



Universidade de Brasília
Faculdade de Ceilândia
Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO MAOA uVNTR COM DESENVOLVIMENTO
DE ALCOOLISMO E TABAGISMO EM POPULAÇÃO IDOSA DO DISTRITO
FEDERAL

GABRIEL MOURA ALVES SEIXAS

Brasília
2022

GABRIEL MOURA ALVES SEIXAS

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO MAOA uVNTR COM O DESENVOLVIMENTO
DE ALCOOLISMO E TABAGISMO EM POPULAÇÃO IDOSA DO DISTRITO
FEDERAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.

Área de concentração: Mecanismo Básicos e Processos Biológicos em Saúde

Linha de Pesquisa: Mecanismos Moleculares e Funcionais da Saúde Humana

Temática: Mecanismos moleculares e funcionais da saúde de patologias humanas

Orientadora: Prof.^a Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva

Brasília
2022

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

SS462a	Seixas, Gabriel Moura Alves ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO MAOA u VNTR COM DESENVOLVIMENTO DE ALCOOLISMO E TABAGISMO EM POPULAÇÃO IDOSA DO DISTRITO FEDERAL / Gabriel Moura Alves Seixas; orientador Izabel Cristina Rodrigues da Silva . -- Brasília, 2022. 77 p. Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde) -- Universidade de Brasília, 2022. 1. Polimorfismo MAOA uVNTR. 2. Doenças Não Transmissíveis. 3. Transtorno Por Uso de Substâncias. 4. Diabetes. 5. Hipertensão Arterial. I. Cristina Rodrigues da Silva , Izabel , orient. II. Título.
--------	--

GABRIEL MOURA ALVES SEIXAS

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO MAOA uVNTR COM DESENVOLVIMENTO
DE ALCOOLISMO E TABAGISMO EM POPULAÇÃO IDOSA DO DISTRITO
FEDERAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação
em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade de
Ceilândia. Área de concentração: Mecanismo Básicos e
Processos Biológicos em Saúde. Linha de Pesquisa:
Mecanismos Moleculares e Funcionais da Saúde Humana

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva (Presidente)
(Universidade de Brasília – UnB)

Prof. Dr. Bruno Rogério de Souza
(Instituto Federal de Brasília -IFB)

Prof^a. Dra. Mariana Furio Franco Bernardes
(Centro Universitário ICESP - DF)

Prof^a. Dra. Daniela Castilho Orsi (Suplente)
(Universidade de Brasília – UnB)

AGRADECIMENTOS

À Deus, pois tudo provém dEle, tudo é por meio dEle, à minha família que sempre me apoiou e acreditou em mim, aos meus pais Anísio Seixas e Ednacy Seixas, pois tudo que sou devo a eles, por não medir esforços para que eu concluísse mais uma etapa da minha vida, a minha irmã Juliana Seixas que me ajudou a não desistir e me deu suporte para superar todos os desafios dessa etapa, aos meus pastores e discipulador que sempre me mostrou que tudo coopera para o bem daqueles que buscam a Deus.

A minha orientadora Prof^a. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva, que foi essencial em cada etapa da minha caminhada acadêmica, esteve ao meu lado nos momentos mais difíceis e não desistiu de mim, pelo contrário sempre acreditou que eu conseguiria e que era capaz de fazer muito mais. Até hoje são mais de 6 anos de trabalho em conjunto e contando, em todos esses anos sua dedicação, empenho, paixão por ser educadora e pesquisadora, seu comprometimento e profissionalismo me inspiram. Sou muito feliz em fazer parte dos seletos alunos que a senhora orientou e ensinou muito mais do que encontramos nos livros de patologia molecular.

A Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia e seu corpo docente, pelos ensinamentos e por me proporcionar crescimento intelectual e profissional.

Aos colegas de pesquisa do grupo de Patologia Molecular do laboratório de Análise Clínicas da UnB-FCE, que não mediram esforços para me ajudar. Em especial Caroline Fratelli e Calliandra Silva. Carol você é uma amiga incrível que levarei para sempre na minha vida.

Agradeço as agências de fomento que financiaram o estudo, FAP-DF e CNPQ.

Muito obrigado!

“Pouca ciência afasta o homem de Deus, porém
muita ciência a Deus o conduz”

Francis Bacon (1561-1626)

RELAÇÃO DE FIGURAS

Figura 1. Alterações e categorias biológicas do envelhecimento

Figura 2. Principais locais de impacto onde a MAO está envolvida no processo de envelhecimento e mecanismo

Figura 3. Localização dos sítios polimórficos do gene *MAOA*

Figura 4. Fluxograma do trabalho de pesquisa

RELAÇÃO DE TABELAS

Tabela 1. Frequência genotípica do polimorfismo uVNTR MAOA em idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos do Distrito Federal, Brasil.

Tabela 2. Frequência dos genótipos do polimorfismo MAOA uVNTR distribuídos segundo características clínicas e comportamentais em idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos do Distrito Federal, Brasil.

Tabela 3. Frequência dos genótipos do polimorfismo MAOA uVNTR distribuídos segundo as características sociais (Alcoolismo e Tabagismo) em idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos do Distrito Federal, Brasil.

Tabela 4. Frequência dos genótipos do polimorfismo MAOA uVNTR distribuídos de acordo com as interpretações do Inventário de Depressão de Beck (BDI) revisado em idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos do Distrito Federal, Brasil.

RELAÇÃO DE ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

ANEXO B – Termo de Guarda de Material Biológico

ANEXO C – Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO D – Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen)

ANEXO E – Ficha de Identificação

ANEXO F – Artigo submetido ao periódico HINDAWI - Journal of Aging Research

ANEXO G – Comprovante de submissão de artigo no periódico HINDAWI

ANEXO H - Norma de publicação do periódico HINDAWI

ANEXO I – Classificação Qualis do Periódico HINDAWI

RELAÇÃO DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
APOE	Apolipoproteína E
BDI	<i>Inventário de Depressão de Beck</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Covid-19	Doença por Coronavírus 19
DA	Dopamina
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DF	Distrito Federal
dL	Decilitro
DM	<i>Diabetes Mellitus</i>
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
dNTPs	Desoxirribonucleotídeo trifosfato
EP	Epinefrina
FOXO3	Fator de Transcrição da Caixa Forkhead 3
GWAS	Estudo de Associação Genômica Ampla – <i>do inglês: Genome Wide Association Studies (GWAS)</i>
H ₂ O ₂	peróxido de hidrogênio H ₂ O ₂
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
IGF1R	Receptor do Fator de Crescimento semelhante à Insulina 1
IL6	Interleucina 6
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
mM KCl	Cloreto de potássio
MAO	Monoamina oxidase,
MAO A	Monoammina oxidase A,
MAO B	Monoamina oxidase B
MAOA-H	Alelo de Alta atividade do gene <i>MAOA</i>
MAOA-L	Alelo de Baixa atividade do gene <i>MAOA</i>
MgCl ₂	Cloreto de magnésio

mM	Milimol
mRNA	Ácido ribonucleico mensageiro
N/A	Não se aplica
NE	Norepinefrina
NH ₃	amônia
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
<i>P</i>	<i>P valor</i>
Pb	Pares de base
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
ROS	Espécies Rreativas de Ooxigênio
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave – Coronavírus 2
Sig	<i>P valor</i>
SisGen	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado
SNC	Sistema nervoso central
SNP	Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNPs - do inglês <i>Single Nucleotide Polymorphisms</i>),
SPSS	<i>Package for the Social Sciences</i>
Taq	<i>Thermus aquaticus</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre Esclarecido
UBS	Unidade Básica de Saúde
VNTRs	polimorfismo de Repetições Consecutivas de Número Variável - do inglês <i>Variable Number Tandem Repeats</i>)

RESUMO

Introdução: A monoamina oxidase (MAO) está envolvida em diversos processos biológicos associados ao bem-estar e saúde mental, e alterações em sua função podem impactar diretamente em diversos transtornos mentais. Alguns transtornos mentais ocorrem concomitantemente em indivíduos com Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT). **Objetivo:** Analisar a frequência do genótipo funcional do polimorfismo MAOA uVNTR em uma população idosa com DCNT e associar essa frequência a características sociais que impactam no cotidiano dessa população. **Metodologia:** Foram selecionados idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos (DCNT), e seu gene MAOA foi genotipado para polimorfismo uVNTR. Um questionário foi aplicado para determinar as características sociais, clínicas e comportamentais, bem como as interpretações revisadas do Inventário de Depressão de Beck (BDI). **Resultados:** As variantes alélicas foram detectadas entre os participantes: 2R, 3R, 4R e o genótipo heterozigoto 3R/4R. Apenas os genótipos com o alelo 3R tiveram pacientes que marcaram sim para tabagismo e alcoolismo, e apenas com o genótipo 3R, isso foi significativo. Apesar de não ser estatisticamente significativo, apenas os genótipos 3R e 3R/4R apresentaram casos de depressão grave pelas interpretações revisadas do BDI. **Conclusão:** A presença do alelo 3R de baixa atividade do polimorfismo uVNTR MAOA em uma população idosa diagnosticada com DCNTs pode representar risco para o desenvolvimento de dependência de uso de substâncias (álcool e tabagismo).

Palavras-chave: polimorfismo MAOA uVNTR, diabetes, hipertensão arterial, transtorno por uso de substâncias, doenças não transmissíveis.

ABSTRACT

Background: Monoamine oxidase (MAO) is involved in several biological processes associated with well-being and mental health, and alterations in its function might directly impact various mental disorders. Some mental disorders concomitantly occur in individuals with Chronic Non-communicable Diseases (NCDs). **Objective:** Analyze the functional MAOA uVNTR polymorphism genotype frequency in an older adult population with NCDs and associate this frequency with social characteristics that impact this population's daily life. **Methodology:** Older adults diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both (NCDs) were selected, and their MAOA gene was genotyped for uVNTR polymorphism. A questionnaire was applied to determine social, clinical, and behavioral characteristics as well as the revised Beck Depression Inventory (BDI) interpretations. **Results:** The allelic variants were detected among the participants: 2R, 3R, 4R, and the 3R/4R heterozygous genotype. Only genotypes with the 3R allele had patients who marked yes for smoking and alcoholism, and only with the 3R genotype, this was significant. Although not statistically significant, only 3R and 3R/4R genotypes presented cases of severe depression per the revised BDI interpretations. **Conclusion:** The MAOA uVNTR polymorphism's low activity 3R allele presence in an older adult population diagnosed with NDCs may represent a risk for developing substance use (alcohol and smoking) dependence.

Keywords: MAOA uVNTR polymorphism, diabetes, arterial hypertension, substance use disorder, non-communicable disease

Sumário

INTRODUÇÃO.....	- 15 -
TEORIA DAS MONOAMINAS.....	- 19 -
POLIMORFISMO GENÉTICO.....	- 22 -
POLIMORFISMO GENÉTICO uVNTR da MAO-A.....	- 22 -
2 OBJETIVO	- 25 -
2.1. Objetivo geral	- 25 -
2.2. Objetivos específicos	- 25 -
3. Materiais e métodos	- 26 -
Participantes da pesquisa	- 26 -
Amostras.....	- 27 -
Consulta de enfermagem	- 28 -
Inventário de Depressão de Beck (BDI)	- 29 -
Extração de DNA	- 29 -
Genotipagem	- 30 -
Análise estatística	- 30 -
4. Resultados e discussão	- 31 -
5. Conclusões	- 35 -
6. Referências.....	- 36 -
8. ANEXOS.....	- 46 -
ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE	- 46 -
ANEXO B – Termo de Guarda de Material Biológico	48
ANEXO C – Comitê de Ética em Pesquisa	50
ANEXO D – Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen)	53
ANEXO E – Ficha de Identificação.....	54
Anexo F – Artigo submetido ao periódico HINDAWI - Journal of Aging Research....	56
Anexo G – Comprovante de submissão de artigo no periódico HINDAWI.....	67
Anexo H - Norma de publicação do periódico HINDAWI	68
Anexo I – Classificação Qualis do Periódico HINDAWI	75

INTRODUÇÃO

No último século, mundialmente se registrou um processo de transformação populacional, com uma redução nas taxas de natalidade e um aumento expressivo da população idosa ¹. A modificação da pirâmide etária traz consigo implicações para a estrutura organizacional da sociedade, e impulsionou estudos científicos para promover o envelhecimento funcional ², e para isto, investigações focam nas principais formas de gerenciamento de doenças que acometem essa população e traçam estratégias para reduzir as principais intercorrências de saúde nesta faixa etária ³.

Segundo as Nações Unidas, o número de idosos com 60 anos ou mais irá dobrar em 2050, então a previsão será de mais de 2,0 bilhões de pessoas nesta faixa em todo o mundo⁴. No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), em 2017 a população idosa do Brasil representava cerca de 14,6%, numa população geral de 207,3 milhões de habitantes⁵. Por outro lado, o Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA) prevê que no ano de 2100 a população idosa pode ter um aumento de 40%, já a população jovens (pessoas com menos de 15 anos) uma diminuição de aproximadamente 18%, concomitante a diminuição populacional comparada com os dias de hoje ⁶.

Neste cenário, também é relevante pontuar que o envelhecimento populacional traz consigo diversos desafios, impactando diretamente o assistencialismo, bem como o planejamento urbano, habitação, transporte, cuidados com a saúde, previdência social e assistência social nas diferentes comunidades ⁶.

Assim, entender as demandas da população idosa, e as traçar estratégias para resolvê-las é de suma importância para o desenvolvimento sadio da sociedade. Então, investigar quais são as principais queixas e promover discussões a respeito disso na comunidade acadêmica, provocará a constituição de um modelo de gerenciamento melhor das principais doenças dessa população bem como o envelhecimento funcional ⁷.

Dentre as principais afecções que acometem a saúde da pessoa idosa, as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) elas são caracterizadas por possuírem uma condição médica de longa duração, resultando numa combinação de fatores

genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais, sendo sua etiologia não infectocontagiosa. Inclui nessa classificação doenças cerebrovasculares e cardiovasculares, diabetes mellitus, doença respiratória crônicas e neoplasias (WHO, 2021⁸. Os principais fatores de riscos que permeiam a teoria das DCNT são : tabaco, inatividade física, uso indiscriminado do álcool e exacerbação de dietas não saudáveis⁹.

Complementarmente, As DCNTs são as principais causas de mortes em todo o mundo, em 2019 foram mais de 41 milhões de óbitos no globo¹⁰. Estima-se que a maioria das mortes aconteceram em países de baixa e média renda¹¹. Analisando a ótica do Brasil, as porcentagens não são diferentes, mais da metade dos óbitos foram por conta de DCNTs^{12,13}.

É digno de nota que, no final do ano 2019, a infecção por SARS-CoV-2 promoveu uma das maiores pandemias das últimas décadas, e evidenciou que pacientes com DCNT são os mais propensos a serem afetados pelo Covid-19, aumentando o risco de hospitalização e mortalidade, do que em idosos sem essas condições crônicas.¹⁴

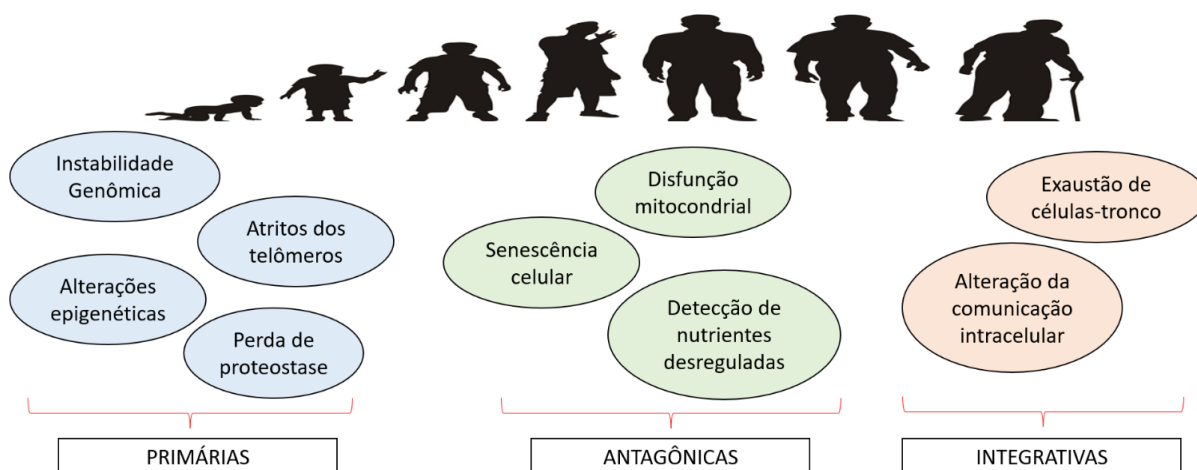
Durante a pandemia de Covid-19, observou-se que há uma importante relação da saúde mental com as DCNTs, e o gerenciamento das ambas intercorrências de saúde devem considerar-se todos aspectos ligados aos principais fatores de riscos^{15,16,17}. Principalmente na população idosa, que foi a mais impactada com o isolamento social e todas as comorbidades que carregam, bem como o risco de infecção^{18, 19}.

Com a pandemia de COVID-19 alguns aspectos sobre a senescência e a saúde mental foram de encontro com questionamentos sobre como é necessário atenuar as vulnerabilidades mentais dos idosos para promover um envelhecimento funcional, onde o bem estar físico e mental se mantem preservado^{10,18, 20,21}.

Por outro ângulo do processo de envelhecimento, estudos mostraram que, este transcurso apresenta múltiplas características em nível celular, que promovem o desequilíbrio e perda da homeostase²², sendo divididas em três categorias: a) Primárias – instabilidade genômica, atritos dos telômeros, alterações epigenéticas e perda de proteostase; b) Antagônicas: detecção de nutrientes desreguladas, disfunção mitocondrial, senescência celular e; c) Integrativas: exaustão de células-troncos, alteração da comunicação intracelular alteração da comunicação

intracelular, dá-se pelas mudanças na sinalização no nível celular, seja ela, endócrina, neuroendócrina ou neuronal, bem como a comunicação neuro-hormonal, uma das mais afetadas no processo de envelhecimento à medida que as reações inflamatórias aumentam o processo de imunovigilância tende a diminuir ²³. Estas categorias estão representadas na figura 1.

Figura 1. Alterações e categorias biológicas do envelhecimento



Fonte: Elaborado pelo autor

Com isto, o envelhecimento é o maior fator de risco para a maioria das DCNT, com ele o metabolismo é desregulado, levando uma exacerbação metabólica ²⁴, e pode resultar na resistência do organismo à insulina, consequentemente o diabetes tipo II ²⁵. Um outro fator que está vertiginosamente ligado entre o Envelhecimento e as DCNT é o processo inflamatório, a inflamação basal é aumentada com o decorrer da idade, levando ao um estado de envelhecimento inflamatório sendo caracterizado como a principal consequência da imunossenescência ²⁶.

Todos os sistemas do corpo sofrem com o envelhecimento, o sistema imune não é uma exceção, nesse período da vida ele apresenta muitas alterações, seu equilíbrio dinâmico é afetado por meio da senescência direta das células imunes e a consequência indiretas de senescência celular tecidual, enfraquecendo as barreiras do organismo, favorecendo a liberação de moléculas sinalizadoras às quais são respondidas pelas células imunes, todas essas alterações são denominadas de imunossenescência ²².

Em contrapartida, a senescência celular em organismos jovens contribui para a proteção contra o câncer e promove a homeostase tecidual, agindo para que a

proliferação de células danificadas seja anulada, quando comparados em organismos mais velhos os processos deletérios é mais presente, decorrente ao acúmulo de dano e a depuração defeituosa das células senescentes ²³.

Dessa maneira, o envelhecimento é um processo natural de declínio progressivo da funcionalidade dos sistemas que compõem o indivíduo, possuindo várias etapas moleculares ²⁷ que sofrem influência do ambiente e da genética ²⁸. Diversos genes são estudados para avaliar o processo de longevidade humana, a compreensão genética do envelhecimento possibilitará o desenvolvimento de estratégias de intervenção mais eficientes para melhorar a saúde humana ^{29,30}.

Polimorfismos genéticos de nucleotídeo único (SNP) tem muita influência no processo de longevidade, genes como a Apolipoproteína E (APOE), Interleucina 6 (IL6), Receptor do Fator de Crescimento semelhante à Insulina 1 (IGF1R) ^{30,31}, Sirtuína 3 (SIRT3) ³², Fator de Transcrição da Caixa Forkhead 3 (FOXO3) ^{34,35}. Em estudos independentes o gene que codifica o fator de transcrição FOXO3 apresenta uma forte relação com a longevidade ^{34,36}. A sinalização de insulina/IGF reduzida além de promover a regulação positiva de genes envolvidos na resistência ao estresse e homeostase de proteínas, promove a ativação do FOXO3 ^{34,37}. Os SNPs *FOXO3* estão associados a um aumento na expressão de *FOXO3* ³⁸, o que por sua vez, favorece a promoção da resistência contra o estresse ³⁹. O envelhecimento funcional está estritamente ligado com a detecção de nutrientes que interagem com a regulação do organismo, se tornando críticas para o processo de longevidade ^{23, 29,31}.

Os estudos de associação podem identificar a relação de variantes gênicas individuais a um determinado fenótipo. Avanços recentes na tecnologia do DNA e estudos de associação revelaram um número muito grande de variantes de suscetibilidade comum para traços complexos; no entanto, a tradução na prática de seu papel é complicada pela evidência de que tais variantes operam em conjunto para influenciar o fenótipo final. O maior desafio é representado pela contribuição genética relativamente pequena para a variação do fenótipo, que na vida humana foi estimada em aproximadamente 25% ⁴⁰ determinada por muitos genes, a maioria ainda não caracterizados ⁴¹, possivelmente pertencentes a pontos conservados ⁴².

Mesmo assim, análises dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) em genes pertencentes vias biológicas distintas foram associados ao fenótipo da

longevidade ^{43,44, 45; 46; 47}. Os estudos de associação genômica ampla ou *Genome Wide Association Studies* (GWAS) de longevidade humana em amostras mundiais (América do Norte, Europa e muito recentemente na China) não conseguiram propor novos potenciais determinantes genéticos da longevidade humana, somente a análise do DNA em si, sem avaliar o contexto clínico: apenas o locus TOMM40/APOE/APOC1, associado à longevidade, foi replicado em diferentes populações ^{41; 48; 49; 50}, enquanto rs2149954 em 5q33.3 ^{41; 51} e o locus FOXO3A ⁵² são os outros sinais que mostram associações específicas da população. Alguns autores tentaram analisar os efeitos epistáticos intragênicos ^{51,53} ou intergênicos entretanto o número de variantes genéticas foram limitados ^{54,55}.

Exemplificando, a análise do efeito conjunto de um conjunto SNP agrupado por via ou região de genes (análise baseada em via/grupo) sobre a longevidade humana foi realizada por Deelen e colaboradores ⁵⁶, que analisaram dados GWAS de 1.021 SNPs em 68 genes da via de sinalização de insulina-Igf1 (IIS) e 88 SNPs em 13 genes da via de manutenção de telômeros (MT). A comparação de dados genotípicos entre 403 nonagenários não aparentados do Estudo da Longevidade de Leiden e 1.670 controles populacionais mais jovens confirmou o papel da variação genética nas vias de IIS e MT na predisposição para a longevidade. Entretanto, enquanto o IIS tinha muitos genes associados com o traço, a associação da MT com a sobrevivência foi determinada principalmente pelo gene POT1. Da mesma forma, uma análise de 592 SNPs na via de reparo do DNA indicou associação de subprocessos desta via na longevidade humana ⁵⁷.

Entender dos processos ligados ao envelhecimento é de suma importância para o desenvolvimento de um mecanismo molecular causal desse processo que ainda necessita de muita pesquisa, bem como elaboração de estratégias de intervenções para proporcionar uma melhora na longevidade dos paciente ²³.

TEORIA DAS MONOAMINAS

A Monoamina oxidase (MAO) é uma enzima que está responsável pela regulação da concentração de aminas bioativas (tiramina, triptamina, feniletilamina, octopamina e 3-iodotiroilamina), bem como norepinefrina (NE), epinefrina e dopamina

(DA), também conhecidas como catecolaminas, outro substrato dessa enzima é a serotonina (5-HT), melatonina ⁵⁸.

Esta enzima foi descoberta em 1928 ⁵⁹, e sua ação foi descrita em células do fígado, rim e intestino em 1937 ⁶⁰. Consideravelmente, tornou-se um dos principais alvos terapêuticos e de pesquisa para doenças que acometem o sistema nervoso central (SNC) ^{61,62,63}.

Existe duas formas de MAO que são MAO-A e MAO-B. A forma MAO-A tem uma maior afinidade para metabolização serotonina, dopamina, noradrenalina e clorgilina (inibidor da monoamina oxidase - IMAO) ⁶⁴, já a MAO-B apresenta uma maior afinidade pelo neuromodulador chamado feniletilamina (PEA), benzilamina e a selegilina (inibidor da monoamina oxidase – IMAO) ^{65; 66}.

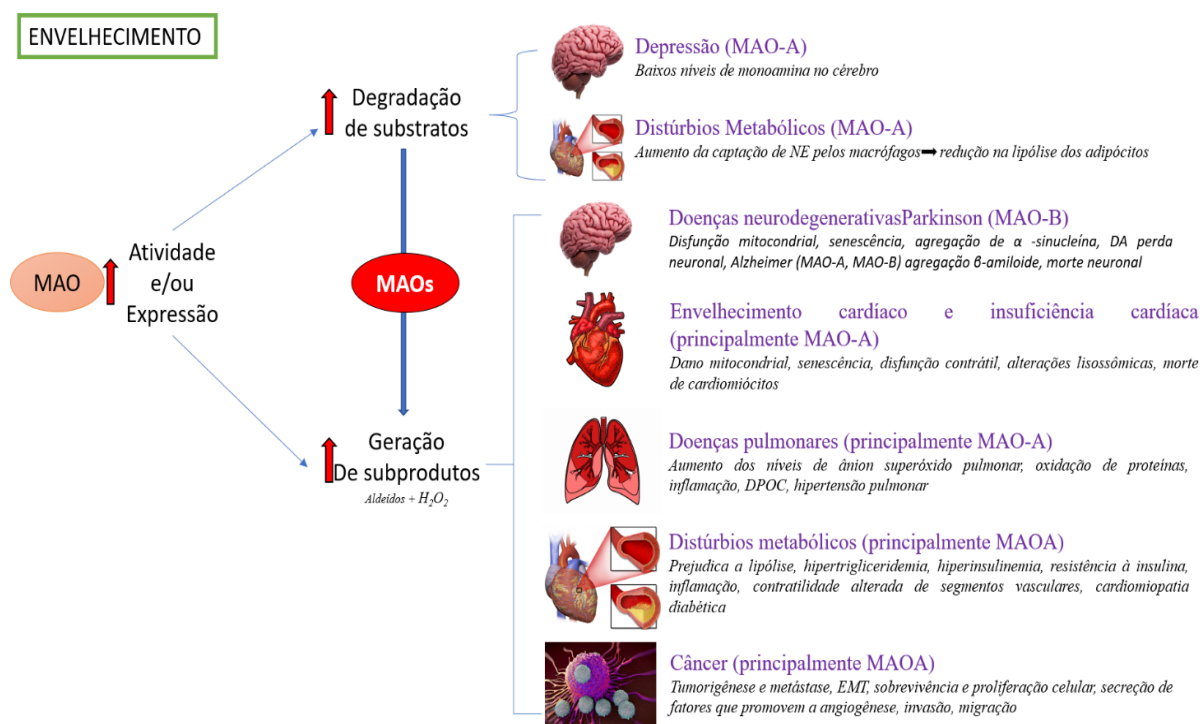
As isoenzimas ficam localizadas na membrana externa da mitocôndria e amplamente distribuídas por todo o corpo. A MAO-B, no SNC tem a especificidade e expressão maior em neuronios do núcleo da rafe que produzem serotonina, em células da glia e em neuronios histaminérgicos ⁶⁷, podem ser encontradas no fígado ⁶⁸, nas plaquetas sanguíneas e linfócitos ⁶⁹. Já a MAO-A ela se encontra nos neurônios catecolaminérgicos, responsáveis pela produção de dopamina, norepinefrina e epinefrina ⁷⁰, nos tecidos periféricos estará nos fibroblastos e placenta ⁷¹.

A regulação dos níveis e funções biológica dos neurotransmissores por meio da MAO acontece por meio da desaminação oxidativa, e esta reação produz aldeídos desidrogenases, peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e amônia(NH_3) ⁷². Sabe-se que o H_2O_2 , por ser uma das principais espécies reativas de oxigênio (ROS), desempenha uma papel fundamental no processo de perda neuronal no envelhecimento, e, conseqüentemente, no desenvolvimento de DCNT ⁷³ e distúrbios neurodegenerativos como a Doença de Parkinson ^{74,75}

Um dos possíveis mecanismos que ocorrem em determinadas doenças, principalmente as que estão associadas com à idade (neuronadegenerativas, câncer, cardiovascular), são aqueles interferentes na quantidade absoluta de MAO, essa frequente modulação ocorre tanto no nível de proteína expressa quanto em níveis de mRNA ⁷⁶.

Desta maneira, a ativação persistente da MAO em vários órgãos é caracterizada pelo aumento do estresse oxidativo, disponibilidade de substrato alterada ou ambos eventos acontecendo simultaneamente em pacientes idosos com DCNT, esse estresse oxidativo proveniente da liberação de subprodutos (aldeídos e H_2O_2), tem um papel fundamental na tumorigênese e metástase, por serem responsáveis pela indução da transição epitelial para mesenquimal (EMT), proliferação celular, estímulo da angiogênese. É digno de nota que esses subprodutos são capazes de provocar efeitos deletérios entre os órgãos, desenvolvendo distúrbios cardio-metabólicos, insuficiência cardíaca, obesidade, diabetes e demais consequências que estão associados com o envelhecimento, além de influenciar doenças neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer ⁷⁶. Na figura 2, temos a descrição das atividades da MAO-A em diferentes órgãos.

Figura 2. Principais locais de impacto onde a MAO está envolvida no processo de envelhecimento e mecanismo



Fonte: Elaborado pelo autor.

POLIMORFISMO GENÉTICO

A compreensão do ambiente com os fatores genéticos é de suma importância, pois diversos impactos na saúde do indivíduo acontecem por meio de alterações tanto no seu comportamento quanto na interferência genética e epigenética.

Entende-se por polimorfismo genético a mutação de nucleotídeos quando acometem acima de 1% da população, podendo acontecer em sequências codantes, não-codantes ou promotoras, com capacidade de alterar o fenótipo ⁷⁷.

Os polimorfismos genéticos apresentam em diversos formatos, sendo os mais conhecidos: processo de deleção, adição, substituição de base única ou variação no número de sequências repetidas. Essas ações no ácido desoxirribonucleico (DNA) são capazes de gerar uma infinidade de fenótipos, promovendo a diversidade humana, além do desenvolvimento de DCNT ⁷⁸.

Polimorfismo de Nucleotídeo Único (SNPs - do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*), polimorfismo de Repetições Consecutivas de Número Variável (VNTRs – do inglês *Variable Number Tandem Repeats*) e Repetições Consecutivas Curtas (STRs – do *Short Tandem Repeats*) são bastante estudados, onde o SNP constituem aproximadamente 90% das variações encontradas no genoma humano, agindo no desempenho genético e na tradução de proteínas ⁷⁹. Já os VNTRs que possuem repetições consecutivas de 10 a 64 pares de bases e STRs ou minissatélites possuem 2 a 9 pares de bases repetidos, são bastante utilizados no diagnóstico de exames pré-natais, análises de doenças entre outros estudos populacionais ^{79,80}

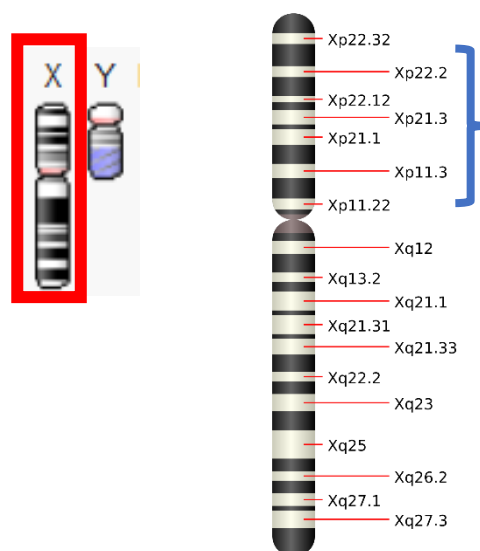
POLIMORFISMO GENÉTICO uVNTR da MAO-A

O gene da MAOA está localizado no cromossomo Xp21 – p11 (Figura 3), e apresenta, em seu promotor e região 5'UTR, um polimorfismo de repetição em tandem de nucleotídeos variável (VNTR) de 30 bp bem caracterizado (Manca et al 2018)., . Existem várias cópias do MAOA-upstream(u)VNTR que foram classificadas como: 2, 3, 3.5, 4, 5 ou 6. Esses diferentes alelos estão associados à atividade transcricional de MAOA ^{81,82 83}.

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 e 3 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 ^{82,83 84}.

Um estudo mais recente relatou que a atividade transcricional do *MAOA*-uVNTR aumenta em função das repetições, ou seja, os alelos 2R e 3R estão associados a menor atividade de transcrição e os alelos 3.5R, 4R e 5R a maior atividade de transcrição ⁸⁵. Nenhuma classificação funcional está disponível para o alelo 6R. Como o *MAOA* está situado no cromossomo X, os machos têm apenas uma cópia, enquanto as fêmeas têm duas cópias, portanto, as fêmeas podem ser homozigotas ou heterozigotas ⁸⁶.

Figura 3. Localização dos sítios polimórficos do gene *MAOA*



Fonte: Elaborado pelo autor.

Ademais, 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 ^{87,88}.

Diferentes estudos tentam avaliar o impacto da diversidade das variantes nos agravos à saúde das pessoas. Em um deles, 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, foram relatados como associados com agressividade impulsiva, problemas antissociais e delinquência violenta ^{88,89}.

Para mais, o genótipo 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 a *MAOA-H* ⁶¹. Diversos estudos indicam que a MAO-A é um dos alvos mais relevantes em distúrbios neurológicos, bem como na síndrome de Brunner que é causada pela mutação do *MAOA*, causando uma alteração na funcionalidade da proteína ⁹¹, o que a torna um foco terapêutico para diversos transtornos mentais ^{61,76,91}. Sabe-se que a relação gene e distúrbios mentais está sendo cada vez mais estudada, o que pode trazer maiores esclarecimentos, tanto sobre como a genética influencia, quanto o impacto do ambiente tem em cada indivíduo, de maneira que influencia no aparecimento e prognóstico de doenças ^{91,92}.

2 OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Investigar a relação entre a saúde mental e background genético em pacientes idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos e associar os fatores de riscos como etilismo e tabagismos com os genótipos encontrados nos pacientes. Todos os idosos foram atendidos em serviço de saúde localizado no Distrito Federal (Brasil).

2.2. Objetivos específicos

- Efetuar a genotipagem destes pacientes por meio da estratégia PCR para análise do polimorfismo da região promotora uVNTR da MAOA em amostras de sangue periférico;
- Investigar associação dos fatores de riscos das DCNTs (etilismo e tabagismo) com os genótipos e como podem impactar no cotidiano dos idosos.
- Relacionar o polimorfismo uVNTR da MAOA com a qualidade do sono, Diabetes Mellitus e Hipertensão Arterial.
- Executar testes estatísticos para avaliar a relação do perfil genético uVNTR da MAOA com os parâmetros do inventário Beck e outras características clínicas dos participantes da pesquisa.

3. Materiais e métodos

Participantes da pesquisa

Os participantes da pesquisa foram idosos voluntários usuários da Unidade Básica de Saúde (UBS) do DF no Distrito Federal (DF), Brasil, com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos. Os critérios de inclusão da população do estudo foram ter 60 anos ou mais (considerados idosos na legislação brasileira), estar em acompanhamento na UBS e ser capaz de compreender, verbalizar e responder às questões propostas. A amostra inicial foi N=40, com 19 participantes do sexo masculino e 21 do sexo feminino. A escolha dessas UBS deve-se as atividades de extensão desenvolvidas semanalmente pelo grupo de pesquisa em Saúde, Cuidado e Envelhecimento de práticas da Faculdade de Ceilândia.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Saúde do Distrito Federal aprovou o presente estudo (protocolo 1.355.211/2017). Todos os procedimentos foram realizados com a compreensão e consentimento por escrito dos participantes, seguindo os princípios do Conselho Nacional de Pesquisa da Resolução nº 46 (2012) da legislação brasileira e da Declaração de Helsinque. Após a obtenção do termo de consentimento por escrito, o material biológico dos participantes foi coletado para análise genética, bem como suas informações.

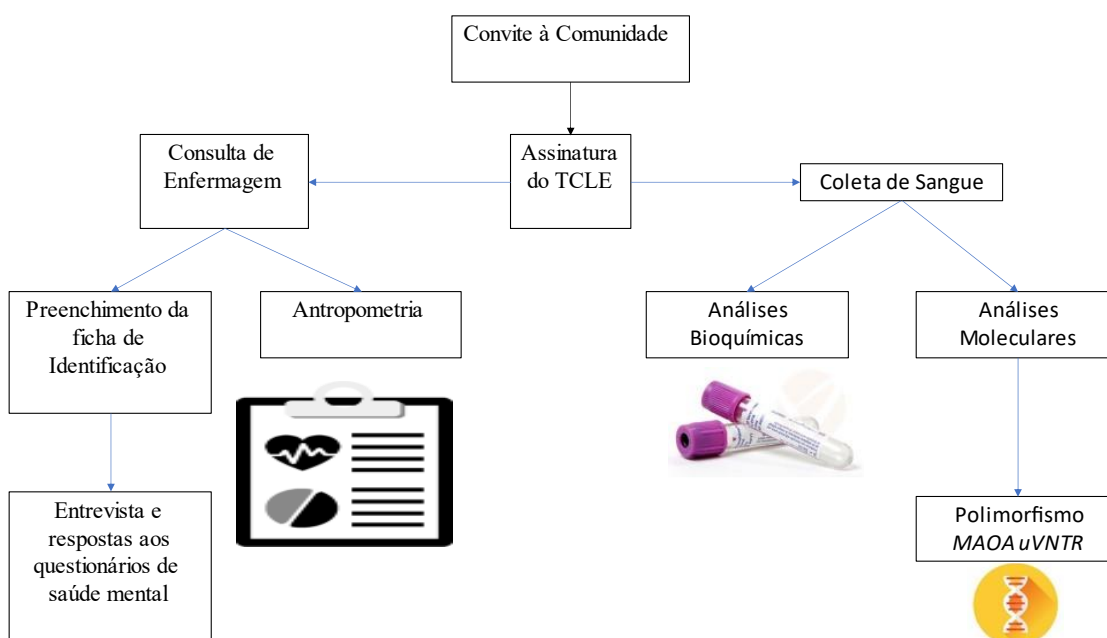
Todas os participantes foram informadas sobre os objetivos, métodos, benefícios e riscos da participação na pesquisa antes de assinarem o TCLE (Anexo A), concordando em participar como voluntárias nas etapas desta pesquisa. Por se tratar de uma coleta de sangue (acesso venoso periférico), os riscos são mínimos, pode gerar desconforto durante o procedimento de introdução da agulha na coleta, e eventualmente um pequeno hematoma no local puncionado. Antes de proceder com a coleta foi informado aos participantes sobre a possibilidade de haver um pequeno incômodo de dor no momento.

Os participantes foram informadas da possibilidade da desistência de participação na pesquisa a qualquer momento, sem implicar em prejuízos para si. Todas as etapas da pesquisa levaram em consideração a Resolução no 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, a qual dispõe sobre as normas das pesquisas com participação de seres humanos. Foram garantidos o sigilo e o anonimato das

participantes. A privacidade foi preservada por meio da substituição dos nomes por números de identificação em cada instrumento de coleta de dados.

Durante a coleta de dados, foi realizado aconselhamento as participantes visando à promoção da saúde e prevenção de doenças. Todas as participantes receberam cópia do resultado dos exames laboratoriais. Aquelas participantes que apresentaram alteração nos exames realizados foram encaminhadas para acompanhamento na UBS, e orientadas a agendar consulta com médico clínico na UBS ou em serviço de saúde de sua preferência.

Figura 4. Fluxograma do trabalho de pesquisa



Fonte: Elaborado pelo autor.

Amostras

Aproximadamente 15 mL de sangue venoso foram coletados após jejum de 12 horas de cada paciente. A segunda etapa consistiu na aplicação de um questionário estruturado para avaliação do perfil demográfico dos pacientes, composto por

questões fechadas referentes a sexo, idade, escolaridade, estilo de vida (tabagismo e etilismo) e condições clínicas (diagnóstico de hipertensão ou diabetes mellitus).

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE

O TCLE (Anexo A), de acordo com a Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) que dispõe sobre pesquisa com seres humanos, aplicado durante a palestra de explicação sobre a pesquisa.

Todos os idosos que demonstraram interesse em participar da pesquisa receberam informações detalhadas sobre a pesquisa e assinaram o TCLE.

Termo de Guarda de Material Biológico

O termo de guarda de material biológico (Anexo B) foi obtido de todos os participantes do presente estudo. Do qual autoriza ou não o armazenamento de dados e materiais biológicos coletados no âmbito da pesquisa. Todos os participantes tiveram acesso a seus dados genéticos, assim como tem direito de retirá-los do banco onde se encontram armazenados, a qualquer momento.

Consulta de enfermagem

Após a reunião foi agendado com as idosas uma consulta de enfermagem com duração entre quarenta minutos à uma hora. Os atendimentos aconteceram nas dependências das unidades básicas de saúde, sendo marcadas consultas individuais para cada participante, preservando a privacidade das mesmas. Durante a consulta realizou o preenchimento da ficha cadastro, e a assinatura do termo de guarda de material biológico.

A ficha de cadastro do participante incluía o preenchimento de variáveis sociodemográfica e hábitos de vida. A idosa tinha opção de responder as questões ou não. Também aferiu a pressão, e mensurou as medidas antropométricas (peso e altura). Todos os atendimentos foram realizados por enfermeiros e estudantes da graduação em enfermagem da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília, membros do Grupo de Pesquisa em Saúde, Cuidado e Envelhecimento, previamente treinados. Ao final da consulta foi entregue um bilhete com o dia e hora da coleta de sangue, que também foi realizada na UBS.

O peso foi mensurado por meio de uma balança antropométrica Micheletti – MIC-200 PPA com régua. Com capacidade máxima de duzentos quilogramas e precisão de cinquenta gramas. As idosas foram aconselhadas a irem para a consulta com vestes leves e de sandálias. Foram posicionadas em pé no centro da balança e descalças. A medida foi registrada em quilogramas. Para determinar a altura das idosas, utilizou a régua antropométrica retrátil acoplada à balança utilizada na mensuração do peso. Com as idosas posicionadas em pé, com os dois pés unidos e descalços, com a coluna ereta, e de costas. A medida foi registrada em metro.

Inventário de Depressão de Beck (BDI)

O Inventário de Depressão de Beck – um auto-relato de múltipla escolha com 21 questões – foi utilizado para mensurar os sintomas de depressão, sendo cada item avaliado em uma escala de 0 a 3. O escore total foi calculado pela soma dos escores dos 21 itens e variou de 0 a 63 pontos, com pontuações mais altas indicando maior gravidade dos sintomas (Beck et al. 1996[27]). A interpretação revisada do BDI é a seguinte: intervalo mínimo = 0-9, depressão leve = 10-16, depressão moderada = 17-29 e depressão grave = 30-63. (94, 95).

Extração de DNA

O DNA genômico foi extraído de aproximadamente 5,0mL de sangue periférico de cada paciente usando o PureLink® Genomic DNA MiniKit da empresa Invitrogen (catálogo nº k1820-02, lote nº 19339891), de acordo com o protocolo do fabricante. Uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio determinou a integridade do DNA. Subsequentemente, o DNA foi armazenado a -70°C até uso posterior.

Genotipagem

A técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) foi utilizada para a genotipagem do polimorfismo MAOA uVNTR. Cada reação continha: 4,0 µL de DNA genômico em uma concentração final de 2,5 ng/µL; 1,9µL de tampão 10x (10 mM Tris e 50 mM KCl); 0,38 µL de 50 mM MgCl₂ (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 1,5 µL de trifosfato de desoxirribonucleotídeo (dNTPs; 2,5 mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 0,2 µL de Taq- Polimerase (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 0,6 µL de cada um dos dois primers (MAOA-F: 5'-ACAGCCTCGCCGTGGAGAAG-3' e MAOA-R: 5'GAACGGACGCTCCATTCGGA-3' – 10 µM, tecnologias IDT); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 µL.

A reação de PCR foi realizada em um termociclador Techne Modelo TC-512 seguindo estas condições de termociclagem sequencial: desnaturação inicial a 95°C por 5 minutos, 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 30 segundos, anelamento a 55°C por 30 segundos e extensão a 72 °C por 30 segundos. Os produtos de PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose 3,0% (Amresco, Ohio, EUA) com tampão de corrida 0,5x TBE. Os géis foram corados com brometo de etídio e visualizados usando um sistema de documentação de gel ImageMaster VDS (Pharmacia Biotech, Uppsala, Suécia). O polimorfismo do promotor MAOA uVNTR foi interpretado com base em Sabol et al. (1998)(93), nos quais os tamanhos dos produtos de PCR para 2R, 3R, 4R e 5R foram 320 bp, 350 bp, 380 bp e 410 bp, respectivamente.

Análise estatística

A frequência genotípica do polimorfismo MAOA uVNTR foi analisada para os genótipos homozigotos 2R, 3R e 4R e genótipo heterozigoto 3R/4R. Esses genótipos foram analisados e distribuídos de acordo com as características sociais, clínicas e comportamentais dos pacientes e as interpretações revisadas do BDI. O teste do qui-quadrado de Pearson determinou se as diferenças intergrupos entre as frequências genotípicas das variantes 2R, 3R, 4R e 3R/4R eram significativas (p-valor < 0,05). O software SPSS (versão 27.0) foi usado para a análise estatística.

4. Resultados e discussão

Certos fatores genéticos podem corroborar com patologias e pontos etiológicos específicos, como uso de substâncias e transtornos mentais ^{97,98}. Por exemplo, o sistema de neurotransmissão monoaminérgico influencia diretamente as respostas que o uso de álcool promove no corpo ⁹⁹, produzindo efeitos recompensadores/reforçadores que aumentam a dopamina extracelular ¹⁰⁰. Assim, alterações nesses sistemas, genéticas ou epigenéticas, combinadas com fatores ambientais podem aumentar o alto risco de apresentar esses distúrbios ¹⁰¹

O presente estudo detectou em idosos diagnosticados com diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos (Doenças Crônicas Não Transmissíveis – DCNT) as seguintes variantes alélicas do polimorfismo uVNTR da MAOA: 2R, 3R, 4R e o genótipo heterozigoto 3R/4R (Tabela 1), sendo que apenas o alelo 4R apresenta alta atividade transcricional. Os alelos 3.5R, 5R e 6R não foram encontrados entre os participantes.

O alelo 3R foi o mais prevalente, seguido pelo 4R na população amostral (Tabela 1). Nenhum dos genótipos detectados apresentou associação significativa com o diagnóstico de diabetes mellitus ou hipertensão arterial sistêmica (doenças crônicas não transmissíveis – DCNT) nem com o sexo biológico ou padrão de sono dos pacientes (Tabela 2).

Tabela 1. Frequência genotípica do polimorfismo uVNTR MAOA em idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos do Distrito Federal, Brasil.

		Frequência	Porcentagem
Variantes	2r (baixa atividade)	3	7,50%
	3r (baixa atividade)	14	35,0%
	4r (alta atividade)	11	27,50%
	3r/4r (baixa atividade/ alta atividade)	12	30,00%
	Total	40	100,0%

Tabela 2. Frequência dos genótipos do polimorfismo MAOA uVNTR distribuídos segundo características clínicas e comportamentais em idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos do Distrito Federal, Brasil.

		Genotipagem do polimorfismo MAOA uVNTR								
		2R (baixa atividade)		3R (baixa atividade)		4R (alta atividade)		3R/4R (baixa atividade/ alta atividade)		
		N	% de N da linha	N	% de N da linha	N	% de N da linha	N	% de N da linha	P
Sexo	Femenino	3	14.3%	6	28.6%	4	19.0%	8	38.1%	0.148
	Masculino	0	0.0%	8	42.1%	7	36.8%	4	21.1%	
SAH	Sim	2	5.4%	14	37.8%	9	24.3%	12	32.4%	0.078
	Não	1	33.3%	0	0.0%	2	66.7%	0	0.0%	
DM	Sim	3	8.1%	13	35.1%	10	27.0%	11	29.7%	0.960
	Não	0	0.0%	1	33.3%	1	33.3%	1	33.3%	
Sono	normal	2	8.3%	8	33.3%	8	33.3%	6	25.0%	0.718
	Dificultad e em dormir	1	6.3%	6	37.5%	3	18.8%	6	37.5%	

HAS= Hipertensão Arterial; DM= Diabetes Mellitus

Curiosamente, apenas os genótipos com o alelo 3R tiveram pacientes que marcaram sim para tabagismo e alcoolismo, e apenas com o genótipo 3R, isso foi significativo (Tabela 3), implicando que aqueles com o alelo 3R podem estar em fator de risco para transtorno por uso de substâncias. Na literatura, indivíduos que apresentam esses alelos de baixa atividade têm sido relacionados, em contraste, tanto à estabilidade emocional ⁸⁶ quanto ao comportamento antissocial que promove a delinquência ¹⁰².

Em estudos com a população masculina turca, as variantes de baixa atividade (3R) do polimorfismo MAOA uVNTR foram relacionadas ao comportamento impulsivo em pessoas com transtorno por uso de álcool ¹⁰³. Da mesma forma, variantes de baixa atividade MAOA uVNTR (2R, 3R) foram associadas ao uso de tabaco em pacientes do sexo masculino que também tiveram episódios de abuso físico ¹⁰⁴. Semelhante aos estudos em humanos, Cervera-Juanes et al.¹⁰⁵ estudo em animais evidenciou que níveis mais baixos de atividade da MAOA influenciam a vulnerabilidade e dependência de álcool. Estudos associaram o uso do tabaco com uma redução significativa da capacidade e atividade da enzima MAO ¹⁰⁶ e inibição de sua funcionalidade ¹⁰⁷. Da

mesma forma, o consumo exacerbado de substâncias, como tabaco e álcool, tem sido associado à metilação do gene MAOA em mulheres ¹⁰⁸.

Tabela 3. Frequência dos genótipos do polimorfismo MAOA uVNTR distribuídos segundo as características sociais (Alcoolismo e Tabagismo) em idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos do Distrito Federal, Brasil.

	Tabagismo		P	OR(IC-95%)	Etilismo		P	OR(IC-95%)
	Sim	Não			Sim	Não		
2r (baixa atividade)	0	3	0,606	NA	0	3	0,723	NA
3r (baixa atividade)	5	9	0,014*	13,89 (1,42 – 135,55)	4	10	0,011*	INFINITO
4r (alta atividade)	0	11	0,123	NA	0	11	0,259	NA
3r/4r (baixa atividade/ alta atividade)	1	11	0,405	0,41 (0,04 – 4,02)	0	12	0,22	NA

Tabela 4. Frequência dos genótipos do polimorfismo MAOA uVNTR distribuídos de acordo com as interpretações do Inventário de Depressão de Beck (BDI) revisado em idosos com diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos do Distrito Federal, Brasil.

		<i>GENÓTIPO DO POLIMORFISMO MAOA uVNTR</i>				P
		2r (baixa - 34 -ti- dade)	3r (baixa atividade)	4r (alta atividade)	3r/4r (baixa atividade/ alta atividade)	
		% de N da coluna	% de N da coluna	% de N da coluna	% de N da coluna	
Interpretação o Inventário Beck	Intervalo mínimo	66.7%	42.9%	36.4%	50.0%	0.790
	Leve	33.3%	28.6%	36.4%	16.7%	0.753
	Moderado	0.0%	21.4%	27.3%	25.0%	0.785
	Grave	0.0%	7.1%	0.0%	8.3%	0.764

Embora sem significância estatística, apenas os genótipos 3R e 3R/4R do polimorfismo MAOA uVNTR apresentaram casos de depressão grave de acordo com as interpretações do Inventário de Depressão de Beck (BDI) revisado (Tabela 4). Esses resultados são semelhantes ao estudo ⁴³, no qual pacientes com o alelo 3R e genótipo 3R/4R tendem a apresentar sintomas de depressão grave, ligando diretamente esse polimorfismo ao Transtorno Depressivo Maior (TDM).

Portanto, investiguem a quantidade sorológica da proteína MAO para verificar sua expressão e analisem a epigenética desse gene, analisar o perfil inflamatório e correlacionar com processos caracterizante do envelhecimento, apiar a população para ter um maior grau de características demográficas para analisar o comportamento do polimorfismo em diferentes pacientes. Essas adições podem ajudar a responder perguntas relevantes para a etiologia dos transtornos mentais e de uso de substâncias.

5. Conclusões

Semelhante a outros achados científicos, nosso estudo corrobora que idosos brasileiros diagnosticados com diabetes mellitus, hipertensão arterial ou ambos (Doenças Crônicas Não Transmissíveis - DCNT) que possuíam o alelo de baixa atividade (3R) do polimorfismo MAOA uVNTR apresentaram maior risco para a doença. desenvolvimento de dependência de álcool e tabagismo. Assim, a presença desse polimorfismo funcional impacta a vida desses idosos.

6. Referências

1. Mercer, A. J. "Updating the epidemiological transition model." *Epidemiology & Infection* 146.6 (2018): 680-687.
2. Dev R, Zaslavsky O, Cochrane B, Eagen T, Woods NF. Healthy aging through the lens of community-based practitioners: a focus group study. *BMC Geriatr*. 2020 Jun 15;20(1):211. doi: 10.1186/s12877-020-01611-x. PMID: 32539780; PMCID: PMC7296747.
3. World Health Organization. "WHO package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care." (2020).
4. United Nations. World Population Prospects: the 2017 Revision: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/WPP2017_KeyFindings.pdf (acessado em março de 2022)
5. PNAD, IBGE. "população idosa cresce 16, 0% frente a 2012 e chega a 29, 6 milhões." *IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística* (2017): 6-10.
6. Bonifácio, Gabriela Marise de Oliveira, and Raquel Rangel de Meireles Guimarães. *Projeções populacionais por idade e sexo para o Brasil até 2100*. No. 2698. Texto para Discussão, 2021.
7. Bollars C, Naseri T, Thomsen R, Varghese C, Sørensen K, de Vries N, Meertens R. Adapting the WHO package of essential noncommunicable disease interventions, Samoa. *Bull World Health Organ*. 2018 Aug 1;96(8):578-583. doi: 10.2471/BLT.17.203695. Epub 2018 Jun 28. PMID: 30104798; PMCID: PMC6083394.
8. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland: Available from: http://africahealthforum.afro.who.int/first-edition/IMG/pdf/global_action_plan_for_the_prevention_and_control_of_ncds_2013-2020.pdf. Acessado em Março de 2022
9. World Health Organization. WHO tools to prevent and control noncommunicable diseases? Noncommunicable diseases and mental health. 2013. Available from: <https://www.who.int/nmh/ncd-tools/en/>. Acessado em Março de 2022
10. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et al. Public health action plan to integrate mental health promotion and mental illness prevention with

- chronic disease prevention, 2011–2015. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 2011.
11. Kazibwe, Joseph, Phuong Bich Tran, and Kristi Sidney Annerstedt. "The household financial burden of non-communicable diseases in low-and middle-income countries: a systematic review." *Health research policy and systems* 19.1 (2021): 1-15.
 12. Shi X, Lima SMdS, Mota CMdM, Lu Y, Stafford RS, Pereira CV. Prevalence of Multimorbidity of Chronic Noncommunicable Diseases in Brazil: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill* 2021;7(11):e29693
 13. Malta, Deborah Carvalho, et al. "Probability of premature death for chronic non-communicable diseases, Brazil and Regions, projections to 2025." *Revista Brasileira de Epidemiologia* 22 (2019): e190030.
 14. Mesenburg, Marilia Arndt, et al. "Chronic non-communicable diseases and COVID-19: EPICOID-19 Brazil results." *Revista de Saúde Pública* 55 (2021): 38.
 15. Afonso, Pedro. "The impact of the COVID-19 pandemic on mental health." *Acta medica portuguesa* 33.5 (2020): 356-357.
 16. Rajkumar, Ravi Philip. "COVID-19 and mental health: A review of the existing literature." *Asian journal of psychiatry* 52 (2020): 102066.
 17. Robinson, Eric, et al. "A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies comparing mental health before versus during the COVID-19 pandemic in 2020." *Journal of affective disorders* 296 (2022): 567-576.
 18. Girdhar, Ritika, Vivek Srivastava, and Sujata Sethi. "Managing mental health issues among elderly during COVID-19 pandemic." *Journal of geriatric care and research* 7.1 (2020): 32-5.
 19. Lee, Kunho, Goo-Churl Jeong, and JongEun Yim. "Consideration of the psychological and mental health of the elderly during COVID-19: A theoretical review." *International journal of environmental research and public health* 17.21 (2020): 8098.
 20. Banerjee, Debanjan. "'Age and ageism in COVID-19': Elderly mental health-care vulnerabilities and needs." *Asian journal of psychiatry* 51 (2020): 102154.
 21. Tsapanou, Angeliki, et al. "The impact of COVID-19 pandemic on people with mild cognitive impairment/dementia and on their caregivers." *International Journal of Geriatric Psychiatry* 36.4 (2021): 583-587.

22. Rodrigues, Leane Perim, et al. "Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots." *Cytokine & Growth Factor Reviews* 59 (2021): 9-21.
23. López-Otín, Carlos, et al. "The hallmarks of aging." *Cell* 153.6 (2013): 1194-1217.
24. Barzilai, Nir, et al. "The critical role of metabolic pathways in aging." *Diabetes* 61.6 (2012): 1315-1322.
25. Barzilai, Nir, Ana Maria Cuervo, and Steve Austad. "Aging as a biological target for prevention and therapy." *Jama* 320.13 (2018): 1321-1322.
26. Salvioli, Stefano, et al. "Immune system, cell senescence, aging and longevity-inflamm-aging reappraised." *Current Pharmaceutical Design* 19.9 (2013): 1675-1679.
27. Mahmoudi, Salah, and Anne Brunet. "Aging and reprogramming: a two-way street." *Current opinion in cell biology* 24.6 (2012): 744-756.
28. Kennedy, Brian K., et al. "Geroscience: linking aging to chronic disease." *Cell* 159.4 (2014): 709-713.
29. Singh PP, Demmitt BA, Nath RD, Brunet A. The Genetics of Aging: A Vertebrate Perspective. *Cell*. 2019 Mar 21;177(1):200-220. doi: 10.1016/j.cell.2019.02.038. PMID: 30901541; PMCID: PMC7592626.
30. Finch, Caleb E., and Rudolph E. Tanzi. "Genetics of aging." *Science* 278.5337 (1997): 407-411.
31. Giuliani, Cristina, Paolo Garagnani, and Claudio Franceschi. "Genetics of human longevity within an eco-evolutionary nature-nurture framework." *Circulation Research* 123.7 (2018): 745-772.
32. Suh, Yousin, et al. "Functionally significant insulin-like growth factor I receptor mutations in centenarians." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105.9 (2008): 3438-3442.
33. D. Albani, E. Ateri, S. Mazzuco, A. Ghilardi, S. Rodilossi, G. Biella, F. Ongaro, P. Antuono, P. Boldini, E. Di Giorgi, et al. **Modulation of human longevity by SIRT3 single nucleotide polymorphisms in the prospective study "Treviso Longeva (TRELONG)"** Age (Dordr.), 36 (2014), pp. 469-478
34. Martins, Rute, Gordon J. Lithgow, and Wolfgang Link. "Long live FOXO: unraveling the role of FOXO proteins in aging and longevity." *Aging cell* 15.2 (2016): 196-207.

35. Willcox, Bradley J., et al. "FOXO3A genotype is strongly associated with human longevity." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105.37 (2008): 13987-13992.
36. Bao JM, Song XL, Hong YQ, Zhu HL, Li C, Zhang T, Chen W, Zhao SC, Chen Q. Association between FOXO3A gene polymorphisms and human longevity: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2014 May-Jun;16(3):446-52. doi: 10.4103/1008-682X.123673. PMID: 24589462; PMCID: PMC4023376.
37. Webb, Ashley E., and Anne Brunet. "FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control." *Trends in biochemical sciences* 39.4 (2014): 159-169.
38. Flachsbart, Friederike, et al. "Identification and characterization of two functional variants in the human longevity gene FOXO3." *Nature communications* 8.1 (2017): 1-12.
39. Li, Ning, et al. "Association study of polymorphisms in FOXO3, AKT1 and IGF-2R genes with human longevity in a Han Chinese population." *Oncotarget* 7.1 (2016): 23.
40. Herskind, Anne Maria, et al. "The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900." *Human genetics* 97.3 (1996): 319-323.
41. Deelen, J. , Beekman, M. , Uh, H. W. , Broer, L. , Ayers, K. L. , Tan, Q. , ... Slagboom, P. E. (2014). Genome-wide association meta-analysis of human longevity identifies a novel locus conferring survival beyond 90 years of age. *Human Molecular Genetics*, **23**(16), 4420–4432.
42. Johnson, S. C. , Dong, X. , Vijg, J. , & Suh, Y. (2015). Genetic evidence for common pathways in human age-related diseases. *Aging Cell*, **14**, 809–817.
43. Soerensen, M. , Dato, S. , Tan, Q. , Thinggaard, M. , Kleindorp, R. , Beekman, M. , ... Christiansen, L. (2012). Human longevity and variation in GH/IGF-1/insulin signaling, DNA damage signaling and repair and pro/antioxidant pathway genes: Cross sectional and longitudinal studies. *Experimental Gerontology*, **47**(5), 379–387.
44. Dato, S. , Crocco, P. , D'Aquila, P. , de Rango, F. , Bellizzi, D. , Rose, G. , & Passarino, G. (2013). Exploring the role of genetic variability and lifestyle in oxidative stress response for healthy aging and longevity. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**(8), 16443–16472

45. Rose, G. , Crocco, P. , De Rango, F. , Corsonello, A. , Lattanzio, F. , De Luca, M. , & Passarino, G. (2015). Metabolism and successful aging: Polymorphic variation of syndecan-4 (SDC4) gene associate with longevity and lipid profile in healthy elderly Italian subjects. *Mechanisms of Ageing and Development*, **150**, 27–33.
46. Crocco, P. , Montesanto, A. , Passarino, G. , & Rose, G. (2016). Polymorphisms falling within putative miRNA target sites in the 3'UTR region of SIRT2 and DRD2 genes are correlated with human Longevity. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **71**(5), 586–592.
47. De Luca, M. , Crocco, P. , De Rango, F. , Passarino, G. , & Rose, G. (2016). Association of the Laminin, Alpha 5 (LAMA5) rs4925386 with height and longevity in an elderly population from Southern Italy. *Mechanisms of Ageing and Development*, **155**, 55–59.
48. Lin, R. , Zhang, Y. , Yan, D. , Liao, X. , Gong, G. , Hu, J. , ... Cai, W. (2016). Association of common variants in TOMM40/APOE/APOC1 region with human longevity in a Chinese population. *Journal of Human Genetics*, **61**(4), 323–328.
49. Newman, A. B. , Walter, S. , Lunetta, K. L. , Garcia, M. E. , Slagboom, P. E. , Christensen, K. , ... Murabito, J. M. (2010). A meta-analysis of four genome-wide association studies of survival to age 90 years or older: The Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology Consortium. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **65**(5), 478–487.
50. Sebastiani, P. , Solovieff, N. , Dewan, A. T. , Walsh, K. M. , Puca, A. , Hartley, S. W. , ... Perls, T. T. (2012). Genetic signatures of exceptional longevity in humans. *PLoS ONE*, **7**(1), e29848.
51. Zeng, Y. , Nie, C. , Min, J. , Liu, X. , Li, M. , Chen, H. , ... Vaupel, J. W. (2016). Novel loci and pathways significantly associated with longevity. *Scientific Reports*, **6**, 21243.
52. Broer, L. , Buchman, A. S. , Deelen, J. , Evans, D. S. , Faul, J. D. , Lunetta, K. L. , ... Murabito, J. M. (2015). GWAS of longevity in CHARGE consortium confirms APOE and FOXO3 candidacy. *Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **70**(1), 110–118.
53. Tan, Q. , Soerensen, M. , Kruse, T. A. , Christensen, K. , & Christiansen, L. (2013). A novel permutation test for case-only analysis identifies epistatic effects on human longevity in the FOXO gene family. *Aging Cell*, **12**(4), 690–694.

54. Napolioni, V. , Giannì, P. , Carpi, F. M. , Predazzi, I. M. , & Lucarini, N. (2011a). APOE haplotypes are associated with human longevity in a Central Italy population: Evidence for epistasis with HP 1/2 polymorphism. *Clinica Chimica Acta*, **412**(19–20), 1821–1824.
55. Napolioni, V. , Carpi, F. M. , Giannì, P. , Sacco, R. , Di Blasio, L. , Mignini, F. , ... Persico, A. M. (2011b). Age- and gender-specific epistasis between ADA and TNF- α influences human life-expectancy. *Cytokine*, **56**(2), 481–488
56. Deelen, J. , Uh, H. W. , Monajemi, R. , van Heemst, D. , Thijssen, P. E. , Böhringer, S. , ... Beekman, M. (2013). Gene set analysis of GWAS data for human longevity highlights the relevance of the insulin/IGF-1 signaling and telomere maintenance pathways. *Age (Dordr)*, **35**(1), 235–249.
57. Debrabant, B. , Soerensen, M. , Flachsbar, F. , Dato, S. , Mengel-From, J. , Stevnsner, T. , ... Christiansen, L. (2014). Longevidade humana e variação na resposta e reparo de danos ao DNA: Estudo da contribuição de subprocessos usando análise competitiva de conjuntos de genes . *European Journal of Human Genetics* , **22** (9), 1131-1136.
58. Bortolato, Marco, et al. "Social deficits and perseverative behaviors, but not overt aggression, in MAO-A hypomorphic mice." *Neuropsychopharmacology* 36.13 (2011): 2674-2688.
59. Hare, Mary Liliás Christian. "Tyramine oxidase: A new enzyme system in liver." *Biochemical Journal* 22.4 (1928): 968.
60. Pugh, Caecilia Elisabeth Mary, and Juda Hirsch Quastel. "Oxidation of aliphatic amines by brain and other tissues." *Biochemical Journal* 31.2 (1937): 286.
61. Zeller, E., and Barsky, J. (1952). *in vivo* inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 81, 459–461. doi: 10.3181/00379727-81-19910
62. Slotkin, Theodore A. "Mary Bernheim and the discovery of monoamine oxidase." *Brain research bulletin* 50.5-6 (1999).
63. Jo, Geunhyeong, et al. "Discovery of monoamine oxidase A inhibitors derived from in silico docking." *Bulletin of the Korean Chemical Society* 33.11 (2012): 3841-3844.
64. Johnston, J. P. "Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue." *Biochemical pharmacology* 17.7 (1968): 1285-1297.

65. Knoll, J. "Some puzzling pharmacological demonstration for monoamine oxidase inhibition." *Adv Biochem Psychopharmacol* 5 (1972): 393-408.
66. Youdim, Moussa BH, and Y. S. Bakhle. "Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness." *British journal of pharmacology* 147.S1 (2006): S287-S296.
67. Binda, Claudia, Andrea Mattevi, and Dale E. Edmondson. "Structural properties of human monoamine oxidases A and B." *International review of neurobiology* 100 (2011): 1-11.
68. Billett, E. Ellen. "Monoamine oxidase (MAO) in human peripheral tissues." *Neurotoxicology (Park Forest South)* 25.1-2 (2004): 139-148.
69. Bortolato, Marco, and Jean C. Shih. "Behavioral outcomes of monoamine oxidase deficiency: preclinical and clinical evidence." *International review of neurobiology* 100 (2011): 13-42.
70. Riederer, P., et al. "Localization of MAO-A and MAO-B in human brain: a step in understanding the therapeutic action of L-deprenyl." *Advances in Neurology* 45 (1987): 111-118.
71. Egashira T, Yamanaka Y. Further studies on the synthesis of A-form monoamine oxidase. *Jpn J Pharmacol.* 1981 Oct;31(5):763-70. doi: 10.1254/jjp.31.763. PMID: 6273631.
72. Menazza, Sara, et al. "Oxidative stress by monoamine oxidases is causally involved in myofiber damage in muscular dystrophy." *Human molecular genetics* 19.21 (2010): 4207-4215.
73. Sturza, Adrian, et al. "Monoamine oxidase-related vascular oxidative stress in diseases associated with inflammatory burden." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2019 (2019).
74. Naoi, Makoto, Wakako Maruyama, and Masayo Shamoto-Nagai. "Type A and B monoamine oxidases distinctly modulate signal transduction pathway and gene expression to regulate brain function and survival of neurons." *Journal of Neural Transmission* 125.11 (2018): 1635-1650.
75. Mathew, Bijoy, et al. "Emerging therapeutic potentials of dual-acting MAO and AChE inhibitors in Alzheimer's and Parkinson's diseases." *Archiv der Pharmazie* 352.11 (2019): 1900177.
76. Santin, Yohan, et al. "Monoamine oxidases in age-associated diseases: New perspectives for old enzymes." *Ageing research reviews* 66 (2021): 101256.

77. Salazar-Pelaéz, Lina María, et al. "Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia, Colômbia." *Archives of Oral Research* 8.1 (2012).
78. Haycock, Philip C., et al. "Association between telomere length and risk of cancer and non-neoplastic diseases: a Mendelian randomization study." *JAMA oncology* 3.5 (2017): 636-651.
79. Schmiedel, Benjamin J., et al. "Impact of genetic polymorphisms on human immune cell gene expression." *Cell* 175.6 (2018): 1701-1715.
80. Sarwar, Sumbal, and Shahida Hasnain. "Association of variable number of tandem repeats (VNTR) and T941G polymorphism of monoamine oxidase (MAO-A) gene with aggression in Pakistani subjects." *African health sciences* 21.1 (2021): 180-8.
81. Naoi, Makoto, Peter Riederer, and Wakako Maruyama. "Modulation of monoamine oxidase (MAO) expression in neuropsychiatric disorders: genetic and environmental factors involved in type A MAO expression." *Journal of Neural Transmission* 123.2 (2016): 91-106.
82. Kolla, Nathan J., and Sarah A. Vinette. "Monoamine oxidase a in antisocial personality disorder and borderline personality disorder." *Current behavioral neuroscience reports* 4.1 (2017): 41-48.
83. Liu, Zichao, et al. "MAOA variants and genetic susceptibility to major psychiatric disorders." *Molecular neurobiology* 53.7 (2016): 4319-4327.
84. Chang, Hsin-I., et al. "MAOA-VNTR genotype effects on ventral striatum-hippocampus network in Alzheimer's disease: analysis using structural covariance network and correlation with neurobehavior performance." *Molecular neurobiology* 56.6 (2019): 4518-4529.
85. Beach, Steven RH, et al. "Child maltreatment moderates the association of MAOA with symptoms of depression and antisocial personality disorder." *Journal of family psychology* 24.1 (2010): 12.
86. Rodríguez-Ramos, Ángel, et al. "Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women." *Brain and behavior* 9.9 (2019): e01376.
87. Harro, Jaanus, and Lars Oreland. "The role of MAO in personality and drug use." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 69 (2016): 101-111.

88. Perkovic, Matea Nikolac, et al. "Monoamine oxidase and agitation in psychiatric patients." *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 69 (2016): 131-146.
89. Jones, Danielle N., and Mary Ann Raghanti. "The role of monoamine oxidase enzymes in the pathophysiology of neurological disorders." *Journal of Chemical Neuroanatomy* 114 (2021): 101957.
90. Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & van Oost, B. A.. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutatio in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262(5133),578–580. <https://doi.org/10.1126/scien ce.8211186>
91. Ziegler, Christiane, and Katharina Domschke. "Epigenetic signature of MAOA and MAOB genes in mental disorders." *Journal of neural transmission* 125.11 (2018): 1581-1588.
92. Zhao, Ming-Zhe, Xu-Sheng Song, and Jing-Song Ma. "Genex environment interaction in major depressive disorder." *World Journal of Clinical Cases* 9.31 (2021): 9368.
93. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet.* 1998 Sep;103(3):273-9. doi: 10.1007/s004390050816. PMID: 9799080.578–580. <https://doi.org/10.1126/scien ce.8211186>
94. Beck, Aaron T., Robert A. Steer, and Gregory K. Brown. *Beck depression inventory (BDI-II)*. Vol. 10. London, UK: Pearson, 1996.
95. Smarr, Karen L., and Autumn L. Keefer. "Measures of depression and depressive symptoms: Beck depression Inventory-II (BDI-II), center for epidemiologic studies depression scale (CES-D), geriatric depression scale (GDS), hospital anxiety and depression scale (HADS), and patient health Questionnaire-9 (PHQ-9)." *Arthritis care & research* 63.S11 (2011): S454-S466.
96. Beck, Aaron T., Robert A. Steer, and Gregory K. Brown. *Beck depression inventory*. New York:: Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
97. HARTZ, Sarah M.; BIERUT, Laura J. Genetics of addictions. *Clinics in laboratory medicine*, v. 30, n. 4, p. 847-864, 2010.
98. LI, Ming D.; BURMEISTER, Margit. New insights into the genetics of addiction. *Nature Reviews Genetics*, v. 10, n. 4, p. 225-231, 2009.

99. Koob, George F. "Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder." *Behavioral neurobiology of alcohol addiction* (2011): 3-30. Pierce, R. Christopher; Kumaresan, Vidhya. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse?. **Neuroscience & biobehavioral reviews**, v. 30, n. 2, p. 215-238, 2006.
100. Semmler, Alexander, et al. "Alcohol abuse and cigarette smoking are associated with global DNA hypermethylation: results from the German Investigation on Neurobiology in Alcoholism (GINA)." *Alcohol* 49.2 (2015): 97-101.
101. Rodríguez-Ramos, Ángel, et al. "Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women." *Brain and behavior* 9.9 (2019): e01376.
102. Cooke, Eric M., et al. "The relationship between the MAOA-uVNTR polymorphism, delinquent peer affiliation, and antisocial behavior with a consideration of sex differences." *Psychiatric Quarterly* 89.4 (2018): 841-853.
103. KAYA, Hasan et al. Predictors of Alcohol Use Disorder: MAOA Gene VNTR Polymorphism, Impulsivity, and Personality Traits. *PSYCHIATRY AND CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY*, v. 31, n. 1, p. 9-18, 2021
104. Fite, Paula J., et al. "Tobacco and cannabis use in college students are predicted by sex-dimorphic interactions between MAOA genotype and child abuse." *CNS Neuroscience & Therapeutics* 25.1 (2019): 101-111.
105. Cervera-Juanes, Rita, et al. "MAOA expression predicts vulnerability for alcohol use." *Molecular psychiatry* 21.4 (2016): 472-479.
106. Ron C. Hogg, PhD, Contribution of Monoamine Oxidase Inhibition to Tobacco Dependence: A Review of the Evidence, *Nicotine & Tobacco Research* , Volume 18, Issue 5, May 2016, Pages 509–523, <https://doi.org/10.1093 /ntr/ntv245>
107. van der Toorn, Marco, et al. "Comparison of monoamine oxidase inhibition by cigarettes and modified risk tobacco products." *Toxicology Reports* 6 (2019): 1206-1215.
108. Philibert, Robert A., et al. "MAOA methylation is associated with nicotine and alcohol dependence in women." *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 147.5 (2008): 565-570.

8. ANEXOS

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Abordagem das Condições Crônicas Não Transmissíveis na Atenção Primária à Saúde

O (a) Senhor (a) está sendo convidada a participar do projeto: Abordagem das Condições crônicas não transmissíveis na atenção primária à saúde. O nosso objetivo é Investigar o processo saúde-doença de indivíduos que vivem com hipertensão arterial e diabetes mellitus em Regional Administrativa do Distrito Federal.

O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo (a)

A sua participação será através de uma avaliação realizada na Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (FCE-UnB) para: medida de sua composição corporal pelo DXA, uma balança, e coleta de 15ml de sangue do seu braço para realização de exames que permitem conhecer um pouco melhor como “funciona” estas doenças, do ponto de vista genético. Serão utilizados equipamentos novos, estéreis e descartáveis. Poderá haver pequeno incômodo de dor no momento da introdução da agulha para a retirada do sangue e, eventualmente, a formação de um pequeno hematoma (mancha roxa) no local.

Além disso você participará de uma entrevista e responderá perguntas de um questionário com um tempo estimado de 1 hora. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Depois será agendada uma visita em sua casa para que um pesquisador vá até sua casa e faça uma entrevista e observe sua casa. Esta visita poderá durar até 1 hora. Informamos que a Senhor (a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor (a).

A sua participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido. Os resultados estarão sempre disponíveis a você. Caso seja de seu desejo, os resultados serão discutidos com você pela equipe deste trabalho. Sua participação poderá ainda ajudar no maior conhecimento sobre Condições

Crônicas Não Transmissíveis, principalmente em relação às causas genéticas da doença.

Sua participação é voluntária e não alterará o seguimento e tratamento da doença que você já está fazendo. Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis. Caso você decida não participar, isto não afetará o seguimento e tratamento normal nem o seu relacionamento com seu médico. Conforme previsto pelas leis brasileiras você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

O seu sangue, coletado no presente estudo, ficará guardado Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade da Ceilândia da Universidade de Brasília, no banco de amostras "Condições Crônicas Não Transmissíveis", sob a responsabilidade dos pesquisadores. Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Os resultados da pesquisa serão divulgados em eventos científicos e na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dar(a). Marina Morato Stival, na instituição Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília telefone: 8178-3397 ou 3107-8418, no horário: 08:00 às 18:00.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.

Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura:

Pesquisador

Brasília, ____ de ____ de ____

ANEXO B – Termo de Guarda de Material Biológico

Termo de guarda de material biológico de todos os participantes da pesquisa.

Termo de Guarda de Material Biológico

Este documento é chamado é chamado Termo de Guarda de Material Biológico. Ele contém explicações sobre a guarda de seu material biológico (sangue). Você poderá autorizar ou não a guarda de seu material biológico. A decisão é sua.

O seu sangue, coletado no presente estudo, ficará guardado no Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia, no banco de amostras “Gpesen”, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva e será utilizado somente para verificar os polimorfismos genéticos do presente estudo.

As amostras de sangue serão identificadas com um número e não com seu nome. Somente os pesquisadores saberão a quem pertence cada número, mantendo-se assim o sigilo e respeito à confidencialidade dos seus dados.

Se for de seu interesse, você terá acesso aos resultados dos seus exames.

O sangue será utilizado somente em pesquisas que tenham como objetivos verificar a frequência de determinadas sequências no DNA (material genético que informa como nosso corpo é formado) em indivíduos saudáveis.

Os trabalhos resultantes destas pesquisas mostrarão apenas os resultados e nunca seu nome ou qualquer outra informação que ponha em risco sua privacidade.

Todas as informações estarão sempre à sua disposição, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores.

A qualquer momento você terá acesso a seus dados genéticos, assim como terá o direito de retirar seu material biológico do banco onde se encontra armazenado.

Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação do CEP da instituição e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Eu, _____ RG _____
_____, após receber uma explicação completa dos
procedimentos envolvidos na guarda de material biológico, venho através
deste termo consentir a guarda de meu material biológico (sangue)
decorrente da presente pesquisa.

Assinatura do participante

Brasília, _____ de _____ de _____

ANEXO C – Comitê de Ética em Pesquisa

 Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal	COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - FEPECS/SES-DF	
--	---	---

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Abordagem das Condições Crônicas Não Transmissíveis na Atenção Primária à Saúde

Pesquisador: Marina Morato Stival

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 50367215.5.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.355.211

Apresentação do Projeto:

Conforme o Parecer 1.314.141

Objetivo da Pesquisa:

Conforme o Parecer 1.314.141

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme o Parecer 1.314.141

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme o Parecer 1.314.141

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme o Parecer 1.314.141

Recomendações:

Recomenda-se em Pesquisas futuras, pautar-se nas recomendações do Conselho Nacional de Saúde, em Resolução de número 466 de 12/12/2012. O instrumento de coleta de dados foi anexado ao Projeto, na forma do recomendado pelo CEP/FEPECS. O colegiado havia solicitado justificativas quanto ao projeto de pesquisa não necessitar a análise da CONEP. A pesquisadora

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

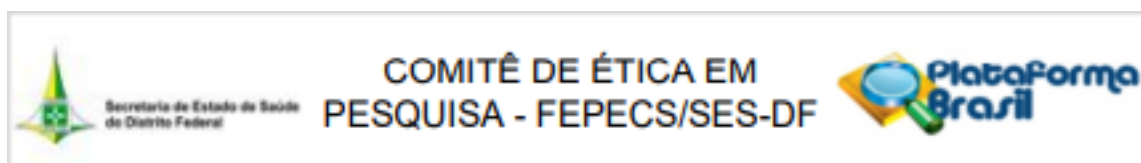
UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.355.211

apresentou longa e satisfatória justificativas, em anexo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos sujeitos da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, e somente poderá se iniciar após a aprovação do CEP. O pesquisador deverá encaminhar relatório final, após a pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_598464.pdf	22/11/2015 17:42:01		Aceito
Outros	Instrumentos.pdf	22/11/2015 17:41:05	Marina Morato Stival	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_CEP.pdf	22/11/2015 17:39:21	Marina Morato Stival	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/10/2015 10:02:42	Marina Morato Stival	Aceito
Outros	termosconcordancia.pdf	07/10/2015 20:48:35	Marina Morato Stival	Aceito
Outros	CurriculoMarinaMoratostival.pdf	07/10/2015 20:47:29	Marina Morato Stival	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOAbordagemDCNT.pdf	07/10/2015 20:41:25	Marina Morato Stival	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	07/10/2015 20:39:19	Marina Morato Stival	Aceito

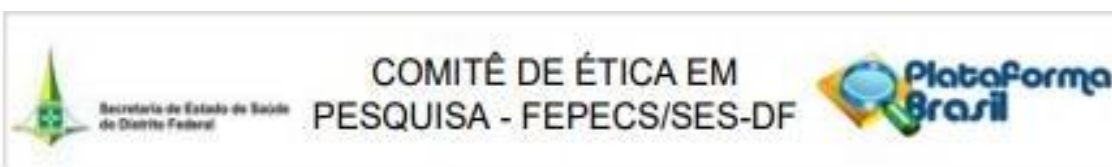
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.355.211

BRASILIA, 08 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Hello Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

ANEXO D – Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen)



Ministério do Meio Ambiente CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº AB9E335

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **AB9E335**
 Usuário: **Izabel Cristina Rodrigues da Silva**
 CPF/CNPJ: **779.978.081-91**
 Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**
 Finalidade do Acesso: **Pesquisa**

Espécie

Homo sapiens

Título da Atividade: **ABORDAGEM DE CONDIÇÕES CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A SAÚDE**

Equipe

Izabel Cristina Rodrigues da Silva	Universidade de Brasília
Marina Morato Stival	Universidade de Brasília
Silvana Schwerz Funghetto	Universidade de Brasília

Data do Cadastro: **30/04/2018 05:45:53**
 Situação do Cadastro: **Concluído**



Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **5:46 de 30/04/2018**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
 ASSOCIADO - **SISGEN**

ANEXO E – Ficha de Identificação**IDENTIFICAÇÃO**

Dados Pessoais

Nome:

Sexo: F() M()

Telefone:

Data de Nascimento: / / Idade: anos Estado Civil:

Endereço:

Nacionalidade: Naturalidade:

Cor:() Branca () Parda () Negra () Outros

Nível de escolaridade: Ocupação:

Possui familiares: () Sim () Não Filhos:

Renda mensal: Renda familiar:

Reside em casa: () própria () alugada () cedida

Número de moradores na casa:

Religião:

Diagnóstico: () HAS Tempo de diagnóstico:

Diagnóstico: () DM Tempo de diagnóstico

Tipo de DM: () Insulino-dependente() Não Insulino-Dependente

Outras
doenças:

Paciente do grupo controle: () Sim () Não

Hábitos

Tabagismo () Não () Sim. Há quantos anos?

Etilista () Não () Sim. Há quantos anos?

Realiza exercícios físicos? () Não () Sim. Com que frequência?

Tipo de exercício:

Sono: () Normal () Insônia () Sonolência () Dificuldade para adormecer

Volume de líquido ingerido diariamente:

Água: mL Refrigerantes: mL Sucos: mL Outros:
mL

Usa adoçantes? () Não () Sim Com que frequência? Lazer:

Alimentação

Nº de refeições por dia:

Tem restrição alimentar? () S () N Se sim, a qual alimento?

Faz dieta alimentar: () Sim () Não

Sexualidade

() Ativa () Inativa () Uso de preservativo () mais de um
parceiro

Antecedentes familiares

() Diabetes () Hipertensão arterial () Cardiopatias () Neoplasias

Outros:

Antecedentes ginecológicos

Menarca:

Menopausa:

Anexo F – Artigo submetido ao periódico HINDAWI - Journal of Aging Research

Research articles

Journal of Aging Research

MAOA uVNTR polymorphism is associated with the development of alcoholism and smoking but not depression in older adults

Gabriel Moura Alves Seixas,¹ Renata de Souza Freitas,^{2,3} Caroline Ferreira Fratelli,¹

Calliandra Maria de Souza Silva,⁴ Luciano Ramos de Lima,⁴ Marina Morato Stival,⁴ Silvana Schwerz Funghetto,⁴ and Izabel Cristina Rodrigues da Silva⁴

1Graduate Program in Health Sciences and Technologies, Faculty of Ceilândia, University of Brasília, Federal District, Brasília, Brazil

2 University Center of the Federal District – UDF.

³Graduate Program in Genomic Sciences and Biotechnology, Catholic University of Brasília, Brazil.

4Faculty of Ceilândia, University of Brasília, Federal District, Brasília, Brazil

Correspondence should be addressed to Izabel Cristina Rodrigues da Silva; belbiomedica@gmail.com

Background: Monoamine oxidase (MAO) is involved in several biological processes associated with well-being and mental health, and alterations in its function might directly impact various mental disorders. Some mental disorders concomitantly occur in individuals with Chronic Non-communicable Diseases (NCDs). **Objective:** Analyze the functional MAOA uVNTR polymorphism genotype frequency in an older adult population with NCDs and associate this frequency with social characteristics that impact this population's daily life. **Methodology:** Older adults diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both (NCDs) were selected, and their MAOA gene was genotyped for uVNTR polymorphism. A questionnaire was applied to determine social, clinical, and behavioral characteristics as well as the revised Beck Depression Inventory (BDI) interpretations. **Results:** The allelic variants were detected among the participants: 2R, 3R, 4R, and the 3R/4R heterozygous genotype. Only genotypes with the 3R allele had patients who marked yes for smoking and alcoholism, and only with the 3R genotype, this was significant. Although not statistically significant, only 3R and 3R/4R genotypes presented cases of severe depression per the revised BDI interpretations. **Conclusion:** The MAOA uVNTR polymorphism's low activity 3R allele presence in an older adult population diagnosed with NCDs may represent a risk for developing substance use (alcohol and smoking) dependence.

Keywords: MAOA uVNTR polymorphism, diabetes, arterial hypertension, substance use disorder, non-communicable disease.

Introduction

The rate of population aging is increasing [1], transforming the profiles of existing diseases' incidence and prevalence. Older adults, for example, are more likely to develop Non-communicable Chronic Diseases (NCDs) at the expense of infectious diseases. Although NCDs do not have contagious elements [2], they are the leading causes of worldwide death [3]. NCDs include cancer, diabetes, cardiovascular diseases, respiratory diseases [4];[5] Some NCDs occur concomitantly with depressive and anxiety disorders, and with the increase in mental disorders cases, taking care of mental health and well-being has become a target for NCD management and reduction of these comorbidities [4].

People with mental disorders, especially depression, contribute significantly to the global burden of disease [6]; [7] and are a significant cause of reduced life expectancy [8]. These compounding problems alert the public health system to the need for prevention and treatment protocols, especially as geriatric depression has a more chronic and persistent characteristic than younger patients, becoming disabling, and compromising functional aging [9].

With the COVID-19 pandemic and the upsurge in mental disorders, such as anxiety and depression, some aspects of senescence and mental health met with questions about how to mitigate the mental vulnerabilities of the older adults to promote functional aging, in which physical and mental well-being is preserved [10]; [11]; [12]; [4]).

In the literature, specific genes and enzymes linked to the central nervous system have been proven to affect the etiological process of mental disorders [13]. Monoamine oxidase (MAO), found in the outer membrane of the mitochondria, can metabolize neurotransmitters, including serotonin, norepinephrine, adrenaline, and dopamine, being, therefore, paramount in the modulatory processes of the central and peripheral nervous system [14]. MAO protein presents in two isoenzymes, MAO-A and MAO-B, that differ in the specificity of the neurotransmitters they metabolize [15].

Literature seeks to understand MAO's etiological role and impact on mental disorders, including how the MAOA gene's genetic and epigenetic process influences the individual [16]. Several studies indicate as MAO-A is one of the most relevant targets in neurological disorders [17]. For instance, an MAOA mutation causes Brunner's syndrome by altering its protein's functionality [18]. These associations make MAO-A study a therapeutic focus for various mental disorders [19];[20];[21]. Genes' relationship with mental disorders has been increasingly studied to clarify how genetics and environment impact individuals and how it influences disorders' appearance and prognosis [22];[23];[20].

MAO-A enzyme is encoded in the MAOA gene located on the short arm of the X chromosome between the Xp11.23 and Xp11.4 bands [24]. Studies point to a functional polymorphism uVNTR (variable number of tandem repeats) upstream of the gene transcription initiation site, which directly interferes with the enzyme activity or expression levels [24]; [25]. This polymorphism contains up to six copies with 30bp repeats, in which alleles with 2R (2 repeats), 3R (3 repeats), 5R (5 repeats), or 6R (6 repeats) present low activity, that is, low transcription efficiency, whereas the 3.5R (3.5 repeats) and 4R (4 repeats) alleles present high transcriptional activity [26].

Based on existing research, this study aims to verify the *MAOA* uVNTR polymorphism frequency in an older adult population with NCDs in the Federal District, Brazil, associate this frequency with social characteristics that impact this population's daily life, and investigate the polymorphism distribution according to the Beck Depression Inventory (BDI) parameters [27] [28].

Materials and Methods

Research Participants

The research participants were older adult volunteers who were users of the DF's Basic Health Unit (BHU) in the Federal District (DF), Brazil, diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both. The study population's inclusion criteria were being 60 years or older (considered older adults in Brazil's legislation), being monitored at the BHU, and being able to understand, verbalize and answer the proposed questions. The initial sample was N=40, with 19 male and 21 female participants.

The Federal District's Health Department Research Ethics Committee approved the present study (protocol 1.355.211/2017). All procedures were performed with the participants' understanding and written consent, following the National Research Council principles under the Brazilian legislation's Resolution No. 46 (2012) and the Helsinki Declaration. After obtaining their written consent form, the participants' biological material was collected for genetic analysis as well as their information.

Sample Collections

Approximately 15 mL of venous blood was collected after each patient had fasted for 12 hours. The second stage consisted of the application of a structured questionnaire to assess the patients' demographic profile, composed of closed questions regarding gender, age, education, lifestyle (smoking) and clinical conditions (hypertension or diabetes mellitus diagnosis. This stage sought to characterize the population involved, and the researchers also helped clarify any doubts in this stage.

Beck Depression Inventory (BDI)

The Beck Depression Inventory - a multiple-choice self-report with 21 questions - was used to measure depression symptoms, with each item rated on a scale from 0 to 3. The total score was calculated by adding the 21 items' scores and ranged from 0 and 63 points, with higher scores indicating greater severity of symptoms (Beck et al. 1996[27]). The revised BDI interpretation is as follows: minimum range = 0–9, mild depression = 10–16, moderate depression = 17–29, and severe depression = 30–63. [28] [29].

DNA extraction

Genomic DNA was extracted from approximately 5.0mL of peripheral blood from each patient using the Invitrogen company's PureLink® Genomic DNA MiniKit (catalog #k1820-02, lot #19339891), according to the manufacturer's protocol. An electrophoretic run on a 2% agarose gel stained with ethidium bromide determined DNA integrity. Subsequently, the DNA was stored at -70°C until further use.

Genotyping

The Polymerase Chain Reaction (PCR) technique was used for genotyping the MAOA uVNTR polymorphism. Each reaction contained: 4.0 µL of genomic DNA at a final concentration of 2.5 ng/µL; 1.9µL of 10x buffer (10 mM Tris and 50 mM KCl); 0.38 µL of 50 mM MgCl₂ (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brazil), 1.5 µL of deoxyribonucleotide triphosphate (dNTPs; 2.5 mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brazil); 0.2 µL of Taq-Polymerase (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brazil); 0.6 µL of each of the two primers (MAOA-F: 5'-ACAGCCTCGCCGTGGAGAAG-3' and MAOA-R: 5'GAACGGACGCTCCATTTCGGA-3' - 10 µM, IDT technologies); completing with Milli-Q water to a final volume of 25 µL.

PCR reaction was performed in a Techne Model TC-512 thermocycler following these sequential thermocycling conditions: initial denaturation at 95°C for 5 minutes, 35 denaturation cycles at 94°C for 30 seconds, annealing at 55°C for 30 seconds, and extension at 72°C for 30 seconds. The PCR products were subjected to electrophoresis on a 3.0% agarose gel (Amresco, Ohio, USA) with a 0.5× TBE running buffer. The gels were stained with ethidium bromide and visualized using an ImageMaster VDS gel documentation system (Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden). The MAOA uVNTR promoter polymorphism was interpreted based on Sabol et al. (1998)'s results, in which the PCR product sizes for 2R, 3R, 4R, and 5R were 320 bp, 350 bp, 380 bp, and 410 bp, respectively.

Statistical analysis

The genotype frequency of MAOA uVNTR polymorphism was analyzed for the homozygote genotypes 2R, 3R, and 4R, and heterozygote genotype 3R/4R. These genotypes were analyzed and distributed according to the patients' social, clinical, and behavioral characteristics and the revised BDI interpretations.

Pearson's chi-square test determined whether intergroup differences between the 2R, 3R, 4R and 3R/4R variants' genotype frequency were significant (p-value < 0.05). SPSS software (version 27.0) was used for the statistical analysis.

Results and Discussion

Certain genetic factors might corroborate with specific pathologies and etiological points, such as substances use and mental disorders [30]; [31]. For instance, the monoaminergic neurotransmission system directly influences the responses that alcohol use promotes in the body [32] by producing rewarding/reinforcers effects that increase extracellular dopamine [33]. So, alterations in these systems, genetic or epigenetic, combined with environmental factors might raise the high risk of presenting these disorders [34].

The present study detected in older adults diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both (Non-communicable Chronic Diseases - NCDs) the following *MAOA* uVNTR polymorphism allelic variants: 2R, 3R, 4R, and the 3R/4R heterozygous genotype (Table 1), with only 4R allele being a present high transcriptional activity. The 3.5R, 5R, and 6R alleles were not found among the participants. The 3R allele was most prevalent, followed by 4R in the sample population (Table 1). None of the detected genotypes was significantly associated with diabetes mellitus or systemic arterial hypertension (non-communicable chronic diseases - NCDs) diagnoses nor with the patients' biological sex or sleep pattern (Table 2).

Table 1. The *MAOA* uVNTR polymorphism's genotypic frequency in older adults diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both from the Federal District, Brazil.

		Frequency	Percentage
Variants	2R (low activity)	03	7.50%
	3R (low activity)	14	35.0%
	4R (high activity)	11	27.50%
	3R/4R (low activity/ high activity)	12	30.00%
	Total	40	100.0%

Table 2. The *MAOA* uVNTR polymorphism's genotypes frequency distributed according to clinical and behavioral characteristics in older adults diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both from the Federal District, Brazil.

<i>MAOA</i> uVNTR polymorphism genotype			
2R	3R	4R	3R/4R

		(low activity)		(low activity)		(high activity)		(low activity/ high activity)		P
		N	% of N in the line	N	% of N in the line	N	% of N in the line	N	% of N in the line	
biological sex	Female	3	14.3%	6	28.6%	4	19.0%	8	38.1%	0.148
	Male	0	0.0%	8	42.1%	7	36.8%	4	21.1%	
SAH	Yes	2	5.4%	14	37.8%	9	24.3%	12	32.4%	0.078
	No	1	33.3%	0	0.0%	2	66.7%	0	0.0%	
DM	Yes	3	8.1%	13	35.1%	10	27.0%	11	29.7%	0.960
	No	0	0.0%	1	33.3%	1	33.3%	1	33.3%	
Sleep	normal	2	8.3%	8	33.3%	8	33.3%	6	25.0%	0.718
	difficulty to sleep	1	6.3%	6	37.5%	3	18.8%	6	37.5%	

SAH= Systemic Arterial Hypertension; DM = Diabetes Mellitus

Interestingly, only genotypes with the 3R allele had patients who marked yes for smoking and alcoholism, and only with the 3R genotype, this was significant (Table 3), implying that those with the 3R allele might be at risk factor for substance use disorder. In the literature, individuals who present these low activity alleles have been related, in contrast, to both emotional stability [35] and antisocial behavior that promotes delinquency [36].

In studies with the Turkish male population, the *MAOA* uVNTR polymorphism's low activity variants (3R) were related to impulsive behavior in people with alcohol use disorder [37]. Likewise, *MAOA* uVNTR low activity variants (2R, 3R) were associated with tobacco use in male patients who also had episodes of physical abuse [38]. Similar to human studies, Cervera-Juanes et al.[39] animal study evidenced that lower *MAOA* activity level influence vulnerability and alcohol dependence.

Studies have associated tobacco use with a significant reduction of the MAO enzyme's capacity and activity [40] and inhibition of its functionality [41]. Likewise, exacerbated consumption of substances, such as tobacco and alcohol, has been associated with the *MAOA* gene methylation in women [42].

Table 3. The *MAOA* uVNTR polymorphism's genotypes frequency distributed according to the social characteristics (Alcoholism and Smoking) in older adults diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both from the Federal District, Brazil.

Variants	Smoking	Alcoholism
----------	---------	------------

	Yes	No	P	OR (IC-95%)	Yes	No	P	OR (IC-95%)
2R (low activity)	0	3	0.606	NA	0	3	0.723	NA
3R (low activity)	5	9	0.014*	13.89 (1.42 – 135.55)	4	10	0.011*	INFINITE
4R (high activity)	0	11	0.123	NA	0	11	0.259	NA
3R/4R (low activity/ high activity)	1	11	0.405	0.41 (0.04 – 4.02)	0	12	0.22	NA

Table 4. The MAOA uVNTR polymorphism's genotypes frequency distributed according to the revised Beck Depression Inventory (BDI) interpretations in older adults diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both from the Federal District, Brazil.

		MAOA uVNTR polymorphism genotype				P
		2R (low activity)	3R (low activity)	4R (high activity)	3R/4R (low activity/ high activity)	
		% of N in the column	% of N in the column	% of N in the column	% of N in the column	
Revised BDI interpretations	Minimum range	66.7%	42.9%	36.4%	50.0%	0.790
	Mild	33.3%	28.6%	36.4%	16.7%	0.753
	Moderate	0.0%	21.4%	27.3%	25.0%	0.785
	Severe	0.0%	7.1%	0.0%	8.3%	0.764

Although not statistically significant, only MAOA uVNTR polymorphism's 3R and 3R/4R genotypes presented cases of severe depression according to the revised Beck Depression Inventory (BDI) interpretations (Table 4). These results are similar to [43] study, in which patients with the 3R allele and 3R/4R genotype tended to show severe depression symptoms, directly linking this polymorphism to Major Depressive Disorder (MDD).

Our study limitation was the reduced number of patients. Therefore, we recommend that future studies increase the number of patients, investigate the MAO protein's serological

amount to verify its expression, and analyze the epigenetics of this gene. These additions might help answer questions relevant to the etiology of mental and substance use disorders.

Conclusions

Similar to other scientific findings, our study corroborates that Brazilian older adults diagnosed with diabetes mellitus, arterial hypertension, or both (Non-communicable Chronic Diseases - NCDs) who had the *MAOA* uVNTR polymorphism's low activity allele (3R) presented a higher risk for the development of dependence on alcohol and smoking. Hence, the presence of this functional polymorphism impacts the lives of these older adults.

Data Availability

The datasets used and analyzed during the study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Conflicts of Interest

The authors declare that there are no conflicts of interest regarding the research.

Funding Statement

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Finance Code 001

Reference

1. CHANG, Angela Y. et al. Measuring population ageing: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*, v. 4, n. 3, p. e159-e167, 2019.
2. BOUSQUET, Jean et al. Developmental determinants in non-communicable chronic diseases and ageing. *Thorax*, v. 70, n. 6, p. 595-597, 2015.
3. ALLEN, Luke; COBIAC, Linda; TOWNSEND, Nick. Quantifying the global distribution of premature mortality from non-communicable diseases. *Journal of Public Health*, v. 39, n. 4, p. 698-703, 2017.
4. WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. World Health Organization, 2013.
5. Pilleron S, Sarfati D, Janssen-Heijnen M, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Soerjomataram I. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. *Int*

- J Cancer. 2019 Jan 1;144(1):49-58. doi: 10.1002/ijc.31664. Epub 2018 Oct 30. PMID: 29978474.
6. Benziger CP, Roth GA, Moran AE. The Global Burden of Disease Study and the Preventable Burden of NCD. *Glob Heart*. 2016 Dec;11(4):393-397. doi: 10.1016/j.gheart.2016.10.024. PMID: 27938824.
 7. Whooley MA, Wong JM. Depression and cardiovascular disorders. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:327-54. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050212-185526. PMID: 23537487.
 8. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2015 Apr;72(4):334-41. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.2502. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2015 Jul;72(7):736. Erratum in: *JAMA Psychiatry*. 2015 Dec;72(12):1259. PMID: 25671328; PMCID: PMC4461039.
 9. MASSE-SIBILLE, Caroline et al. Predictors of response and remission to antidepressants in geriatric depression: a systematic review. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, v. 31, n. 6, p. 283-302, 2018.
 10. Banerjee D. (2020). 'Age and ageism in COVID-19': Elderly mental health-care vulnerabilities and needs. *Asian journal of psychiatry*, 51, 102154. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2020.102154>
 11. GIRDHAR, Ritika; SRIVASTAVA, Vivek; SETHI, Sujata. Managing mental health issues among elderly during COVID-19 pandemic. *J. Geriatr. Care Res*, v. 7, p. 32-35, 2020.
 12. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION et al. Public health action plan to integrate mental health promotion and mental illness prevention with chronic disease prevention, 2011–2015. Atlanta: US Department of Health and Human Services, 2011
 13. Wu, Y., Dang, M., Li, H., Jin, X., & Yang, W. (2019). Identification of genes related to mental disorders by text mining. *Medicine*, 98(42).
 14. Setini, A., Pierucci, F., Senatori, O., and Nicotra, A. (2005). Molecular characterization of monoamine oxidase in zebrafish (*Danio rerio*). *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 140, 153–161. doi: 10.1016/j.cbpc.2004.10.002
 15. Kirov G, Norton N, Jones I, McCandless F, Craddock N, Owen MJ. A functional polymorphism in the promoter of monoamine oxidase A gene and bipolar affective disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 1999;2(4):293-8.
 16. Santin, Y., Resta, J., Parini, A., & Mialet-Perez, J. (2021). Monoamine oxidases in age-associated diseases: New perspectives for old enzymes. *Ageing Research Reviews*, 101256.
 17. Yeung, A., Georgieva, M. G., Atanasov, A. G., & Tzvetkov, N. T. (2019). Monoamine Oxidases (MAOs) as Privileged Molecular Targets in Neuroscience: Research Literature Analysis. *Frontiers in molecular neuroscience*, 12, 143. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00143>
 18. Brunner, H. G., Nelen, M., Breakefield, X. O., Ropers, H. H., & van Oost, B. A.. (1993). Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science*, 262(5133), 578–580. <https://doi.org/10.1126/science.8211186>
 19. Zeller, E., and Barsky, J. (1952). *in vivo* inhibition of liver and brain monoamine oxidase by 1-Isonicotinyl-2-isopropyl hydrazine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 81, 459–461. doi: 10.3181/00379727-81-19910

20. Ziegler, C., Domschke, K. Epigenetic signature of MAOA and MAOB genes in mental disorder. *J Neural Transm* 125, 1581–1588 (2018). <https://doi.org.ez54.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00702-018-1929-6>
21. CHEN, Henian et al. The MAOA gene predicts happiness in women. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, v. 40, p. 122-125, 2013.
22. Zhao, MZ, Song, XS e Ma, JS (2021). Interação gene × ambiente no transtorno depressivo maior. *Jornal mundial de casos clínicos*, 9 (31), 9368-9375. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i31.9368>
23. Wermter, AK., Laucht, M., Schimmelmann, BG *et al.* Da natureza versus criação, através da natureza e criação, até a interação gene × ambiente nos transtornos mentais. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 19, 199-210 (2010). <https://doi.org.ez54.periodicos.capes.gov.br/10.1007/s00787-009-0082-z>
24. Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet.* 1998 Sep;103(3):273-9. doi: 10.1007/s004390050816. PMID: 9799080.578–580. <https://doi.org/10.1126/science.8211186>
25. Guo, G., Ou, X.-M., Roettger, M., & Shih, J. C. (2008). The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and Young adulthood: Associations and MAOA promoter activity. *European Journal of Human Genetics*, 16(5), 626–634. <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201999>
26. Huang YY, Cate SP, Battistuzzi C, Oquendo MA, Brent D, Mann JJ. An association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase a gene promoter, impulsive traits and early abuse experiences. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29(8):1498–505.
27. Beck, Aaron T., Robert A. Steer, and Gregory K. Brown. *Beck depression inventory (BDI-II)*. Vol. 10. London, UK: Pearson, 1996.
28. Smarr, Karen L., and Autumn L. Keefer. "Measures of depression and depressive symptoms: Beck depression Inventory-II (BDI-II), center for epidemiologic studies depression scale (CES-D), geriatric depression scale (GDS), hospital anxiety and depression scale (HADS), and patient health Questionnaire-9 (PHQ-9)." *Arthritis care & research* 63.S11 (2011): S454-S466.
29. Beck, Aaron T., Robert A. Steer, and Gregory K. Brown. *Beck depression inventory*. New York:: Harcourt Brace Jovanovich, 1987.
30. HARTZ, Sarah M.; BIERUT, Laura J. Genetics of addictions. *Clinics in laboratory medicine*, v. 30, n. 4, p. 847-864, 2010.
31. LI, Ming D.; BURMEISTER, Margit. New insights into the genetics of addiction. *Nature Reviews Genetics*, v. 10, n. 4, p. 225-231, 2009.
32. Koob, George F. "Theoretical frameworks and mechanistic aspects of alcohol addiction: alcohol addiction as a reward deficit disorder." *Behavioral neurobiology of alcohol addiction* (2011): 3-30.
33. PIERCE, R. Christopher; KUMARESAN, Vidhya. The mesolimbic dopamine system: the final common pathway for the reinforcing effect of drugs of abuse?. **Neuroscience & biobehavioral reviews**, v. 30, n. 2, p. 215-238, 2006.
34. Semmler, Alexander, et al. "Alcohol abuse and cigarette smoking are associated with global DNA hypermethylation: results from the German Investigation on Neurobiology in Alcoholism (GINA)." *Alcohol* 49.2 (2015): 97-101.
35. Rodríguez-Ramos, Ángel, et al. "Emotional stability is associated with the MAOA promoter uVNTR polymorphism in women." *Brain and behavior* 9.9 (2019): e01376.

36. Cooke, Eric M., et al. "The relationship between the MAOA-uVNTR polymorphism, delinquent peer affiliation, and antisocial behavior with a consideration of sex differences." *Psychiatric Quarterly* 89.4 (2018): 841-853.
37. KAYA, Hasan et al. Predictors of Alcohol Use Disorder: MAOA Gene VNTR Polymorphism, Impulsivity, and Personality Traits. *PSYCHIATRY AND CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY*, v. 31, n. 1, p. 9-18, 2021
38. Fite, Paula J., et al. "Tobacco and cannabis use in college students are predicted by sex-dimorphic interactions between MAOA genotype and child abuse." *CNS Neuroscience & Therapeutics* 25.1 (2019): 101-111.
39. Cervera-Juanes, Rita, et al. "MAOA expression predicts vulnerability for alcohol use." *Molecular psychiatry* 21.4 (2016): 472-479.
40. Ron C. Hogg, PhD, Contribution of Monoamine Oxidase Inhibition to Tobacco Dependence: A Review of the Evidence, *Nicotine & Tobacco Research* , Volume 18, Issue 5, May 2016, Pages 509–523, <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv245>
41. van der Toorn, Marco, et al. "Comparison of monoamine oxidase inhibition by cigarettes and modified risk tobacco products." *Toxicology Reports* 6 (2019): 1206-1215.
42. Philibert, Robert A., et al. "MAOA methylation is associated with nicotine and alcohol dependence in women." *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics* 147.5 (2008): 565-570.
43. ZIEGLER, Christiane; DOMSCHKE, Katharina. Epigenetic signature of MAOA and MAOB genes in mental disorders. *Journal of neural transmission*, v. 125, n. 11, p. 1581-1588, 2018.

Anexo G – Comprovante de submissão de artigo no periódico HINDAWI



Dear Dr. Seixas,

Congratulations, the manuscript titled "MAOA uVNTR polymorphism is associated with the development of alcoholism and smoking but not depression in older adults " has been successfully submitted to Journal of Aging Research.

We will confirm this submission with all authors of the manuscript, but you will be the primary recipient of communications from the journal. As submitting author, you will be responsible for responding to editorial queries and making updates to the manuscript.

In order to view the status of the manuscript, please visit the manuscript details page.

Thank you for submitting your work to Journal of Aging Research.

MANUSCRIPT DETAILS

Kind regards,
Prasanna Pragathi Karthigayan
Journal of Aging Research

This email was sent to gseixas@gmail.com. You have received this email in regards to the account creation, submission, or peer review process of a submitted paper, published by Hindawi Limited.

Hindawi Limited, 3rd Floor, Adam House, 1 Fitzroy Square, London, W1T 5HF, United Kingdom

Hindawi respects your right to privacy. Please see our [privacy policy](#) for information on how we store, process, and safeguard your data.

[Unsubscribe](#)


Gabriel ▾

← BACK DASHBOARD / ARTICLE DETAILS
Updated on 2022-06-04 Version 1 ▾

MAOA uVNTR polymorphism is associated with the development of alcoholism and smoking but not depression in older adults

Gabriel Seixas ¹, Renata Freitas², Caroline Fratelli¹, Calliandra Silva¹, Luciano Ramos¹, Mariana Stival¹, Silvana Funghetto¹, Izabel da Silva ¹ [+ Show Affiliations](#)

Article Type
Research Article

Journal
Journal of Aging Research

AE INVITED

ID 8538027

Academic Editor Unassigned
Submitted on 2022-06-04 (2 days ago)

>
Abstract

>
Author Declaration

>
Files 2

Anexo H - Norma de publicação do periódico HINDAWI

21/06/2022 11:20

Jar - For authors | Hindawi






Journal of Aging Research

+ Journal Menu

 Page Sections

For authors

Publish with Hindawi

Join our community of authors and benefit from:

- An easy-to-use manuscript submission system, without manuscript formatting requirements.
- Free of charge, full language editing report at point of submission, to help you assess and improve your manuscript prior to peer review.
- Dedicated editors who are active in their specific communities.
- High editorial standards, ensuring all published manuscripts undergo an in-depth peer review process.
- Quick, efficient publication with full transparency on all publishing metrics and turnaround times.
- Greater impact, reach, and visibility of your research through open access.
- Retention of all ownership and copyright of your published research.
- Discount on a wide range of [author services](#) from leading providers, to help make your manuscript the best it can be.

Language editing and author services

We have partnered with a number of leading author services providers to offer our authors an exclusive 10% discount on a wide range of manuscript preparation and post-publication services. This discount applies to various language editing, translation, and research communication services. [Learn more about author services.](#)

You can make use of a free artificial intelligence (AI)-based language editing tool, [Writefull](#), at the point of submission. Writefull will scan your manuscript and make suggestions to help improve the quality of your writing. The tool applies machine learning, trained on millions of published scientific articles, and suggests improvements to grammar, spelling, and academic language.

Submission

<https://www.hindawi.com/journals/jar/guidelines/>

1/10

Article of the Year Award: Outstanding research contributions of 2021, as selected by our Chief Editors. [Read the winning articles.](#)

Journal of Aging Research

+ Journal Menu

• Page Sections

Manuscripts must be submitted on the understanding that they have not been published elsewhere and are only being considered by this journal. The submitting author is responsible for ensuring that the article's publication has been approved by all the other coauthors. It is also the submitting author's responsibility to ensure that the article has all necessary institutional approvals. Only an acknowledgment from the editorial office officially establishes the date of receipt. Further correspondence and proofs will be sent to the author(s) before publication, unless otherwise indicated. It is a condition of submission that the authors permit editing of the manuscript for readability. All inquiries concerning the publication of accepted manuscripts should be addressed to help@hindawi.com. All submissions are bound by Hindawi's terms of service.

Peer review

All submitted articles are subject to assessment and peer review to ensure editorial appropriateness and technical correctness.

Research published in the journal must be:

- Scientifically valid – adhering to accepted community standards of research.
- Technically accurate in its methods and results.
- Representative of a specific advance, or replication, or null/negative result, which is worthy of publication.
- As reproducible as possible – sharing underlying data, code, and supporting materials wherever able.
- Ethically sound and transparent — adhering to best practice with respect to animal and human studies, consent to publish, and clear declaration of potential conflicts of interests, both real and perceived.

In the spirit of sharing findings through our open science mission, emphasis is not placed on novelty, interest, or perceived impact. Replication studies, particularly of research published in this journal, are encouraged.

In order for an article to be accepted for publication, the assigned editor will first consider if the manuscript meets the minimum editorial standards and fits within the scope of the journal. If an article is considered suitable for the journal, the editor will ideally solicit at least two external peer reviewers (who will remain anonymous to the authors unless they choose to

Article of the Year Award: Outstanding research contributions of 2021, as selected by our Chief Editors. [Read the winning articles.](#)

Journal of Aging Research

+ Journal Menu

⋮ Page Sections

In order to ensure sufficient diversity within the authorship of the journal, authors will be limited to having three manuscripts under review at any point in time. If an author already has three manuscripts under review in the journal, they will need to wait until the review process of at least one of these manuscripts is complete before submitting another manuscript for consideration. This policy does not apply to editorials or other non-peer-reviewed manuscript types.

Article processing charges

The journal is open access. Article processing charges (APCs) allow the publisher to make articles immediately available online to anyone to read and reuse upon publication.

Preprints

Hindawi supports the deposition of manuscripts in preprint servers, and does not consider this to compromise the novelty of the results. Articles based on content previously made public only on a preprint server, institutional repository, or in a thesis will be considered. The preprint should be cited.

Preregistration of studies

Authors are encouraged to indicate whether the conducted research was preregistered in an independent, institutional registry (e.g., <http://clinicaltrials.gov/>, <https://www.socialscienceregistry.org/>, <http://osf.io/>, <https://egap.org/registry/>, <http://ridie.3ieimpact.org/>). Preregistration of studies involves registering the study design, variables, and treatment conditions prior to conducting the research.

Preregistration of analysis plans

Authors are encouraged to indicate whether or not the conducted research was preregistered with an analysis plan in an independent, institutional registry (e.g., <http://clinicaltrials.gov/>, <https://www.socialscienceregistry.org/>, <http://osf.io/>, <https://egap.org/registry/>, <http://ridie.3ieimpact.org/>). Preregistration of studies involves registering the study design, variables, and treatment conditions. Including an analysis plan involves specification of sequence of analyses or the statistical model that will be reported.

Article of the Year Award: Outstanding research contributions of 2021, as selected by our Chief Editors. [Read the winning articles.](#)

Journal of Aging Research

+ Journal Menu

• Page Sections

The journal will consider the following article types:

Research articles

Research articles should present the results of an original research study. These manuscripts should describe how the research project was conducted and provide a thorough analysis of the results of the project. Systematic reviews may be submitted as research articles.

Reviews

A review article provides an overview of the published literature in a particular subject area.

Formatting

An optional research article manuscript template can be downloaded [here](#). We recommend that all manuscripts include line numbers and follow the structure below:

Title and authorship information

The following information should be included:

- Manuscript title
- Full author names
- Full institutional mailing addresses
- Email addresses

Affiliations. Hindawi Limited remains neutral with regard to jurisdictional claims in institutional affiliations. Responsibility for affiliations ultimately rests with the author, although Hindawi may request changes be made to countries listed in affiliations to ensure consistency across published output (for indexing and discovery reasons).

Abstract

The manuscript should contain an abstract. The abstract should be self-contained, citation-free, and should not exceed 300 words.

Introduction

Article of the Year Award: Outstanding research contributions of 2021, as selected by our Chief Editors. [Read the winning articles.](#)

Journal of Aging Research

+ Journal Menu

Page Sections

supplementary information or a previous publication that gives more details may be cited. If the method from a previous article is used then this article must be cited and discussed. If wording is reused from a published article then this must be noted, e.g. This study uses the method of Smith et al. and the methods description partly reproduces their wording [1].

If a method or tool is introduced in the study, including software, questionnaires, and scales, the license this is available under and any requirement for permission for use should be stated. If an existing method or tool is used in the research, the authors are responsible for checking the license and obtaining any necessary permission. If permission was required, a statement confirming permission was granted should be included in the materials and methods section.

Publishing protocols. We encourage authors describing any methodology, in particular laboratory-based experiments in the life sciences but also computational and bioinformatics protocols, to upload details of their methods to [protocols.io](#). This is an open access website that allows researchers to record their methods in a structured way, obtain a DOI to allow easy citation of the protocol, collaborate with selected colleagues, share their protocol privately for journal peer review, and choose to make it publicly available. Once published, the protocol can be updated and cited in other articles.

You can make your protocol public before publication of your article if you choose, which will not harm the peer review process of your article and may allow you to get comments about your methods to adapt or improve them before you submit your article (see also the [protocols.io FAQ page](#)).

Results and discussion

This section may be divided into subsections or may be combined.

Main text (review only)

This section may be divided into subsections or may be combined.

Conclusions

This should clearly explain the main conclusions of the article, highlighting its importance and relevance.

Article of the Year Award: Outstanding research contributions of 2021, as selected by our Chief Editors. [Read the winning articles.](#)

Journal of Aging Research

+ Journal Menu

• Page Sections

Conflicts of interest (COIs, also known as 'competing interests') occur when issues outside research could be reasonably perceived to affect the neutrality or objectivity of the work or its assessment. For more information, see our [publication ethics policy](#). Authors must declare all potential interests – whether or not they actually had an influence – in the conflicts of interest section, which should explain why the interest may be a conflict. If there are none, the authors should state: "The author(s) declare(s) that there is no conflict of interest regarding the publication of this article". Submitting authors are responsible for coauthors declaring their interests. Declared conflicts of interest will be considered by the editor and reviewers, and included in the published article.

Authors must declare current or recent funding (including for article processing charges) and other payments, goods or services that might influence the work. All funding, whether a conflict or not, must be declared in the funding statement. The involvement of anyone other than the authors who: i) has an interest in the outcome of the work; ii) is affiliated to an organization with such an interest; or iii) was employed or paid by a funder, in the commissioning, conception, planning, design, conduct, or analysis of the work, the preparation or editing of the manuscript, or the decision to publish must be declared.

You may be asked to make certain changes to your manuscript as a result of your declaration. These requests are not an accusation of impropriety. The editor or reviewer is helping you to protect your work against potential criticisms.

If you are in any doubt about declaring a potential conflict, remember that if it is revealed later – especially after publication – it could cause more problems than simply declaring it at the time of submission. Undeclared conflicts of interest could lead to a corrigendum or, in the most serious cases, a retraction.

Funding statement

Authors must state how the research and publication of their article was funded, by naming financially supporting body(s) (written out in full) followed by associated grant number(s) in square brackets (if applicable), for example: "This work was supported by the Engineering and Physical Sciences Research Council [grant numbers xxxx, yyyy]; the National Science Foundation [grant number zzzz]; and a Leverhulme Trust Research Project Grant".

If the research did not receive specific funding, but was performed as part of the employment of the authors, please name this employer. If the funder was involved in the manuscript

Article of the Year Award: Outstanding research contributions of 2021, as selected by our Chief Editors. [Read the winning articles.](#)

Journal of Aging Research

+ Journal Menu

• Page Sections

Authors may submit their references in any style. If accepted, these will be reformatted in Chicago style by Hindawi. Authors are responsible for ensuring that the information in each reference is complete and accurate. All references should be numbered consecutively in the order of their first citation. Citations of references in the text should be identified using numbers in square brackets e.g., "as discussed by Smith [9]"; "as discussed elsewhere [9, 10]". All references should be cited within the text and uncited references will be removed.

Citation standards. All data, program code, and other methods should be appropriately cited. Such materials should be recognized as original intellectual contributions and afforded recognition through citation.

Date formatting

Hindawi recommends writing dates out fully to avoid confusion with different all-numeral date styles. For example, 11/10/2018 could be 10 November 2018 or 11 October 2018 depending on the reader; therefore, the date should be written out in full. For example, the date September 1, 2018 should be used rather than 01/09/2018 or 09/01/2018.

Units of measurement

Units of measurement should be presented simply and concisely using the International System of Units (SI).

Preparation of figures

Upon submission of an article, authors should include all figures and tables in the PDF file of the manuscript. Figures and tables should not be submitted in separate files. If the article is accepted, authors will be asked to provide the source files of the figures. Each figure should be supplied in a separate electronic file. All figures should be cited in the manuscript in a consecutive order. Figures should be supplied in either vector art formats (Illustrator, EPS, WMF, FreeHand, CorelDraw, PowerPoint, Excel, etc.) or bitmap formats (Photoshop, TIFF, GIF, JPEG, etc.). Bitmap images should be of 300 dpi resolution at least unless the resolution is intentionally set to a lower level for scientific reasons. If a bitmap image has labels, the image and labels should be embedded in separate layers.

Maps. Hindawi Limited remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps. For reasons of consistency, authors are requested to use accepted standard maps as the basis

Article of the Year Award: Outstanding research contributions of 2021, as selected by our Chief Editors. [Read the winning articles.](#)

Journal of Aging Research

+ Journal Menu

Page Sections

Supplementary materials

Supplementary materials are the additional parts to a manuscript, such as audio files, video clips, or datasets that might be of interest to readers. Authors can submit one file of supplementary material along with their manuscript through the manuscript submission system. If there is more than one file, they can be uploaded as a .ZIP file.

A section titled supplementary material should be included before the references list with a concise description for each supplementary material file. Supplementary materials are not modified by our production team. Authors are responsible for providing the final supplementary material files that will be published along with the article.

Proofs

Corrected proofs must be returned to the publisher within two to three days of receipt. The publisher will do everything possible to ensure prompt publication.

Copyright and permissions

Authors retain the copyright of their manuscripts, and all open access articles are distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided that the original work is properly cited.

The use of general descriptive names, trade names, trademarks, and so forth in this publication, even if not specifically identified, does not imply that these names are not protected by the relevant laws and regulations. The submitting author is responsible for securing any permissions needed for the reuse of copyrighted materials included in the manuscript.

While the advice and information in this journal are believed to be true and accurate on the date of its going to press, neither the authors, the editors, nor the publisher can accept any legal responsibility for any errors or omissions that may be made. The publisher makes no warranty, express or implied, with respect to the material contained herein.

Reporting guidelines

Article of the Year Award: Outstanding research contributions of 2021, as selected by our Chief Editors. [Read the winning articles.](#)

Journal of Aging Research

+ Journal Menu

Page Sections

- [STROBE](#) for observational studies
- [STREGA](#) for genetic association studies
- [SRQR](#) for qualitative studies
- [STARD](#) for diagnostic accuracy studies
- [ARRIVE](#) for animal experiments

Ethical guidelines

In any studies on human or animal subjects, the following ethical guidelines must be observed. For any experiments on humans, all work must be conducted in accordance with the Declaration of Helsinki (1964). Manuscripts describing experimental work that carries a risk of harm to human subjects must include a statement that the experiment was conducted with the human subjects' understanding and consent, as well as a statement that the responsible ethics committee has approved the experiments. In the case of any animal experiments, the authors must provide a full description of any anesthetic or surgical procedure used, as well as evidence that all possible steps were taken to avoid animal suffering at each stage of the experiment.

Appeals

Authors may appeal if they feel that the decision to reject was based on: i) a major misunderstanding over a technical aspect of the manuscript; or ii) a failure to understand the scientific advance shown by the manuscript. Appeals requesting a second opinion without sufficient justification will not be considered. To lodge an appeal, please contact the journal by email, quoting your manuscript number. Appeals will only be considered from the original submitting author.



Author guidelines



Editorial board



Databases and indexing

Anexo I – Classificação Qualis do Periódico HINDAWI

Periódicos			
ISSN	Título	Área de Avaliação	Classificação
2273-421X	JOURNAL OF AGING RESEARCH & CLINICAL PRACTICE	BIOTECNOLOGIA	C
2273-421X	JOURNAL OF AGING RESEARCH & CLINICAL PRACTICE	CIÊNCIAS AGRÁRIAS I	B5
2357-9641	PAN AMERICAN JOURNAL OF AGING RESEARCH	CIÊNCIAS BIOLÓGICAS II	C
2357-9641	PAN AMERICAN JOURNAL OF AGING RESEARCH	DIREITO	B4
2090-2204	JOURNAL OF AGING RESEARCH	EDUCAÇÃO FÍSICA	B2
2090-2212	JOURNAL OF AGING RESEARCH	EDUCAÇÃO FÍSICA	B2
2357-9641	PAN AMERICAN JOURNAL OF AGING RESEARCH	EDUCAÇÃO FÍSICA	B3
2258-8094	THE JOURNAL OF AGING RESEARCH & CLINICAL PRACTICE	EDUCAÇÃO FÍSICA	B5
2090-2204	JOURNAL OF AGING RESEARCH	ENFERMAGEM	B1
2258-8094	THE JOURNAL OF AGING RESEARCH & CLINICAL PRACTICE	ENFERMAGEM	B5
2273-421X	JOURNAL OF AGING RESEARCH & CLINICAL PRACTICE	FARMÁCIA	C
2258-8094	THE JOURNAL OF AGING RESEARCH & CLINICAL PRACTICE	FARMÁCIA	C
2090-2212	JOURNAL OF AGING RESEARCH	INTERDISCIPLINAR	B1