Percepções da violência com base na genética: a influência da monoaminoxidase A na origem de comportamentos violentos

Perceptions of violence based on genetics: the influence of monoamine oxidase A in the origin of violent behavior

Percepciones de violencia basadas en la genética: la influencia de la monoaminoxidasa A en el origen del comportamiento violento

Recebido: 06/08/2020 | Revisado: 07/08/2020 | Aceito: 31/08/2020 | Publicado: 02/09/2020

Alba Angélica Nunes Mouta

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4093-0224

Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil

E-mail: angelicanmouta@gmail.com

Lays Carollinne Soares de Carvalho

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0925-857X

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E-mail: layscarollinne9@gmail.com

Eduardo Ferreira de Oliveira

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2411-0197

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E -mail: edutj_tab@hotmail.com

Daniela Moura Parente Martins

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3903-6516

Centro Universitário Uninovafapi, Brasil

E -mail: daniela.mpm@hotmail.com

Isadora Maria de Almeida Morais

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8871-4750

Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil

E-mail: isadoramorais@live.com.pt

Stefen Kesse Matos de Souza

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6425-8308

Universidade Estadual Vale do Acaraú, Brasil

E -mail:sthefen kesse@hotmail.com

Francisco Jander de Sousa Nogueira

ORCID: http://orcid.org/0000-0003-4390-1709

Universidade Federal do Delta do Parnaíba Brasil

E-mail: jander.sociosaude@gmail.com

Augusto César Beltrão da Silva

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8458-9574

Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba, Brasil

E-mail: gubeltrao@yahoo.com.br

Oswaldo Lima Almendra Neto

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9414-2816

Clínica Dr. João Silva, Brasil

E-mail:oswaldoalmendra@gmail.com

Danielle Lais Lopes Barboza

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6237-2163

Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil

E -mail:daniellelaislopes@gmail.com

Renata Paula Lima Beltrão

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3624-6171

Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil

E-mail: rplbeltrao@gmail.com

Resumo

Objetivo: Reunir literatura científica quanto a influência da baixa atividade da enzima Monoaminoxidase A, responsável pela regulação de neurotransmissores cerebrais, sobre comportamentos violentos. Métodos: Foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed e SCOPUS utilizando-se "genes", "violence" e "monoaminoxidase", selecionando os artigos publicados entre 2009 e 2019. Resultados: A amostra selecionada, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi composta por 14 artigos. Discussão: Encontrou-se uma relação entre baixos níveis de atividade da Monoaminoxidase A, quando associados à fatores socioambientais, com a maior tendência para a prática de atos violentos. Dentre os fatores socioambientais, o mais citado é a vivência de trauma na infância. No entanto, houve discordâncias autorais, o que demonstra a necessidade de maior investigação e desenvolvimento de estudos sobre o assunto. Conclusão: Foi constatado que indivíduos com

baixa atividade da enzima Monoaminoxidase A e que vivenciaram fatores socioambientais estressantes são mais propensos a comportamentos agressivos e/ou violentos.

Palavras-chave: Genética; Monoaminoxidase; Violência.

Abstract

Objective: To gather scientific literature regarding the influence of the low activity of the enzyme Monoaminoxidase A, responsible for the regulation of brain neurotransmitters, on criminal and / or violent behavior. Methods: Searches were performed in the PubMed and SCOPUS databases using "genes", "crime" and "monoaminoxidase", selecting articles published between 2009 and 2019. Results: The selected sample, after applying the inclusion criteria and exclusion, was composed of 14 articles. Discussion: A relationship was found between low levels of activity of Monoaminoxidase A, when associated with socioenvironmental factors, with a greater tendency to commit criminal and / or violent acts. Among the socio-environmental factors, the most cited is the experience of trauma in childhood. However, there were copyright disagreements, which demonstrates the need for further investigation and development of studies on the subject. Final considerations: It was found that individuals with low Monoaminoxidase A activity and who experienced stressful socioenvironmental factors are more prone to aggressive and / or violent behavior.

Keywords: Genetics; Monoamine oxidase; Violence.

Resumen

Objetivo: recopilar literatura científica sobre lainfluencia de la baja actividad de la enzima monoaminoxidasa A, responsable de laregulación de losneurotransmisorescerebrales, en el comportamiento criminal y / o violento. Métodos: Se realizaronbúsquedas en las bases de datosPubMed y SCOPUS utilizando "genes", "crimen" y "monoaminoxidasa", seleccionando artículos publicados entre 2009 y 2019. Resultados: La muestraseleccionada, después de aplicar loscriterios de inclusión y exclusión, estuvocompuesta por 14 artículos. Discusión: Se encontró una relación entre losbajos niveles de actividad de lamonoaminoxidasa A, cuando se asociaconfactoressocioambientales, con una mayor tendencia a cometer actoscriminales y / o violentos. Entre losfactoressocioambientales, el más citado es la experiencia del trauma en lainfancia. Sin embargo, hubodesacuerdos sobre derechos de autor, que demuestralanecesidad de una mayorinvestigación y desarrollo de estudios sobre el tema. Consideraciones finales: se encontró que las personas con baja actividad de monoaminoxidasa

A y que experimentaronfactoressocioambientalesestresantesson más propensas a un comportamientoagresivo y / o violento.

Palabras-clave: Genética; Monoaminooxidasa; Violencia.

1. Introdução

A violência é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como o "o uso, de modo intencional, de força física ou poder, em ameaça ou na prática, contra si próprio, outra pessoa, grupo ou comunidade que resulte ou possa resultar em sofrimento, morte, dano psicológico, desenvolvimento prejudicado ou privação", sendo considerada um problema de saúde pública através da resolução 49.25 de 1996. Por sua vez, a agressividade consta na construção de um comportamento nocivo fisicamente ou psiquicamente a outrem (World Health Organization & Krung, 2002).

Estudos realizados com gêmeos e indivíduos adotados demonstram que aproximadamente 50% da variância nos fenótipos antissociais são resultantes de fatores genéticos. Os achados incluem a implicação de genes relacionados à expressão da Monoaminoxidase A (MAO-A). Esta enzima é responsável pela regulação (catalisação e degradação) dos principais neurotransmissores cerebrais envolvidos na agressão patológica, tais como a serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) e as catecolaminas, norepinefrina e dopamina (Mendes, Mari, Singer, Barros & Mello, 2009; Bethea, Phu, Kim & Reddy, 2015; Zubkov et al., 2019).

O gene codificador da MAO-A está situado no braço curto do cromossomo X (Xp11.4 e p11.23) e devido à diferenciação de gênero, machos apresentam apenas um e as fêmeas dois, é justificada a vulnerabilidade dos indivíduos masculinos a essas anormalidades. A transcrição específica dessa região genética pode ocorrer em diferentes versões e a sua variabilidade dependerá do número de repetições de uma determinada sequência de pares de bases, podendo classificar a sua atividade em baixa (alelo MAOA-L) ou alta (alelo MAOA-H), determinando o impacto na eficiência enzimática (González-Tapia & Obsuth, 2015; Godar, Fite, McFarlin & Bortolato, 2016).

Numerosos estudos têm mostrado que traumas na infância alteram a capacidade de lidar com situações de estresse e está associado com a psicopatologia, incluindo comportamentos agressivos. Outras pesquisas encontraram relações lineares entre a intensidade de maus tratos na família e comportamento antissocial tardio em crianças, sendo

que esse resultado foi menos negativo nas crianças com maior carga genética de MAOA-H em comparação com a MAOA-L (Lösel & Farrington, 2012; Gorodetsky et al., 2014).

Considerando o papel da genética no desenvolvimento de condutas violentas, faz-se o seguinte questionamento: a baixa atividade da enzima MAO-A pode influenciar no comportamento agressivo e/ou violento dos indivíduos? Objetivou-se reunir a literatura científica acerca da atribuição da enzima MAO-A na origem de atos criminosos.

2. Metodologia

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, cuja finalidade é sintetizar resultados obtidos acerca de uma determinada temática, de maneira sistemática, ordenada e abrangente, fornecendo informações amplas, constituindo um corpo de conhecimento (Ercole, Melo & Alcoforado, 2014). Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: PubMed (*Public/ Publisher MEDLINE*) e SCOPUS, consultadas através do Portal de Periódicos da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) utilizando-se "genes", "violence" e "monoamineoxidase" como descritores para a primeira e como palavras-chave para a segunda, em conjunto com o operador boleano "AND".

A seleção estabeleceu-se conforme os subsequentes critérios de inclusão: trabalhos disponíveis integralmente, publicados entre 2012 e 2019, que abordassem a relação entre a MAO-A e a origem de comportamentos violentos e/ou agressivos em indivíduos. Foram excluídos os materiais que não constituíam artigos científicos e que não abordavam o tema de maneira direta. Em seguida à leitura das pesquisas, prosseguiu-se com a análise, categorização e síntese das temáticas.

3. Resultados

Foram encontrados 144 trabalhos, dos quais, após a aplicação dos filtros, restaram dezoito para a investigação e exposição de conteúdo, conforme listados na Tabela 1. Eles avaliaram a relação entre a expressividade do alelo MAOA-L e fatores socioambientais, como influência na manifestação do comportamento agressivo.

Quinze estudos relacionaram o comportamento violento com a baixa atividade enzimática, sendo que os indivíduos também sofreram interferência dos fatores socioambientais, principalmente casos de maus-tratos e abuso sexual durante a infância. Em

três outros trabalhos selecionados, com pequena amostra, não existiu a concordância da relação de agressividade com a baixa atividade do alelo MAO-A.

.

Tabela 1 - Categorização dos artigos científicos quanto aos autores, ano de publicação e base de dados.

Autores	Ano de	Base de Dados
	Publicação	
Mendes, D. D., Mari, J. D. J.,	2009	PUBMED
Singer, M., Barros, G. M., &		
Mello, A. F.		
Beaver, K. M., DeLisi, M.	2010	PUBMED
Vaughn, M. G., & Barnes, J.		
C.		
Forzano, F. et al.	2010	SCOPUS
Lösel, F., & Farrington, D. P.	2012	PUBMED
Fergusson, D. M., Boden, J.	2012	PUBMED
M., Horwood, L. J., Miller,		
A., & Kennedy, M. A.		
Beaver, K. M. et al.	2013	SCOPUS
Byrd, A. L., & Manuck, S. B.	2014	PUBMED
Tiihonen, J. et al.	2014	PUBMED
Gorodetsky, E. et al.	2014	PUBMED
Stetler, D. A. et al.	2014	SCOPUS
Beaver, K. M., Barnes, J. C.,	2014	PUBMED
& Boutwell, B. B.		
Chester, D. S. et al.	2015	SCOPUS
González-Tapia, M. I., &	2015	SCOPUS
Obsuth, I.		
Bethea, C. L., Phu, K., Kim,	2015	SCOPUS
A., & Reddy, A. P.		
Romero-Rebollar, C. et al.	2015	SCOPUS

Godar, S. C., Fite, P. J.	2016	SCOPUS
MacFarlin, K. M., &		
Bortolato, M.		
Klasen, M., et al.	2019	PUBMED
Zubkov, E. A. et al.	2019	PUBMED

Fonte: Autores

4. Discussão

O gene ligado ao cromossomo X MAO codifica a enzima MAO-A e a MAO-B, que inativam as monoaminas, serotonina e dopamina, responsáveis, entre outros, pelo controle do humor e do sistema de recompensa cerebral. Portanto, portadores de variedades alélicas de baixa expressão da MAO-A estão em um grupo de risco para o desenvolvimento do comportamento violento (Gorodetsky et al., 2014; Godar et al., 2016; Klasen et al., 2019)

A repetição em tandem de número variável (VNTR) é uma porção de DNA repetido que possui uma enorme variabilidade e é constituído por 9 a 100 pares de bases repetidas. O polimorfismo funcional do VNTR, na região do gene que codifica a MAO-A,associado a 6 tipos de alelos de VNTR (2; 3; 3,5; 4; 5 e 6), pode estar relacionada a origem dos comportamentos violentos. Dentre eles, o 2 e o 3 são os mais associados à baixa atividade da MAO-A. O alelo 2 é muito raro na população em geral, ficou conhecido como gene do guerreiro, e é o mais associado ao comportamento agressivo e ao desenvolvimento da síndrome de Brunner, caracterizada por explosões violentas que ocorrem devido a sentimentos de raiva, frustração e/ou medo, podendo levar à realização de atos violentos. Casos assim são raros e foram documentados desde 1993, quando descobertos em uma família com quatorze acometidos, todos em homens, onde os indivíduos apresentam alta agressividade, comportamento impulsivo e leve retardo mental; estes possuíam mutações no gene MAO, expresso na forma MAOA-L (Steller et al., 2014; Chester et al., 2015; Romero-Rebollar et al., 2015; Godar et al., 2016).

No entanto, as variantes genéticas isoladamente não justificam esse comportamento, considerado multifatorial, dependendo também de condições biológicas e socioambientais, sendo a última mais citada (Zubkov et al., 2019). Quinze dos dezoito trabalhos fazem relações entre a condição genética, os fatores socioambientais e o comportamento violento. Mendes et al. (2009) são mais explícitos ao apontar os aspectos que podem influenciar no desenvolvimento da agressividade, juntamente aos fatores genéticos, sendo eles: uso de

substâncias psicoativas pela mãe durante a gestação, complicações durante o parto, aspectos relacionados à desnutrição, maus tratos e negligência na primeira infância, abandono escolar e privação de afetividade familiar. O motivo mais citado nos artigos foi o maltrato infantil.

Uma meta-análise realizada em 2014, por Byrd e Manuck (2014), sugere que a ação do MAO-A pode ser antagônica em indivíduos de gêneros diferentes; demonstrou que maus tratos associados a comportamento antissocial em homens, foram relacionados a baixa atividade da enzima MAO-A, enquanto a associação de maus tratos e desenvolvimento de comportamento antissocial em mulheres foi mais relacionado com a alta atividade da enzima MAO-A. Esse mesmo estudo também analisou a relação do tabagismo materno durante a gestação, não demonstrando resultados significativos entre esses fatores e o desenvolvimento de comportamento antissocial.

As diferenças encontradas entre mulheres e homens são atribuídas a localização do gene, no cromossomo X. Como o homem só possui um, quando afetado, tem maior risco de desenvolver a expressão desse gene, ou pode estar associado a inativação completa do cromossomo X no local de expressão da MAO-A, levando a uma expressão diferentes entre homens e mulheres (Beaver, DeLisi, Vaughn & Barnes, 2010; Byrd & Manuck, 2014).

Um estudo realizado por Beaver et al. (2010) também demonstrou resultados diferentes entre homens e mulheres. Participaram do estudo 2196 participantes de ambos os gêneros, e demonstrou que participantes homens que tinham baixa atividade da MAO-A tinham risco aumentado de participar de gangues e de usar armas. Esse resultado não foi reproduzido em mulheres.

Um outro estudo que também mostrou relação com os traumas de infância foi o realizado por Gorodetsky et al. (2014), utilizando uma população de 692 presos caucasianos e do gênero masculino na Itália Central. Foram aplicados testes para determinar a relação entre comportamento agressivo, hostilidade, impulsividade, personalidade e traumas na infância. Segundo os testes, traumas na infância estariam relacionados a comportamentos agressivos e de auto-agressividade, mas não relacionados a atos impulsivos ou hostis.

Os fatores biológicos foram citados em menor proporção nos estudos, dentre os motivos encontrados: alteração em estruturas cerebrais e/ou nos neurotransmissores, fatores hormonais, nutricionais e de gênero. Os estudos de imagens também demonstraram que a maioria dos indivíduos que realizaram crimes violentos possuíam menor proporção de substância cinzenta, podendo ser pelo fato de a enzima MAO-A ter papel no desenvolvimento neuronal, portanto, a falta ou a baixa atividade dessa enzima durante a gravidez pode levar a um desenvolvimento neural anormal (Mendes et al., 2009; Romero-Rebollar et al., 2015).

Além do MAO, vários outros genes podem estar relacionados à origem de comportamentos violentos, entretanto, possuir esses genes não é um pré-requisito para o cometimento de atos violentos, visto que existem outros fatores envolvidos para o desenvolvimento desse comportamento. Em estudo realizado com 114 presos que haviam cometido pelo menos um homicídio, todos eles apresentavam MAO-A de baixa atividade. Essas pessoas apresentavam uma hiperatividade dopaminérgica, que associada ao uso de substâncias psicoativas, pode levar a um aumento desse quadro, sendo por isso que muitas vezes as pessoas que cometem atos violentos estão sob efeito de drogas (Tiihonen et al., 2015).

Recentemente, o uso de variáveis genéticas vêm sendo usados em tribunais como uma tentativa de amenizar a pena dos condenados por crimes violentos. Um caso aconteceu recentemente na Itália, quando um condenado recebeu sentença reduzida por possuir esquizofrenia e durante o cometimento do crime estava sem fazer uso de suas medicações. Depois disso, o advogado de defesa realizou testes para avaliar as variantes de genes ligados ao comportamento, dentro eles o MAO-A, o resultado positivo dos testes fez o juiz reduzir um ano na sentença (Forzano et al., 2010; González-Tapia & Obsuth, 2015).

No entanto, Forzano et al. (2010) afirmam que o uso de variantes genéticas, como provas no tribunal para a diminuição da pena, é uma evidência científica fraca, visto que é necessário avaliar a relação dessa variante genética com os fatores socioambientais e biológicos. Vários outros autores concordam que o uso da genética não deve ser usado nos tribunais, um deles é Christopher Ferguson da Universidade de Stetson que afirmou: "De alguma forma, todos somos produtos da genética e do ambiente em que vivemos, mas não acho que isso tira da gente o livre-arbítrio ou a capacidade de distinguir certo e errado".

5. Considerações finais

Constatou-se, com o estudo, que a relação entre a baixa atividade da enzima MAO-A e fatores socioambientais estão associados ao comportamento antissocial, entre eles a conduta agressiva. Indivíduos que apresentaram alelo para tal característica apontaram taxa maior de manifestação desse comportamento e uma maior chance a cometer atos violentos, quando associados com fatores socioambientais como maus tratos na infância. Alguns pesquisadores obtiveram resultados diferentes ou insuficientes, o que mostra a necessidade de serem realizados mais estudos sobre o assunto.

Referências

Bethea, C. L., Phu, K., Kim, A., & Reddy, A. P. (2015). Androgen metabolites impact CSF amines and axonal serotonin via MAO-A and-B in male macaques. *Neuroscience*, *301*, 576-589.

Beaver, K. M., Barnes, J. C., & Boutwell, B. B. (2014). The 2-repeat allele of the MAOA gene confers an increased risk for shooting and stabbing behaviors. *Psychiatric quarterly*, 85(3), 257-265.

Beaver, K. M., DeLisi, M., Vaughn, M. G., & Barnes, J. C. (2010). Monoamine oxidase A genotype is associated with gang membership and weapon use. *Comprehensive Psychiatry*, 51(2), 130-134.

Beaver, K. M., Wright, J. P., Boutwell, B. B., Barnes, J. C., DeLisi, M., & Vaughn, M. G. (2013). Exploring the association between the 2-repeat allele of the MAOA gene promoter polymorphism and psychopathic personality traits, arrests, incarceration, and lifetime antisocial behavior. *Personality and Individual Differences*, *54*(2), 164-168.

Byrd, A. L., & Manuck, S. B. (2014). MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biological psychiatry*, 75(1), 9-17.

Chester, D. S., DeWall, C. N., Derefinko, K. J., Estus, S., Peters, J. R., Lynam, D. R., & Jiang, Y. (2015). Monoamine oxidase A (MAOA) genotype predicts greater aggression through impulsive reactivity to negative affect. *Behavioural brain research*, 283, 97-101.

Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, *18*(1), 9-12.

Fergusson, D. M., Boden, J. M., Horwood, L. J., Miller, A., & Kennedy, M. A. (2012). Moderating role of the MAOA genotype in antisocial behaviour. *The British Journal of Psychiatry*, 200(2), 116-123.

Forzano, F., Borry, P., Cambon-Thomsen, A., Hodgson, S. V., Tibben, A., De Vries, P., ... & Cornel, M. (2010). Italian appeal court: a genetic predisposition to commit murder?. *European journal of human genetics*, 18(5), 519-521.

Godar, S. C., Fite, P. J., McFarlin, K. M., & Bortolato, M. (2016). The role of monoamine oxidase A in aggression: Current translational developments and future challenges. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 69, 90-100.

González-Tapia, M. I., & Obsuth, I. (2015). "Bad genes" & criminal responsibility. *International journal of law and psychiatry*, 39, 60-71.

Gorodetsky, E., Bevilacqua, L., Carli, V., Sarchiapone, M., Roy, A., Goldman, D., & Enoch, M. A. (2014). The interactive effect of MAOA-LPR genotype and childhood physical neglect on aggressive behaviors in Italian male prisoners. *Genes, brain and behavior*, *13*(6), 543-549.

Klasen, M., Wolf, D., Eisner, P. D., Eggermann, T., Zerres, K., Zepf, F. D., ... & Mathiak, K. (2019). Serotonergic contributions to human brain aggression networks. *Frontiers in neuroscience*, *13*, 42.

Lösel, F., & Farrington, D. P. (2012). Direct protective and buffering protective factors in the development of youth violence. *American journal of preventive medicine*, 43(2), S8-S23.

Mendes, D. D., Mari, J. D. J., Singer, M., Barros, G. M., & Mello, A. F. (2009). Estudo de revisão dos fatores biológicos, sociais e ambientais associados com o comportamento agressivo. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *31*, S77-S85.

Romero-Rebollar, C., Ostrosky-Shejet, F., Camarena-Medellín, B., Bobes-León, M. A., Díaz-Galván, K. X., & Pérez-López, M. L. (2015). Brain morphometric correlates of MAOA-uVNTR polymorphism in violent behavior. *Revista Médica del Hospital General de México*, 78(1), 13-20.

Stetler, D. A., Davis, C., Leavitt, K., Schriger, I., Benson, K., Bhakta, S., ... & Bortolato, M. (2014). Association of low-activity MAOA allelic variants with violent crime in incarcerated offenders. *Journal of psychiatric research*, *58*, 69-75.

Tiihonen, J., Rautiainen, M. R., Ollila, H. M., Repo-Tiihonen, E., Virkkunen, M., Palotie, A., & Saarela, J. (2015). Genetic background of extreme violent behavior. *Molecular psychiatry*, 20(6), 786-792.

World Health Organization, & Krug, E. G. (2002). World report on violence and health. 2002.

Zubkov, E. A., Zorkina, Y. A., Orshanskaya, E. V., Khlebnikova, N. N., Krupina, N. A., & Chekhonin, V. P. (2019). Post-Weaning Social Isolation Disturbs Gene Expression in Rat Brain Structures. *Bulletin of experimental biology and medicine*, *166*(3), 364-368.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Alba Angélica Nunes Mouta – 20%

Lays Carollinne Soares de Carvalho – 15%

Eduardo Ferreira de Oliveira – 15%

Daniela Moura Parente Martins – 15%

Isadora Maria de Almeida Morais – 10%

Francisco Jander de Sousa Nogueira – 3%

Augusto César Beltrão da Silva – 3%

Oswaldo Lima Almendra Neto – 3%

Stefen Kesse Matos de Souza – 6%

Danielle Lais Lopes Barboza – 3%

Renata Paula Lima Beltrão – 10%