTR na região do promotor com 30bp com 2, 3, 4 ou 5 cópias, os alelos 3,4 e 5 são transcritos 2-10 vezes mais que em comparação outros alelos (2 e 6 variantes), e afetam diretamente a atividade transicional do gene MAO (PERKOVIC; STRAC; ERJAVEC; UZUN; PODOBNIK; KOZUMPLIK; VLATKOVIC; PIVAC, 2016).

A variante de 4 repetições foi considerada responsável pela maior atividade de MAO-A, enquanto a variante de 3 repetições está associada a menor atividade MAO-A. No entanto, ambas baixa atividade MAOA variantes (ou seja, com 3 repetições), mas também alta atividade MAOA variantes (ou seja, com 4 repetições), foram relatados como associados com agressividade impulsiva, problemas antissociais e delinquência violenta (PERKOVIC; STRAC; ERJAVEC; UZUN; PODOBNIK; KOZUMPLIK; VLATKOVIC; PIVAC, 2016).

6.4.2 Interação Gene versus Ambiente

Os estudos nesta área estão preocupados com os efeitos do ambiente compartilhado, ambiente não compartilhado e fatores de risco genéticos sobre o comportamento. Fatores ambientais, ou seja, a qual ambiente este indivíduo é exposto, também podem moldar o resultado de altos níveis de serotonina que conferem vulnerabilidade a traços antissociais (COOKE et al 2018; KOLLA et al 2017).

Além disso, a interação entre vários fatores ambientais e o genoma pode induzir alterações na expressão gênica, resultando em alterações na atividade da MAO e, conseqüentemente, fenótipos comportamentais indiferentes e diversos transtornos psiquiátricos (PERKOVIC; STRAC; ERJAVEC; UZUN; PODOBNIK; KOZUMPLIK; VLATKOVIC; PIVAC, 2016).

6.4.3 Distúrbios mentais associados ao Polimorfismo MAOA-uVNTR

6.4.3.1 Psicopatia/agressividade e Comportamento antissocial

O comportamento antissocial está ligado a uma ampla gama de resultados negativos, incluindo relações sociais prejudiciais, traços psicopáticos incluem características de narcisismo, manipulação e auto engrandecimento incerteza ocupacional e encaminhamento para serviços de saúde mental. A MAOA está particularmente envolvida em fenótipos impulsivos e agressivos, demonstram níveis mais baixos de MAOA no cérebro em comportamento antissocial e indivíduos agressivos (COOKE et al. 2018; KOLLA et al. 2018)

No entanto, a psicopatia não é apenas caracterizada por desvio social, mas mais fortemente por uma gama e profundidade restritas de 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. (HOLLERBACH; JOHANSSON; VENTUS; JERN; NEUMANN; WESTBERG; SANTTILA; HABERMEYER; MOKROS, 2018)

Segundo, Perkovic, et al 2016, a agitação é frequente em transtornos psicóticos, especialmente em episódios agudos. 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. (2018), estudaram a relação entre o polimorfismo MAOA-uVNTR, afiliação de pares delinquente e comportamento antissocial com consideração das diferenças de sexo, os indivíduos foram categorizados em genótipos MAOA de baixa atividade, com 2,3 e 5 variantes, *MAOA-L* e genótipos MAOA de alta atividade, 3,5 e 4 variantes, *MAOA-H*.

Cooke e seus colaboradores descobriram que entre os homens, o genótipo MAOA-L está associado ao aumento da sensibilidade a delinquência e comportamento antissocial. A variante de baixa atividade, com 2, 3 e 5 repetições, genótipo *MAOA-L* com delinquência de pares mostrou uma tendência de significância estatística em associação com comportamento antissocial. O trabalho atual de Cooke et al, 2018, também encontrou diferenças de sexo no papel moderador do MAOA-uVNTR na associação entre delinquência de pares e comportamento antissocial. O genótipo *MAOA-L* foi associado ao aumento da vulnerabilidade à delinquência de pares na explicação de comportamento antissocial evidente entre os homens, mas o genótipo *MAOA* não moderou a associação entre a delinquência de pares e comportamento antissocial evidente entre as mulheres.

Kolla et al. (2017), estudaram a associação da variação genética da MAO, com a morfologia da amígdala em agressores violentos com comportamento antissocial e altos traços de psicopatia. Os indivíduos foram submetidos a uma varredura anatômica do cérebro que forneceu medidas do vértice da forma e área da superfície da amígdala e espessura cortical da (OFC),

já que segundo os autores desse trabalho, as conexões alteradas da substância branca entre a amígdala e espessura cortical foram descritas na psicopatia. O objetivo principal do estudo foi investigar se a variante de *MAO-A* de baixa atividade *MAO-L* estava associada ao volume e morfologia da amígdala no comportamento antissocial e psicopatia em indivíduos com histórico de violência.

Kolla, et al. (2017), descobriram que infratores comportamento antissocial e apresentam traços de psicopatia com o genótipo *MAOA-L*, ou seja genótipo de baixa atividade exibiram área de superfície diminuída do núcleo da amígdala basolateral direita quando comparados a portadores de *MAOA-L* saudáveis. Assim este resultado é indicativo de que essas alterações foram associadas a traços psicopáticos aumentados.

Em outro estudo no ano seguinte, Kolla et al. (2018), avaliaram a conectividade corticostriatal no transtorno da personalidade antissocial pelo genótipo *MAO-A* e sua relação com o comportamento agressivo, sua hipótese foi basicamente responder se a conectividade funcional estado de repouso diferia pelo genótipo *MAO-A* em comportamento antissocial (ASPD) e controles saudáveis.

O principal achado do estudo de Kolla et al 2018, foi que os portadores de comportamento antissocial com genótipo de baixa atividade *MAOA-L* apresentaram níveis significativamente mais altos de agressão proativa em relação aos nossos outros grupos. Esses resultados sugerem que o genótipo da Monoamina Oxidase A está positivamente associada a atividade corticostriatal no transtorno de personalidade antissocial.

Hollerbach et al 2018, estudaram a interação de efeitos do trauma da infância e o *MAOA* em psicopatia, em homens e apenas mulheres homozigotas, os alelos mais frequentes foram o de 3 repetições, de baixa atividade e de 4 repetições de alta atividade. O genótipo *MAOA* uVNTR foi significativamente associado ao fator psicopatia geral em mulheres, o que significa que as mulheres com o *MAOA-L*, tinha níveis ligeiramente mais elevados de psicopatia em comparação com seus *MAOA-H* homólogos. Em seu estudo, Hollerbach e seus colaboradores, concluíram que os fatores gerais de trauma da infância e os dois fatores de grupo não estavam influenciados pela variação no *MAOA* gene em

homens. Não houve entre MAOA genótipo uVNTR e qualquer um dos fatores de trauma em traços psicopáticos.

6.4.3.2 Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico incapacitante comum e crônico que impõe custos enormes devido ao seu tratamento, tanto para os indivíduos como para a sociedade em geral, afetando cerca de 1% da população. Os sintomas da esquizofrenia são geralmente divididos em sintomas positivos, negativos, cognitivos e afetivos (humor). Sua etiologia ainda não foi totalmente esclarecida, a hipótese mais aceita envolve o neurotransmissor dopamina e a via da dopamina. O neurotransmissor dopamina está envolvido na regulação das funções motoras Cognição, motivação e recompensa são reguladas por meio das vias mesolímbicas e mesocorticais. As características clínicas da esquizofrenia incluem alucinações, delírios, distúrbios do pensamento e da fala. A associação de gene MAOA com agressão e esquizofrenia foi extensivamente investigado (PERKOVIC et al 2016. CULEJ et al 2020).

Vários resultados sugerem que mutações e polimorfismos em MAOA e MAOB os genes podem afetar diferencialmente as taxas de renovação da dopamina e da serotonina. Além disso uma alta atividade MAOA a variante do uVNTR também foi associada a níveis mais elevados de metabólitos de monoaminas (PERKOVIC et al 2016).

No estudo de Perkovic et al (2016), associou da esquizofrenia juntamente com o transtorno de conduta que levam a agitação de pacientes psiquiátricos. Comparando a atividade da MAO-B plaquetária, o MAOB rs1799836, a frequência das variantes de atividade baixa (3 repetições; 3R) e alta (4 repetições; 4R) do MAOA polimorfismo de uVNTR em sujeitos do sexo masculino gravemente agitados e não agitados. A frequência das variantes de atividade alta (4 repetições) ou baixa (3 repetições) do MAOA uVNTR não diferiu significativamente ($p=0,541$) entre pacientes agitados e não agitados. Os resultados mostraram uma distribuição semelhante do MAOA das variantes de baixa (3R= 41%) e alta (4R= 59%) atividade do uVNTR em pacientes gravemente agitados e não agitados com esquizofrenia e transtorno de conduta. Esses resultados não coincidiram já que a hipótese de Perkovic e seus

colaboradores era de que os portadores de baixa atividade MAOA As variantes do uVNTR serão agitadas com mais frequência. Portanto o alelo de baixa atividade (3R), não teve associação significativa.

Já no estudo de Culej et al (2020) ele avaliou a frequência do polimorfismo da MAOA-uVNTR e outros como os polimorfismos como o do transportador de dopamina (DAT-VNTR), polimorfismo do transportador de serotonina (5-HTTLPR) e catecol-o-metil transferase (COMTVal158Met) e avaliou a associação com a esquizofrenia. Diferenças significativas nas frequências do polimorfismo MAOA-uVNTR foram observadas entre voluntários saudáveis e pacientes com esquizofrenia ($p= 0,010$), bem como voluntários saudáveis do sexo masculino e homens esquizofrênicos ($p= 0,010$). Neste estudo, Culej e seus colaboradores demonstraram que o alelo de baixa atividade (3R) do polimorfismo MAOA-uVNTR está significativamente associado à esquizofrenia, mesmo após o ajuste para todos os preditores anamnésicos significativos da doença (sexo masculino, estado civil, educação e situação de emprego). Portanto alelo de baixa atividade, ou seja, alelos de 3 repetições, foram mais frequentes no subgrupo da esquizofrenia, havendo assim uma associação estatisticamente significativa de MAOA - uVNTR e esquizofrenia.

6.4.3.3 Alzheimer

Chang et al (2018) explorou os efeitos de *MAOA-VNTR* genótipos, sexo e interações e significado clínico em pacientes com doença de Alzheimer, foram classificados homens homozigoto com 3 (baixa atividade) ou 4 repetições (alta atividade), mulheres homozigotas com 3 (baixa atividade) repetições e mulheres com 4repetições (alta atividade).

Em seu estudo, Chang et al (2018) observou uma diferença sexual em comparações cognitivas pontuações mais altas de fluência verbal no grupo L que são os grupos de baixa atividade, 3 repetições. Na doença de Alzheimer, a atividade MAOA foi relatada como sendo maior nos grupos H (4 repetições).

Os alelos *MAOA-VNTR* com 3,5 e 4 repetições transcrevem MAOA de forma mais eficiente do que aqueles com 3 repetições. Conseqüentemente, o grupo de genótipos de alta atividade pode apresentar maiores taxas de

degradação em monoaminas e baixa atividade de MAOA (CHANG; CHANG; TSAI; HUANG; HSU; LIU; CHANG; LIEN; HUANG; LEE, 2018)

Nos homens, qualquer atividade L, que são alta atividade, ou atividade H, de baixa atividade, foi relatado como correlacionado a um comportamento mais agressivo. Da mesma forma em mulheres, tanto a alta atividade MAOA genótipo Le portadoras do Alzheimer do sexo feminino homozigotas de baixa atividade (grupo H) foram relatadas para mostrar sintomas depressivos significativos. Portanto diferenças na força da covariância entre o feminino e o masculino sugeriam modulações genóticas relacionadas ao sexo.

6.4.3.4 Neuroticismo

No estudo conduzido por Rodríguez-Ramos et al (2019), foi concentrado em mulheres, pois elas têm maior incidência de transtornos mentais do que os homens, especialmente transtornos ansiosos e depressivos. Neste estudo os autores buscaram associar o polimorfismo na MAO com a baixa estabilidade emocional em mulheres universitárias, também conhecido como neuroticismo. Os autores deste estudo, examinaram o papel da via dopaminérgica e serotoninérgica já que esses são bons candidatos para explicar parte da base genética desse traço de personalidade e sua relação com polimorfismo genético que codificam a MAO. e. No presente estudo, foi encontrada uma associação genética significativa entre neuroticismo e MAOA Polimorfismo VNTR de 30 pb, cuja proteína está envolvida na degradação da serotonina e da dopamina.

Especificamente, eles descobriram que mulheres saudáveis com o genótipo com maior atividade de MAOA, ou seja, polimorfismos que apresentam mais de 4 repetições em seu alelo, demonstraram níveis mais elevados de neuroticismo, instabilidade emocional e controle de impulso do que aqueles com atividade mais baixa, que são o polimorfismo que apresentam 3 repetições em seu alelo homozigoto.

6.4.3.5. Bem-esta subjetivo

Para avaliar o bem-estar subjetivo de uma pessoa, várias abordagens são usadas, incluindo o componente econômico, características pessoais, idade, saúde, estado civil e relações sociais, religiosidade e as respostas dos entrevistados a perguntas sobre sua própria avaliação de seu estado de saúde. Ser, felicidade, emoções positivas ou negativas e eventos de vida, a avaliação subjetiva da própria felicidade e bem-estar é influenciada por fatores genéticos. (GUREEV; ANANIEVA; RUBANOVICH; INGLEHART; PONARIN; BORINSKAYA, 2018)

Neste estudo de, foi realizada a investigação da associação do uVNTR alelos do *MAOA* gene com uma avaliação dos componentes da satisfação com a vida foi realizada apenas em homens com genótipos 3R (baixa atividade) e 4R (alta atividade) foram incluídos no estudo.

Para avaliar a possível influência do genótipo para o *MAOA* gene nos componentes da avaliação subjetiva do bem-estar, Gureev e seus colaboradores realizaram uma análise da associação dos alelos desse gene com os indicadores de bem-estar dos indivíduos avaliados pelas respostas às questões feita em forma de questionário.

Segundo o estudo de Gureev e seus colaboradores foi indicado que nos portadores homocigotos do alelo 3R que são de baixa atividade, a satisfação com a vida é maior em dois dos quatro parâmetros estudados (auto avaliação de perigo e felicidade) do que em 4R (alta atividade) portadores de alelos cujo as pessoas que apresentaram alto nível de estresse, se sentem infelizes e vivem em ambientes inseguros.

6.4.3.6 Estresse pós-traumático

No estudo de Kravic et al (2019), foi analisado como o nível de sintomas de estresse pós-traumático, estratégias de enfrentamento e gravidade dos sintomas psicológicos em uma população que sobreviveu a traumas de guerra estariam relacionadas aos polimorfismos uVNTR na *MAOA* e na região do promotor SLC6A4.

O principal achado desse estudo conduzido por Kravic e seus colaboradores foi que o alelo curto *MAOA*, (3R) foi nominalmente associado significativamente com a gravidade dos sintomas de estresse pós-traumático no subgrupo total de participantes com estresse pós-traumático ao longo da vida, bem como em mulheres e homens quando analisados individualmente dentro deste subgrupo de pacientes.

O subgrupo *MAOA-S*, alelo de baixa atividade 3R do sexo masculino com estresse pós-traumático ao longo da vida mostrou uma associação nominalmente significativa mais elevada para os sintomas de hiper excitação, e o subgrupo *MAOA-S* feminino com pós-traumático ao longo da vida foi nominalmente significativamente maior associado aos sintomas de ré experiência e hiper excitação (KRAVIC; DZANANOVIC; UMIHANIC; KULENOVIC; SINANOVIC; JAKOVLJEVIC; BABIC; KUCUKALIC; AGANI, 2019)

6.4.3.7 Estresse psicossocial

No estudo conduzido por Clukay et al (2019), cujo o objetivo era testar a associação de *MAOA* variantes 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. Neste estudo os resultados esperados era que haveria uma associação de *MAOA* e variantes genéticas, e que seriam diretamente ou por meio de uma interação com a exposição ao trauma ou resiliência, com resultados psicossociais. Especificamente, formularam a hipótese de que *MAOA-L* variantes com 2, 3 repetições, ou seja alelo classificado como variante de baixa atividade, os indivíduos mostrariam uma mudança aumentada nos resultados medidos em relação a *MAOA-H* cujo variantes são 3,5,4,5 repetições ou seja, alelo classificado como variante de alta atividade, e que esse efeito seria limitado a homens, com base nos achados de ativação desregulada da amígdala e proposta de aumento da sensibilidade ambiental em *MAOA-L* machos.

Em seu estudo, Clukay et al (2019), as primeiras análises feitas, foi a de diferença de gênero, já que o estudo foi feito com amostras femininas e masculina, mas, no entanto, no gênero feminino (n=178) não foi encontrado associações significativas entre *MAOA* e estresse psicossocial. Este estudo foi

consistente com outros estudos que encontraram o efeito de *MAOA* em medidas de saúde psicossocial e comportamento a ser fraco ou inexistente em mulheres.

Em homens (n=221), as associações foram significativas apenas para os sintomas de estresse psicossocial medidos na Escala de Estresse Percebido (PSS). Assim, todas as análises subsequentes se concentraram em Escala de Estresse Percebido em homens (CLUKAY; DAJANI; HADFIELD; QUINLAN; PANTER-BRICK; MULLIGAN, 2019).

Assim *MAOA* foi significativamente associado com estresse percebido ao longo do tempo, mesmo após a correção para vários testes. O gene *MAOA-L* que são variante de baixa atividade, podendo ser 2R ,3R em homens teve reduções mais nítidas nos níveis de estresse ao longo do tempo, em comparação com *MAOA-H* que é a variante de alta atividade 3,5,4R em homens. Entre a *MAOA* e exposição ao trauma, não foi encontrado nenhum efeito interativo de *MAOA* e exposição ao trauma na Escala de Estresse Percebido (CLUKAY; DAJANI; HADFIELD; QUINLAN; PANTER-BRICK; MULLIGAN, 2019).

Neste estudo, Clukay e seus colaboradores encontraram efeitos diretos de *MAOA* no estresse percebido ao longo do tempo, mas não associou efeitos interativos entre *MAOA* e trauma em homens. Esses resultados sugerem que *MAOA* desempenha um papel na influência dos níveis de estresse psicossocial nos homens. Já que a baixa exposição a traumas ou alta resiliência tiveram as reduções mais acentuadas no estresse psicossocial percebido ao longo do tempo.

6.4.3.8 Depressão

O estudo de Checknita et al (2018) examinou a metilação de um ROI dentro do *MAOA* promotor do gene que flanqueia a primeira região exônica no DNA derivado de amostras de saliva de mulheres jovens, a maioria das quais exibiu comportamento antissocial na adolescência, e metade das quais experimentou abuso físico e/ ou abuso sexual. A variante de 3 repetições foi definida como a curta e de baixa atividade (*MAOA-S*) alelo, e 3,5, 4 ou 5 variantes repetidas como o longo e de alta atividade (*MAOA-L*).

Proporcionalmente, as portadoras de LS que são heterozigotas de baixa/alta atividade, além de SS, homozigotas de baixa atividade ou LL, homozigotas de alta atividade apresentaram, em tendência, diagnósticos de transtornos de ansiedade ao longo da vida. Os diagnósticos atuais variam de acordo com o genótipo: proporcionalmente mais portadores de *MAOA-SL*, do que SS ou LL, apresentaram transtornos de ansiedade. (CHECKNITA; EKSTRÖM; COMASCO; NILSSON; TIIHONEN; HODGINS, 2018)

No presente estudo, conduzido por Checkinita e seus colaboradores, o genótipo MAOA não influenciou o efeito de abuso sexual nos níveis de metilação. A expressão deficiente de MAOA ocorre no início da vida, levando ao crescimento inibido do sistema serotoninérgico e baixos níveis de serotonina basal que quando afetado por fatores ambientais negativos mais tarde na vida promovem transtornos mentais e sugere que este efeito ocorre independentemente da metilação.

6.5. Considerações finais

Embora já haja um grande avanço na ciência que associaram a principais vias biológicas que estão envolvidas em diversos distúrbios mentais, como foi discutido nesse trabalho, como a via dopaminérgica e serotoninérgica, bem como a amina que degrada estas, que é a MAO, e o quanto esse polimorfismo pode influenciar na sua atividade, fazendo funcionar mais, ou ter sua funcionalidade baixa, definindo assim o grau de degradação de serotonina e de dopamina.

Também foi descrito o quanto as interações dos fatores ambientais com os fatores genéticos estão possivelmente ligadas com o distúrbio, e influenciando diretamente na desordem mental associada com ambiente exposto, como traumas, violência, etc. Pesquisas futuras que levem em consideração o fator ambiental é de grande valor para analisar sua relação entre o genótipo MAO versus fator ambiental.

Freqüentemente, indivíduos com desordens mentais, não respondem ao tratamento com muito sucesso, ou respondem apenas parcialmente ao tratamento. Assim as implementações de marcadores genéticos são de ampla importância por que assim irá direcionar o tratamento individual para aquele paciente em questão, podendo melhorar à resposta ao tratamento.

Há também uma necessidade de futuros estudos de epigenética para delimitar os marcadores biomoleculares, para detecção precoce de possíveis distúrbios mentais, para melhorar o prognóstico do paciente e assim aumentar sua qualidade de vida e direcionar qual o melhor tratamento. Pois o distúrbio mental está associado também não a só um polimorfismo, mais sim com um conjunto ou várias combinações de polimorfismo que levam a manifestação de distúrbios.

Esta revisão integrativa, buscou responder a seguinte questão “O polimorfismo MAOA altera a capacidade funcional do indivíduo?”, com base em todos os artigos avaliados e destrinchados neste trabalho, este artigo sugere que existe um relação entre o polimorfismo uVNTR MAOA e distúrbios mentais, o que altera a capacidade funcional do indivíduo, de diversas maneiras, no contexto social, emocional, ambiental e genético, impactando diretamente em sua qualidade de vida.

6.6. Referências bibliográficas

1. CHANG, Hsin-I; CHANG, Ya-Ting; TSAI, Shih-Jen; HUANG, Chi-Wei; HSU, Shih-Wei; LIU, Mu-En; CHANG, Wen-Neng; LIEN, Chia-Yi; HUANG, Shu-Hua; LEE, Chen-Chang. 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**, [S.L.], v. 56, n. 6, p. 4518-4529, 18 out. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-018-1394-0>.
2. CHECKNITA, David; EKSTRÖM, Tomas J.; COMASCO, Erika; NILSSON, Kent W.; TIIHONEN, Jari; HODGINS, Sheilagh. Associations of monoamine oxidase A gene first exon methylation with sexual abuse and current depression in women. **Journal Of Neural Transmission**, [S.L.], v. 125, n. 7, p. 1053-1064, 29 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-018-1875-3>.
3. CLUKAY, Christopher J.; DAJANI, Rana; HADFIELD, Kristin; QUINLAN, Jacklyn; PANTER-BRICK, Catherine; MULLIGAN, Connie J.. Association of MAOA genetic variants and resilience with psychosocial stress: a longitudinal study of syrian refugees. **Plos One**, [S.L.], v. 14, n. 7, p. 1-19, 17 jul. 2019. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0219385>.
4. COOKE, Eric M.; ARMSTRONG, Todd; BOISVERT, Danielle; WELLS, Jessica; LEWIS, Richard H.; HUGHES-STAMM, Sheree; GANGITANO, David. The relationship between the MAOA-uVNTR polymorphism, delinquent peer affiliation, and antisocial behavior with a consideration of sex differences. **Psychiatric Quarterly**, [S.L.], v. 89, n. 4, p. 841-853, 5 maio 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11126-018-9582-7>.
5. CULEJ, Jelena; GABAJ, Noranikolac; ITEFANOVIĆ, Mario; KARLOVIĆ, Dalibor. Prediction of schizophrenia using MAOA-uVNTR polymorphism: a case-control study. **Indian Journal Of Psychiatry**, [S.L.], v. 62, n. 1,

- p. 80, 2020. Medknow.
http://dx.doi.org/10.4103/psychiatry.indianjpsychiatry_54_19.
6. GUREEV, A. S.; ANANIEVA, E. D.; RUBANOVICH, A. V.; INGLEHART, R. F.; PONARIN, E. D.; BORINSKAYA, S. A.. Association of MAOA-uVNTR Polymorphism with Subjective Well-Being in Men. **Russian Journal Of Genetics**, [S.L.], v. 54, n. 5, p. 562-567, maio 2018. Pleiades Publishing Ltd. <http://dx.doi.org/10.1134/s1022795418050058>.
 7. HOLLERBACH, Pia; JOHANSSON, Ada; VENTUS, Daniel; JERN, Patrick; NEUMANN, Craig S.; WESTBERG, Lars; SANTTILA, Pekka; HABERMEYER, Elmar; MOKROS, Andreas. Main and interaction effects of childhood trauma and the MAOA uVNTR polymorphism on psychopathy. *Psychoneuroendocrinology*, [S.L.], v. 95, p. 106-112, set. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.022>.
 8. JANSSENS, A. Cecile JW; IOANNIDIS, John PA; BEDROSIAN, Sara; BOFFETTA, Paolo; DOLAN, Siobhan M.; DOWLING, Nicole; FORTIER, Isabel; FREEDMAN, Andrew N.; GRIMSHAW, Jeremy M.; GULCHER, Jeffrey; GWINN, Marta; HLATKY, Mark A.; JANES, Holly; KRAFT, Peter; MELILLO, Stephanie; O'DONNELL, Christopher J.; PENCINA, Michael J.; SCHULLY, David; Sheri D.; SEMINARA, Daniela; WINN, Deborah M.; WRIGHT, Caroline F.; DUIJN, Cornelia M. Van; LITTLE, Julian; KHOURY, Muin J. **Declaração GRIPS: Explicação e Elaboração**. EUA, 2009.
 9. KARMAKAR, Arijit; GOSWAMI, Rishov; SAHA, Tanusree; MAITRA, Subhamita; ROYCHOWDHURY, Anirban; PANDA, Chinmay Kumar; SINHA, Swagata; RAY, Anirban; MOHANAKUMAR, Kochupurackal P.; RAJAMMA, Usha. Pilot study indicate role of preferentially transmitted monoamine oxidase gene variants in behavioral problems of male ADHD probands. **Bmc Medical Genetics**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 2-12, 5 out. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12881-017-0469-5>.
 10. KOLLA, Nathan J.; PATEL, Raihaan; MEYER, Jeffrey H.; CHAKRAVARTY, M. Mallar. Association of monoamine oxidase-A genetic variants and amygdala morphology in violent offenders with antisocial personality disorder and high psychopathic traits. **Scientific**

- Reports**, [S.L.], v. 7, n. 1, p.1-13, 29 ago. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-08351-w>.
11. KOLLA, Nathan J.; VINETTE, Sarah A.. Monoamine Oxidase A in Antisocial Personality Disorder and Borderline Personality Disorder. **Current Behavioral Neuroscience Reports**, [S.L.], v. 4, n. 1, p. 41-48, 3 fev. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40473-017-0102-0>.
 12. KOLLA, Nathan J; DUNLOP, Katharine; MEYER, Jeffrey H; DOWNAR, Jonathan. Corticostriatal Connectivity in Antisocial Personality Disorder by MAO-A Genotype and Its Relationship to Aggressive Behavior. **International Journal Of Neuropsychopharmacology**, [S.L.], v. 21, n. 8, p. 725-733, 9 maio 2018. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyy035>
 13. KRAVIC, Nermina; DZANANOVIC, Emina Sabic; UMIHANIC, Mirnesa Muminovic; KULENOVIC, Alma Dzubur; SINANOVIC, Osman; JAKOVLJEVIC, Miro; BABIC, Dragan; KUCUKALIC, Abdulah; AGANI, Ferid. ASSOCIATION ANALYSIS OF MAOA AND SLC6A4 GENE VARIATION IN SOUTH EAST EUROPEAN WAR RELATED POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER. **Psychiatria Danubina**, [S.L.], v. 31, n. 2, p. 211-218, 8 jul. 2019. Medicinska Naklada d.o.o.. <http://dx.doi.org/10.24869/psyd.2019.211>
 14. LIU, Zichao; HUANG, Liang; LUO, Xiong-Jian; WU, Lichuan; LI, Ming. MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. **Molecular Neurobiology**, [S.L.], v. 53, n. 7, p. 4319-4327, 31 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9374-0>.
 15. LU, Yi-Fen; MENARD, Scott. The Interplay of MAOA and Peer Influences in Predicting Adult Criminal Behavior. **Psychiatric Quarterly**, [S.L.], v. 88, n. 1, p. 115-128, 9 maio 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11126-016-9441-3>.
 16. NAOI, Makoto; RIEDERER, Peter; MARUYAMA, Wakako. Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type a mao expression. **Journal Of Neural Transmission**, [S.L.], v. 123, n. 2, p. 91-

- 106, 22 jan. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-014-1362-4>.
17. NILSSON, Kent W.; ÅSLUND, Cecilia; COMASCO, Erika; ORELAND, Lars. Gene–environment interaction of monoamine oxidase A in relation to antisocial behaviour: current and future directions. *Journal Of Neural Transmission*, [S.L.], v. 125, n. 11, p. 1601-1626, 7 jun. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-018-1892-2>
18. PERKOVIC, Matea Nikolac; STRAC, Dubravka Svob; ERJAVEC, Gordana Nedic; UZUN, Suzana; PODOBNIK, Josip; KOZUMPLIK, Oliver; VLATKOVIC, Suzana; PIVAC, Nela. Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients. **Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry**, [S.L.], v. 69, p. 131-146, ago. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.02.002>.
19. RODRÍGUEZ-RAMOS, Ángel; MORIANA, Juan Antonio; GARCÍA-TORRES, Francisco; RUIZ-RUBIO, Manuel. Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women. **Brain And Behavior**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1-12, 25 ago. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1376>.

Anexo I. Lista de verificação GRIPS (Relatório de Estudos de Previsão de Risco Genético)

1. Título e resumo: Identifique o artigo como um estudo de predição de risco usando fatores genéticos; Use palavras-chave recomendadas no resumo: genético ou genômico, risco, previsão.
 2. Explicar a base científica e os fundamentos do estudo de previsão;
 3. Especifique os objetivos do estudo e indique o (s) modelo (s) específico (s) investigado (s). Indique se o estudo diz respeito ao desenvolvimento do (s) modelo (s), ao esforço de validação do (s) modelo (s) ou a ambos;
 4. Especifique os elementos-chave do desenho do estudo e descreva o ambiente, os locais e as datas relevantes, incluindo os períodos de recrutamento, acompanhamento e coleta de dados;
 5. Descreva os critérios de elegibilidade dos participantes e as fontes e métodos de seleção dos participantes;
 6. Defina claramente todas as características dos participantes, fatores de risco e resultados. Defina claramente as variantes genéticas usando um sistema de nomenclatura amplamente utilizado
 7. Descreva as fontes de dados e detalhes dos métodos de avaliação (medição) para cada variável. Fornecer uma descrição detalhada da genotipagem e outros métodos laboratoriais;
 8. Descreva como as variantes genéticas foram tratadas nas análises. Explique como outras variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Se aplicável, descreva quais agrupamentos foram escolhidos e por quê;
 9. Especifique o procedimento e os dados usados para a derivação do modelo de risco. Especifique quais variáveis candidatas foram inicialmente examinadas ou consideradas para inclusão nos modelos;
 10. Especifique o procedimento e os dados usados para a validação do modelo de risco;
 11. Especifique como os dados ausentes foram tratados;
-

-
12. Especifique todas as medidas usadas para a avaliação do modelo de risco, incluindo, mas não se limitando a, medidas de ajuste do modelo e capacidade preditiva
 13. Descreva todos os subgrupos, interações e análises exploratórias que foram examinados;
 14. Relate o número de indivíduos em cada estágio do estudo. Dê razões para a não participação em cada fase;
 15. Relate as características demográficas e clínicas da população do estudo, incluindo fatores de risco usados na modelagem de risco.
 16. Relate associações não ajustadas entre as variáveis no (s) modelo (s) de risco e o resultado;
 17. Relate as distribuições de riscos previstos e / ou pontuações de risco
 18. Relate as medidas de ajuste do modelo e capacidade preditiva, e quaisquer outras medidas de desempenho, se pertinente.
 19. Relate qualquer validação do (s) modelo (s) de risco;
 20. Apresentar resultados de qualquer subgrupo, interação ou análise exploratória, quando pertinente;
 21. Discutir as limitações e suposições do estudo, particularmente aquelas relacionadas ao desenho do estudo, seleção de participantes, medições e análises, e discutir seu impacto nos resultados do estudo;
 22. Dê uma interpretação geral dos resultados, considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes.
 23. Discuta a generalização e, se pertinente, a relevância dos resultados do estudo para os cuidados de saúde;
 24. Indique se as bases de dados dos dados analisados, modelos de risco e / ou protocolos estão ou se tornarão publicamente disponíveis e, em caso afirmativo, como podem ser acedidas;
 25. Forneça a fonte de financiamento e o papel dos financiadores para o presente estudo. Indique se há conflito de interesses.
-